

**ҚАРАҒАНДЫ
УНИВЕРСИТЕТІНІҢ
ХАБАРШЫСЫ
ВЕСТНИК
КАРАГАНДИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА**

ISSN 0142-0843

ХИМИЯ сериясы
№ 1(77)/2015
Серия **ХИМИЯ**

Қаңтар–ақпан–наурыз
30 наурыз 2015 ж.
1996 жылдан бастап шығады
Жылына 4 рет шығады
Январь–февраль–март
30 марта 2015 г.
Издается с 1996 года
Выходит 4 раза в год

Собственник РГП **Қарагандинский государственный университет
имени академика Е.А.Букетова**

Бас редакторы — Главный редактор
Е.К.КУБЕЕВ,
академик МАН ВШ, д-р юрид. наук, профессор

Зам. главного редактора Х.Б.Омаров, д-р техн. наук
Ответственный секретарь Г.Ю.Аманбаева, д-р филол. наук

Серияның редакция алқасы — Редакционная коллегия серии

М.И.Байкенов, редактор д-р хим. наук;
З.М.Мулдахметов, акад. НАН РК, д-р хим. наук;
А.М.Газалиев, акад. НАН РК, д-р хим. наук;
С.М.Адекенов, акад. НАН РК, д-р хим. наук;
К.Х.Токмурзин, акад. НАН РК, д-р хим. наук;
А.П.Прокофьев, д-р хим. наук (Россия);
Ма Фэн-Юнь, профессор (КНР);
Р.Р.Рахимов, д-р хим. наук (США);
М.Б.Баткибекова, д-р хим. наук (Кыргызстан);
С.А.Безносюк, д-р физ.-мат. наук (Россия);
Б.Ф.Минаев, д-р хим. наук (Украина);
Н.У.Алиев, д-р хим. наук;
Р.Ш.Еркасов, д-р хим. наук;
В.П.Мальшев, д-р техн. наук;
Л.К.Салькеева, д-р хим. наук;
Е.М.Тажбаев, д-р хим. наук;
А.К.Ташенов, д-р хим. наук;
А.С.Уали, отв. секретарь канд. хим. наук

Адрес редакции: 100028, г. Караганда, ул. Университетская, 28
Тел.: (7212) 77-03-69 (внутр. 1026); факс: (7212) 77-03-84.
E-mail: vestnick_kargu@ksu.kz. Сайт: vestnik.ksu.kz

Редактор *Ж.Т.Нурмуханова*
Техн. редактор *В.В.Бутяйкин*

Издательство Карагандинского
государственного университета
им. Е.А.Букетова
100012, г. Караганда,
ул. Гоголя, 38,
тел., факс: (7212) 51-38-20
e-mail: izd_kargu@mail.ru

Басуға 28.03.2015 ж. кол койылды.
Пішімі 60×84 1/8.
Офсеттік қағазы.
Көлемі 8,62 б.т.
Таралымы 300 дана.
Бағасы келісім бойынша.
Тапсырыс № 218.

Подписано в печать 28.03.2015 г.
Формат 60×84 1/8.
Бумага офсетная.
Объем 8,62 п.л. Тираж 300 экз.
Цена договорная. Заказ № 218.

Отпечатано в типографии
издательства КарГУ
им. Е.А.Букетова

МАЗМҰНЫ

ОРГАНИКАЛЫҚ ХИМИЯ

- Мерхатұлы Н., Щепеткин И.А., Әбеуова С.Б., Омарова А.Т., Искандеров А.Н., Тоқтарова Л.Н.* Эстафиатиннің гетероатомқұрамды туындыларының синтезі және қабынуға қарсы, цитотоксикалық белсенділігі 4
- Мерхатұлы Н., Әбеуова С.Б., Омарова А.Т., Тоқтарова Л.Н., Сүлейменова Ж.Е.* Эстафиатин және оның туындыларының синтезі мен өсуді реттегіш белсенділігі..... 8
- Жалмаханбетова Р.И.* Сесквитерпенді лактондардың галоциклопропанды туындыларының құрылымы және биологиялық белсенділігі 12
- Жалмаханбетова Р.И., Жұмағалиева Ж.Ж.* Циклопропан сақинасы бар табиғи қосылыстар: синтездеу әдістері және биологиялық белсенділігі..... 18
- Баринов Д.В., Қалықова Ә.С., Сақыпова З.Б.* ФС-1 субстанциясын спектралды әдіспен идентификациялау..... 26
- Бүркеев М.Ж., Тажбаев Е.М., Жақыпбекова Э.Ж., Ковалева А.К., Көпбосынова А.А.* Полипропиленгликольмалеинатфталат пен акрил қышқылы негізіндегі сополимерлердің қасиеттерін синтездеу және зерттеу 31

ФИЗИКАЛЫҚ ХИМИЯ

- Голованова О.А., Шляпов Р.М., Әмерханова Ш.К., Уәли А.С., Зырянова И.М.* Магний иондарының катысында $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\text{-Mg}(\text{NO}_3)_2\text{-Na}_2\text{HPO}_4\text{-H}_2\text{O}$ жүйесінде минералды фазаның түзілу ерекшеліктері..... 37
- Никольский С.Н., Тур А.А., Елишбекова А.А., Құтжанова К.Ж., Масалимов А.С.* 3,6-Ди-*t*-бутил-2-гидроксифеноксилдің фенолмен молекулааралық протон алмасуын ЭПР-спектроскопия әдісімен зерттеу..... 47
- Масалимов А.С., Тур А.А., Тұқтыбаева А.Е., Никольский С.Н.* Семихинонды радикалдардың екі жақты протолиттік қабілеттілігін кванттық-химиялық зерттеу 51
- Парамонов Ф.П., Масакбаева С.Р., Ковтарева С.Ю.* Ca_1 -элемент сызығын (Zn, Ge, Se) қоздыруға қабілетті тежегіш спектрінің бөлімінің орташа толқын ұзындықтарын есептеу .. 57

ХИМИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯ ЖӘНЕ МҰНАЙ ХИМИЯСЫ

- Әмерханова Ш.К., Шляпов Р.М., Құрбаналиев Н.М.* «Аяқ-Қоджан» кен орнының мысты-

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

- Merkhately N., Shchepetkin I.A., Abeuova S.B., Omarova A.T., Iskanderov A.N., Toktarova L.N.* Synthesis and anti-inflammatory, cytotoxic activity of heteroatomic derivatives of estafiatine 4
- Merkhately N., Abeuova S.B., Omarova A.T., Toktarova L.N., Suleimenova Zh.E.* Synthesis and growth regulatory activity of guaianolide estafiatine and its derivatives 8
- Джалмаханбетова Р.И.* Строение и биологическая активность галоциклопропансодержащих сесквитерпеновых лактонов..... 12
- Джалмаханбетова Р.И., Жумағалиева Ж.Ж.* Природные соединения, содержащие циклопропановый цикл: методы синтеза и биологическая активность..... 18
- Баринов Д.В., Калыкова А.С., Сакипова З.Б.* Идентификация субстанции ФС-1 спектральными методами 26
- Бүркеев М.Ж., Тажбаев Е.М., Жакупбекова Э.Ж., Ковалева А.К., Көпбосынова А.А.* Синтез и исследование свойств сополимеров на основе полипропиленгликольмалеинатфталата с акриловой кислотой 31

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

- Голованова О.А., Шляпов Р.М., Амерханова Ш.К., Уали А.С., Зырянова И.М.* Особенности образования минеральной фазы в системе $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\text{-Mg}(\text{NO}_3)_2\text{-Na}_2\text{HPO}_4\text{-H}_2\text{O}$ в присутствии катионов магния..... 37
- Nikolskiy S.N., Tur A.A., Yelchibekova A.A., Kutzhanova K.Zh., Masalimov A.S.* Investigation of intermolecular proton exchange 3,6-di-*t*-butyl-2-hydroxyphenoxy with phenol by ESR spectroscopy method 47
- Masalimov A.S., Tur A.A., Tuktybayeva A.E., Nikolskiy S.N.* Quantum-chemical investigations of the dual protolytic activity of several semiquinone radicals 51
- Парамонов Ф.П., Масакбаева С.Р., Ковтарева С.Ю.* Расчет средних длин волн участка тормозного спектра, способного возбудить Ca_1 -линию элемента (Zn, Ge, Se)..... 57

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ И НЕФТЕХИМИЯ

- Амерханова Ш.К., Шляпов Р.М., Курбаналиев Н.М.* Разработка режима флотационного

қорғасынды кендерін флотореагенттер қоспасын қолдану арқылы флотациялық байытудың тәртібін құру	62	обогащения медно-свинцовой руды месторождения «Аяк-Коджан» с использованием смеси флотореагентов	62
АВТОРЛАР ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТТЕР	68	СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	68

UDC 547:314

N.Merkhatuly¹, I.A.Shchepetkin², S.B.Abeuova¹,
A.T.Omarova¹, A.N.Iskanderov¹, L.N.Toktarova¹

¹Ye.A.Buketov Karaganda State University;

²Montana State University, Bozeman, USA

(E-mail: merhatuly@yandex.ru)

Synthesis and anti-inflammatory, cytotoxic activity of heteroatomic derivatives of estafiatine

Amination reactions of guaianolide of estafiatine were investigated in this article. It is shown that secondary amines interact only with the conjugated exomethylene bond of the lactone cycle with the formation of Michael adducts. Discussed in this paper sesquiterpene lactone estafiatine (1) and its modified derivatives were studied in order to obtain new biologically active compounds and to determine of influence of structural features of the molecules of this series on their biological activity. It is found that the number of synthesized nitrogen-containing derivatives of estafiatine have anti-inflammatory and cytotoxic activity.

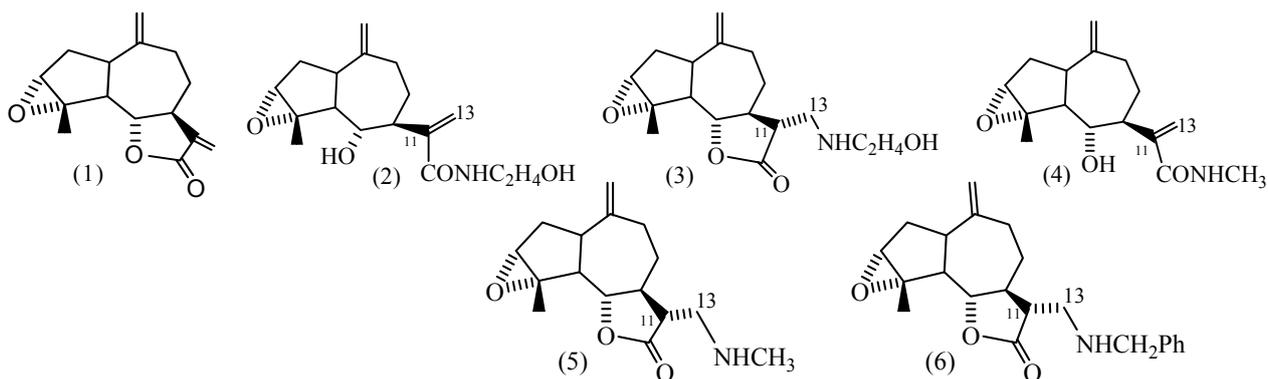
Key words: sesquiterpene lactone, guaianolide, estafiatine, amination, Michael adducts, conjugated exomethylene bond, anti-inflammatory and cytotoxic activity.

Guaianolides are a large group of evolutionary-related secondary metabolites, which are descended from a common bicyclic guaian sesquiterpene skeleton. More than thousand different guaianolides were isolated from natural sources. Most of them have expressed biological activity. These natural compounds were popular targets for total synthesis for more than three decades, and interest in them has been updated based on the latest understanding of their biological and possible pharmacological relevance [1–3].

It is known that exomethylene double bond conjugated with the carbonyl of γ -lactone cycle is one of the characteristic groups in the structure of most natural biologically active guaianolides. It is considered that the presence of this group affects the biological activity of the molecules of the compounds of this series [4, 5].

In this regard, the study of the amination reaction of guaianolide estafiatine (1), which was isolated from Noble Yarrow (*Achillea nobilis* L.) with method of water extraction induces interest for us.

Interaction of estafiatine (1) with monoethanolamine and methylamine in ethanol medium under reflux leads to the formation of hydroxy amides (2) and (4) with 65 % and 53 % yields, and amines (3) and (5) with 20 % and 30 % yields. Interaction of estafiatine (1) with benzylamine leads only to amine (6) with 96 % yield. ¹H-NMR spectrum data of obtained compounds are shown in Table 1.



The reaction of conjugated nucleophilic addition of amines by exomethylene group of γ -lactone cycle occurs stereoselectively with formation of amines which have α -oriented C-13 carbon atom.

Table 1

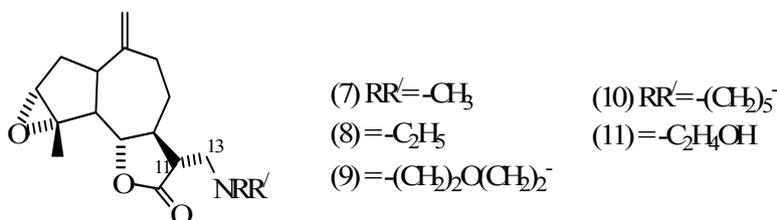
 $^1\text{H-NMR}$ -spectrum data of compounds (1)–(6)

Protons	Compounds					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Me-4	1,53 s	1,56 s	1,50 s	1,53 s	1,56 s	1,53 s
H-3	3,28 brs	3,28 brs	3,75 brs	2,84 brs	2,90 brs	2,84 brs
H-6	4,01 quint (10,5;9)	4,0 t (10)	3,95 t (10)	3,34 t (10)	3,18 t (10)	3,03 brt (9)
H-13a	5,42 d (3,5)	5,40 d (2,5)	2,67 m	5,41 d (3)	2,50 d (3)	2,53 m
H-13b	6,12 d (3,5)	6,1 d (2,5)	2,67 m	6,21 d (3)	2,50 m	2,53 m
H-14a	4,78 brs	4,78 brs	4,75 brs	4,53 brs	4,56 brs	4,50 brs
H-14b	4,78 brs	4,90 brs	4,82 brd	4,45 brs	4,64 brs	4,56 brs
Other protons	-	CONH(CH ₂) ₂ OH; 2,14 brt (1H), (7,5) 2,17 brs (4H)	HN(CH ₂) ₂ H 3,50 brs (1H), 2,10 brs (4H)	CONH CH ₃ ; 2,52 brs (1H), 1,84 s (3H)	HNCH ₃ ; 2,70 brs (1H), 1,90 s (3H)	NCH ₂ Ph -3,43 s (1H), 7,09 brs (5H)

Notes. s (singlet); brs (broad singlet); d (doublet); t (triplet); quint (quintet); m (multiplet); brt (broad triplet). ^1H NMR spectra of all obtained compounds were registered on a spectrometer Bruker Avance-400 (operating frequency 400,13 MHz), solvent CDCl₃, internal reference TMS.

The reactions of conjugated nucleophilic addition of acyclic and cyclic amines by exomethylene group of γ -lactone cycle of (1) were investigated by us in detail.

Thus, reaction of (1) with diethanolamine, diethylamine, dimethylamine, piperidine and morpholine in ethanol medium under reflux leads to aminoadducts (7)–(11) with 95 % yields ($^1\text{H-NMR}$ spectrum data are shown in Table 2).



It is obvious that reaction of guaian (1) with secondary amines controls with range of hardness and softness of bases by Pearson concept.

The anti-inflammatory and cytotoxic activity (*in vitro*) of the synthesized nitrogen-containing derivatives of estafiatine (1) was studied by us. The nitrogen-containing derivatives of estafiatine (1) (Table 3) were evaluated for anti-inflammatory and cytotoxicity activities using two cell lines, including mouse J774.A1 macrophage cells and human THP-1Blue monocytic cells. Anti-inflammatory effect was estimated as ability of test compound to inhibit lipopolysaccharide (LPS)-induced production of nitric oxide (NO) and pro-inflammatory cytokines interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF) in J774.A1 cells or NF- κ B-dependent production of alkaline phosphatase (AP) in transfected cells THP-1Blue. Cytokines were measured in cell supernatants using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). NO production in the cell supernatants was measured using Griess reagent. AP production was measured using specific substrate Quanti-BlueTM. Cytotoxicity was analyzed with a CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay Kit.

By looking at the table 3 we can see that estafiatine (1) and its dimethylamino-derivative (7) were found to have a potent anti-inflammatory activity at nontoxic concentrations. Morpholine-(9), piperidine-(10) and benzylamino-(6) derivatives were low-active or inactive at tested concentrations (<150 μM). Inspection of these compounds suggested that bulky substituents could alter ligand interaction with a biological target.

Table 2

¹H-NMR-spectrum data of compounds (1), (7)–(11)

Protons	Compounds					
	(1)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
Me-4	1,53 s	1,56 s	1,56 s	1,59 s	1,56 s	1,20 d
H-3	3,28 brs	2,09 brs	3,31 brs	2,89 brs	2,87 brs	-
H-6	4,01 quint (10,5;9)	3,12 t (10)	4,0 brt (10)	3,12 t (10)	3,12 t (10)	3,18 t (10)
H-13a	5,42 d (3,5)	2,37 dd (8;9)	2,43 m	2,01 m	2,50 brd (2,5)	3,87 brs
H-13b	6,12 d (3,5)	2,65 dd (8;9)	2,43 m	2,01 m	2,65 brd (2,5)	3,87 brs
H-14a	4,78 brs	4,53 d (3)	4,87 brs	4,39 d (2,5)	4,53 d (2,5)	4,65 d (2,5)
H-14b	4,78 brs	4,53 d (3)	4,87 brs	4,39 d (2,5)	4,53 d (2,5)	4,65 d (2,5)
Other protons	–	N(CH ₃) ₂ ; 1,89 s (6H),	N(CH ₂ CH ₃) ₂ ; 2,18 m (4H), 0,93 t (6H, 9)	N(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ ; 3,37 brt (8H, 4)	-N(CH ₂) ₅ ; 2,78 brs (10H)	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂ ; –3,51 brs (4H)

Notes. s (singlet); brs (broad singlet); d (doublet); dd (doublet of doublets); t (triplet); quint (quintet); brd (broad doublet); m (multiplet); brt (broad triplet). ¹H NMR spectra of all obtained compounds were registered on a spectrometer Bruker Avance-400 (operating frequency 400,13 MHz), solvent CDCl₃, internal reference TMS.

Table 3

Ability of sesquiterpene lactones of estafiatine (1) and its derivatives to inhibit lipopolysaccharide (LPS)-induced production of nitric oxide (NO), cytokines and alkaline phosphatase (AP) in mouse and human cell lines, and cytotoxicity evaluation

Compounds	J774.A1 cells				THP-1Blue cells	
	TNF	IL-6	NO	Cytotoxicity	AP	Cytotoxicity
	IC ₅₀ , μM			IC ₂₅ , μM	IC ₅₀ , μM	IC ₂₅ , μM
Estafiatine (1)	11.1±1.3	6.0±0.7	4.9 ± 0.6	~145	7.7 ± 0.8	64.8 ± 6.7
(10)	N.A.	N.A.	12.2 ± 1.7	N.T	39.5 ± 2.8	N.T
(6)	N.A.	71.6± 5.4	31.2 ± 2.6	N.T	124.4±16.9	N.T
(9)	N.A.	N.A.	20.5 ± 2.2	N.T	89.2±5.1	N.T
(7)	6.3±0.9	3.3± 0.41	2.1 ± 0.4	40.2± 3.6	5.8 ± 0.4	42.6 ± 5.2

Notes. N.A., no inhibition at concentrations <150 μM; N.T., nontoxic at concentrations <150 μM.

Thus, in the course of the research it was found that nitrogen-containing derivatives of estafiatine (1) had expressed anti-inflammatory and cytotoxic activity at non-toxic concentrations.

References

- 1 Мерхатулы Н. Синтез хиральных сесквитерпеновых спиртов и кетонов на основе эпоксигваянолида эстафиатина // Вестн. Караганд. ун-та. Сер. Химия. — 2007. — № 1. — С. 57–59.
- 2 Мерхатулы Н. Реакция эстафиатина с хлористым водородом и м-хлорнадбензойной кислотой // Вестн. Караганд. ун-та. Сер. Химия. — 2008. — № 2. — С. 41–46.
- 3 Мерхатулы Н. Стереоселективные химические превращения эстафиатина и ханфиллина // Вестн. КазНТУ. — 2008. — № 4. — С. 153–155.
- 4 Талжанов Н.А., Атажанова Г.А., Адеkenов С.М. Диеноновые гваянолиды: выделение из растений, особенности строения молекул и синтеза на их основе // Хим. журн. Казахстана. — 2005. — № 3. — С. 97–125.
- 5 Adekenov S.M. Synthesis of new derivatives of natural guaianolides // Chemistry of Natural Compounds. — 2013. — Vol. 48. — P. 988–995.

Н.Мерхатұлы, И.А.Щепеткин, С.Б.Әбеуова,
А.Т.Омарова, А.Н.Искандеров, Л.Н.Токтарова

Эстафиатиннің гетероатомқұрамды туындыларының синтезі және қабынуға қарсы, цитотоксикалық белсенділігі

Мақалада гваянолид эстафиатиннің аминдеу реакциялары зерттелді. Екіншілік аминдер лактонды циклдің қосарланған экзометиленді байланысымен әрекеттесіп, нәтижесінде Михаэль аддуктары түзілетіні анықталды. Зерттеу барысында алынған сесквитерпенді лактон эстафиатин (1) және оның модификацияланған туындылары жаңа биологиялық белсенді заттарды алу және алынған заттар құрылыстарының оның биологиялық белсенділігіне әсерін анықтау үшін белгіленді. Эстафиатиннің синтезделіп алынған азотқұрамды туындылары қабынуға қарсы және цитотоксикалық белсенділік көрсететіні анықталды.

Н.Мерхатулы, И.А.Щепеткин, С.Б.Абеуова,
А.Т.Омарова, А.Н.Искандеров, Л.Н.Токтарова

Синтез и противовоспалительная, цитотоксическая активность гетероатомсодержащих производных эстафиатина

В статье изучены реакции аминирования гваянолида эстафиатина. Показано, что вторичные амины взаимодействуют только с сопряженной экзометиленовой связью лактонного цикла с образованием аддуктов Михаэля. Обсуждаемый сесквитерпеновый лактон эстафиатин (1) и его модифицированные производные были изучены в плане получения новых биологически активных веществ и определения влияния структурных особенностей молекул данного ряда на их биологическую активность. Установлено, что ряд синтезированных азотсодержащих производных эстафиатина обладают противовоспалительной и цитотоксической активностью.

References

- 1 Merkhately N. *Bull. of the Karaganda University, Chem. ser.*, 2007, 1, p. 57–59.
- 2 Merkhately N. *Bull. of the Karaganda University, Chem. ser.*, 2008, 2, p. 41–46.
- 3 Merkhately N. *Bull. of KazNTU*, 2008, 4, p. 153–155.
- 4 Talzhanov N.A., Atazhanova G.A., Adekenov S.M. *Chem. Journal of Kazakhstan*, 2005, 3, p. 97–125.
- 5 Adekenov S.M. *Chemistry of Natural Compounds*, 2013, 48, p. 988–995.

N.Merkhatuly, S.B.Abeuova, A.T.Omarova, L.N.Toktarova, Zh.E.Suleimenova

*Ye.A.Buketov Karaganda State University
(E-mail: merhatuly@yandex.ru)***Synthesis and growth regulatory activity
of guaianolide estafiatine and its derivatives**

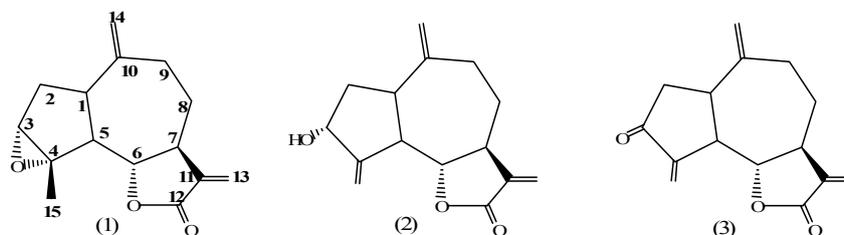
In this work, methods for directed synthesis of practically significant derivatives of guaianolide estafiatine were considered. It is shown that α -epoxy cycle, which is present in the molecule of estafiatine determines the stereo — and regioselectivity of nucleophilic addition and obtaining new biologically active derivatives. Discussed in this paper sesquiterpene lactone estafiatine and its derivatives were studied in terms of obtaining new biologically active compounds and the influence of structural features of the molecules of this series on their biological activity. During of performed bio-experiments, growth regulatory activity of series of estafiatine derivatives was found.

Key words: sesquiterpene γ -lactones, guaianolides, estafiatine, directed synthesis, acetylation, biological activity, epoxy cycle, growth regulatory activity.

Terpenoid compounds, in particular, widespread in nature, sesquiterpene γ -lactones are active principle of many medicinal plants of the Compositae family (Asteraceae). In this regard, the synthesis of new derivatives of natural sesquiterpene γ -lactones with further consideration of the biological activity of the obtained compounds represents a scientific and practical interest [1–3].

In this work, the results of chemical transformations of estafiatine (1) are presented. Estafiatine is available sesquiterpene γ -lactone of guaian-type. Estafiatine was isolated by us from widespread in Central Kazakhstan Noble Yarrow. Considering that there are many literary reports about chemical transformations of guaianolides by exomethylene group of γ -lactone cycle, by double bond at C3=C4, C4=C15, by oxygen function, molecule of estafiatine (1) is a convenient model for targeted modifications by α -epoxy cycle at C3–C4. One of the areas of modifications by epoxy cycle of estafiatine molecule (1) is obtaining on its base fragment with α , β -unsaturated keto-group, as such functional group, being a good alkylating center, can positively affect the biological activity of the obtained compound.

So, the isomerization of α -epoxy cycle of the molecule (1) with subsequent oxidation of the resulting secondary hydroxyl group was carried out by us. At the first stage interaction of estafiatine (1) with aluminum isopropylate in toluene led to derivative (2) in the form of a colorless crystalline compound of composition $C_{15}H_{18}O_3$, mp 142–144 °C, 90 % yield. Performed 1H NMR-spectroscopic research (Table 1) allowed us to establish for compound (2) structure of 3 α -hydroxy-guaia-4(15),10(14),11(13)-triene-6,12-olide, which turned out to be identical guaianolide isozaluzanin C, isolated from *Saussurea Lappa* [4]. At the next stage, the obtained derivative (2) was oxidized with chromium trioxide in pyridine. Thus, a crystalline compound (3) of composition $C_{15}H_{16}O_3$ was obtained, mp 134–135 °C, 95 % yield. The presence in the molecule of the conjugated α , β -unsaturated keto-group (table 1) is also confirmed by UV-spectrum (217 nm, E 1420), which clearly indicates the formation of 3-keto-guaia-4(15),10(14),11(13)-triene-6,12-olide. It turned out to be identical 3-keto-4-methylene-cis-guaianolide, isolated from *Brachylaena transvaalensis* Hutch.ex Phill. Et Schweick [5].



Acetylation of isozaluzanin C (2) with acetic anhydride in pyridine led to acetyl-derivative (4) in the form of a colorless oil. Composition $C_{17}H_{20}O_4$, $[\alpha]_D^{26} +8,8^\circ$ (0,0045, chloroform), 96 % yield. On the basis of spectral data (Table 1) was found that the compound (4) had the structure of 3 α -acetoxy-guaia-4(15), 10(14), 11(13)-triene-6,12-olide.

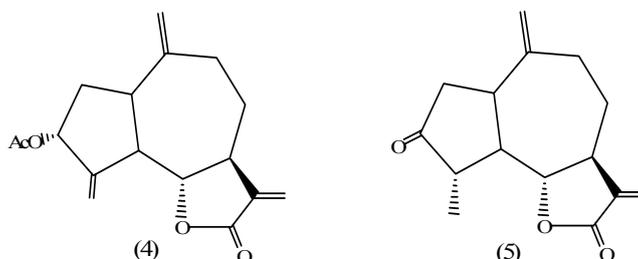
Table 1

¹H NMR-spectrum data of estafiatine (1) and compounds (2)-(4), (6)-(8)

Number of compounds	Protons										
	Me-4	H-3	H-4	H-6	H-13a	H-13b	H-14a	H-14b	H-15a	H-15b	Other protons
(1)	1,53 s	3,28 brs	–	4,01 quint (10,5;9)	5,42 d (3,5)	6,12 d (3,5)	4,78 brs	4,78 brs	–	–	–
(2)	–	4,68 t (8)	–	3,98 t (9)	5,48 d (3,5)	6,21 d (3,5)	4,78 brs	4,92 brs	5,35 brs	5,48 brs	–
(3)	–	–	–	3,99 t (8,5)	5,56 d (3)	6,28 d (3)	4,57 s	4,91 s	5,85 d (2,5)	6,23 d (2,5)	–
(4)	–	5,62 brt (6)	–	3,87 t (9)	5,47 d (3)	6,18 d (3)	4,76 brs	4,90 brs	5,36 brs	5,51 brs	–OAc: 2,02 s
(6)	1,34 s	4,26 quint (12,5;7)	–	4,17 quint (11,5;9)	5,58 d (3,5)	6,26 d (3,5)	5,01 brs	5,08 brs	–	–	–
(7)	1,51 s	3,94 brd (3)	–	4,23 quint (10,5;9)	5,48 d (3)	6,20 d (3)	4,94 d (1)	4,94 d (1)	–	–	–
(8)	1,74 s	5,33 d (4)	–	4,39 quint (10,5;9)	5,51 d (3)	6,22 d (3)	5,08 brs	5,08 brs	–	–	–OAc: 2,06 s

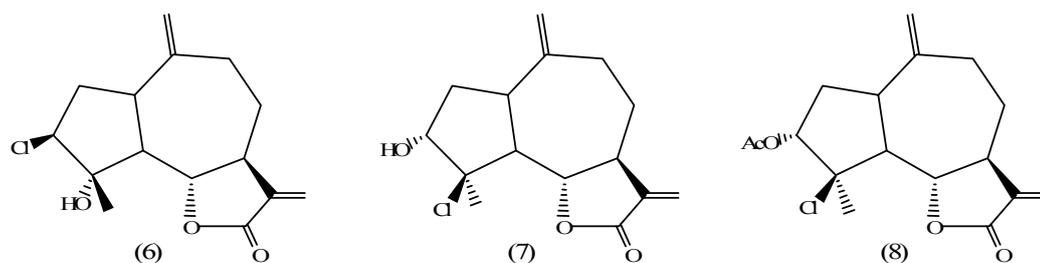
Notes. s (singlet); d (doublet); t (triplet); quint (quintet); brs (broad singlet); brt (broad triplet); brd (broad doublet). ¹H NMR spectra of all obtained compounds were registered on a spectrometer Bruker Avance-400 (operating frequency 400,13 MHz), solvent CDCl₃, internal reference TMS.

In terms of another approach for the preparation of 3-keto-derivative of estafiatine (1), reaction with boron trifluoride in chloroform was carried out by us. In this case, colorless crystalline compound (5) was obtained. Composition C₁₅H₁₈O₃, mp 140–142 °C (from ethyl acetate), [α]_D¹⁹ + 126°, (0,005; chloroform). Molecule of the obtained compound (5) contains a carbonyl group (IR-spectrum: 1745 cm⁻¹), which is also confirmed by ¹H NMR spectrum (Table 1). Comparison of physico-chemical and spectral data of the molecule (5) with the literature data [5–7], we were able to identify it as guaianolide estafiatine with the structure of 3-keto-1,5,7α(H),4,6β(H)-guaia-10(14),11(13)-dien-6,12-olide (5):



In order to obtain analogy of chlorine-containing biologically active guaianolides, the interaction of estafiatine (1) with gaseous hydrogen chloride in methanol was investigated by us. In this case a mixture of two compounds was formed. R_f value 0,55 and 0,45, TLC system: diethyl ether. After chromatography on silica gel two derivatives (6) and (7) were isolated with 80 % and 15 % yields respectively. On the basis of spectral data (table 1), we can conclude that in the course of this reaction two isomeric chlorohydrins were formed.

In order to confirm the location of the hydroxyl group in these molecules, acetylation reactions were carried out. The interaction of the main chlorohydrin (6) with acetic anhydride in pyridine at room temperature does not lead to the acetate derivative. This shows that the hydroxyl group in the molecule (6) is tertiary. Acetylation of the second derivative (7) in the same conditions led to acetate with 60 % yield. The presence of acetyl group is confirmed by the data of IR-spectrum (1756 and 1250 cm⁻¹) and ¹H NMR spectrum (Table 1). Therefore, structure of 3α-acetoxy-4β-chloro-guaia-10(14),11(13)-dien-6,12-olide can be proposed for acetate-derivative (8). From this it follows that the initial chlorohydrin (7) has structure of 3α-hydroxy-4β-chloro-guaia-10(14), 11(13)-dien-6, 12-olide, as a consequence, the main isomer (6) has the structure of 3β-chloro-4α-hydroxy-guaia-10(14), 11(13)-dien-6,12-olide:



Thus, the reaction of oxirane ring-opening of estafiatine molecule (1) is stereoselective. It can be explained by the small conformational mobility of this molecule.

Also, growth regulatory activity of estafiatine (1) and its derivatives (2), (5) and (6) was studied by us. Growth regulatory activity was determined by actions on the seed germination of mustard (*Sinaps arvensis* L.) and common wild oat (*Avena fatua*). Compounds (1), (5), (6) and (2) were investigated in comparison with drugs triallate and oktalon, which used in practice. Water was control sample. Germination of mustard seeds was determined after 24 hours, wild oats — 72 hours. Determining of least significant difference was carried out with standard biometric methods using computers. The results of the tests are presented in Tables 2 and 3.

Table 2

Influence of estafiatine (1) and its derivatives on germination of mustard seeds

№	Variants of experiments, names of compounds	Concentration, g/cm ²	The number of germinated mustard seeds	% of inhibition
1	Control (water)	—	47,5±3,3	0
2	Standard (oktalon)	6,29×10 ⁻⁶	33±14,75	31
3	Estafiatine (1)	6,29×10 ⁻⁶	42±5,75	12
4	Keto-estafiatine (5)	6,29×10 ⁻⁶	41±6,5	14
5	Chlorohydrin — estafiatine (6)	6,34×10 ⁻⁶	35±12,5	26
6	3-Hydroxy-4-methylene-estafiatine (2)	6,45×10 ⁻⁶	34±13,5	28,4

Notes. LSD (Least Significant Difference) — 5,017; SX (accuracy of experience) — 4,762.

Table 3

Influence of estafiatine (1) and its derivatives on germination of wild oat seeds

№	Variants of experiments, names of compounds	Concentration, g/cm ²	The number of germinated wild oat seeds	% of inhibition
1	Control (water)	—	49±5,4	0
2	Standard (oktalon)	6,3×10 ⁻⁶	33±16,25	33
3	Estafiatine (1)	6,28×10 ⁻⁶	44±5,25	11
4	Keto-estafiatine (5)	6,35×10 ⁻⁶	37±12	24,5
5	Chlorohydrin — estafiatine (6)	6,29×10 ⁻⁶	34±15,25	31,2
6	3-Hydroxy-4-methylene-estafiatine (2)	5,83×10 ⁻⁶	43±6	12

Notes. LSD (Least Significant Difference) — 2,825; SX (accuracy of experience) — 2,506.

The study of growth regulatory activity of estafiatine (1) and its three derivatives on the germination of wild oats and mustard seeds at a concentration 5,83×10⁻⁶ – 6,45×10⁻⁶ g/cm² showed significant inhibitory activity. Moreover, the introduction of a chlorine atom, a hydroxyl group or a double bond in the molecule of estafiatine significantly increases its activity. Thus, inhibition of germination of mustard seeds by 3-chloro-4-hydroxy derivative of estafiatine (6) at a concentration 6,34×10⁻⁶ g/cm², and by 3-hydroxy-4-methylene-estafiatine (2) at a concentration 6,45×10⁻⁶ g/cm² was 2 times higher than the activity of original estafiatine (1). And introduction of a keto-group in the structure of estafiatine did not affect activity. The effect on the germination of wild oat seeds by 3-chloro-4-hydroxy derivative (6) at a concentration of 6,29×10⁻⁶ g/cm² was 3 times higher than the action of estafiatine (1).

Thus, the results of bioscreening of estafiatine and its derivatives show that the introduction of alkylating centers in the molecule of sesquiterpene lactone, such as α,β-unsaturated keto-group, and functional

groups such as hydroxyl, halogen atoms contribute to a targeted change of their growth regulatory activity. Synthesized biologically active compounds can be the basis for creation of new practically valuable drugs.

References

- 1 Fisher N.H., Oliver E.J., Fisher H.D. The Biogenesis and Chemistry of Sesquiterpene Lactones // *Fortschritte der Chemie Org. Naturat.* — 1979. — Vol. 38. — P. 47–390.
- 2 Рыбалко К.С. Природные сесквитерпеновые лактоны. — М.: Медицина, 1978. — 320 с.
- 3 Seaman F.C. Sesquiterpene Lactones as Taxonomic Characters in the Acteraceae // *The Botanical Review.* — 1982. — Vol. 48, No. 2. — P. 121–595.
- 4 Kalsi P.S., Sharma S., Kaur G. Isodehydrocostus Lactone and Isozaluzanin C, two guaianolides from *Saussurea Lappa* // *Phytochemistry.* — 1983. — Vol. 22, No. 9. — P. 1993–1995.
- 5 Bohlmann F., Zdero C. Sesquiterpene Lactones from *Brachylaena* species // *Phytochemistry.* — 1982. — Vol. 21, No. 3. — P. 647–651.
- 6 Bohlmann F., Miller L., King R.M., Robinson H. A guaianolide and other Constituents from *Lychnophora* species // *Phytochemistry.* — 1981. — Vol. 20, No. 5. — P. 1149–1151.
- 7 Gonzalez A.G., Bermejo J., Rodriguez Rincones M. Dihidroestafiatona aislada de la *Centaurea Webbiana* Sch. Bip. // *An. quim. Real. soc. esp. fis. y quim.* — 1972. — Vol. 68. — P. 333–334.

Н.Мерхатулы, С.Б.Әбеуова, А.Т.Омарова, Л.Н.Токтарова, Ж.Е.Сүлейменова

Эстафиатин және оның туындыларының синтезі мен өсуді реттегіш белсенділігі

Мақалада гваянолид эстафиатиннің практикалық маңызды туындыларының синтезі қарастырылған. Эстафиатин молекуласындағы α -эпоксидтік циклдің болуы нуклеофильді қосылу реакциясының стерео- және региоселективтігін анықтайтынын көрсетті. Авторлар зерттеу барысында алынған сесквитерпенді лактон эстафиатин және оның модификацияланған туындылары жаңа биологиялық белсенді заттарды алу және алынған заттар құрылыстарының оның биологиялық белсенділігіне әсерін анықтады. Жүргізілген биологиялық зерттеулердің нәтижесінде эстафиатин туындыларының өсуді реттегіш белсенділігі байқалды.

Н.Мерхатулы, С.Б.Абеуова, А.Т.Омарова, Л.Н.Токтарова, Ж.Е.Сулейменова

Синтез и рострегулирующая активность эстафиатина и его производных

В статье рассмотрены подходы к направленному синтезу практически значимых производных гваянолида эстафиатина. Показано, что наличие в молекуле эстафиатина α -эпоксидного цикла определяет стерео- и региоселективность нуклеофильного присоединения и получения новых биологически активных производных. Обсуждаемый сесквитерпеновый лактон — эстафиатин и его производные были изучены в плане получения новых биологически активных веществ и влияния структурных особенностей молекул данного ряда на их биологическую активность. В ходе проведенных биоиспытаний обнаружена рострегулирующая активность ряда производных эстафиатина.

References

- 1 Fisher N.H., Oliver E.J., Fisher H.D. *Fortschritte der Chemie Org. Naturat.*, 1979, 38, p. 47–390.
- 2 Rybalko K.S. *Natural sesquiterpene lactones*, Moscow: Meditsina, 1978, 320 p.
- 3 Seaman F.C. *The Botanical Review*, 1982, 48, 2, p. 121–595.
- 4 Kalsi P.S., Sharma S., Kaur G. *Phytochemistry*, 1983, 22, 9, p. 1993–1995.
- 5 Bohlmann F., Zdero C. *Phytochemistry*, 1982, 21, 3, p. 647–651.
- 6 Bohlmann F., Miller L., King R.M., Robinson H. *Phytochemistry*, 1981, 20, 5, p. 1149–1151.
- 7 Gonzalez A.G., Bermejo J., Rodriguez Rincones M. *An. quim. Real. soc. esp. fis. y quim.*, 1972, 68, p. 333–334.

Р.И.Джалмаханбетова

*Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева, Астана
(E-mail: rozadichem@mail.ru)*

Строение и биологическая активность галоциклопропансодержащих сесквитерпеновых лактонов

В статье представлены результаты сравнительного анализа биологической активности галоциклопропансодержащих производных природных сесквитерпеновых лактонов. Рассмотрена взаимосвязь «структура – фармакологическая активность» в ряду синтезированных соединений, содержащих такие фармакофорные группы, как хлор- и бромциклопропановые циклы. На основании полученных результатов установлено, что биологическая активность зависит от положения и характера заместителей в молекуле. Эти данные позволяют проводить дальнейшее совершенствование в конструировании молекул определенных классов соединений, с точки зрения повышения их эффективности.

Ключевые слова: природные соединения, сесквитерпеноиды, циклопропановый цикл, синтез, исследование, структура, фармакологическая активность, взаимосвязь.

Природные сесквитерпеновые лактоны обладают широким спектром фармакологического действия [1–3]. Производные сесквитерпеновых лактонов, содержащие циклопропановый цикл, изучены недостаточно, а сведения по биологической активности отсутствуют. В доступной нам литературе известна лишь одна работа, в которой описывается получение фторциклопропановых производных псевдогваянолидов [4]. В то же время известно, что введение в молекулу циклопропанового цикла оказывает существенное влияние на биологическую активность соединений [2, 5]. В последние годы были опубликованы работы по изучению реакции циклопропанирования [6–8].

Нами впервые изучена реакция циклопропанирования в ряду природных сесквитерпеновых лактонов (1–3), в результате которой синтезирован ряд новых соединений (4–10) [9–12]. В статье рассматривается взаимосвязь «структура – биологическая активность» синтезированных соединений.

Изучение антимикробной активности соединений проводилось по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, к грамотрицательному штамму *Escherichia coli*. Антимикробная активность образцов оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов. Активность веществ сравнивали с действием линкомицина гидрохлорида и гентамицина. Антимикробную активность соединений оценивали по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм). Диаметр зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие антимикробной активности, 10–15 мм — как слабую активность, 15–20 мм — умеренно выраженную активность, свыше 20 мм — как выраженную. Каждый образец испытывался в трех параллельных опытах. Статистическую обработку проводили методом параметрической статистики с вычислением средней арифметической и стандартной ошибки.

Изучение противогрибковой активности проводилось в отношении грибов *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans* методом дисков. Антигрибковая активность оценивалась по диаметру зон задержки роста культуры грибов. Сплошной рост на чашке оценивали как отсутствие антигрибковой активности. В качестве препарата сравнения взят нистатин.

Цитотоксичность соединений исследовали в тесте выживаемости личинок морских рачков *Artemia salina*. Эксперименты проводились на личинках 2-дневного возраста в условиях культивирования *in vitro*. Личинки выращены погружением яиц морских рачков *Artemia salina* (Leach) в искусственную морскую воду и инкубированием в течение 48 ч при температуре 37 °С при постоянном освещении. С использованием полученных данных по верхнему и нижнему токсическим лимитам рассчитывали половинную токсическую дозу образцов. Препаратом сравнения служил гидрохлорид 13-диметиламино-1,10β-эпокси-5,6α,6,11β(Н)-гвай-3,4-ен-6,12-олид.

Для определения фагоцитоз-стимулирующей активности использована методика, предложенная В.Н.Галанкиным и соавторами [13], с дополнениями, предложенными А.Н.Медведевым и соавторами [14]. При микроскопировании (увеличение 15×90, масляная иммерсия) подсчитывали отдельно количество фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов (фагоцитарный индекс — ФИ1 и ФИ3) на 200

фагоцитов и количество стафилококков, поглощенных одним нейтрофилом или моноцитом (фагоцитарное число — ФЧ1 и ФЧ3). Статическую обработку результатов проводили методом параметрической статистики с вычислением средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки (m). Препаратом сравнения служил иммунал.

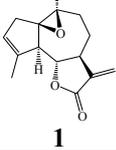
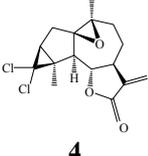
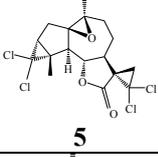
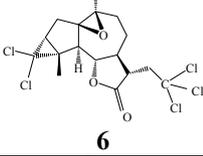
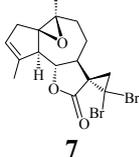
При исследовании взаимосвязи «строение – биологическая активность» циклопропансодержащих производных сесквитерпеновых лактонов арглабина (**1**), людартина (**2**) и эстафиатина (**3**) выявлены описанные ниже результаты.

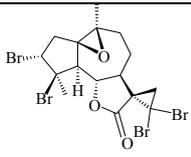
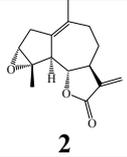
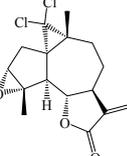
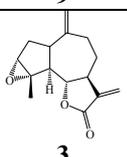
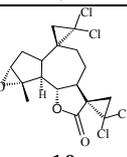
В результате исследования антимикробной активности установлено, что, по сравнению с исходным лактоном (**1–3**), введение галогенциклопропанового фрагмента в молекулу приводит к изменению активности.

Как видно из таблицы 1, по отношению к штамму грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* 505 и к грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* M-17 синтезированные галоциклопропансодержащие производные (**4–10**) показали высокую антимикробную активность по сравнению с исходным лактоном, поскольку исходные лактоны (**1–3**) не проявляли антигрибковые действия к этим видам штаммов. Антимикробное действие по отношению грамположительному штамму *Bacillus subtilis* у хлорциклопропансодержащих производных арглабина (**4–6**) по сравнению с исходным лактоном арглабином (**1**), остается почти без изменений, а у дибромциклопропансодержащего производного арглабина (**7**) увеличивается в 1,3 раза. Дальнейшее бромирование двойной связи (**7**) привело к снижению активности у соединении (**8**) по отношению ко всем видам штаммов. Антимикробная активность хлорциклопропансодержащих производных людартина и эстафиатина (**9, 10**) оказалась высокой по сравнению с исходным лактоном (**2**) и (**3**).

Таблица 1

Антимикробная активность циклопропансодержащих соединений

Структура соединения	Название соединения	<i>Staphylococcus aureus</i> 505	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i> M-17
1	2	3	4	5
 1	Арглабин	–	15±0,1	–
 4	Дихлорциклопропанпроизводное арглабина	17±0,2	14±0,2	13±0,1
 5	Тетрахлорциклопропанпроизводное арглабина	15±0,2	15±0,1	13±0,1
 6	Пентахлорпроизводное арглабина	16±0,1	13±0,2	14±0,3
 7	Дибромциклопропанпроизводное арглабина	17±0,1	20±0,1	16±0,2

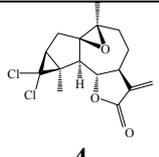
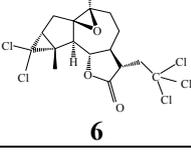
1	2	3	4	5
 8	Тетрабромпроизводное арглабина	13±0,2	16±0,1	—
 2	Людартин	17±0,2	14±0,2	15±0,1
 9	Дихлорциклопропанпроизводное людартина	17±0,1	16±0,1	14±0,1
 3	Эстафиатин	—	15±0,1	—
 10	Тетрахлорциклопропанпроизводное эстафиатина	16±0,1	18±0,1	15±0,2
Линкомицина гидрохлорид		25±0,3	24±0,2	22±0,1
Гентамицин		26±0,1	24±0,1	23±0,2

Примечание. «—» — зона задержки роста отсутствует.

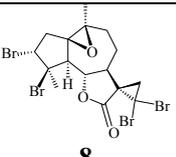
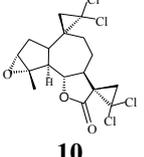
Как видно из таблицы 2, из исследованных образцов в отношении дрожжевого гриба *Candida albicans* соединение (4) обладает умеренно выраженным антигрибковым действием. Соединение (8), испытанное на противогрибковую активность в отношении *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* и *Epidermophyton floccosum*, проявляет выраженное действие к *Epidermophyton floccosum* и умеренно выраженное действие к *Aspergillus flavus*.

Таблица 2

Противогрибковая активность циклопропансодержащих производных

Соединение	<i>Penicillium citrinum</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Epidermophyton floccosum</i>	<i>Candida albicans</i>
1	2	3	4	5	6
 4	Не изучалось	Не изучалось	Не изучалось	Не изучалось	16±0,1
 6	Не изучалось	Не изучалось	Не изучалось	Не изучалось	11±0,3

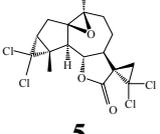
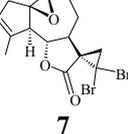
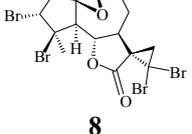
Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
 8	15±2	11±2	17±3	21±3	Не изучалась
 10	Не изучалось	Не изучалось	Не изучалось	Не изучалось	14±0,2
Нистатин	16±3	12±1	15±3	12±1	22±0,1

Из синтезированных соединений цитотоксичность изучена для соединений (**5**, **7**, **8**) (табл. 3). Изучено влияние различных концентрации исследуемых веществ на выживаемость морских рачков *Artemia salina*. Экспериментально установлено, что тетрахлоркарбенпроизводное арглабина (**5**) проявляет высокую цитотоксическую активность, превосходящую эффект гидрохлорида 13-диметиламино-1,10β-эпокси-5,7α,6,11β(Н)-гвай-3,4-ен-12,6-олида. Половинная токсическая доза для данного соединения составляет 0,63 мкг/мл, в то время как для гидрохлорида 13-диметиламино-1,10β-эпокси-5,7α,6,11β(Н)-гвай-3,4-ен-12,6-олида — 20,6 мкг/мл.

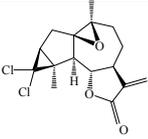
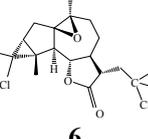
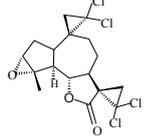
Т а б л и ц а 3

Цитотоксическая активность циклопропансодержащих производных

Соединение	LD ₅₀ , мкг/мл
 5	0,63
 7	825,3
 8	—
Гидрохлорид 13-диметиламино-1,10β-эпокси-5,7α,6,11β(Н)-гвай-3,4-ен-12,6-олида	20,6

Из результатов, приведенных в таблице 4, следует, что дихлорциклопропановое производное (**4**) показало дозозависимое, выраженное по интенсивности стимулирующее действие на нейтрофилы (количественная стимуляция). Действие на моноциты стабильно нарастает во времени, но интенсивность его умеренная. Пентахлорпроизводное (**6**) и тетрахлорциклопропановое производное (**10**) обладают выраженным стимулирующим действием только в дозе 0,1 мг/мл и в основном на нейтрофилы. Соединение (**10**) в дозе 0,1 мг/мл умеренно, стабильно повышает количество активных моноцитов.

Фагоцитоз-стимулирующая активность циклопропансодержащих производных

Соединение	Концентрация	Нейтрофилы		Моноциты		Индекс стимуляции нейтрофилов		Индекс стимуляции моноцитов	
		ФЧ1, ед.	ФЧ3, ед.	ФЧ1, ед.	ФЧ3, ед.	через 1 час	через 3 часа	через 1 час	через 3 часа
Контроль средней разведения	—	5,21±0,64	8,18±0,38	4,46±0,64	6,75±0,83	—	—	—	—
Иммунал	8 %	6,25±0,2	8,61±0,87	5,6±0,28	7,62±0,39	33,3	33,76	50,68	14,13
	80 %	5,84±0,56	8,45±0,65	5,1±0,39	7,64±0,71	68,7	25,46	61,36	34,03
 4	1 мг/мл	4,69±0,48	7,24±0,84	3,43±0,31	6,58±0,36	49,3	13,7	4,1	28
	0,1 мг/мл	6,1±0,51	6,12±0,11	7,0±0,87	7,67±0,62	36,14	2,6	26,35	30,51
 6	1 мг/мл	5,48±0,24	5,69±0,44	4,52±0,39	4,73±0,72	34,9	14,99	15,33	6,6
	0,1 мг/мл	6,21±0,41	6,62±0,74	4,39±0,54	5,57±0,33	56,79	7,71	23,31	18,1
 10	1 мг/мл	4,28±0,57	6,53±0,87	5,11±0,91	6,43±0,85	20,9	8,12	-3,9	36,15
	0,1 мг/мл	7,09±0,19	8,26±0,68	6,8±0,68	10,1±0,8	52,35	10,11	31,8	33,9

Таким образом, галогенциклопропановые производные сесквитерпеновых лактонов могут оказывать антимикробное, противогрибковое, фагоцитоз-стимулирующее действия, а также проявляют цитотоксическую активность. Полученные результаты свидетельствуют о том, что биологическая активность синтезированных соединений зависит от положения и характера заместителей в молекуле. Кроме этого, полученные данные позволяют проводить дальнейшее совершенствование в конструировании молекул определенных классов соединений, с точки зрения повышения их эффективности.

Список литературы

- 1 Huo J., Yang Sh.P., Ding J., Yue J.M. Cytotoxic Sesquiterpene Lactones from *Eupatorium lindleyanum* // J. Nat. Prod. — 2004. — Vol. 67. — P. 1470–1475.
- 2 Levina E.V., Kalinovsky A.I., Andriyashenko P.V., Dmitrenok P.S., Aminin D.L., Stonik V.A. Phrygiasterol, a Cytotoxic Cyclopropane-Containing Polyhydroxysteroid, and Related Compounds from the Pacific Starfish *Hippasteria phrygiana* // J. Nat. Prod. — 2005. — No. 10. — P. 1541–1544.
- 3 Wu T.Sh., Damu A.G., Su Ch.R., Kuo P.Ch. Terpenoids of *Aristolochia* and their biological activities // Nat. Prod. Rep. — 2004. — No. 21. — P. 594–624.
- 4 Salazar I., Dfaz E. Carbofluorination of pseudoguaianolide sesquiterpene lactones // Tetrahedron. — 1979. — Vol. 35. — P. 815–818.
- 5 Salaiin J. Synthetic potential and bioactivity of cyclopropanes // Journal of org. chemistry. — 1997. — Vol. 33. — P. 806–848.
- 6 Комиссарова Н.Г., Беленкова Н.Г., Шитикова О.В., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. Циклопропанирование бетулина и его диацетата дигалогенкарбенами // Журн. орган. химии. — 2004. — Т. 40. — С. 1511–1516.
- 7 Шкуро О.А., Никитина Л.Е., Племенков В.В., Струнская Е.И. Подход к синтезу циклопропанов терпенового ряда на примере камфена // Журнал орг. химии. — 1997. — Т. 33, Вып. 6. — С. 902–904.
- 8 Климкин М.А., Куковинец О.С., Касрадзе В.Г., Спирихин Л.В., Галин Ф.З. Взаимодействие (1S,3S)-1-(2-ацетоксивинил)-2,2-диметил-3-ацетоксиметилциклопропана с галоформами в условиях межфазного катализа // Изв. РАН. Сер. Химия. — 2002. — № 9. — С. 1620–1621.
- 9 Джалмаханбетова Р.И., Ралдугин В.А., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В., Шакиров М.М., Кульясов А.Т., Адекенов С.М. Синтез дигалогенкарбеновых производных арглабина // Химия природ. соедин. — 2005. — № 5. — С. 451–453.
- 10 Джалмаханбетова Р.И., Ахметова С.Б., Ралдугин В.А., Гатилов Ю.В., Атажанова Г.А., Адекенов С.М. Кристаллическая структура тетрабромпроизводного циклопропилдигидроарглабина и его противогрибковая активность // Химия природ. соедин. — 2006. — № 3. — С. 253–254.

11 Джалмаханбетова Р.И., Атажанова Г.А., Ралдугин В.А., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В., Шакиров М.М., Адекен С.М. Получение и установление строения двух минорных продуктов взаимодействия арглабина с хлороформом в присутствии краун-эфира // Химия природ. соедин. — 2007. — № 5. — С. 450–452.

12 Джалмаханбетова Р.И., Ралдугин В.А., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В., Шакиров М.М., Атажанова Г.А., Адекен С.М. Синтез дигалогенкарбеновых производных гваянолида эстафиатина // Химия природ. соедин. — 2007. — № 5. — С. 453–455.

13 Галанкин В.Н., Юнусходжаев Э.Х., Токмаков А.М. и др. Способ определения фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов // Архив патологии. — 1987. — № 6. — С. 78–80.

14 Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лабораторное дело. — 1991. — № 2. — С. 19–20.

Р.И.Джалмаханбетова

Сесквитерпенді лактондардың галоциклопропанды туындыларының құрылымы және биологиялық белсенділігі

Мақалада табиғи сесквитерпенді лактондардың галоциклопропанды туындыларының биологиялық белсенділіктерінің салыстырмалы талдау нәтижелері көрсетілген. Хлор- және бромциклопропан сақинасы сияқты фармакофорлы топтары бар синтезделген қосылыстар қатарында «құрылым – фармакологиялық белсенділік» өзара байланысы қарастырылған. Алынған нәтижелер негізінде биологиялық белсенділік молекула құрамындағы орынбасушылардың орнына және сипатына байланысты екендігі анықталған. Бұл мәліметтер нақты бір топ қосылыстар молекулаларын алуда, олардың тиімділігін арттыру мақсатында, одан әрі жетілдіруді жүргізуге мүмкіндік береді.

R.I.Dzhalmakhanbetova

Structure and biological activity of halocyclopropane-containing derivatives of sesquiterpene lactones

This paper presents the results of the comparative analysis of biological activity of halocyclopropane-containing derivatives of natural sesquiterpene lactones. Examined the relationship structure — pharmacological activity in a row of synthesized compounds containing such pharmacophoric groups as chloro- and bromocyclopropane cycles. Based on these results, it was established that the biological activity depends on the position and properties of substituents in the molecule. These data allow further improvement in the design of molecules of certain classes of compounds, from the point of view of increasing their effectiveness.

References

- Huo J., Yang Sh.P., Ding J., Yue J.M. *J. Nat. Prod.*, 2004, 67, p. 1470–1475.
- Levina E.V., Kalinovskiy A.I., Andriyashenko P.V., Dmitrenok P.S., Aminin D.L., Stonik V.A. *J. Nat. Prod.*, 2005, 10, p. 1541–1544.
- Wu T.Sh., Damu A.G., Su Ch.R., Kuo P.Ch. *Nat. Prod. Rep.*, 2004, 21, p. 594–624.
- Salazar I., Dfaz E. *Tetrahedron*, 1979, 35, p. 815–818.
- Salaün J. *Journal of org. chemistry*, 1997, 33, p. 806–848.
- Komissarova N.G., Belenkova N.G., Shitikova O.V., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. *Journal of org. chemistry*, 2004, 40, p. 1511–1516.
- Shkuro O.A., Nikitina L.E., Plemenkov V.V., Strunskaya E.I. *Journal of org. chemistry*, 1997, 33, 6, p. 902–904.
- Klimkin M.A., Kukovinets O.S., Kasradze V.G., Spirikhin L.V., Galin F.Z. *Izv. RAS. Ser. chemistry*, 2002, 9, p. 1620–1621.
- Dzhalmakhanbetova R.I., Raldugin V.A., Bagryanskaya I.Yu., Gatilov Yu.V., Shakirov M.M., Kulyasov A.T., Adekenov S.M. *Chemistry of natur. comp.*, 2005, 5, p. 451–453.
- Dzhalmakhanbetova R.I., Akhmetova S.B., Raldugin V.A., Gatilov Yu.V., Atazhanova G.A., Adekenov S.M. *Chemistry of natur. comp.*, 2006, 3, p. 254.
- Dzhalmakhanbetova R.I., Atazhanova G.A., Raldugin V.A., Bagryanskaya I.Yu., Gatilov Yu.V., Shakirov M.M., Adekenov S.M. *Chemistry of natur. comp.*, 2007, 5, p. 450–452.
- Dzhalmakhanbetova R.I., Raldugin V.A., Bagryanskaya I.Yu., Gatilov Yu.V., Shakirov M.M., Atazhanova G.A., Adekenov S.M. *Chemistry of natur. comp.*, 2007, 5, p. 453–455.
- Galankin V.N., Yunushodjaev E.H., Tokmakov A.M. et al. *Archives of pathology*, 1987, 6, p. 78–80.
- Medvedev A.N., Chalenko V.V. *Lab. work*, 1991, 2, p. 19–20.

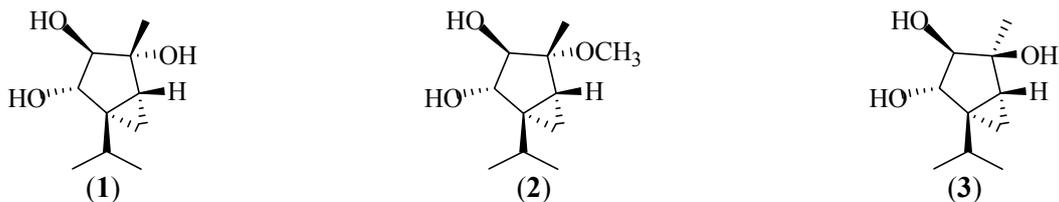
Р.И.Жалмаханбетова¹, Ж.Ж.Жұмағалиева²¹Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана;²Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды мемлекеттік университеті
(E-mail: rozadichem@mail.ru)**Циклопропан сақинасы бар табиғи қосылыстар:
синтездеу әдістері және биологиялық белсенділігі**

Мақалада өсімдік құрамынан бөлініп алынған циклопропан сақинасы бар қосылыстар және химиялық модификациялау жолымен құрамында хлор-, бром-, фторциклопропан сақинасы бар қосылыстарды алу жолдары бойынша мағлұматтар келтірілген. Мұндай қосылыстарға әкелетін жолдардың бірі галоциклопропандау реакциясы болып табылады. Табиғи терпеноидтар, алкалоидтар және стероидтар негізінде алынған циклопропан сақинасы бар қосылыстардың биологиялық белсенділігі бойынша мәліметтер келтірілген. Жүргізілген шолуға сәйкесті мұндай қосылыстардың көксіңге, вирусқа, микробқа, ісікке, туберкулезге қарсы, Anti-Hiv-1, инсектицидті әсерлері бар екендігі анықталған.

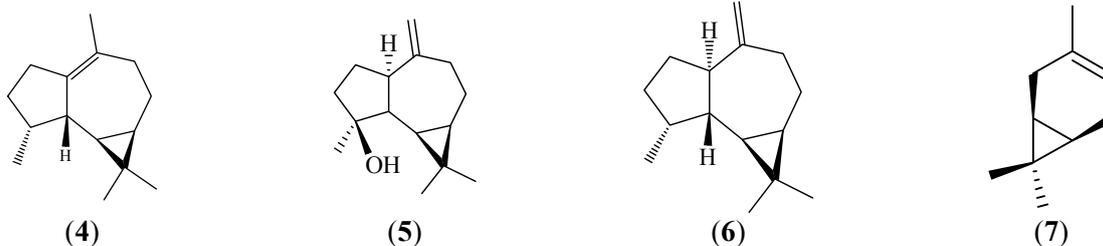
Кілт сөздер: терпеноидтар, алкалоидтар, стероидтар, циклопропан сақинасы, химиялық түрлендіру, синтез, құрылым, биологиялық белсенділік.

Биологиялық белсенді қосылыстарды алудың бірден-бір көзі өсімдіктер екені белгілі. Өсімдік көздерінен жоғары биологиялық белсенді қосылыстарды іздестіру үлкен қарқынмен дамуда. Қазіргі уақытта дәрілік заттардың табиғи қосылыстар негізінде алынуы да маңызды болып саналады. Осы айтылғандарға байланысты жүргізіліп жатқан жұмыстар айтарлықтай [1–3]. Табиғи қосылыстардан алынған биологиялық белсенді қосылыстар саны жылдап артуда. Мұндай қосылыстар бактерияға қабынуға, көксіңге қарсы, цитоуытты және басқа да белсенділікке ие [4–8]. Өсімдіктерді химиялық зерттеуде құрамындағы жеке компоненттерді бөліп алуда тиімді және оңтайлы әдістерді қолдану және табиғи қосылыстарға химиялық өзгертулер жүргізу арқылы әр түрлі құрылымды биологиялық белсенділігі жоғары қосылыстарды синтездеу жолдарын айқындау маңызды болып саналады. Химиялық өзгертулер жүргізу арқылы табиғи терпеноидтар, алкалоидтар, стероидтар, тағы басқа қосылыстар негізінде галоген, азот, фосфор, күкірт атомдары бар қосылыстар синтезделген [9–13]. Циклопропан фрагменті өте жоғары реакциялық қабілетті және биологиялық белсенділігі жоғары екендігі бізге белгілі. Сондықтан да құрамында циклопропан сақинасы бар табиғи қосылыстарды зерттеу өте үлкен қызығушылық туғызады. Мұндай қосылыстардың табиғатта кездесуі көптеген зерттеушілердің жұмыстарында баяндалған.

Авторлар [14] *Artemisia suksdorfii* Piper өсімдігінің жер беті бөлігінен циклопропан сақинасы бар үш монотерпен (1–3) бөліп алған. ПМР-спектріндегі δ 0,44 (д.д., $J=8,5$; 6,5) және δ 0,99 (д.д., $J=6,5$; 3,5), сонымен қатар $[M+H]^+$ m/z 187 болуы молекуланың (1) бициклді екенін дәлелдейді. ПМР-спектріндегі δ 0,44, 0,99 және 1,20 циклопропан сақинасына тән. Спектрлік мәліметтер бойынша, қосылыс (1) (+)-(3*S*, 4*R*, 5*R*)-үшгидроксисабинан екендігі айқындалды. Молекуланың (2) ¹H және ¹³C ЯМР-спектрлерінің қосылыстың (1) спектрлік мәліметтерінен айырмашылығы δ_H 3,31, δ_C 50,6 болуы болып табылады. Ал (2) стереохимиясында ерекшелік жоқ. Сонымен, қосылыс (1) (+)-(3*S*, 4*R*)-екігидрокси-(5*R*)-метоксисабинан екендігі айқындалды. Үшінші монотерпеноид (3), спектрлік мәліметтері бойынша, молекуланың (1) эпимері екендігі анықталған. Бұл қосылыс (3) (+)-(3*S*, 4*R*, 5*S*)-үшгидроксисабинан болып табылды.



Циклопропан сақинасы бар моно-, бициклды монотерпеноидтарға леден (4), спатуленол (5), аромадендрен (6), карен (7) жатады [15, 16].



Зерттеушілер [17] *Leontice darvasica* өсімдігін зерттеп, пиридин (анабазин), дифенил (таспин), цитизин (N-метилцитизин), спартейн (*l*-лупанин), матрин (леонтин, *d*-софоридин, дарвазамин (8), дарвазин (9), леонталбинин) және леонтидин тобына жататын алкалоидтарды бөліп алған. Бұл алкалоидтардың ішінде дарвазаминның (8) және дарвазинның (9) құрамында циклопропан сақинасы кездеседі.



Сонымен *L. darvasica* өсімдігін зерттеуде алкалоидтар қоспасының сандық және сапалық құрамы өсімдіктің өскен жеріне байланысты екендігін айқындай отырып, дарвазаминнің (8) және дарвазинның (9) абсолютті конфигурациясын анықтаған.

Jatropha gossypifolia өсімдігінің тамырынан циклопропан сақинасы бар екітерпеноидтар ятрофолон А (10) және оның С-2 эпимері ятрофолон В (11) бөлініп алынған [18].

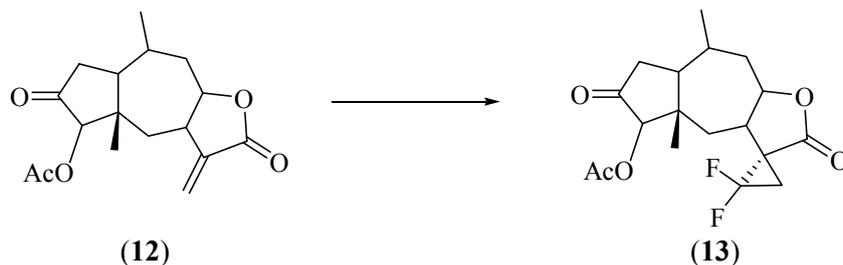


Үштерпеноидтар, стероидтар қатарында да циклопропан сақинасы бар қосылыстар бөлініп алынған [19–22].

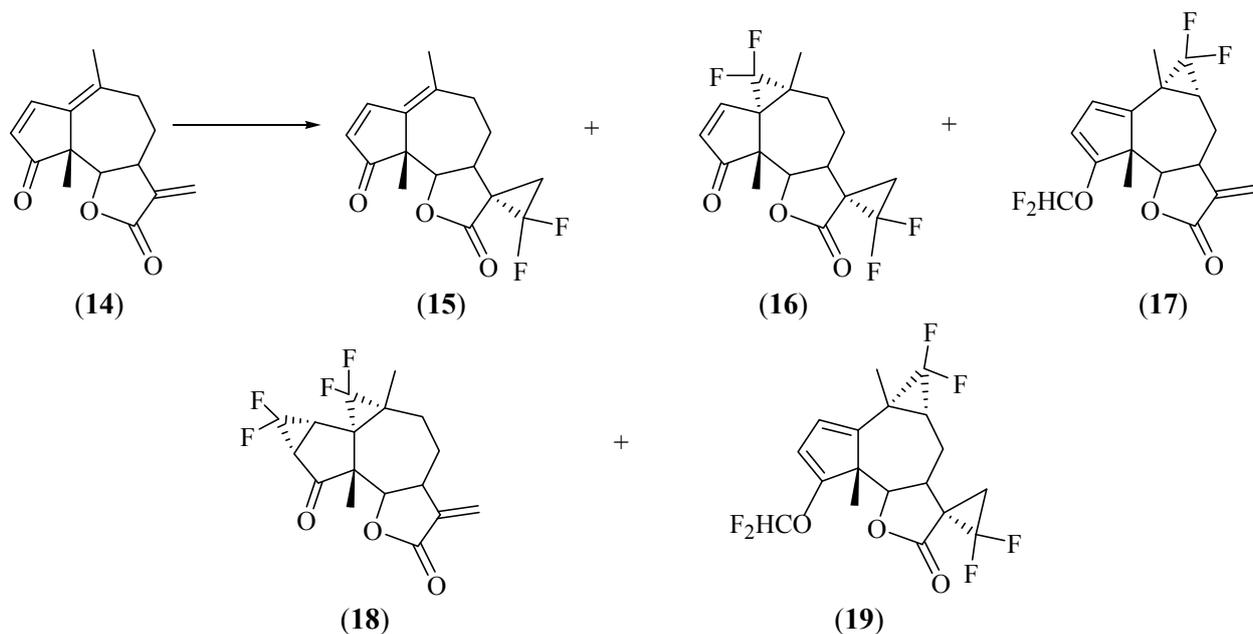
Синтездеу жолымен алынған циклопропан сақинасы бар табиғи қосылыстар сирек кездеседі. Мұндай қосылыстарға әкелетін жолдардың бірі галоциклопропандау реакциясы болып табылады. Бұл реакцияда фазааралық әдіс жиі қолданылады. Катализатор ретінде аммоний тұздары, үшіншілік аминдер, краун-эфирлері, т.б. қолданылады [23–25].

I.Salazar және E.Dfaz [26] циклопропандау реакциясын табиғи сесквитерпенді лактондар псевдогваянолидтер қатарында зерттеген. Мақалада псевдогваянолидтер перувининнің (12), ангидропартениннің (14) және геленалин ацетатының (20) екіфторциклопропан сақинасы бар туындыларының синтездеу жолдары көрсетілген.

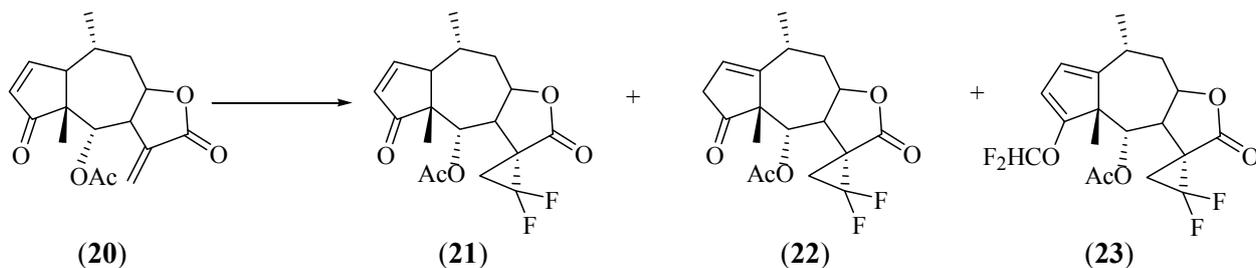
Перувининді (12) апротонды еріткіш диглимде хлорекіфторсірке қышқылының натрий тұзымен әрекеттестіргенде циклопропан сақинасы бар қосылысқа (13) әкеледі.



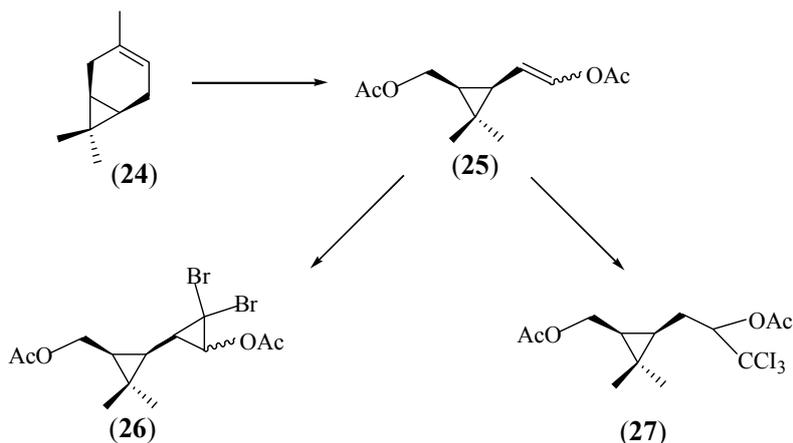
Ангидропартенинді (14) құрғақ диглимде хлорекіфторсірке қышқылының натрий тұзы ерітіндісімен әрекеттестіргенде (15) және өте аз шығыммен (16–19) түзілген.



Геленалин ацетаты (20) бұл жағдайда үш өнім (21–23) түзеді.

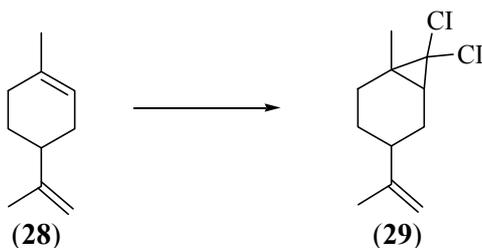


Зерттеушілер [27] жұмысында циклопропандау реакциясына электроны жеткіліксіз қос байланысына циклопропан фрагментінің әсерін зерттеген. Монотерпен өкілі кареннің (24) енолацетатын (25) циклопропандау нәтижесінде қосылыстар (26–27) синтездеген.

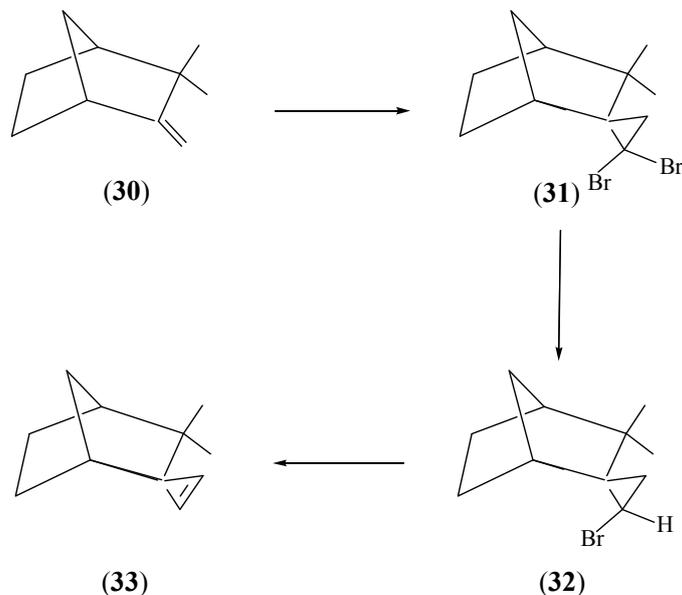


Енолацетаттағы (25) циклопропан фрагменті қос байланыстың белсендігін арттыру салдарынан реакцияға азырақ электрофильді екібромкарбеннің кірісуіне мүмкіндік береді. Ал неғұрлым электрофильді екіхлоркарбеге қос байланыстағы белсенділік жеткіліксіз, сондықтан да үшхлорметил анионы (CCl_3^-) қосылуына әкеледі.

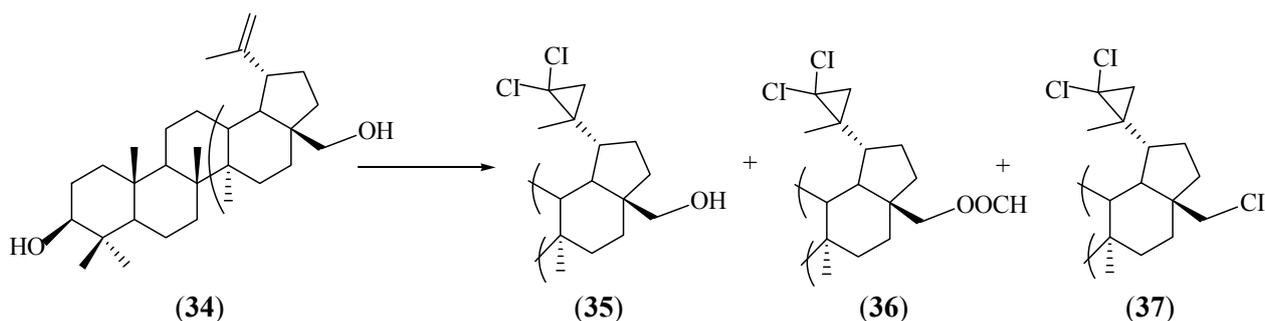
Лимоненді (28) фазааралық катализ жағдайында селективті катализатор β -гидроксиэтилүш-алкиламмоний ионын қолданып, екіхлоркарбенмен әрекеттестіргенде шығымы 62 % екіхлорциклопропан туындысы (29) алынған [28].



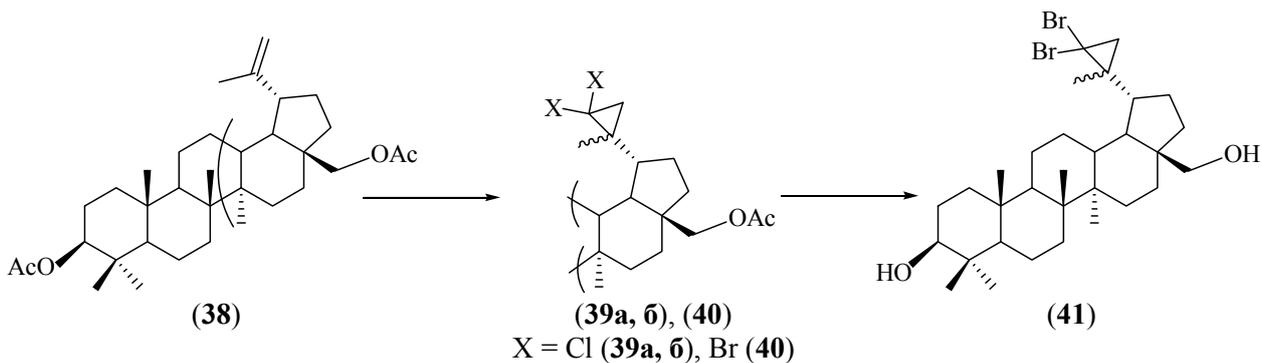
Камфенді (30) екібромкарбенмен әрекеттестіргенде 2,2-екіметилнорборнан-3-спиро-2,2-екі-циклопропанның (31) түзілуіне әкеледі. Авторлар қосылысты (30) электрохимиялық тотықсыздандыру арқылы монобромидті (32) синтездеген. Соңғы сатысында монобромидті (32) диметилсульфоксид ерітіндісінде *t*-BuOK-мен әрекеттестіріп, циклопропен (33) алған [29].



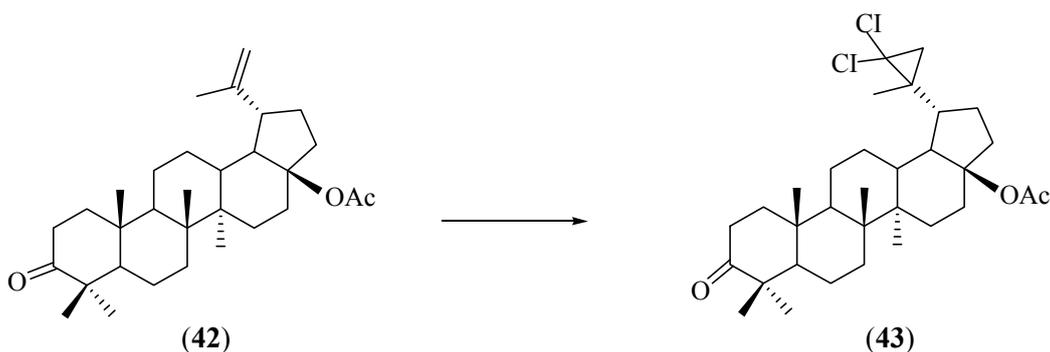
Авторлар [30] циклопропандау реакциясын үштерпеноидтар қатарында зерттеген. Зерттеу нәтижесінде үштерпеноидтардың лупан қатарында гем-екіхлор және гем-екібромциклопропан фрагменті бар өкілдерін синтездеген. Бетулинді (34) үшэтил-бензиламмонихлоридінің қатысында екіхлоркарбенмен әрекеттестіргенде (35–37) қоспасы алынған.



Бетулин ацетатын (38) жоғарыда айтылған жағдайда циклопропандау екі диастереомерлер қоспасына әкеледі. Стереомер (39а) қайта кристалдандыру арқылы таза күйде бөлініп алынған. Минорлы изомер (39б) ^{13}C ЯМР спектрінің мәліметі бойынша, дәлелденген. Бетулин ацетатының (38) екібромкарбенмен реакциясында гем-екібромциклопропан туындысы (40) түзіледі. Қосылысты (40) метанолда 5 %-ды КОН ерітіндісімен әсер еткенде жоғары шығымды диолға (41) әкеледі.

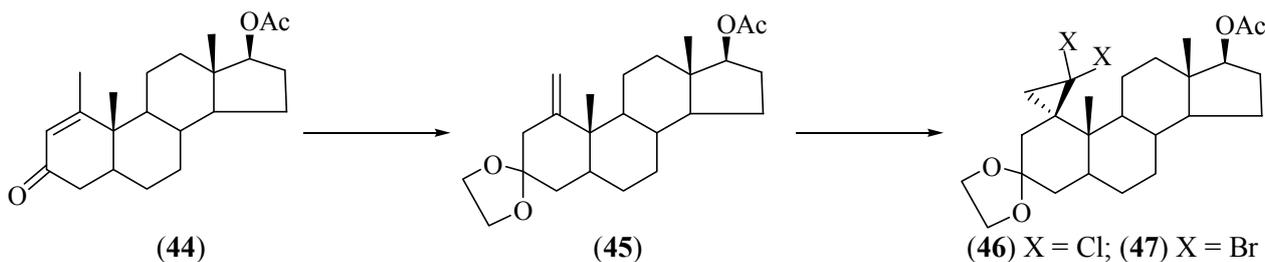


Сонымен қатар зерттеушілер [30] 17-ацетокси-28-норлупан-3-онның (42) циклопропан туындысын (43) синтездеген.

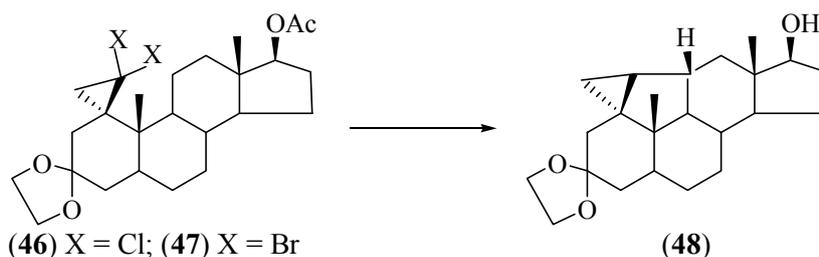


Сонымен, жүргізген зерттеулер нәтижесі бойынша үштерпеноидтардың бүйір тізбегінде гем-екіхлор- және гем-екібромциклопропан фрагменті бар қосылыстар синтезделген. Үштерпеноидтардың лупан қатарына жататын бұл қосылыстарды одан әрі трансформациялау үшін, сонымен қатар «құрылым – белсенділік» өзара байланысын зерттеу үшін интермедиаттар ретінде қолдануға болады.

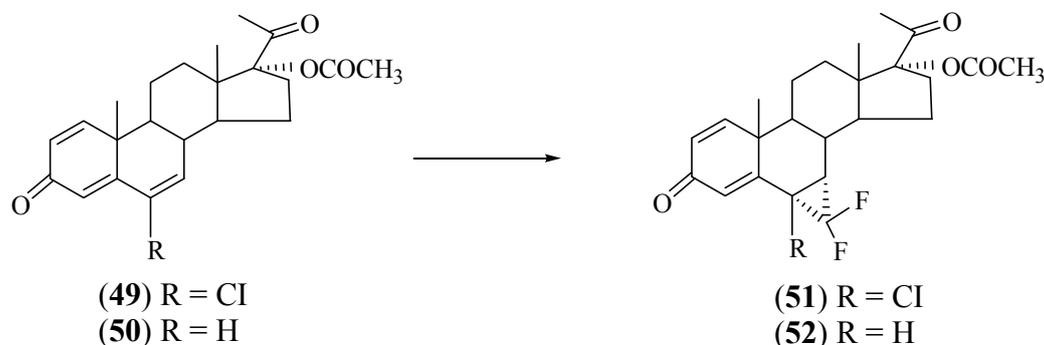
Авторлар [31] 17β-ацетокси-1-метил-5α-андрост-1-ен-3-онға (44) химиялық өзгерту жүргізіп, түзілген қосылысты (45) бөлме температурасында бензилүшэтиламмоний хлоридінің каталитикалық мөлшерінің қатысында хлороформнан генерирленген екіхлоркарбенмен циклопропандағанда 52 %-ды жалғыз диастереоизомерді (46) синтездеген. (45) және катализатор *t*-BuOK суспензиясына бромформның циклогександағы ерітіндісімен әсер етіп, екібромциклопропан туындысы (47) алынған.



Галогенциклопропан туындысын (47) аргон атмосферасында эфирдегі метил-литийдің (MeLi–Et₂O) артық мөлшерімен әрекеттестіргенде шығымы 86 % қосылыс (48) түзіледі. Екіхлортуынды (46) осы жағдайда шығымы 80 % циклопропанды қосылысқа (48) әкеледі.



Моно- және поликанықпаған кетостероидтарға циклопропандау реакциясын екіфторметилленнің қосылуы арқылы зерттеген [32]. $\Delta^{4,6}$ - және $\Delta^{1,4,6}$ -кето-стероидтарды натрий хлорекіфторацетатынан генерирленген екіфторкарбенмен апротонды еріткіш диглимде қайнатып циклопропан сақинасы бар бірқатар стероидты қосылыстар синтездеген. 17α -Ацетокси-6-хлорпрегна-4,6-диен-3,20-дионды (**49**) және 17α -ацетокси-прегна-4,6-диен-3,20-дионды (**50**) $\text{ClF}_2\text{CCOONa}$ -дың артық мөлшерімен әрекеттестіргенде сәйкесті қосылыстар (**51–52**) түзілген.



Циклопропан сақинасы бар табиғи қосылыстардың биологиялық белсенділігі

Қосылыстар құрамындағы циклопропан сақинасының реакциялық қабілеттілігі жоғары болуымен қатар, мұндай қосылыстар биологиялық белсенділіктің кең спектріне ие екендігі белгілі. J.Salaün [33] жариялаған жұмысында циклопропан туындыларының инсектицидті, көксіңге, вирусқа, микробқа, ісікке қарсы белсенділіктерін келтірген. Зерттеушілер өсімдік көзінен бөлініп алынған табиғи стероидтардың, үштерпеноидтардың цитоуытты, Anti-Hiv-1 белсенділігін анықтаған [20, 21]. Үштерпеноид бетулиннің екіхлорциклопропан туындысының (**35**) туберкулезге қарсы әсерін зерттеу үшін компьютерлік болжау жүргізілген. Эксперименттік мәліметтерден белгілі болғандай, зерттеуге алынған қосылыс айрықша белсенділік көрсеткен [34].

Сонымен, жоғарыда келтірілген мәліметтер циклопропандау реакциялары негізінде әр түрлі биологиялық белсенді циклопропан сақинасы бар табиғи қосылыстар қатарын кеңейту және жаңа туындыларын синтездеу маңыздылығын негіздейді.

Әдебиеттер тізімі

- 1 Адеkenов С.М. Синтез и биологическая активность новых производных арглабина и перспективы производства оригинальных фитопрепаратов // Российский биотерапев. журн. — 2005. — № 2. — С. 7–14.
- 2 Володин В.В. Эндостероидсодержащие растения: ресурсы, использование и перспективы создания новых адаптогенных средств // Химия и технология растительных веществ. — Сыктывкар, 2006. — С. 16.
- 3 Кусаинова Д.Д. Фармакологическая характеристика препарата «Салсколлин» // Фармация Казахстана. — 2004. — Спец. вып. — С. 31–33.
- 4 Wu T.Sh., Damu A.G., Su Ch.R., Kuo P.Ch. Terpenoids of *Aristolochia* and their biological activities // Nat. Prod. Rep. — 2004. — No. 21. — P. 594–624.
- 5 Huo J., Yang Sh.P., Ding J., Yue J.M. Cytotoxic Sesquiterpene Lactones from *Eupatorium lindleyanum* // J. Nat. Prod. — 2004. — Vol. 67. — P. 1470–1475.
- 6 Fuller R.W., Cardellina J.H., Kato Y., Brinen L.S., Clardy J., Shader K.M., Boyd M.R. A Pentahalogenated Monoterpene from the Red Alga *Portieria hornemanii* Produces a Novel Cytotoxicity Profile against a Diverse Panel of Human Tumor Cell Lines // J. Med. Chem. — 1992. — No. 16. — P. 3007–3011.
- 7 Muhammad I., Dunbar D.Ch., Takamatsu S., Walker L.A., Clark A.M. Antimalarial, Cytotoxic and Antifungal Alkaloids from *Duguetia Hadrantha* // J. Nat. Prod. — 2001. — No. 5. — P. 559–562.
- 8 Rodriguez I.I., Rodriguez A.D., Franzblau S.G. Ileabethoxazole: a novel benzoxazole alkaloid with antimycobacterial activity // Tetrahedron Letters. — 2006. — No. 19. — P. 3229–3232.
- 9 Адеkenов С.М. Перспективы фитохимических исследований в создании оригинальных лекарственных препаратов // Хим. журн. Казахстана. — 2005. — № 3. — С. 8–35.
- 10 Жалмаханбетова Р.И. Сесквитерпенді лактондардың фосфонат туындыларының синтезі // Қазақстанның химия журналы. — 2005. — № 3. — С. 140–151.
- 11 Артемова Н.П., Никитина Л.Е., Юшков Д.А., Шигабутдинова О.Г., Племенков В.В., Клочков В.В., Хайрутдинов Б.И. Синтез серосодержащих производных сесквитерпенового лактона британина // Химия природ. соед. — 2005. — № 1. — С. 37–38.

- 12 *Sobarzo-Sanchez T.M., Arbaoui J., Protais Ph., Cassels B.K.* Halogenated Boldine Derivatives with Enhanced Monoamine Receptor Selectivity // *J. Natur. Prod.* — 2000. — Vol. 63, No. 4. — P. 480–484.
- 13 *Сиразиева Е.В.* О присоединении тиолов к (–)-карвону // *Химия природ. соедин.* — 2004. — № 5. — С. 393–395.
- 14 *Ahmed Ah.A., El-Moghazy S.A., El-Shanawany M.A., Abdel-Ghani H.F., Karchesy J., Sturtz G., Dalley K., Pare P.W.* Polyol Monoterpenes and Sesquiterpene Lactones from the Pacific Northwest Plant *Artemisia suksdorfii* // *J. Natur. Prod.* — 2004. — Vol. 67. — P. 1705–1710.
- 15 *Wu T., Damu A.G., Su Ch., Kuo P.* Terpenoids of *Aristolochia* and their biological activities // *Nat. Prod. Rep.* — 2004. — Vol. 21. — P. 594–624.
- 16 *Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А.* Реакционная способность терпенов и их аналогов в «организованной среде» // *Успехи химии.* — 1997. — Т. 66, № 4. — С. 376–400.
- 17 *Зуннунжанов А., Искандаров С., Юнусов С.Ю.* Алкалоиды *Leontice darvasica* // *Химия природ. соедин.* — 1974. — № 3. — С. 373–377.
- 18 *Purushothaman K.K., Chandrasekharan S., Cameron A.F., Connolly J.D., Labbe C., Maltz A., Rycroft D.S.* Jatrophenones A and B, New Diterpenoids from roots of *Jatropha Gossypifolia* (*Euphorbiaceae*) — Crystal Structure Analysis of Jatrophenone B // *Tetrahedron Letters.* — 1979. — No. 11. — P. 979–980.
- 19 *Cantillo-Ciau Z., Brito-Loeza W., Quijano L.* Triterpenoids from *Tillandsia fasciculata* // *J. Nat. Prod.* — 2001. — No. 7. — P. 953–955.
- 20 *Xiao W., Tian R., Pu J., Li X., Wu L., Lu Y., Li S., Li R., Zheng Y., Zheng Q., Sun H.* Triterpenoids from *Schisandra lancifolia* with Anti-Hiv-1 Activity // *J. Nat. Prod.* — 2006. — No. 2. — P. 277–279.
- 21 *Levina E.V., Kalinovsky A.I., Andriyashenko P.V., Dmitrenok P.S., Aminin D.L., Stonik V.A.* Phrygiasterol, a Cytotoxic Cyclopropane-Containing Polyhydroxysteroid, and Related Compounds from the Pacific Starfish *Hippasteria phrygiana* // *J. Nat. Prod.* — 2005. — No. 10. — P. 1541–1544.
- 22 *D'Armas H.T., Mootoo B.S., Reynolds W.F.* Steroidal Compounds from the Caribbean Octocorol *Eunicea laciniata* // *J. Nat. Prod.* — 2000. — No. 12. — P. 1669–1671.
- 23 *Розанцев Г.Г., Файнзилберг, Новиков С.С.* Успехи химии карбенов // *Успехи химии.* — 1965. — № 34. — С. 177–218.
- 24 *Костиков Р.Р., Молчанов А.П.* Двухфазный метод получения гем-дигалогенциклопропанов в присутствии краун-эфира // *Журн. орг. химии.* — 1975. — Т. 11, Вып. 8. — С. 1767.
- 25 *Makosza M., Kasproicz A., Fedorynski M.* How do trialkylamines catalyze reaction of dichlorocarbene in a two-phase system? // *Tetrahedron Letters.* — 1975. — No. 25. — P. 2119–2122.
- 26 *Salazar I., Dfaz E.* Carbofluorination of pseudoguaianolide sesquiterpene lactones // *Tetrahedron.* — 1979. — Vol. 35. — P. 815–818.
- 27 *Климкин М.А., Куковинец О.С., Касрадзе В.Г., Спирихин Л.В., Галин Ф.З.* Взаимодействие (1S,3S)-1-(2-ацетокси-винил)-2,2-диметил-3-ацетоксиметилциклопропана с галоформами в условиях межфазного катализа // *Изв. РАН. Сер. химия.* — 2002. — № 9. — С. 1620–1621.
- 28 *Niyama T., Sawada H., Tsukanaka M., Nozaki H.* β -Hydroxyethyltrialkylammonium ion as a selective phase-transfer catalyst for dihalocyclopropanation // *Tetrahedron Letters.* — 1975. — No. 34. — P. 3013–3016.
- 29 *Шкуро О.А., Никитина Л.Е., Племенков В.В., Струнская Е.И.* Подход к синтезу циклопропанов терпенового ряда на примере камфена // *Журн. орг. химии.* — 1997. — Т. 33, Вып. 6. — С. 902–904.
- 30 *Комиссарова Н.Г., Беленкова Н.Г., Шитикова О.В., Спирихин Л.В., Юнусов М.С.* Циклопропанирование бегулина и его диацетата дигалогенкарбенами // *Журн. орган. химии.* — 2004. — Т. 40. — С. 1511–1516.
- 31 *Künzer H., Bittler D., Sauer G., Wiechert R.* A Carbenoid route to C(1)-C(11) bridged steroids // *Tetrahedron Letters.* — 1990. — No. 43. — P. 6171–6174.
- 32 *Beard C., Berkov B., Dyson N.H., Harrison I.T., Hodge P., Kirkham L.H., Lewis G.S., Giannini D., Lewis B., Edwards J.A., Fried J.H.* The methylenation of unsaturated ketones — Part VII. Addition of difluoromethylene to mono and polyunsaturated ketosteroids // *Tetrahedron.* — 1969. — Vol. 25. — P. 1219–1239.
- 33 *Salaiin J.* Синтетический потенциал и биоактивность циклопропанов // *Журнал орг. химии.* — 1997. — Т. 33, Вып. 6. — С. 806–848.
- 34 *Погребняк А.В., Василенко Ю.К., Оганесян Э.Т., Глушко А.А., Суздаев К.Ф., Погребняк Л.В.* Компьютерный прогноз и направленный синтез нового производного бегулина, обладающего противотуберкулезным действием // *Хим.-фарм. журн.* — 2002. — № 10. — С. 18–20.

Р.И.Джалмаханбетова, Ж.Ж.Жумагалиева

Природные соединения, содержащие циклопропановый цикл: методы синтеза и биологическая активность

В статье представлены сведения о циклопропансодержащих соединениях, выделенных из растительных источников, а также методы получения хлор-, бром-, фторциклопропансодержащих соединений путем химической модификации. Одним из путей получения таких соединений является реакция галоциклопропанирования. Приведены данные по биологической активности циклопропансодержащих соединений, полученных на основе природных терпеноидов, алкалоидов и стероидов. Соответственно проведенному обзору показано, что такие соединения обладают противогрибковой, противовирусной, антимикробной, противотуберкулезной, Anti-Hiv-1, инсектицидной активностью.

R.I.Jalmakhanbetova, Zh.Zh.Zhumagalieva

**Natural compounds containing cyclopropane cycle:
methods of synthesis and biological activity**

This paper presents information about cyclopropane-containing compounds isolated from plant sources, as well as methods of obtaining of chloro-, bromo-, fluoro-containing compounds by chemical modification way. One way of obtaining of such compounds is the reaction of halocyclopropanation. The data on biological activity of cyclopropane-containing compounds obtained from natural terpenoids, alkaloids and steroids was shown. Accordingly to the review it is shown that these compounds have antifungal, antiviral, antimicrobial, antitubercular, Anti-Hiv-1, insecticidal activity.

References

- 1 Adekenov S.M. *Russian biotherap. journal*, 2005, 2, p. 7–14.
- 2 Volodin V.V. *Chemistry and technology of plant substances*, Syktyvkar, 2006, p. 16.
- 3 Kusainova D.D. *Pharmacy Kazakhstan*, 2004, Special release, p. 31–33.
- 4 Wu T.Sh., Damu A.G., Su Ch.R., Kuo P.Ch. *Nat. Prod. Rep.*, 2004, 21, p. 594–624.
- 5 Huo J., Yang Sh.P., Ding J., Yue J.M. *J. Nat. Prod.*, 2004, 67, p. 1470–1475.
- 6 Fuller R.W., Cardellina J.H., Kato Y., Brinen L.S., Clardy J., Shader C.M., Boyd M.R. *J. Med. Chem.*, 1992, 16, p. 3007–3011.
- 7 Muhammad I., Dunbar D.Ch., Takamatsu S., Walker L.A., Clark A.M. *J. Nat. Prod.*, 2001, 5, p. 559–562.
- 8 Rodriguez I.I., Rodriguez A.D., Franzblau S.G. *Tetrahedron Letters*, 2006, 19, p. 3229–3232.
- 9 Adekenov S.M. *Chemical journal of Kazakhstan*, 2005, 3, p. 8–35.
- 10 Jalmakhanbetova R.I. *Chemical journal of Kazakhstan*, 2005, 3, p. 140–151.
- 11 Artemova N.P., Nikitina L.E., Yushkov D.A., Shigaboutdinova O.G., Plemenkov B.B., Klochkov V.V., Khairutdinov B.I. *Chemistry of natural comp.*, 2005, 1, p. 37–38.
- 12 Sobarzo-Sanchez T.M., Arbaoui J., Protais Ph., Cassels B.K. *J. Natur. Prod.*, 2000, 63, 4, p. 480–484.
- 13 Sirazieva E.V. *Chemistry of natural comp.*, 2004, 5, p. 393–395.
- 14 Ahmed Ah.A., El-Moghazy S.A., El-Shanawany M.A., Abdel-Ghani H.F., Karchesy J., Sturtz G., Dalley K., Pare P.W. *J. Natur. Prod.*, 2004, 67, p. 1705–1710.
- 15 Wu T., Damu A.G., Su Ch., Kuo P. *Nat. Prod. Rep.*, 2004, 21, p. 594–624.
- 16 Salakhutdinov N.F., Barkhash V.A. *Russian chemical reviews*, 1997, 66, 4, p. 376–400.
- 17 Zunnunzhanov A., Iskandarov S., Yunusov C.Yu. *Chemistry of natural comp.*, 1974, 3, p. 373–377.
- 18 Purushothaman K.K., Chandrasekharan S., Cameron A.F., Connolly J.D., Labbe C., Maltz A., Rycroft D.S. *Tetrahedron Letters*, 1979, 11, p. 979–980.
- 19 Cantillo-Ciau Z., Brito-Loeza W., Quijano L. *J. Nat. Prod.*, 2001, 7, p. 953–955.
- 20 Xiao W., Tian R., Pu J., Li X., Wu L., Lu Y., Li S., Li R., Zheng Y., Zheng Q., Sun H. *J. Nat. Prod.*, 2006, 2, p. 277–279.
- 21 Levina E.V., Kalinovskiy A.I., Andriyashenko P.V., Dmitrenok P.S., Aminin D.L., Stonik V.A. *J. Nat. Prod.*, 2005, 10, p. 1541–1544.
- 22 D'Armas H.T., Mootoo B.S., Reynolds W.F. *J. Nat. Prod.*, 2000, 12, p. 1669–1671.
- 23 Rozantsev G.G., Fainzilberg, Novikov S.S. *Russian chemical reviews*, 1965, 34, p. 177–218.
- 24 Kostikov R.R., Molchanov A.P. *Journal of org. chemistry*, 1975, 11, 8, p. 1767.
- 25 Makosza M., Kacprowicz A., Fedorynski M. *Tetrahedron Letters*, 1975, 25, p. 2119–2122.
- 26 Salazar I., Dfaz E. *Tetrahedron*, 1979, 35, p. 815–818.
- 27 Klimkin M.A., Kukovinets O.S., Kasradze V.G., Spirikhin L.V., Galin F.Z. *Izv. RAS. Ser. chemistry*, 2002, 9, p. 1620–1621.
- 28 Hiyama T., Sawada H., Tsukanaka M., Nozaki H. *Tetrahedron Letters*, 1975, 34, p. 3013–3016.
- 29 Shkuro O.A., Nikitina L.E., Plemenkov V.V., Strunskaya E.I. *Journal of org. chemistry*, 1997, 33, 6, p. 902–904.
- 30 Komissarova N.G., Belenkova N.G., Shitikova O.V., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. *Journal of org. chemistry*, 2004, 40, p. 1511–1516.
- 31 Künzer H., Bittler D., Sauer G., Wiechert R. *Tetrahedron Letters*, 1990, 43, p. 6171–6174.
- 32 Beard C., Berkoz B., Dyson N.H., Harrison I.T., Hodge P., Kirkham L.H., Lewis G.S., Giannini D., Lewis B., Edwards J.A., Fried J.H. *Tetrahedron*, 1969, 25, p. 1219–1239.
- 33 Salaün J. *Journal of org. chemistry*, 1997, 33, 6, p. 806–848.
- 34 Pogrebnyak A.V., Vasilenko Yu.K., Oganessian E.T., Glushko A.A., Suzdalev C.F., Pogrebnyak L.V. *Chem.-pharm. journal*, 2002, 10, P. 18–20.

Д.В.Баринов^{1,2}, А.С.Калькова^{1,2}, З.Б.Сакипова¹

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова;

²АО «Научный центр противомикробных препаратов», Алматы
(E-mail: dbarinov@inbox.ru)

Идентификация субстанции ФС-1 спектральными методами

В статье представлены результаты исследования по идентификации субстанции ФС-1 спектральными методами. Установлено, что идентификацию субстанции по УФ спектру необходимо проводить по результатам записи УФ спектра 0,05 % раствора в диапазонах от 500 до 190 нм, по ИК спектру приготовленной в КВг-таблетки или полученному на приставке методом внутреннего отражения.

Ключевые слова: субстанция ФС-1, идентификация, спектральный анализ, инфракрасная спектроскопия, ультрафиолетовая спектроскопия, стандартизация субстанции, электронный переход, функциональная группа.

Введение

Для идентификации и установления подлинности лекарственных средств или лекарственных субстанций широко применяются спектральные методы исследования [1–3]. Сочетание в нем спектроскопии и статистических методов исследования многофакторных зависимостей делает его уникальным не только для подтверждения подлинности и определения содержания действующего вещества в лекарственной форме, но и выявления различий между лекарственными средствами, выпускаемыми разными производителями [4]. В настоящей работе представлены данные по стандартизации разработанной лекарственной субстанции ФС-1 спектральными методами.

В области разработки новых лекарственных средств уделяется особое внимание созданию лекарственных препаратов на основе оригинальных субстанций. К таковым относится лекарственное средство ФС-1. Данная субстанция обладает высоким потенциалом применения в лекарственной терапии, поскольку проявляет ряд биоцидных и вирулицидных свойств в отношении широкого спектра бактерий, вирусов и грибов [5, 6]. В настоящее время завершена фаза II клинических испытаний энтеральной лекарственной формы субстанции ФС-1 — изучение эффективности и безопасности, установление эффективной дозы и способа применения (на выборке пациентов с мультирезистентной формой туберкулеза легких в количестве не менее 100 человек).

Целью исследовательской работы являлось установление функционального состава и изучение электронного спектра оригинальной субстанции ФС-1, а также разработка критериев идентификации субстанции ФС-1 спектральными методами, для возможности применения ИК- и УФ-спектроскопии в анализе субстанции ФС-1.

Экспериментальная часть

Объекты исследования. Разработанная субстанция ФС-1 представляет собой комплексное соединение йода с полидентатными лигандами, в качестве которых выступают ассоциаты карбогидратов и пептидов. Активным компонентом субстанции ФС-1 является йодополимерный комплекс, выполняющий роль матрицы, способной удерживать в крови молекулу йода, входящую в состав препарата, таким образом, обеспечивая транспорт и размещение I₂ в межклеточном пространстве [5, 6].

Для исследования были синтезированы пять серий субстанции ФС-1 в лабораторных условиях (01110113, 02110113, 03170113, 04180113 и 01130312). Были записаны и интерпретированы их инфракрасные и ультрафиолетовые спектры.

Подготовка проб для исследования. Субстанция ФС-1 в нормальных условиях является кристаллическим порошком, окрашенным в чёрный цвет. Экспериментальным путем была определена оптимальная концентрация субстанции ФС-1 для идентификации методом УФ-спектроскопии, составляющая 0,05 % в воде. В качестве растворителя применяли очищенную воду, с величиной электропроводности 18,2 кмСм. 0,0250 г сухой субстанции ФС-1 поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавили 30 мл очищенной воды. Хорошо перемешали, до растворения твёрдой фазы. Довели объём очищенной водой до метки (до 50 мл). Полученные растворы субстанции ФС-1 имели слабо фиолетовый оттенок.

Приготовление проб для инфракрасного исследования проводили следующим образом: метод А — навеску сухой субстанции ФС-1 0,0010 г и 0,1000 г безводного бромида калия поместили в агаговую ступку и гомогенизировали. Из полученной смеси изготовили таблетку, приложив давление 10 т. Метод Б — для записи спектра методом внутреннего отражения на кристалле ZnSe использовали навески субстанции ФС-1. 0,1000 г помещали на кристалл, прижимали прижимным устройством и проводили сканирование в указанных ниже диапазонах.

Получение спектров. ИК спектральное исследование проводили на приборе Nicolet 6700 фирмы Thermo Electron в диапазоне от 500 до 4000 см^{-1} .

УФ спектральное исследование проводили на приборе Lambda-35 фирмы Perkin Elmer в диапазоне от 500 до 190 нм.

Результаты и их обсуждение

Проведённые исследования показали, что спектры субстанции ФС-1, полученные по методу А, отличаются большей детализацией, данному методу характерно проявление сверхпоглощения, что выражается в расщеплении полос спектра (рис. 1а). Тогда как спектры, полученные по методу Б, характеризуются повышенной шумностью (рис. 1б). Кроме того, при записи ИК спектра по методу Б в ближней ИК области ($500\text{--}700\text{ см}^{-1}$) наблюдался эффект размытия полос поглощения ввиду технических возможностей приставки. Поэтому диапазон частот при сканировании методом внутреннего отражения на кристалле ZnSe следует устанавливать $4000\text{--}750\text{ см}^{-1}$.

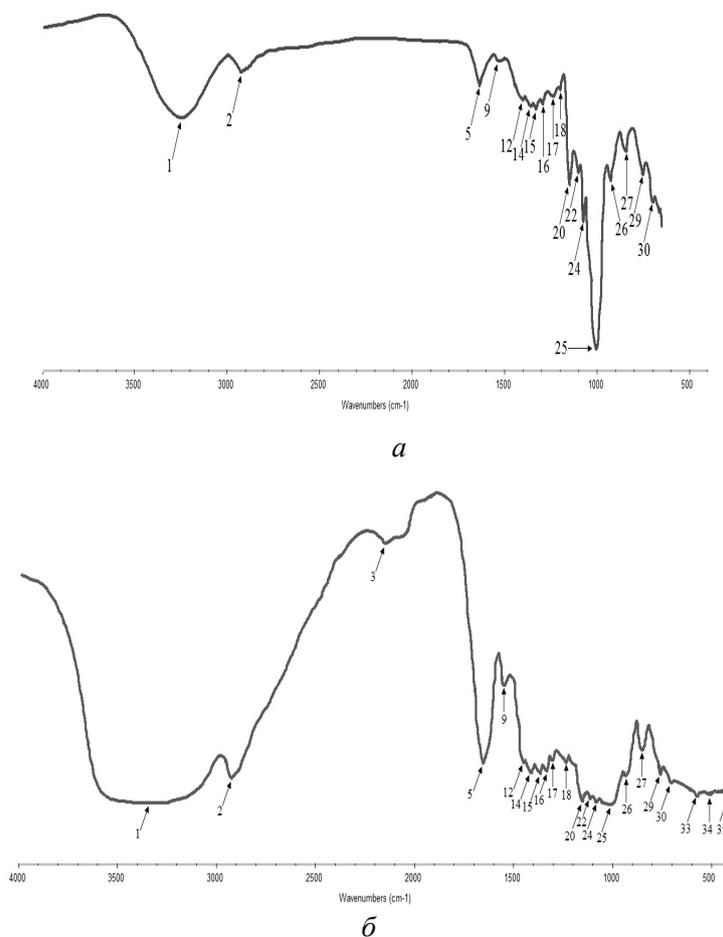
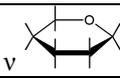


Рисунок 1. Инфракрасный спектр субстанции ФС-1

Результаты интерпретации полученного ИК спектра представлены в таблице 1.

Т а б л и ц а 1

ИК спектр субстанции ФС-1 и его интерпретация

№	Полоса поглощения, см ⁻¹		Отнесение	Интерпретация
	Метод А	Метод Б		
1	3394,9 ± 28	3217,3 ± 12	ν –ОН	Валентные колебания гидроксильной группы органических молекул, а также кристаллизационной и свободной воды
2	2926,9 ± 2	2898,5 ± 75	ν _s , ν _{as} >CH ₂ , –CH ₃	Симметричные и асимметричные валентные колебания метиленовых и метильных групп органических молекул
3	2156,6 ± 5	–	ν –C–O–C–	Валентные колебания простых эфирных групп
4	1653,1 ± 5	1645,7 ± 6	ν >C=O	Валентные колебания карбонильной группы органических молекул
5	1544,2 ± 2	1538,7 ± 6	δ –N–H	Деформационные колебания аминогруппы
6	1414,1 ± 3	1412,0 ± 6	δ C–H	Плоские деформационные колебания
7	1371,2 ± 1	1359,6 ± 5	δ _s –CH ₃	Симметричные колебания метильных групп
8	1336,7 ± 1	1333,3 ± 3	δ –CH ₂	Вeerные и крутильные деформационные колебания метиленовых групп
9	1298,4 ± 6	1294,9 ± 5		
10	1244,1 ± 2	1234,4 ± 7	δ –CH ₃	Маятниковые деформационные колебания метильной группы
11	1203,4 ± 3	1202,9 ± 2		
12	1154,4 ± 1	1148,3 ± 1		
13	1102,6 ± 1	1104,9 ± 2	ν –C–N–	Валентные колебания аминогруппы
14	1074,7 ± 5	1075,4 ± 3	ν –C–OH	Валентные колебания гидроксильной группы
15	1022,6 ± 4	1017 ± 3		Валентные колебания карбогидратного цикла
16	936,1 ± 1	929,0 ± 6	ν _s C–O–C	Симметричные колебания алкоксильных групп
17	850,3 ± 4	844,3 ± 3	δ C–H	Деформационные колебания углерод-водородных связей
18	760,7 ± 1	758,1 ± 3		
19	706,8 ± 1	702,4 ± 5		
20	574,2 ± 2	+		
21	524,5 ± 6	+	ν C–I	Валентные колебания йодпроизводных соединений

В диапазоне от 3000 до 3300 см⁻¹ проявляются полосы поглощения всех гидроксильных групп, относящихся и к органическим молекулам, и к неорганическим, и к воде, в том числе кристаллизационной — удерживаемой в кристаллической решетке сухих веществ, и свободной. Субстанция ФС-1 является сухим кристаллическим веществом, однако в структуре субстанции могут содержаться молекулы кристаллизационной воды, так как высушивание субстанции происходит конвекционным способом при температуре 39 °С. Кроме того, субстанция ФС-1 гигроскопична, что обуславливает наличие в её составе еще и свободной воды. Поэтому в интерпретации полос в диапазоне 3394,9 ± 28 (по методу А) и 3217,3 ± 12 (по методу Б) учитывается проявление валентных колебаний гидроксильных групп органических молекул, а также кристаллизационной и свободной воды.

Характеристичными полосами поглощения были выбраны те, которые различимы при исполнении исследования обоими методами, и те, которые характерны основным компонентам субстанции:

1. Полоса № 2 — характерна симметричным валентным колебаниям метильных и метиленовых функциональных групп органических соединений. Как показала статистическая обработка, эта полоса обладает самым большим смещением по энергии от серии к серии и составляет 2912,3 см⁻¹ ± 2,0 %. Это заметно при исследовании методом Б.

2. Полоса № 5 — характерна валентным колебаниям карбонильных групп органических соединений, и диапазон проявления этих колебаний составил 1649,4 см⁻¹ ± 0,6 %.

3. Полоса № 15 — характерна для деформационных колебаний метиленовых групп, которые проявляются в диапазоне 1335,3 см⁻¹ ± 0,2 %.

4. Полоса № 17 — характерна для деформационных колебаний метильных групп, которые проявляются в диапазоне 1239,3 см⁻¹ ± 0,7 %.

5. Полоса № 20 — характерна деформационным колебаниям метильных групп, которые проявляются в диапазоне $1151,4 \text{ см}^{-1} \pm 0,6 \%$.

6. Полоса № 22 — характерна валентным колебаниям аминогрупп, которые проявляются в диапазоне $1103,8 \text{ см}^{-1} \pm 0,2 \%$.

7. Полоса № 24 — характерна валентным колебаниям гидроксильных групп, которые проявляются в диапазоне $1075,1 \text{ см}^{-1} \pm 0,5 \%$.

8. Полоса № 25 — характерна валентным колебаниям карбогидратных циклов, которые проявляются в диапазоне $1019,9 \text{ см}^{-1} \pm 0,5 \%$.

9. Полоса № 34 — характерна валентным колебаниям йодпроизводных, которые проявляются в диапазоне $524,5 \text{ см}^{-1} \pm 1,9 \%$. Данная полоса проявляется в низкочастотном диапазоне видимого излучения и может быть определена только первым методом.

УФ спектр субстанции ФС-1 показал ряд электронных переходов, повторяющихся во всех исследованных сериях. Всего определено пять электронных переходов. Из них второй, третий и четвертый имеют как максимумы, так и минимумы. Первый переход обладает только минимумом, а пятый — только максимумом. Для отнесения рассмотрены только максимумы. Второй переход наблюдался при $352 \text{ нм} \pm 0,3 \%$, характерен для перехода $I_2 \pi^* \rightarrow \sigma^*$. Третий переход наблюдался при $288 \text{ нм} \pm 0,7 \%$, характерен для перехода $I_n^- \sigma^* \rightarrow H_2O$. Четвёртый переход наблюдался при $224 \text{ нм} \pm 0,4 \%$, характерен для образования внутримолекулярных и межмолекулярных водородных связей $OH \cdots OS$. Пятый переход наблюдался при $194 \text{ нм} \pm 3,1 \%$, характерен для нескольких электронных взаимодействий, а именно для $\pi\text{-}\pi^*$ перехода $C=O$; $n\text{-}\sigma^* C-O-C$ и $n\text{-}\sigma^* C-OH$. Интерес для идентификации по УФ спектру представляют второй и пятый переходы. Полосы электронных переходов растворов исследуемых серий субстанции ФС-1 представлены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2

УФ спектры субстанции ФС-1

Серия субстанции / Компонент	Полосы электронных переходов, нм							
	1	2		3		4		5
	min	max	min	max	min	max	min	max
ФС-1 (серия 01110113)	–	352	323	287	260	224	212	192
ФС-1 (серия 02110113)	–	352	321	287	259	225	211	197
ФС-1 (серия 03170113)	–	352	321	288	260	225	211	194
ФС-1 (серия 04180113)	408	351	318	290	258	224	213	197
ФС-1 (серия 01130312)	409	352	391	288	261	224	213	192

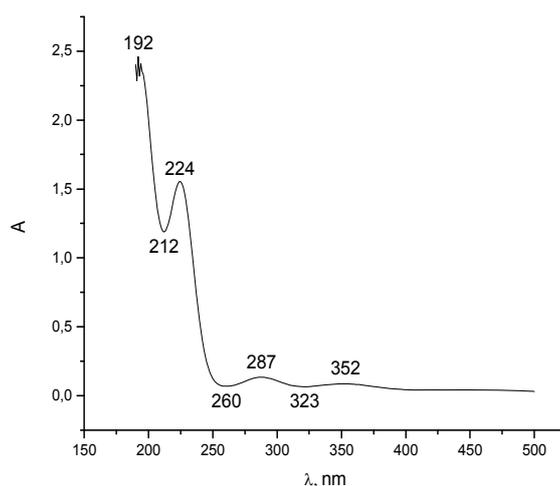


Рисунок 2. Общий спектр субстанции ФС-1

Выводы

В результате проведенного исследования было установлено, что данные спектральных методов анализа субстанции ФС-1 дают надёжную информацию о строении соединения и могут быть исполь-

зованы для идентификации субстанции ФС-1 в разделе «Подлинность», как рекомендовано в Государственной фармакопее Республики Казахстан [7].

Идентификацию субстанции по УФ спектру необходимо проводить по результатам записи УФ спектра 0,05 % раствора в диапазонах от 500 до 190 нм, по ИК спектру приготовленной KBr-таблетки или полученному на приставке методом внутреннего отражения. Субстанцию ФС-1 следует считать подлинной, если ИК спектр содержит полосы поглощения в диапазонах: 2959,2÷2888,5; 1658,0÷1642,2; 1336,9÷1323,9; 1259,2÷1229,5; 1156,0÷1147,8; 1106,9÷1102,2; 1070,1÷1081,4; 1023,7÷1015,5; 529,1÷510,3 см⁻¹, а также максимумы в диапазонах: 350÷353; 286÷291 и 223÷226 нм.

Список литературы

- 1 Британская фармакопея. — 5-е изд. — Лондон: Stationery Office, 2001. — 227 с.
- 2 Европейская фармакопея. — 4-е изд. — Страсбург: Council of Europe, 2002.
- 3 Фармакопея США. Национальный формуляр: USP 27-NF 22. — Роквил, Мэриленд: United States Pharmacopeial, 2004.
- 4 Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Титова А.В. Современное состояние проблемы применения ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе лекарственных средств // Хим.-фарм. журн. — 2008. — Т. 42, № 8. — С. 47–51.
- 5 Ильин А.И., Кулманов М.Е. Патент № 2010/1816.1, РК. — 2010. 30 дек.
- 6 Баринов Д.В., Калыкова А.С., Сакипова З.Б. Изучение некоторых физических и технологических характеристик субстанции ФС-1 // Вестн. КазНМУ. — Алматы, 2013. — № 5(3). — С. 82–85.
- 7 Государственная фармакопея Республики Казахстан. — Т. 1. — Алматы: Жібек жолы, 2008. — 592 с.

Д.В.Баринов, Ә.С.Қалықова, З.Б.Сақыпова

ФС-1 субстанциясын спектралды әдіспен идентификациялау

Мақалада ФС-1 субстанциясын спектралды әдіспен идентификациялау зерттеулерінің қорытындылары көрсетілген. Субстанцияның УК спектрінің идентификациясын УК спектрінің 0,05 % ертіндісінің 500-ден 190 нм дейінгі диапазонда, ИҚ спектрі дайындалған KBr-таблеткаларымен немесе сүйеуде алынған ішкі шағылыс қорытындыларының жазбасы бойынша жүргізу қажет.

D.V.Barinov, A.S.Kalykova, Z.B.Sakipova

Identification of FS-1 substance by spectral methods

The article presents the results of study on the identification of FS-1 substances by spectral methods. It was established that the identification of substance by UV spectrum should be carried out on the results of recording the UV spectrum of a 0.05 % solution in the range from 500 to 190 nm, in the infrared spectrum in prepared KBr-tablets or received on the device by the internal reflection.

References

- 1 British Pharmacopoeia, 5th ed., London: Stationery Office, 2001, 227 p.
- 2 European Pharmacopoeia, 4th ed., Strasbourg: Council of Europe, 2002.
- 3 The United States Pharmacopoeia, USP 27-NF 22, Rockville, Maryland: United States Pharmacopeial, 2004.
- 4 Arzamascev A.P., Sadchikova N.P., Titova A.V. *Chem.-pharm. J.*, 2008, 42, 8, p. 47–51.
- 5 Il'in A.I., Kulmanov M.E. *Patent Appl. № 2010/1816.1*, Republic of Kazakhstan, 2010, 30 Dec.
- 6 Barinov D.V., Kalykova A.S., Sakipova Z.B. *Bull. KazNMU*, Almaty, 2013, 5(3), p. 82–85.
- 7 State Pharmacopoeia of Republic of Kazakhstan, 1, Almaty: Zhybek zholy, 2008, 592 p.

М.Ж.Буркеев, Е.М.Тажбаев, Э.Ж.Жакупбекова, А.К.Ковалева, А.А.Копбосынова

*Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова
(E-mail: cherry-girl1899@mail.ru)*

Синтез и исследование свойств сополимеров на основе полипропиленгликольмалеинатфталата с акриловой кислотой

Впервые осуществлена радикальная сополимеризация полипропиленгликольмалеинатфталата с акриловой кислотой в массе при различных массовых соотношениях исходной смеси пространственно-сшитого строения. Найдены составы синтезированных сополимеров, исследовано влияние рН среды и температуры на набухание полученных сополимеров. Показано влияние содержания акриловой кислоты на выход и строение сополимеров, чувствительность гидрогелей к изменению внешних факторов. Установлено, что полученным сополимерам свойствен полиэлектrolитный характер.

Ключевые слова: ненасыщенная полиэфирная смола, полипропиленгликольмалеинатфталат, сополимеризация, сополимер.

Введение

Ненасыщенные полиэфирные смолы представляют значительный интерес среди полифункциональных мономеров [1] при синтезе материалов конструкционного и специального назначения, обладающих рядом специфических физико-химических и физико-механических свойств [2–4]. Однако в литературе практически отсутствует информация по получению на их основе сополимеров, обладающих высокой сорбционной емкостью.

В настоящее время накоплен достаточно большой экспериментальный материал по исследованию полимерных гидрогелей, в состав которых входит акриловая кислота [5]. Следует отметить, что полимеры на основе акриловой кислоты относят к известным стимулчувствительным гидрогелям благодаря наличию в их составе достаточного количества карбоксильных групп.

Перспективными мономерами для получения подобных гидрогелей являются ненасыщенные полиэфирные смолы, содержащие в своем составе реакционноспособные малеинатные группы.

С целью получения полимерного материала, имеющего относительно прочную и химически инертную трехмерную сетку, обладающую хорошими сорбционными свойствами по отношению к различным средам, нами синтезированы сополимеры полипропиленгликольмалеинатфталата с акриловой кислотой и исследовано влияние рН среды и температуры на поведение синтезированных гидрогелей.

В связи с этим представляется интересным исследовать сополимеры полипропиленгликольмалеинатфталата (п-ПГМФ) с акриловой кислотой.

Экспериментальная часть

Исходный полипропиленгликольмалеинатфталат получен реакцией поликонденсации малеинового и фталевого ангидридов с пропиленгликолем по стандартной методике [6], но с использованием катализаторов — хлоридов переходных металлов. Контроль хода реакции осуществлялся посредством определения кислотного числа и объема выделившейся воды.

Радикальная сополимеризация полипропиленгликольмалеинатфталата с акриловой кислотой осуществлялась в массе при различных исходных массовых соотношениях сомономеров в присутствии перекиси бензоила при температуре 333 К.

Для очистки от остатков непрореагировавших реагентов синтезированные сополимеры промывали диоксаном и высушивали до постоянной массы при комнатной температуре в вакуумном шкафу.

Составы полученных сополимеров определяли методом газовой хроматографии [7] на хроматографе Agilent 7980 путем предварительного анализа очищенных исходных реагентов синтеза и используемого растворителя и, соответственно, полученных маточных растворов в диоксане синтезированных сополимеров.

Равновесная степень набухания синтезированных сополимеров определена гравиметрическим методом. Объем поглощенной жидкости определяли по изменению массы навески исследуемого образца в результате набухания.

Результаты и обсуждение

Исходный п-ПГМФ содержит в своем составе ненасыщенные малеинатные группы, не способные к реакциям гомополимеризации, но активно вступающие в сополимеризацию с виниловыми мономерами, в частности, со стиролом и акрилатами [8–10].

Учитывая, что определенный научный и практический интерес в плане моделирования и получения полимерных материалов с управляемыми свойствами представляют сополимеры, макроцепи которых содержат функциональные группы, обуславливающие создание сильнонабухающих стимул-чувствительных полимерных гелей, выбор п-ПГМФ и акриловой кислоты АК, имеющих подобные группы, позволяет надеяться на получение соединений с высокой влагосорбционной емкостью.

Реакция радикальной сополимеризации п-ПГМФ с АК протекает по следующей схеме (рис. 1):

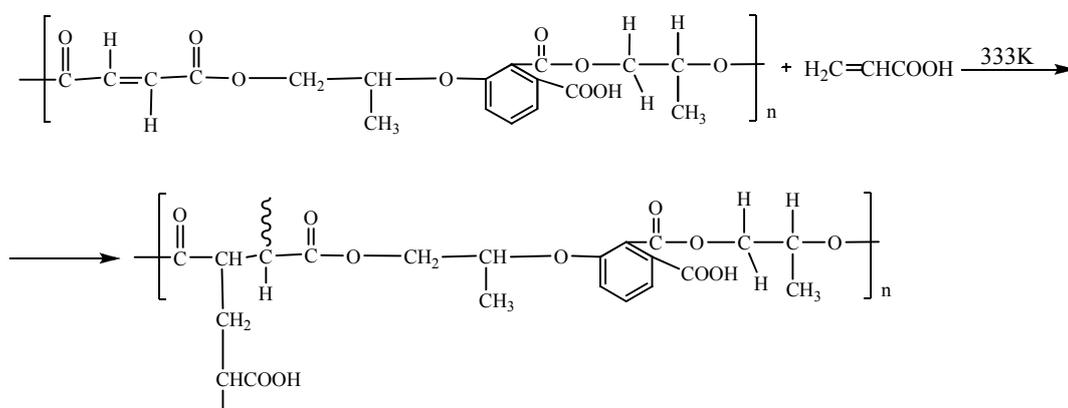


Рисунок 1. Синтез сополимеров полипропиленгликольмалеинатфталата с акриловой кислотой

Следует отметить, что реакции разветвления макроцепей п-ПГМФ обеспечиваются как присоединением радикала акриловой кислоты к малеинатной группе, так и присоединением самой молекулы кислоты к образовавшемуся радикалу малеинатных групп.

Ниже в таблице представлены зависимости состава сополимеров от состава исходной мономерной смеси и некоторые другие параметры.

Т а б л и ц а

Зависимость состава сополимеров п-ПГМФ (M_1) с АК (M_2) от состава исходной смеси, $[ПБ] = 8$ моль/м³, $T = 333$ К

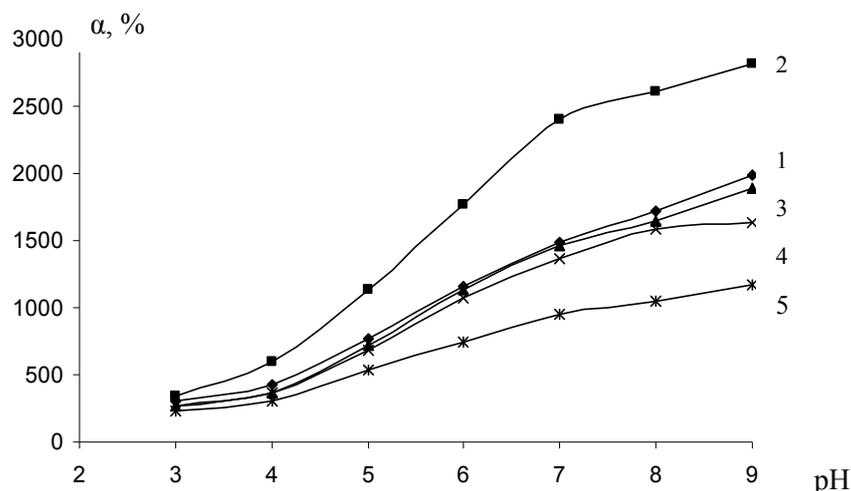
Исходное соотношение сомономеров, мас. %		Состав сополимера, мас. %		α , %	Выход, %
M_1	M_2	m_1	m_2		
10,003	89,997	8,94	91,06	1482,65	92,5
15,002	84,998	13,93	86,07	2396,69	92,4
24,998	75,002	23,55	76,45	1459,24	91,4
40,002	59,998	38,93	61,07	1370,17	90,6
50,007	49,993	48,37	51,63	947,74	90,1

Данные таблицы показывают, что, вне зависимости от состава исходной полимер-мономерной смеси, полученные сополимеры обогащены звеньями АК. Выход сополимера антибатен содержанию п-ПГМФ, при этом увеличение исходной концентрации АК позволяет получить сополимеры с лучшими влагосорбционными свойствами. По всей видимости, оба этих факта связаны с повышенной степенью сшивки и разветвления в синтезированных сополимерах. При этом наиболее оптимальным вариантом является сополимер с соотношением 13,93:86,07 мас. %, так как при синтезе сополимера с массовым соотношением 8,94:91,06 мас. % плотность полимерной сетки максимальна, что приводит к

снижению влагопоглощения гидрогелем. Следует также отметить, что влагосорбирующая способность сополимеров, синтезированных при массовых соотношениях сополимеров, значительно превышает аналогичный показатель сополимеров, полученных ранее при мольных соотношениях [11].

В составе рассматриваемых нами сополимеров наряду со звеньями АК, содержащей ионизированные карбоксильные группы, ковалентно присоединенные к основной цепи, присутствуют звенья п-ПГМФ, которые позволяют надеяться на некоторую отличительную особенность поведения синтезированных нами гелей от обычных поликарбоновых кислот.

На рисунке 2 представлена зависимость набухающей способности полимерных гелей на основе п-ПГМФ с АК различного массового состава в зависимости от изменения pH среды.



1 — 8,94:91,06; 2 — 13,93:86,07; 3 — 23,55:76,45; 4 — 38,93:61,07; 5 — 48,37:51,63 мас. %

Рисунок 2. Зависимость степени набухания сополимеров п-ПГМФ-АК от pH среды

Из рисунка 2 видно, что сополимеры на основе п-ПГМФ с АК обладают высокой чувствительностью к варьированию pH среды. Так, полученные данные указывают на то, что в интервале значений pH от 5 до 7 для всех исследуемых образцов гелей наблюдается увеличение амплитуды скачка степени набухания, при этом наиболее резко скачок выражен для сополимера состава 13,93:86,07 мас. %. Объясняется это тем, что синтезированные нами сополимеры содержат в макроцепи ионизированные карбоксильные группы, ковалентно присоединенные к основной цепи, вследствие чего основополагающим фактором, определяющим поведение исследуемых соединений, становится электростатическое отталкивание одноименно заряженных карбоксильных групп, возрастающее с увеличением pH среды, ввиду возрастания степени их диссоциации.

Кислая среда способствует подавлению ионизации карбоксильных групп и формированию более компактной конформации полимерной сетки, следствием чего является коллапс гелей. Таким образом, в кислой среде наблюдается уменьшение количества ионизированных карбоксильных групп и увеличение вклада дополнительных водородных связей, образующихся между этими группами в процессе сжатия [12]. Смещение значений pH в сторону щелочной среды приводит к увеличению полимерной сетки, т.е. гель набухает. Данное явление объясняется тем, что подщелачивание способствует образованию в растворе молекул соли, в результате чего диссоциация протекает значительно легче. При этом увеличение значений pH приводит к ослаблению доминирования водородных связей, приводящих к коллапсу геля, и процессы притяжения обуславливаются гидрофобными воздействиями.

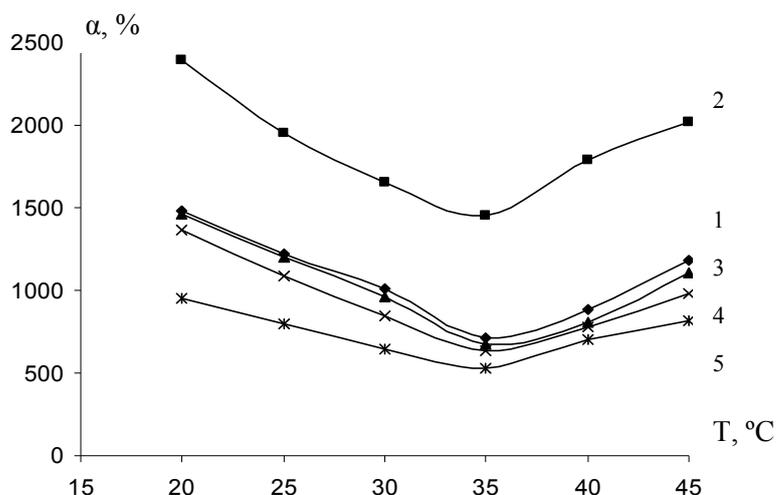
Таким образом, исследование влияния pH среды показало, что синтезированные полимерные гели на основе п-ПГМФ с АК проявляют свойства типичных полиэлектролитов.

Другим фактором, оказывающим существенное влияние на поведение полимерных гелей, является температура.

Из литературы [13–15] известно, что гели, проявляющие чувствительность к изменению температуры, бывают трех типов: гели, увеличивающие свои размеры с возрастанием температуры; гели,

сжимающиеся при увеличении температуры; и гели, объединяющие оба типа поведения. Различие природы взаимодействий, обуславливающих объемно-фазовый переход, определяет отличие в характере зависимости поведения гелей при увеличении температуры. Так, наличие водородных связей, вызывающих коллапс геля, приводит к увеличению размеров полимерной сетки с возрастанием температуры. Объясняется это тем, что нагревание способствует ослабеванию водородных связей, ввиду чего их доминирующий вклад снижается. Напротив, коллапс гелей, вызванный гидрофобными взаимодействиями, обуславливает обратную температурную зависимость, ввиду чего повышение температуры приводит к сжатию полимерной сетки геля. Объясняется это тем, что нагревание способствует усилению гидрофобного притяжения.

Учитывая, что коллапс гелей на основе п-ПГМФ с АК обуславливается как наличием водородных связей, так и гидрофобных взаимодействий, можно заметить, что при увеличении температуры сополимеры подвергаются объемно-фазовому переходу типа «набухание–коллапс–набухание» (рис. 3).



1 — 8,94:91,06; 2 — 13,93:86,07; 3 — 23,55:76,45; 4 — 38,93:61,07; 5 — 48,37:51,63 мас. %

Рисунок 3. Зависимость степени набухания сополимеров п-ПГМФ–АК от температуры

Из рисунка 3 видно, что максимально сжатому состоянию гелей соответствует 35 °C. Увеличение температуры до 45 °C приводит к набуханию гелей практически до первоначальных значений, соответствующих 20 °C.

В связи с тем, что основной движущей силой коллапса при увеличении температурного фактора являются гидрофобные взаимодействия, появляется возможность управления свойствами гелей, проявляющих высокую чувствительность к изменениям температуры, с помощью варьирования соотношения гидрофильных и гидрофобных звеньев. Так, увеличение содержания п-ПГМФ в составе сополимера приводит к менее выраженному коллапсу, напротив, сополимеры с высоким содержанием АК коллапсируют резко, скачкообразно (рис. 3).

Таким образом, полученные нами сополимеры на основе п-ПГМФ с АК являются типичными термо- и рН-чувствительными гелями, позволяющими путем вариации их состава управлять проявляемыми ими свойствами.

Заключение

Впервые реакцией радикальной сополимеризации в массе получены сополимеры полипропиленгликольмалеинатфталата с акриловой кислотой различного массового состава и исследовано влияние рН и температуры на поведение синтезированных сополимеров.

Установлено, что полученные сополимеры на основе полипропиленгликольмалеинатфталата с акриловой кислотой обладают высокой влагосорбирующей способностью, проявляют высокую чувствительность к изменению рН среды и температуры и ведут себя как типичные полиэлектролиты.

Список литературы

- 1 *Бениг Г.В.* Ненасыщенные полиэфирные: строение и свойства / Пер. с англ. Под ред. канд. хим. наук Л.Н.Седова. — М.: Химия, 1968. — 253 с.
- 2 *Анисимов Ю.Н., Вонсович Н.А., Грехова О.Б.* Привитая сополимеризация винилацетата с ненасыщенной олигоэфирной смолой и характеристики отвержденных композиций // Журн. прикл. химии. — 1996. — Т. 69, № 2. — С. 312–316.
- 3 *Седов Л.Н., Авдеева Г.М., Зильберман Е.Г., Пугачевская Н.Ф., Савичева О.И.* Модифицирование химической структуры полималеинов и полифумаратов для регулирования свойств сополимеров на их основе // Вестн. техн. и эконом. информ. — 1970. — № 2. — С. 16.
- 4 *Студенцов В.Н., Черемухина И.В., Левкин А.Н.* Композиционный материал на основе ненасыщенной полиэфирной смолы // Информ. листок. — 2003. — № 5.
- 5 *Cvetovic Nebojsa, Nesic Miroslava, Njegovan Desanka.* Набухание шитой полиакриловой кислоты // Журн. Серб. науч. сообщ. — 1996. — Т. 61, № 8. — С. 637–643.
- 6 *Торопцева А.В., Белгородская К.В., Бондаренко В.М.* Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений. — М.: Химия, 1972. — С. 231–233.
- 7 *Золотов Ю.А., Дорохова Е.Н., Фадеева В.И.* Физико-химические методы анализа / Под ред. Ю.А.Золотова. — М.: Высш. шк., 2000. — 356 с.
- 8 Патент 2531275 США / Ellis C. Оpubл. 1941.
- 9 *Helmreich R.F.* // Mod. Plast. — 1958. — No. 35. — P. 1929.
- 10 Патент 2526223 США / Talet P.A. Оpubл. 1955.
- 11 *Буркеев М.Ж., Тажбаев Е.М., Ковалева А.К., Копбосынова А.А., Омашева А.В.* Исследование реакции радикальной сополимеризации полипропиленгликольмалеинатфталата с акриловой кислотой // Хим. журн. Казахстана. — 2014. — № 4(45). — С. 63–68.
- 12 *Plavsky M., Hrouz J., Stejskal J., Bouchal K.* // Macromolecules. — 1984. — Vol. 17, No. 17. — P. 2868.
- 13 *Katayama S., Ohata A.* // Macromolecules. — 1985. — Vol. 18, No. 12. — P. 2781.
- 14 *Saito S., Konno M., Inomata H.* // Adv. Polym. Sci. — 1993. — Vol. 109. — P. 247.
- 15 *Katayama S.* // J. Phys. Chem. — 1992. — Vol. 96, No. 13. — P. 5209.

М.Ж.Буркеев, Е.М.Тажбаев, Э.Ж.Жақыпбекова, А.К.Ковалева, А.А.Көпбосынова

Полипропиленгликольмалеинатфталат пен акрил қышқылы негізіндегі сополимерлердің қасиеттерін синтездеу және зерттеу

Полипропиленгликольмалеинатфталат пен акрил қышқылының әр түрлі массалық қатынасын бастапқы зат қоспасының массалық үлесінде кеңістікті тігілген құрылымды полимерлерде алғаш рет радикалды сополимерлену реакциясы жүзеге асырылды. Синтезделген сополимерлердің құрамы анықталып, алынған сополимерлердің ісіну қасиетін рН орта мен температураға әсері зерттелді. Сыртқы ортаның өзгерісіне гидрогельдердің сезімталдылығы және акрил қышқылының құрам бөлігі сополимердің құрылымы мен шығымына ықпалы көрсетілген. Алынған сополимерлерге поли-электрлік қасиет тән екендігі анықталды.

M.Zh.Burkeev, E.M.Tazhbaev, E.Zh.Zhakupbekova, A.K.Kovaleva, A.A.Kopbosynova

Synthesis and investigation of the properties of copolymers based on polypropylene glycol maleate ftalate with acrylic acid

First carried radical copolymerization of polypropylene glycol maleate ftalate with acrylic acid in stock at various mass ratios of the starting mixture spatially crosslinked structure. Found compounds synthesized copolymers studied the effect of medium pH and temperature on the swelling of the copolymers obtained. Shows the influence of the content of the acrylic acid on the yield and structure of the copolymers of hydrogels sensitivity to changes in external factors. It was established that the copolymers prepared peculiar poly-electrolyte character.

References

- 1 Benig G.V. *Nenasyschennye poliefiry: stroenie i svoystva*, Ed. by L.N.Sedov, Moscow: Khimiya, 1968, 253 p.
- 2 Anisimov Yu.N., Vonsovich N.A., Grekhova O.B. *Zh. prikl. khimii*, 1966, 69, 2, p. 312–316.

- 3 Sedov L.N., Avdeeva G.M., Zil'berman E.G., Pugachevskaya N.F., Savicheva O.I. *Vestnik tekhn. i ekonomich. inform.*, 1970, 2, p. 16.
- 4 Studentsov V.N., Cheremukhina I.V., Levkin A.N. *Kompozitsionnyy material na osnove nenasyshchennoy poliefirnoy smoly*, Inf. listok, Saratov, TsNTI, 2003, 5.
- 5 Cvetrovic Nebojsa, Nesic Miroslava, Njegovan Desanka. *J. Serb. nauch. soob.*, 1996, 61, 8, p. 637–643.
- 6 Toroptseva A.V., Belogrodskaya K.V., Bondarenko V.M. *Laboratornyy praktikum po khimii i tekhnologii vysokomolekulyarnykh soedineniy*, Moscow: Khimiya, 1972, p. 231–233.
- 7 Zolotov Yu.A., Dorokhova E.N., Fadeeva V.I. *Fiziko-khimicheskie metody analiza*, Ed. by Yu.A.Zolotov, Moscow: Vyssh. shchk., 2000, 356 p.
- 8 Patent 2531275 USA, Ellis C. Publ. 1941.
- 9 Helmreich R.F. *Mod. Plast.*, 1958, 35, p. 1929.
- 10 Patent 2526223 USA / Talet P.A. Publ. 1955.
- 11 Burkeev M.Zh., Tazhbaev E.M., Kovaleva A.K., Kopbosynova A.A., Omasheva A.V. *Chem. Journal of Kazakhstan*, 2014, 45, 4, p. 63–68.
- 12 Ilavsky M., Hrouz J., Stejskal J., Bouchal K. *Macromolecules*, 1984, 17, 17, p. 2868.
- 13 Katayama S., Ohata A. *Macromolecules*, 1985, 18, 12, p. 2781.
- 14 Saito S., Konno M., Inomata H. *Adv. Polym. Sci.*, 1993, 109, p. 247.
- 15 Katayama S. *J. Phys. Chem.*, 1992, 96, 13, p. 5209.

УДК 546.544.77

О.А.Голованова¹, Р.М.Шляпов², Ш.К.Амерханова², А.С.Уали², И.М.Зырянова¹

¹Омский государственный университет им. Ф.М.Достоевского, Россия;

²Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова
(E-mail: golovanoa2000@mail.ru)

Особенности образования минеральной фазы в системе Ca(NO₃)₂ – Mg(NO₃)₂ – Na₂HPO₄ – H₂O в присутствии катионов магния

В статье осуществлен синтез в системе Ca(NO₃)₂ – Me(NO₃)₂ – NaHPO₄ – H₂O в диапазоне pH 6–12,2 и получено, что образуется гидроксилapatит В-типа. Изучены влияние ионов магния на фазовый состав, стехиометрия, кристаллические характеристики, морфология, растворимость гидроксилapatита (ГА). Показано, что при увеличении концентрации данных ионов кристалличность ГА, отношение Ca/P уменьшаются, что способствует увеличению дефектности структуры. Кроме того, доказано, что растворимость образцов с добавками ионов магния больше, чем чистого ГА.

Ключевые слова: синтез, минеральная фаза, гидроксилapatит, стехиометрия, кристаллические характеристики, морфология, растворимость.

Введение

Кальций и фосфор являются одними из самых распространенных элементов на нашей планете. В земной коре содержится 3,4 % (мас.) кальция и 0,7 % (мас.) фосфора. Среди природных минералов, в состав которых входят данные элементы, наибольшее практическое значение имеют соединения вида Ca₁₀(PO₄)₆(X)₂ (X — OH⁻, F⁻, Cl⁻, CO₃²⁻) — апатиты. Они являются представителями большой группы минералов с общей формулой — M₁₀(XO₄)₆(Z)₂ (M — H₂O, металлы (Ca²⁺, Pb²⁺, K⁺, Na⁺ и т.д.); X — P, As, Si, S, Cr, Ge; Z — OH⁻, F⁻, Cl⁻, CO₃²⁻) [1–4].

Природный апатит приблизительно описывается формулой Ca₁₀(PO₄)₆(X)₂ (X — OH⁻, F⁻, Cl⁻, CO₃²⁻), при этом ионы кальция в нем частично могут быть замещены на ионы Sr, Ba, Mg, K, Na, Fe, а фосфат-ионы — на AsO₄³⁻, CO₃²⁻, VO₄³⁻ и др. Дефекты кристаллической решетки апатита могут быть также обусловлены дефицитом ионов в узлах кристаллической решетки минерала, что приводит к образованию нестехиометрических соединений.

За последние 15–20 лет интерес к апатитам биогенного происхождения существенно возрос [5–17]. Одной из причин этого является тот факт, что апатиты ископаемых организмов традиционно рассматриваются в качестве источника информации о геохимических особенностях осадконакопления. Еще одно направление, обуславливающее большой интерес к изучению данных минералов, вызвано тем, что апатиты входят в состав физиогенных (кости, зубы) и большинства патогенных биоминералов (почечные, зубные, слюнные и другие камни), причины и механизм образования которых до сих пор не выявлены, при этом следует отметить, что в последнее время отмечается рост числа заболеланий, обусловленных формированием данных агрегатов в организме человека [18–27].

Одной из важнейших научных задач в области биоминералогии является установление связи между составом и структурой биоминералов (патогенного и физиогенного происхождения) и условиями их формирования, обусловленными аномальными изменениями состояния организма и окружающей среды.

Прикладное значение таких исследований заключается в разработке методов, позволяющих проводить диагностику болезней, связанных с патогенным биоминералообразованием, болезнью зубов и костей на ранних стадиях и их профилактикой, а также созданием биосовместимых материалов для протезирования. Существенный прогресс в изучении закономерностей формирования патогенных и физиогенных биоминералов может быть достигнут путем моделирования условий кристаллизации входящих в их состав основных минералообразующих компонентов, в частности гидроксилapatита, а также изучение его структуры и свойств на синтетических аналогах, полученных в условиях, моделирующих его образование в биологических системах.

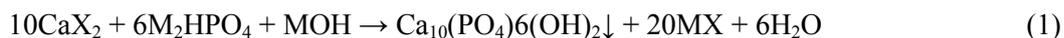
Известно, что ион магния оказывает влияние на процессы, происходящие в организме, в частности на процессы минерализации [24–27]. Кроме того, наблюдается проявление ингибирующего действия Mg^{2+} на кристаллизацию гидроксилapatита из водных растворов, а также способность этого иона изменять габитус кристалла гидроксилapatита в процессе синтеза.

Ион Mg^{2+} способен замещать ион Ca^{2+} в кристаллической решетке гидроксилapatита. Из литературных данных известно, что замещение 1 % атомов кальция в гидроксилapatите атомами магния ($x = 0,1$) не меняет его структуру, при увеличении концентрации магния образовывалось соединение с более дефектной структурой. Возможность такого замещения обусловлена достаточно близкими значениями ионных радиусов ионов кальция и магния: $r(Ca^{2+}) = 1,04 \text{ \AA}$, $r(Mg^{2+}) = 0,74 \text{ \AA}$.

Цель работы — исследование влияния ионов магния на свойства и закономерности процесса осаждения гидроксилapatита (ГА), кристаллизующего из водных растворов заданной кислотности и ионного состава.

Материалы и методы исследования

Синтез кристаллов замещенного фосфата кальция проводят путем осаждения из водного раствора при комнатной температуре методом спонтанной кристаллизации, по химической реакции:



Процесс кристаллизации проводят при комнатной температуре (22–25 °С) и варьировании концентрации катиона металла-добавки в интервале 0,0017–0,0255 моль/л (для Mg^{2+}). Время кристаллизации 48 ч. В жидкой фазе содержание ионов кальция и магния определяется методом комплексонометрического титрования с двумя индикаторами (ЭХЧ-Т и мурексид, по РД 52.24.403–2007); концентрацию фосфат-ионов оценивают по методике спектрофотометрического определения по молибденовой сини. Полученную твердую фазу взвешивали и изучали её состав методами РФА (Дрон-3М) предел обнаружения метода составляет 0,5–1 масс. %, ИК-Фурье-спектроскопии (ФТ-801, таблетки KBr) [28].

Измерение удельной поверхности образцов по методу БЭТ ($S_{БЭТ-N_2}$) с применением данной методики проводят на адсорбционном приборе «Сорботметр» по адсорбции стандартного газа азота при 77,4 К по одной точке изотермы адсорбции азота в токе гелия (в данном случае измерения проводят при относительном давлении паров азота $P/P_0 = 0,075$ при 77,4 К). Диапазон измерения удельной поверхности от 0,5 до 999 м²/г. Предел допускаемой относительной погрешности измерений удельной поверхности в режиме многократного измерения не более 5 %.

Дисперсионный анализ синтезированных твердых фаз фосфатов кальция проводится на лазерном дифракционном анализаторе размеров частиц Shimadzu SALD-2101 (Laser Diffraction Particle Size Analyzer). Принцип действия данного прибора основан на использовании физической флуктуации электромагнитных волн для определения распределения частиц по размерам. По результатам анализа, используя специальное программное обеспечение к прибору (WING–2; WING–3), получают кривую распределения частиц по размеру, а также средний и модалный размеры частиц в мкм.

Осадки, полученные в ходе синтезов, исследуют методом оптической микроскопии с помощью микроскопа МБР-1 при 120-кратном общем увеличении (увеличение окуляра $\times 15$, увеличение объектива $\times 8$). Для фотографирования образцов возможно использование цифрового фотоаппарата любой марки.

Для изучения растворимости образцов гидроксилapatита и ГА с ионами магния, полученных при разных значениях pH среды, проводили их растворение в растворе 0,01 моль/л HCl в течение 40 мин.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением программного обеспечения StatSoft Statistica 6.0.

Результаты и обсуждения

Был осуществлен синтез гидроксилapatита из раствора при варьировании pH и ионной силы, результаты рентгенофазового анализа полученных твердых фаз (рис. 1) свидетельствуют об образовании гидроксилapatита, при этом другие фосфаты кальция в осадке не обнаружены.

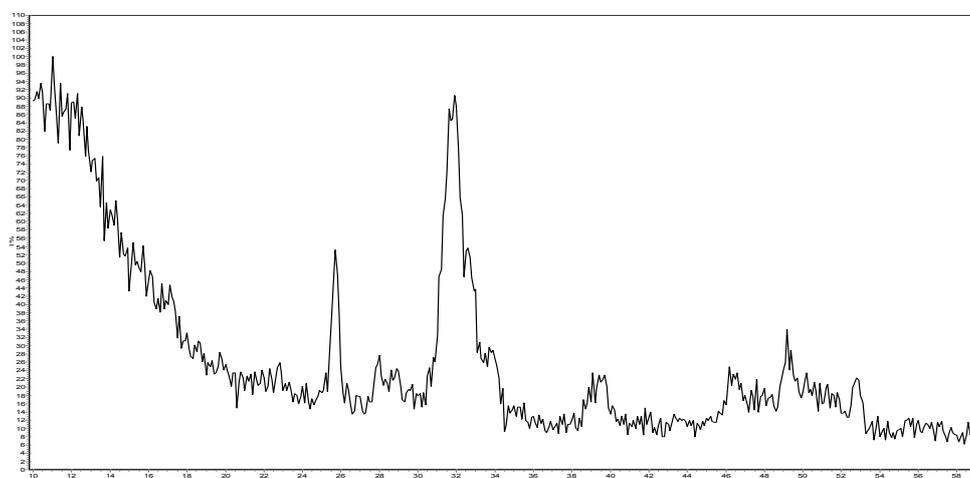
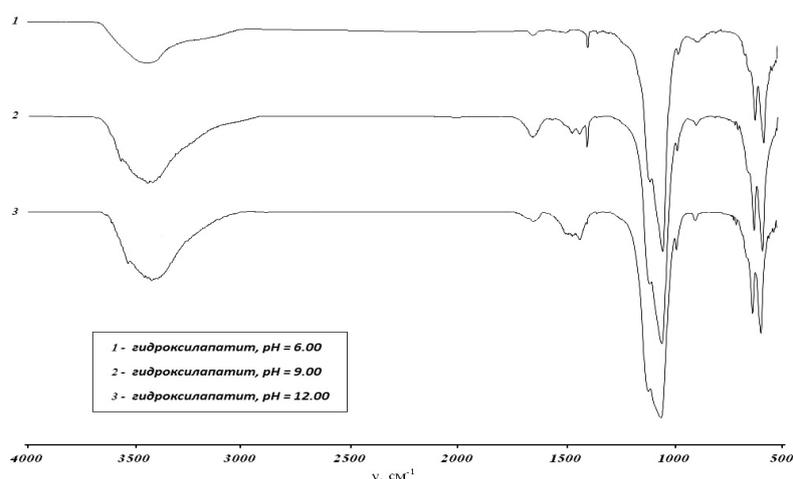


Рисунок 1. РФА образцов, полученных осаждением при pH = 9,00

На ИК спектрах (рис. 2) отмечены характерные основные полосы поглощения, обусловленные колебаниями связей O–P–O в тетраэдрах PO_4^{3-} , которые характеризуются максимумами поглощения при 1087, 1040, 962, 601, 575 и 474 cm^{-1} . Пики с $\nu = 1040$ и 1087 cm^{-1} вызваны трижды вырожденными антисимметричными валентными колебаниями связи O–P–O, ν_3 . Полоса поглощения при 962 cm^{-1} относится к невырожденной симметричной валентной моде, ν_1 . Интенсивности с максимумами поглощения при 601 и 575 cm^{-1} обусловлены дважды вырожденными валентными колебаниями O–P–O, ν_4 . Слабый пик при 472 cm^{-1} — компонента вырожденных валентных колебаний моды ν_2 . Пик с $\nu = 640$ cm^{-1} , а также интенсивность 1650 cm^{-1} в ближней области спектра соответствуют колебаниям OH-групп; широкая полоса 3150–3400 cm^{-1} в дальней области может быть вызвана поглощением адсорбированной апатитом молекулярной воды.



1 — при pH=6,00; 2 — при pH=9,00; 3 — при pH=12,00 (фаза гидроксилapatита)

Рисунок 2. ИК спектры образцов, полученных осаждением

Также на спектрах синтезированных образцов гидроксилapatита присутствуют полосы ν_3 моды колебаний CO_3^{2-} при 1420 и 1450 cm^{-1} и ν_2 моды при 873 cm^{-1} . Присутствие данных полос поглощения в спектрах свидетельствует о частичном замещении групп PO_4^{3-} карбонат-ионами в структуре гидро-

ксилапатита по В-типу. Таким образом, все образцы, полученные при $pH \geq 7,00$, представлены карбонатзамещенным гидроксилapatитом В-типа [24, 26].

Результаты анализов (табл. 1) показали, что при увеличении pH возрастает масса осадка полученной фазы. При $pH=12$ выпадает наибольшее количество осадка, что свидетельствует о более выгодных условиях для кристаллизации минеральной фазы.

Т а б л и ц а 1

Результаты анализов ионов в растворе

pH нач.	$m_{ср.}, \text{Г}$	Ca/P _{ср.}
6,00±0,05	1,195±0,3563	1,35
9,00±0,05	1,335±0,0497	1,58
12,00±0,05	1,567±0,3476	1,68

Важной характеристикой гидроксилapatита является стехиометрия его состава, которую принято выражать отношением Ca/P. Для объяснения отклонений от идеальной стехиометрии Ca/P = 1,67 состав гидроксилapatита записывают формулой $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ ($1,5 < \text{Ca/P} < 1,67$, т.е. $0 < x < 1$).

Методами химического анализа было установлено, что соотношение Ca/P в полученных образцах составляет от 1,35 до 1,68 в зависимости от взятых начальных концентраций. В таблице 1 отображено изменение отношение Ca/P при варьировании pH. Из этих изменений видно, что наиболее близки к идеальной стехиометрии данные, полученные при $pH=12$ (Ca/P = 1,68). Эти результаты находятся в согласии с термодинамическими результатами, проведенными нами ранее [8].

Для магнийсодержащих гидроксилapatитов на ИК-спектрах (рис. 3) характерны основные полосы поглощения, обусловленные колебаниями связей O–P–O в тетраэдрах PO_4^{3-} , которые характеризуются максимумами поглощения при 963, 680, 604, 564 см^{-1} . Пики с $\nu = 1036$ и 1095 см^{-1} вызваны трижды вырожденными антисимметричными валентными колебаниями связи O–P–O, ν_3 . Пики с максимумами поглощения при 876 см^{-1} обусловлены колебаниями связей O–C–O карбонатов В-типа, ν_2 , а при 1422 см^{-1} характерны для антисимметричных деформационных колебаний связей O–C–O, ν_3 . Пики с $\nu = 1385$ см^{-1} вызваны колебанием связей N–O в ионе NO_3^- . С $\nu = 1480$ см^{-1} является модой антисимметричных деформационных колебаний C–O в CO_3^{2-} В-типа. Полосы с минимумами при 3425 см^{-1} характерны для колебаний кристаллизационной воды, а при 1639 см^{-1} — мода деформационных колебаний H–O–H, δ .

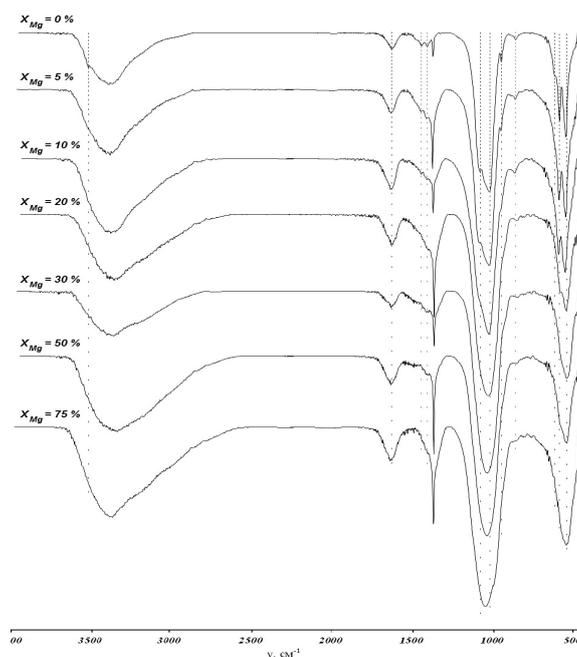


Рисунок 3. ИК спектры образцов, полученных осаждением в системе $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - \text{Na}_2\text{HPO}_4 - \text{Mg}(\text{NO}_3)_2 - \text{H}_2\text{O}$ в условиях варьирования мольной доли магния

С помощью ИК-спектроскопии показано, что с увеличением концентрации ионов магния в исходном растворе происходит уменьшение кристалличности ГА и увеличение аморфной фазы.

Результаты РФА твердых фаз (рис. 4) хорошо согласуются с данными ИК-спектроскопии, видно, что с увеличением исходного содержания ионов магния наблюдается переход ГА в аморфное состояние.

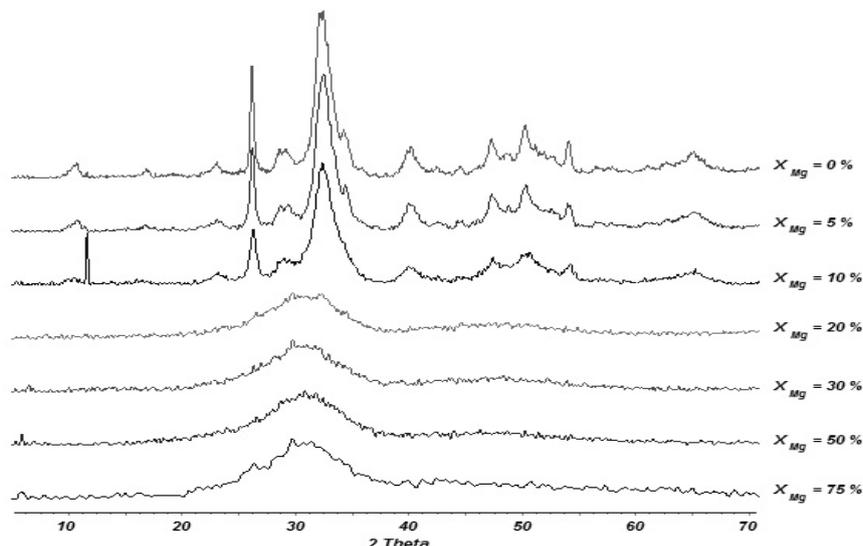


Рисунок 4. Дифрактограммы образцов, полученных осаждением при варьировании мольной доли ионов магния в системе $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - \text{Na}_2\text{HPO}_4 - \text{Mg}(\text{NO}_3)_2 - \text{H}_2\text{O}$

На дифрактограмме твердой фазы (рис. 4), полученной из системы с исходным значением $\text{pH} = 9,00$, присутствуют пики, характерные для гидроксилатаптита. По дифрактограммам образцов, представленных гидроксилатаптитом, с помощью формулы Селякова-Шеррера рассчитаны размеры кристаллитов. Из данных, представленных в таблице 2, видно, что с увеличением концентрации магния размер кристаллитов уменьшается, с увеличением содержания ионов магния гидроксилатаптит постепенно переходит в аморфную фазу (рис. 4).

Т а б л и ц а 2

Характеристики твердых фаз, полученных при варьировании мольной доли ионов магния в системе

Мольная доля Mg-ионов в исходной системе, %	$a, \text{Å}$	$c, \text{Å}$	Размер кристаллитов (ОКР), Å	$S_{\text{уд.}}, \text{м}^2/\text{г}$	Фазовый состав образца
0	$9,422 \pm 0,003$	$6,868 \pm 0,003$	~100	105 ± 5	Гидроксилатаптит (100 %)
5	$9,410 \pm 0,004$	$6,861 \pm 0,003$	~95	110 ± 6	
10	$9,421 \pm 0,006$	$6,847 \pm 0,005$	~60	136 ± 7	
20	—	—	—	63 ± 3	Аморфная фаза
30	—	—	—	94 ± 5	
50	—	—	—	54 ± 3	
75	—	—	—	88 ± 4	

Результаты удельной поверхности получаемых осадков говорят о неоднозначной полученной зависимости, так, в диапазоне концентрации ионов магния от 5 до 10 % наблюдается увеличение поверхности твердых фаз, а дальнейшее возрастание содержания ионов магния в исходном растворе приводит к уменьшению удельной поверхности. Все полученные характеристики свидетельствуют о том, что ионы магния могут адсорбироваться на поверхности растущих кристаллов ГА, вызывая дефектность структуры, и тем самым ингибировать образование гидроксилатаптита, и в дальнейшем способствовать формированию аморфной фазы.

Результаты дисперсионного анализа (рис. 5) показывают, что зависимость средних размеров частиц синтетических фосфатов кальция в основном имеет мономодальное распределение, с диамет-

ром частиц порядка 200 мкм. Но при этом необходимо отметить наличие небольшого дополнительного максимума, что свидетельствует о наличии второй фракции, отличающейся по размеру. Видно, что изменение концентрации ионов магния в исходном растворе в диапазоне от 5 до 50 % практически не меняет распределения частиц по размерам.

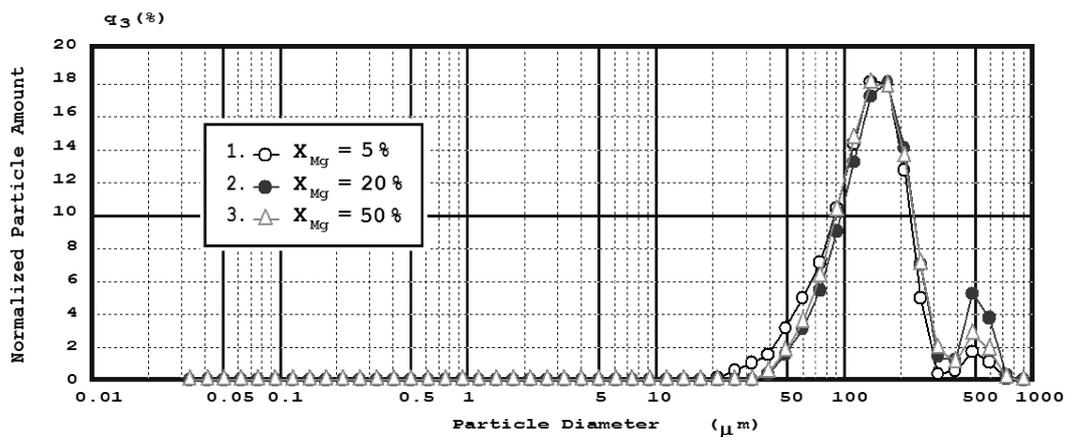


Рисунок 5. Распределение по размерам частиц синтетических фосфатов кальция

На следующем этапе изучалось влияние концентрации ионов магния в исходном электролите от 2,5 до 75 % и варьирование значений pH в диапазоне от 6 до 12 на значение коэффициента Ca/P. Установлено, что при увеличении концентрации ионов магния отношение Ca/P (рис. 6) уменьшается, что подтверждает уменьшение кристалличности получаемых твердых образцов и хорошо согласуется с данными ИК-спектра и РФА, причем изменение pH практически не влияет на Ca/P коэффициент. Исходя из этого, можно предположить, что происходит частичное изоморфное замещение ионов кальция ионами магния в гидроксилapatите.

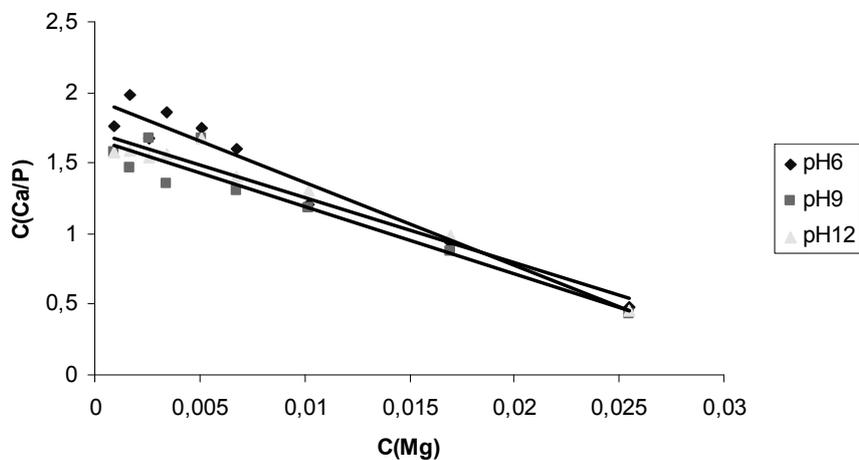


Рисунок 6. Графическая зависимость $C(\text{Ca/P})-C(\text{Mg})$ при pH = 6; 9; 12

Следует отметить, что при увеличении концентрации ионов Mg^{2+} уменьшается масса осадка полученного гидроксилapatита, наиболее высокие значения масс достигаются при pH=12. Данную зависимость можно объяснить постепенным растворением первично-образовавшихся метастабильных фаз и дальнейшей кристаллизацией из раствора термодинамически более устойчивого гидроксилapatита, при этом значение pH=12 является более благоприятным для образования ГА (рис. 7) [12].

Методом оптической микроскопии исследовалась морфология осадков, полученных на разных стадиях синтеза гидроксилapatита с добавками ионов магния. При варьировании pH и изменении концентрации ионов магния структура для всех остаётся постоянной, имеет вид растрескавшейся плёнки (рис. 8).

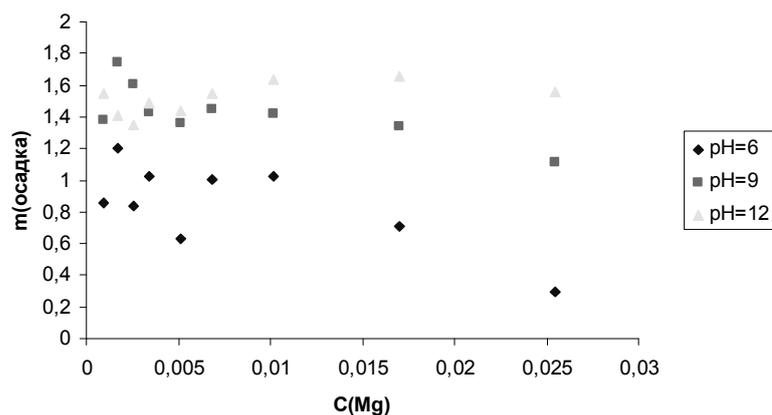
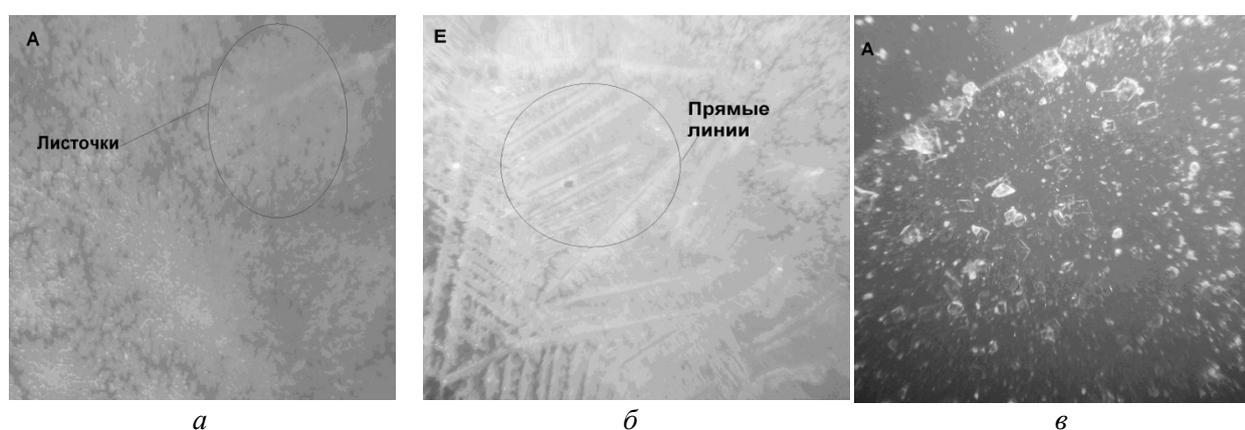


Рисунок 7. Графическая зависимость $m(\text{осадка}) - C(\text{Mg})$ при $\text{pH}=6; 9; 12$



a — вид частиц в момент сливания; $б$ — вид частиц по истечению 2 суток; $в$ — вид частиц после фильтрования

Рисунок 8. Результаты оптической микроскопии осадков (120-кратное увеличение)

По истечении 2 суток (рис. 8б) отчетливо видны отдельные кристаллы: дендриты различных форм; листья папоротника. После фильтрования структура представляет множество мелких частиц (рис. 8в).

Далее была изучена растворимость ГА и ГА с добавками ионов магния. Установлено, что образцы магнийсодержащего гидросилапатита, полученные при значениях $\text{pH}=12,00$, при растворении повышают исходное значение системы на большее значение, чем образцы, полученные при $\text{pH}=9,00$ и при $\text{pH}=6,00$ (рис. 9).

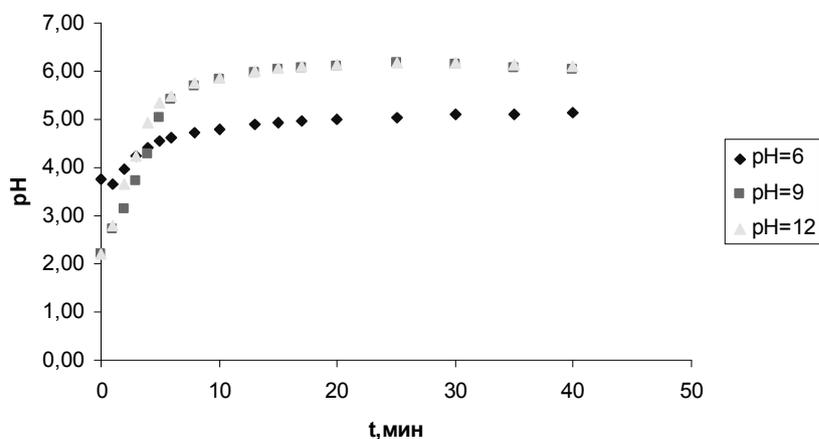


Рисунок 9. Графическая зависимость $\text{pH} - t$ (мин) образцов с $C(\text{Mg})=20\%$

Данное отличие в рН конечной системы можно объяснить различием состава образцов. В структуре магнийсодержащего гидроксилapatита, полученного при рН = 12,00, имеются ионы OH^- ($\text{Ca}_{10-x}\text{Mg}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), которые реагируют с ионами H^+ соляной кислоты, повышая этим рН среды. Гидроксилapatит, содержащий ионы магния, полученный при рН=6,00÷9,00, является кальций-дефицитным ($\text{Ca}_{8-x}\text{Mg}_x(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$) и, помимо OH^- ионов, содержит в структуре кислые HPO_4^- ионы, которые замедляют возрастание рН соляной кислоты при растворении.

Таким образом, наиболее склонным к растворению в 0,01 М соляной кислоте является щелочной гидроксилapatит $\text{Ca}_{10-x}\text{Mg}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, чем кальций-дефицитный гидроксилapatит $\text{Ca}_{8-x}\text{Mg}_x(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$.

Наибольшее изменение рН раствора отмечено в промежутке времени $t = 1,00 \div 10,00$ минут, т.е. основной процесс растворения проходит на начальном этапе времени. По истечении 10 минут рН среды начинает меняться плавно и к 40 минутам растворения магнийсодержащего гидроксилapatита выходит на плато (рис. 10).

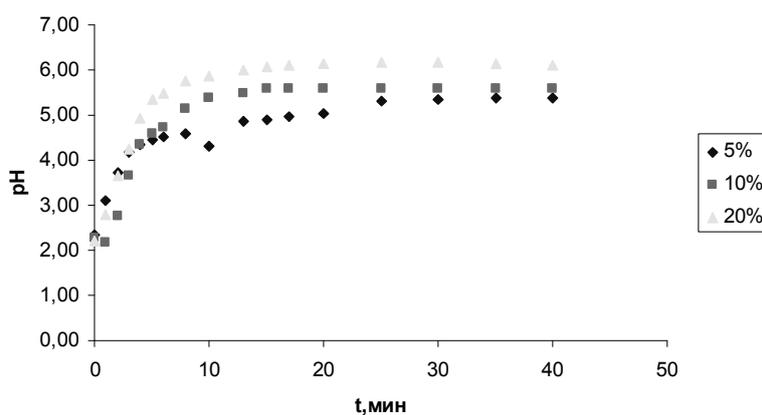


Рисунок 10. Графическая зависимость рН – t (мин) образцов с С(Mg = 5, 10, 20 %) при рН=12

С повышением содержания ионов магния в гидроксилapatите растворимость увеличивается за счёт выделения ионов OH^- (рис. 10). Кроме того, важно отметить, что биоактивность магнийсодержащего ГА больше, чем чистого ГА, что увеличивает биологическую активность и остеоиндуктивные свойства магнийсодержащего ГА, так как низкая растворимость гидроксилapatита служит причиной того, что костные клетки медленно усваивают входящие в его состав кальций и фосфор и кость медленно врастает в трансплантат.

Таким образом, обобщая сказанное выше, можно сделать следующие выводы:

1. Осуществлен синтез гидроксилapatита в системе $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - \text{Mg}(\text{NO}_3)_2 - \text{NaHPO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ с исходным соотношением $\text{Ca/P} = 1,70$, в диапазоне рН 6–12.

2. Отмечено, что соотношение Ca/P в синтетических образцах составляет от 1,35 до 1,68 в зависимости от начальных концентраций используемых ионов, а наиболее близкое значение Ca/P к стехиометрии ГА (1,67) получается при рН=12.

3. Изучено влияние ионов магния на свойства гидроксилapatита. Показано, что при увеличении концентрации данных ионов кристалличность ГА, отношение Ca/P и размер кристаллитов ГА уменьшаются.

4. Показано, что с увеличением концентрации ионов магния в исходном растворе биоактивность кристаллических осадков возрастает, что способствует повышению остеоиндуктивных свойств магнийсодержащего ГА.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (№ 14–33–50817 мол_нр).

Список литературы

1. Dorozhkin S.V., Epple M. Biological and Medical Significance of Calcium Phosphates // Angew. Chem. Int. Ed. — 2002. — Vol. 41. — P. 3130–3146.
2. Вересов А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д. Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция // Рос. хим. журн. — 2004. — Т. 48, № 4. — С. 52–64.

- 3 *Захаров Н.А.* К вопросу о фазовых превращениях биосовместимого $\text{Ca}_{10}(\text{PO})_6(\text{OH})_2$ // Письма в ЖТФ. — 2001. — Т. 27, Вып. 24. — С. 23–27.
- 4 *Родичева Г.В., Орловский В.П., Привалов В.И., Баринов С.М., Рустикелли Ф., Оскарссон С.* Синтез и физико-химическое исследование карбонатгидроксилапатитов кальция типа А // Неорганическая химия. — 2001. — Т. 46, № 11. — С. 1798–1802.
- 5 *Ежова Ж.А., Коваль Е.М., Захаров Н.А., Калинин В.Т.* Синтез и физико-химическое исследование магнийсодержащих гидроксилапатитов и карбонатгидроксилапатитов кальция и коллагена // Неорганическая химия. — 2004. — Т. 49, № 11. — С. 1871–1875.
- 6 *Гетьман Е.И., Кармалицкий В.А., Лобода С.Н., Семенова Р.Г.* Замещение кальция натрием и висмутом в гидроксилапатите // Неорганическая химия. — 2000. — Т. 45, № 3. — С. 373–375.
- 7 *Баринов С.М., Комлев В.С.* Биокерамика на основе фосфатов кальция. — М.: Наука, 2005. — 74 с.
- 8 *Gomes S., Nedelec J.-M., Jallot E., Sheptyakov D., Renaudin G.* Silicon location in silicate-substituted calcium phosphate ceramics determined by neutron diffraction // J. Crystal Growth Design. — 2011. — Vol. 11. — P. 4017–4026.
- 9 *Дорожкин С.В., Агамопоулос С.* Биоматериалы: обзор рынка // Химия и жизнь. — 2002. — № 2. — С. 8–10.
- 10 *Yongsheng Wang, Sam Zhang, Xianting Zeng, Kui Cheng, Min Qian, Wenjian Weng.* In vitro behavior of fluoridated hydroxyapatite coatings inorganic-containing simulated body fluid // Materials Science and Engineering. — 2007. — Vol. 27. — P. 244–250.
- 11 *Баринов С.М.* Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины // Успехи химии. — 2010. — Т. 79, № 1. — С. 15–32.
- 12 *Solonenko A.P., Golovanova O.A.* Hydroxyapatite–Brushite Mixtures: Synthesis and Physicochemical Characterization // J. Inorganic Chemistry. — 2013. — Vol. 58, No. 12. — P. 1420–1427.
- 13 *Вересов А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д.* Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция // Рос. журн. — 2004. — Т. 48, № 4. — С. 52–64.
- 14 *Peters F., Eppl M.* Simulating arterial wall calcification in vitro: biomimetic crystallization of calcium phosphates under controlled condition // Kardiol. — 2001. — Vol. 90, No. 3. — P. 81–85.
- 15 *Bayraktar D., Tas A.C.* Formation of hydroxyapatite precursors at 37 °C in urea and enzyme urease-containing body fluids // Journal of materials science letters. — 2001. — Vol. 20. — P. 401–403.
- 16 *Cheair H., Mansouri I., Nadir S.* Etude de la precipitation des phosphates de calcium // Phos., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. — 2001. — P. 247–259.
- 17 *Valsami-Jones E.* Nucleation and growth of nanoapatite: Insights into bone formation // Goldschmidt Conference Abstracts. — 2003. — P. 507.
- 18 *Tas A.C.* Synthesis of biomimetic Ca-hydroxyapatite powders at 37 °C in synthetic body fluids // Biomaterials. — 2000. — No. 21. — P. 1429–1438.
- 19 *Кораго А.А.* Введение в биоминералогию. — СПб.: Недра, 1992. — 280 с.
- 20 *Тиктинский О.Л., Александров В.П.* Мочекаменная болезнь. — СПб.: Медицина, 2000. — 384 с.
- 21 *Титов А.Т., Ларионов П.М., Зайковский В.И., Иванова А.С.* Гидроксилапатит в крови человека // Поверхность, рентгеновские, синхротронные и нейронные исследования. — 2000. — № 7. — С. 66–73.
- 22 *Титов А.Т., Ларионов П.М., Зайковский В.И., Иванова А.С.* Образование фосфатов кальция в органах кровообращения // Минералогия и жизнь. — Сыктывкар, 2000. — С. 118–120.
- 23 *Титов А.Т., Ларионов П.М., Шужин В.С., Зайковский В.И.* Гидроксилапатит в крови человека // Поверхность, рентгеновские, синхротронные и нейронные исследования. — 2001. — № 3. — С. 74–79.
- 24 *Пальчик Н.А., Столповская В.Н., Мороз Т.Н., Григорьева Т.Н.* Сравнительный кристаллохимический анализ некоторых биогенных минералов и их природных аналогов // Минералогия и жизнь. — Сыктывкар, 2000. — С. 112–114.
- 25 *Барышев А.Б., Иванова Т.И., Франк-Каменецкая О.В., Плоткина Ю.В., Зорина М.Л., Павлов Д.Ю., Крецер Ю.Л., Булах А.Г.* Изучение апатита бедренных костей детей // Минералогия и жизнь. — Сыктывкар, 2000. — С. 65–67.
- 26 *Голованова О.А.* Патогенные минералы в организме человека. — Омск, 2007. — 395 с.
- 27 *Мороз Т.Н.* Кристаллохимические особенности слюнных камней // Кристаллогенезис и минералогия. — 2001. — С. 259–260.
- 28 *Измайлов Р.Р., Голованова О.А., Лемешева С.А.* Теоретическое моделирование состава синовиального раствора // Вестн. Казан. гос. техн. ун-та им. А.Н.Туполева. — 2010. — № 1. — С. 45–49.

О.А.Голованова, Р.М.Шляпов, Ш.К.Эмерханова, А.С.Уэли, И.М.Зырянова

Магний иондарының қатысында $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ – $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ – Na_2HPO_4 – H_2O жүйесінде минералды фазаның түзілу ерекшеліктері

Мақалада рН 6–12,2 аралығында $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ – $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ – NaHPO_4 – H_2O жүйесінде синтез жасалып, В-типті гидроксилапатит алынды. Магний иондарының фазалық құрамға әсері, гидроксилапатиттің стехиометриясы, кристалдық сипаттамалары, ерігіштігі зерттелді. Магний иондарының концентрациясы артқан сайын ГА кристалдығының, Са/Р қатынасының төмендейтіні байқалды, ал бұл құрылым ақаулығын жоғарылатады. Таза ГА-ға қарағанда магний иондары қосылған үлгілерінің ерігіштігі жоғары екені көрсетілді.

O.A.Golovanova, R.M.Shlyapov, Sh.K.Amerkhanova, A.S.Uali, I.M.Zyryanova

Features of formation of mineral phase in the system $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\text{--Mg}(\text{NO}_3)_2\text{--Na}_2\text{HPO}_4\text{--H}_2\text{O}$ in the presence of magnesium cations

The synthesis of the system $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - \text{Mg}(\text{NO}_3)_2 - \text{NaHPO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ in the range of pH 6–12,2 and found that hydroxyapatite (HA) formed B-type. The effect of magnesium ions on the phase composition, stoichiometry, crystal characteristics, morphology, solubility of hydroxyapatite. Demonstrated an increase in the concentration of these ions crystallinity HA Ca/P decreases, thereby increasing defects in the structure. It was shown that the solubility of the samples with additives of magnesium ions is greater than pure HA.

References

- 1 Dorozhkin S.V., Epple M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, p. 3130–3146.
- 2 Veresov A.G., Putlyayev V.I., Tretyakov Yu.D. *Russian Chemical Journal*, 2004, 48, 4, p. 52–64.
- 3 Zakharov N.A. *Technical Physics Letters*, 2001, 27, p. 23–27.
- 4 Rodicheva G.V., Orlovsky V.P., Privalov V.I., Barinov S.M., Rustichello F., Oskarsson S. *Inorganic Chemistry*, 2001, 46, 11, p. 1798–1802.
- 5 Yezhova Zh.A., Koval' Ye.M., Zakharov N.A., Kalinnikov V.T. *Inorganic Chemistry*, 2004, 49, 11, p. 1871–1875.
- 6 Getman E.I., Karmalitsky V.A., Loboda S.N., Semenova R.G. *Inorganic Chemistry*, 2000, 45, 3, p. 373–375.
- 7 Barinov S.M., Komlev V.S. *Bioceramics based on calcium phosphates*, Moscow: Nauka, 2005, 74 p.
- 8 Gomes S., Nedelec J.-M., Jallot E., Sheptyakov D., Renaudin G. *J. Crystal Growth Design*, 2011, 11, p. 4017–4026.
- 9 Dorozhkin S.V., Agatopoulus S. *Chemistry and Life*, 2002, 2, p. 8–10.
- 10 Yongsheng Wang, Sam Zhang, Xianting Zeng, Kui Cheng, Min Qian, Wenjian Weng. *Materials Science and Engineering*, 2007, 27, p. 244–250.
- 11 Barinov S.M. *Russian Chemical Reviews*, 2010, 79, 1, p. 15–32.
- 12 Solonenko A.P., Golovanova O.A. *J. Inorganic Chemistry*, 2013, 58, 12, p. 1420–1427.
- 13 Veresov A.G., Putlyayev V.I., Tretyakov Yu.D. *Russian Journal*, 2004, 48, 4, p. 52–64.
- 14 Peters F., Epple M. *Cardiol. J.*, 2001, 90, 3, p. 81–85.
- 15 Bayraktar D., Tas A.C. *Journal of materials science letters*, 2001, 20, p. 401–403.
- 16 Cheair H., Mansouri I., Nadir S. *Phos., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.*, 2001, p. 247–259.
- 17 Valsami-Jones E. *Goldschmidt Conference Abstracts*, 2003, p. 507.
- 18 Tas A.C. *Biomaterials*, 2000, 21, p. 1429–1438.
- 19 Korago A.A. *Introduction to biomineralogy*, St. Petersburg: Nedra, 1992, 280 p.
- 20 Tiktinsky O.L., Alexandrov V.P. *Urolithiasis*, St. Petersburg: Medicine, 2000, 384 p.
- 21 Titov A.T., Larionov P.M., Zaikovskii V.I., Ivanova A.S. *Surface, X-ray, synchrotron and neural research*, 2000, 7, p. 66–73.
- 22 Titov A.T., Larionov P.M., Zaikovskii V.I., Ivanova A.S. *Mineralogy and life*, Syktyvkar, 2000, p. 118–120.
- 23 Titov A.T., Larionov P.M., Shchukin V.S., Zaikovskii V.I. *Surface X-ray, synchrotron and neural research*, 2001, 3, p. 74–79.
- 24 Pal'chik N.A., Stolpovskaya V.N., Moroz T.N., Grigorieva T.N. *Mineralogy and life*, Syktyvkar, 2000, p. 112–114.
- 25 Baryshev A.B., Ivanova T.I., Frank-Kamenetskaya O.V., Plotkina Yu.V., Zorina M.L., Pavlov D.Yu., Kretser Yu.L., Bulakh A.G. *Mineralogy and life*, Syktyvkar, 2000, p. 65–67.
- 26 Golovanova O.A. *Pathogenic minerals in the human body*, Omsk, 2007, 395 p.
- 27 Moroz T.N. *Crystallogenesis and Mineralogy*, 2001, p. 259–260.
- 28 Izmailov R.R., Golovanova O.A., Lemesheva S.A. *Bulletin of the Tupolev Kazan State Technical University*, 2010, 1, p. 45–49.

S.N.Nikolskiy, A.A.Tur, A.A.Yelchibekova, K.Zh.Kutzhanova, A.S.Masalimov

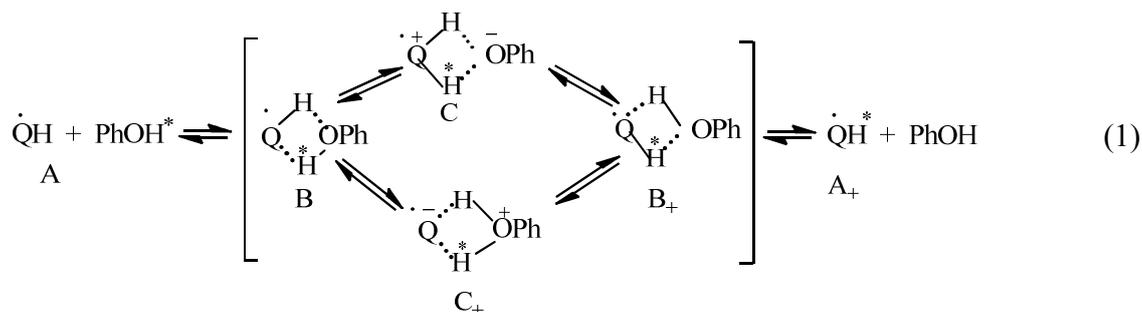
Ye.A.Buketov Karaganda State University
(E-mail: sergeynikolsky@mail.ru)**Investigation of intermolecular proton exchange 3,6-di-tert-butyl-2-hydroxyphenoxy with phenol by ESR spectroscopy method**

The intermolecular proton exchange reactions was study between radical 3,6-di-tert-butyl-2-hydroxyphenoxy and melt of phenol by ESR spectroscopy method. Kinetic parameters of the intermolecular proton exchange reactions was presented. Phenol has been weaker protolytic reactivity than of carboxylic acids and phenol as a medium slows intermolecular proton exchange were shown.

Key words: ESR-spectroscopy, spin probe, semiquinone radical, phenol, 3,6-di-tert-butyl-2-hydroxyphenoxy, OH-acids, proton exchange reactions, Bloch equation.

The stable semiquinone radical 3,6-di-tert-butyl-2-hydroxyphenoxy (I), was used as acid spin probe (QH) for investigations of protolytic ability of different acids and bases such as: carbonic acids, alcohols, tertiary amines, alkaloids, nitrogen heterocycles etc in medium of organic solutions [1].

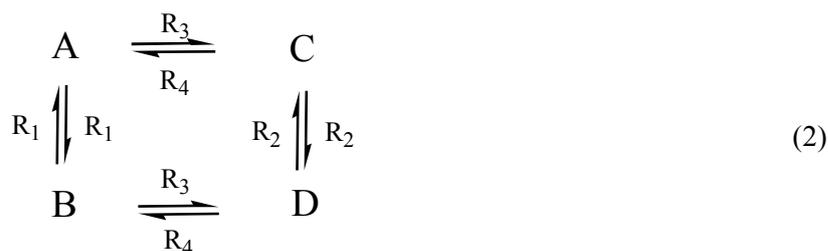
We was investigated system radical I — phenol. The reaction of intermolecular proton exchange is represented by the following scheme:

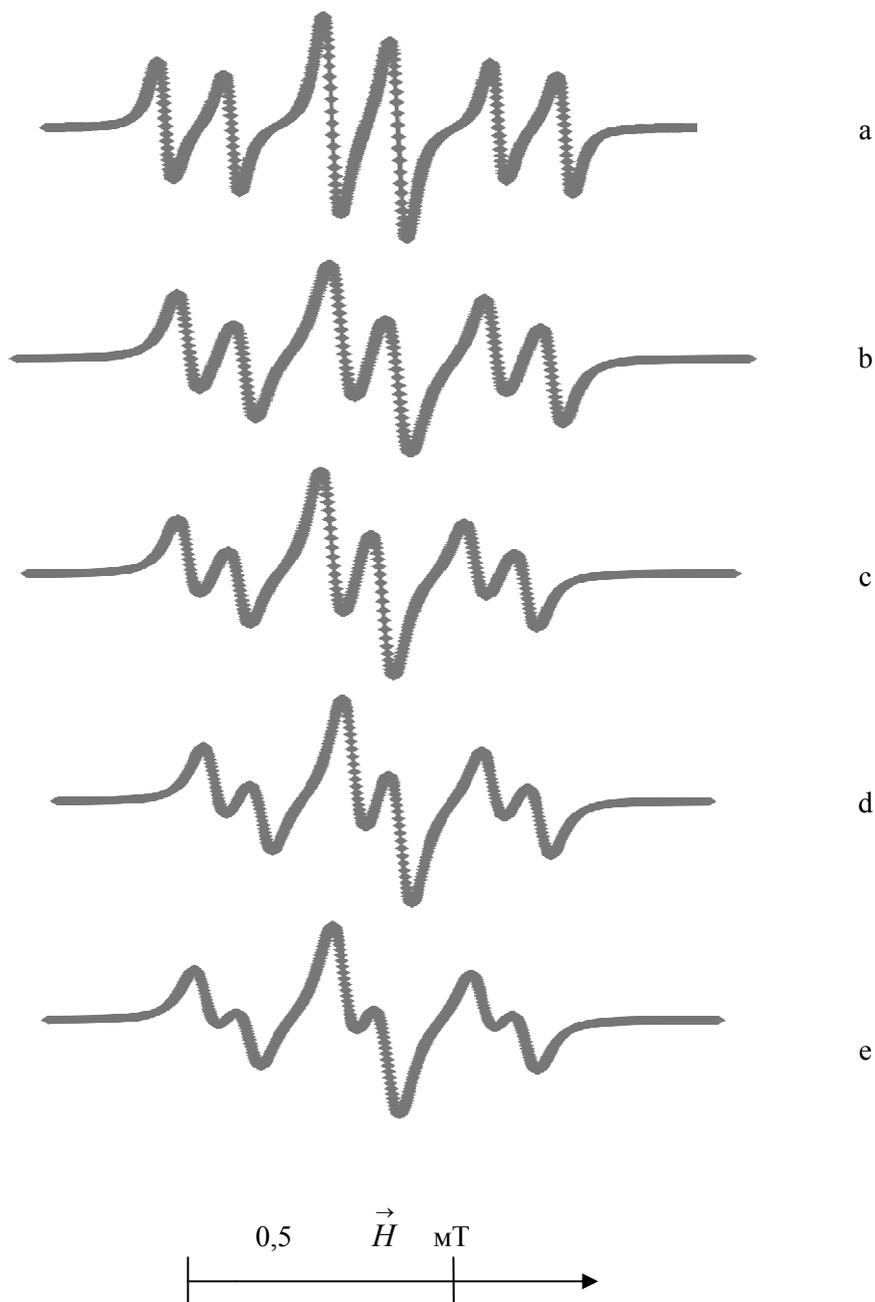


where QH — radical; PhOH — phenol; A and A₊ denote various forms of semiquinone radical differing spin of the hydrogen atom.

The ESR spectra of the spin probe — stable semiquinone radical 3,6-di-tert-butyl-2-hydroxyphenoxy presented triplet of doublets. Figure gives the ESR spectra of the radical I in the melt of phenol (PhOH concentration 10.6 mol/l) as a function of the temperature. As can be seen from figure 1, each component of the triplet ($a_H = 0,39$ mT) due to interaction of the unpaired electron with the ring protons and split into a doublet ($a_{HOH} = 0,162$ mT) on account of the proton of the OH group, is broadened, the broadening increases with increasing temperature. An analogous dependence is observed in the ESR spectra of the investigated radical and in the presence others acids. In accord with the theory, such broadening of the lines in the ESR spectra is accompanied by a decrease in the hyperfine interaction [2]. The ESR spectrum of the radical undergoes a characteristic broadening of the lines corresponding to the intermolecular proton exchange, broadening increases with increasing temperature.

The protolytic processes of intermolecular proton exchange in non-aqueous solutions with various proton donors, with given the radical intramolecular processes can be described by the following scheme:





Temperature, K: *a* — 347; *b* — 396; *c* — 448; *d* — 473; *e* — 498; concentration of PhOH — 10.6 mol/l

Figure 1. ESR spectra of 3,6-di-tert-butyl-2-hydroxyphenoxyl in the melt of phenol

Four-jump model and the modified Bloch equation is the basis of the developed program for the simulation of the ESR spectra of the radical and comparison with experimental data [3–5]. System of equations derived from the modified Bloch equations

$$\begin{cases} 0 = -\langle G_A \rangle (\alpha_A + R_1 + R_3) + \langle G_B \rangle R_2 + \langle G_C \rangle R_4 - i\gamma_e H_1 M_0 P_A \\ 0 = -\langle G_B \rangle (\alpha_B + R_2 + R_3) + \langle G_A \rangle R_1 + \langle G_D \rangle R_4 - i\gamma_e H_1 M_0 P_B \\ 0 = -\langle G_C \rangle (\alpha_C + R_2 + R_4) + \langle G_A \rangle R_3 + \langle G_D \rangle R_1 - i\gamma_e H_1 M_0 P_C \\ 0 = -\langle G_D \rangle (\alpha_D + R_1 + R_4) + \langle G_B \rangle R_3 + \langle G_C \rangle R_2 - i\gamma_e H_1 M_0 P_D \end{cases}$$

where R_1, R_2 — rates tautomeric transfers; R_3, R_4 — rates intermolecular proton exchange; $\alpha_A = 1/T_2 + i(\omega - \omega_A)$, $\alpha_B = 1/T_2 + i(\omega - \omega_B)$, $\alpha_C = 1/T_2 + i(\omega - \omega_C)$, $\alpha_D = 1/T_2 + i(\omega - \omega_D)$; $\omega, \omega_A, \omega_B, \omega_C, \omega_D$ — angular

frequency and angular frequencies corresponding particles A, B, C, D; T_2 — time relaxation, γ_e — magnetogyric ratio; H_1 — external magnetic field; M_0 — bulk magnetization; P_A, P_B, P_C, P_D — probabilities particles A, B, C, D.

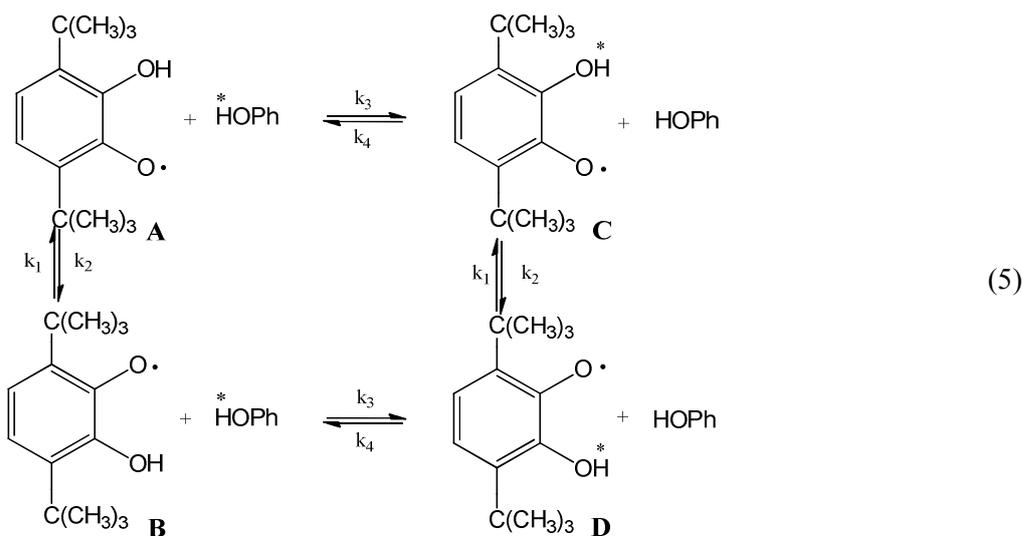
The total complex transverse magnetization G is then given by

$$\langle \bar{G} \rangle = \langle \bar{G}_A \rangle + \langle \bar{G}_B \rangle + \langle \bar{G}_C \rangle + \langle \bar{G}_D \rangle. \quad (3)$$

The intensity of absorption is proportional to the imaginary part of G :

$$I(\omega) \propto \text{Im}(G). \quad (4)$$

Intermolecular proton exchange 3,6-di-tert-butyl-2-hydroxyphenoxy with phenol taking into account tautomeric transformations can be represented by the following scheme, where A, B, C, D denote same forms of radical I differing spin of the hydrogen atom.



Kinetic parameters intermolecular proton exchange 3,6-di-tert-butyl-2-hydroxyphenoxy with phenol were calculated using the program in the algorithmic language Fortran presented in Table.

Table

Kinetic parameters of the fast intermolecular proton exchange reactions between radical I and various OH-acids

H-acid	Solvent	k_{exch} (293 K), l/mol·s	E_a , kJ/mol	pK _a
Formic	Toluene	$(4,5 \pm 0,2) \cdot 10^7$	$7,1 \pm 0,3$	3,75
Acetic	Toluene	$(5,1 \pm 0,7) \cdot 10^7$	$13,4 \pm 0,4$	4,75
Succinic	Toluene	$(8,4 \pm 0,5) \cdot 10^6$	$11,1 \pm 0,6$	4,21
Abietic	Toluene	$(2,2 \pm 0,1) \cdot 10^8$	$7,7 \pm 0,3$	—
Phenol	Phenol	$(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^6$	$13,1 \pm 0,9$	—

EPR-spectroscopic kinetic data represented in Table show that that phenol OH-acids have weaker protolytic reactivity than carboxylic acids.

Comparising of the kinetic data obtained for intermolecular exchange with acids, we can conclude has weaker protolytic properties as the medium significantly reduces the reaction rate.

References

- 1 Masalimov A.S., Nikolskiy S.N., Tur A.A., Prokof'ev A.I. EPR-spectroscopy of the proton exchange fast reactions in solutions // Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes: The Proceedings of VIII International Voevodsky Conference. — Novosibirsk, 2012. — P. 144.
- 2 Masalimov A.S. EPR spectroscopy of fast protolytic reactions // Materials of Ist Russian-Kazakhstan International Conference on Chemistry and Chemical Technology. — Tomsk, 2011. — P. 553–558.
- 3 Investigation of Rates and Mechanism of Reactions / Ed. by G.Hammes. — New York: Wiley and Sons, 1974. — P. 627.

4 Weil J.A., Bolton J.R. Electron Paramagnetic Resonance, Elementary Theory and Applications. — New York: John Wiley & Sons, 2007.

5 CRC Handbook of Chemistry and Physics. 86th Edition. — New York, 2006. — P. 8–42.

С.Н.Никольский, А.А.Тур, А.А.Елшібекова, К.Ж.Құтжанова, А.С.Масалимов
**3,6-Ди-үш.бутил-2-гидроксифеноксилдің фенолмен молекулааралық
протон алмасуын ЭПР-спектроскопия әдісімен зерттеу**

Мақалада ЭПР-спектроскопия әдісі арқылы 3,6-ди-үш-бутил-2-гидроксифеноксилдің фенолмен молекулааралық протон алмасу реакциялары зерттелді. Молекулааралық протон алмасу реакцияларының кинетикалық өлшемдері ұсынылды. Карбон қышқылдарымен салыстырғанда фенолда орта әсерінен молекулааралық протон алмасудың баяулауына байланысты протондану реакциялық қабілеттілігі төмен екендігі көрсетілді.

С.Н.Никольский, А.А.Тур, А.А.Ельчибекова, К.Ж.Кутжанова, А.С.Масалимов
**Исследование межмолекулярного протонного обмена 3,6-ди-трет.бутил-
2-гидроксифеноксила с фенолом методом ЭПР-спектроскопии**

В статье методом ЭПР-спектроскопии изучена межмолекулярная реакция протонного обмена между радикалом 3,6-ди-трет-бутил-2-гидроксифеноксидом и фенолом. Представлены кинетические параметры межмолекулярной реакции протонного обмена. Показано, что фенол обладает меньшей протолитической реакционной способностью, по сравнению с карбоновыми кислотами, и как среда замедляет межмолекулярный протонный обмен.

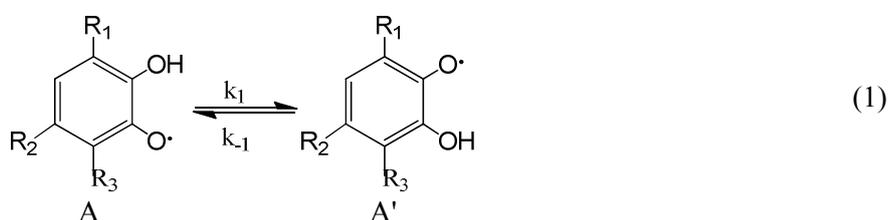
A.S.Masalimov, A.A.Tur, A.E.Tuktybayeva, S.N.Nikolskiy

Ye.A.Buketov Karaganda State University
(E-mail: masalimov-as@mail.ru)**Quantum-chemical investigations of the dual protolytic activity
of several semiquinone radicals**

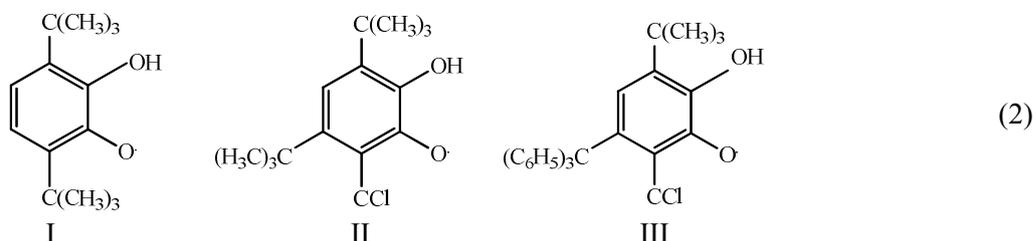
This investigation devoted for quantum chemical explanation of mechanism of intramolecular tautomerism in stable semiquinone radicals and dual protolytic reactivity of this paramagnetic H-acids, obtained formerly by dynamic EPR spectroscopy.

Key words: semiquinone radicals, EPR spectroscopy, protolytic reaction, proton transfer reaction, quantum chemical calculations, ab initio, molecular orbital.

The fast nanosecond radical tautomerism, due to by homolytic intramolecular migration of hydrogens atom, was discovered in the next stable screened orthoxy-phenoxylys [1]:



Here: $R_1 = R_2 = R_3 = H$ is the simple orthoxyphenoxy (OP); $R_1 = R_3 = C(CH_3)_3$, $R_2 = H$ is 3,6-di-tert-butyl-2-oxyphenoxy (I); $R_1 = R_2 = (CH_3)_3$, $R_3 = Cl$ is 4,6-di-tert-butyl-3-chlorine-2-oxyphenoxy (II); $R_1 = (CH_3)_3$, $R_2 = C(C_6H_5)_3$, $R_3 = Cl$ is 4-threphenylmethyl-6-tert-butyl-3-chlorine-2-oxyphenoxy (III).



It should be noted that if the fast radical tautomerism in OP and I has degenerate character, because electronic structures of the reactionary isomers are identical, but this process in radicals II and III is nondegenerate, since tautomers of these compounds have different spatial molecular forms. The Table 1 illustrates values of kinetic and thermodynamic parameters of the fast homolytic intramolecular hydrogen transfer inside of stable semiquinone radicals, obtained by dynamic EPR-spectroscopy [2]. Physicochemical data for short-lived nonsubstituted oxyphenoxy OP were studied by K.Lot in medium of mixture of dioxane and carbon tetra-chloride [3].

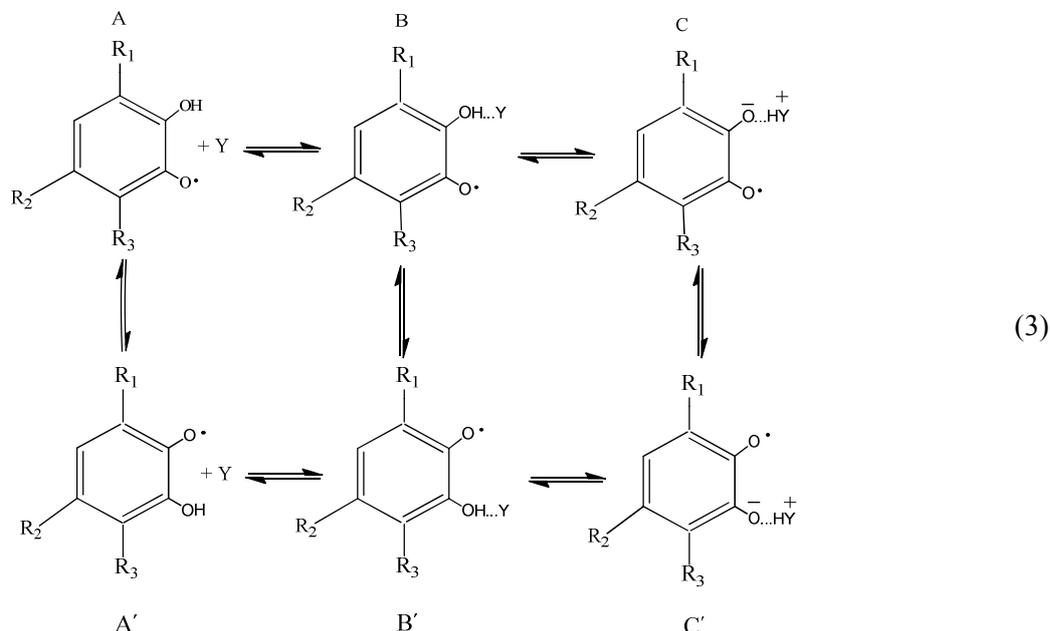
Table 1

**Kinetic and thermodynamic data of the intramolecular radical tautomerism in toluene solutions
of screened orthoxyphenoxylys. Temperature 293 K**

Radicals	K_e	$\Delta H \pm 0,5$, kJ/mol	k_1 , c^{-1}	$E_1 \pm 1,0$, kJ/mol	k_{-1} , c^{-1}	$E_{-1} \pm 5,0$, kJ/mol
OP	1	0	$2,1 \cdot 10^7$	34,3	$2,1 \cdot 10^7$	34,4
I	1	0	$2,4 \cdot 10^9$	12,2	$2,4 \cdot 10^9$	12,2
II	1,2	1,38	$4,7 \cdot 10^8$	17,4	$3,1 \cdot 10^8$	15,9
III	5,5	-9,03	$3,8 \cdot 10^8$	8,4	$6,9 \cdot 10^7$	23,0

The data of table 1 show that the space tert-butyl substituents in radicals I, II and III increase values of monomolecular hydrogen transfer rate constants k_1 and k_{-1} in comparison with nonsubstituted oxyphenoxyl OP.

The fast intramolecular tautomerism in stable oxyphenoxyls I–III determines the phenomena of the dual protolytic reactivity of these paramagnetic OH-acids:



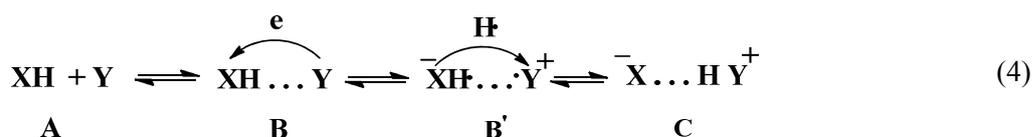
The Table 2 illustrates the values of physicochemical data of the fast protolytic reaction between stable radicals and alkaloid thebaine in toluenes medium, obtained by dynamic EPR spectroscopy.

Table 2

Kinetic and thermodynamic parameters of the fast reversible proton transfer reaction between semiquinone radicals I–III and thebaine in toluenes medium

Radicals	$K_e(293K)$, l/mol	$-\Delta H \pm 3,0$, kJ/mol	$k_1(293K)$, l/mol·c	$E_1 \pm 6,0$, kJ/mol	$k_{-1}(293K)$, c ⁻¹	$E_{-1} \pm 4,0$, kJ/mol
I	1,8	25,1	$5,4 \cdot 10^8$	17,2	$3,7 \cdot 10^7$	48,2
II	$8,5 \cdot 10^2$	47,3	$2,2 \cdot 10^8$	1,7	$2,6 \cdot 10^5$	49,0
III	$6,2 \cdot 10^3$	63,7	$3,0 \cdot 10^7$	1,0	$4,9 \cdot 10^3$	64,6

Here: k_1 is the value of summary rates constant of the direct protonation reactions $A \rightleftharpoons C$ and $A' \rightleftharpoons C'$, k_{-1} is the value of summary rates constant of the inverse protonation reactions $C \rightleftharpoons A$ and $C' \rightleftharpoons A'$. The equilibriums constant of the protonations reaction (3) is equal $K_e = k_1 / k_{-1}$. The experimental data of table 2 show that if the values of thermodynamic acidity (K_e) of oxyradicals in-crease in row I–II–III, but the values of kinetic acidity (k_1) of paramagnetic proton-donors decrease in this row. For explanation of this indicated experimental results was used the new model of acid-base protolytic reactions mechanism, which involves the process of one electron transfer as the primary elementary act of the fast reaction (3) [4, 5]:



The such mechanism of the fast protolytic reaction treats H-acids molecule XH as oxidant and bases molecule Y as reductant with correspondent values of ionization potentials (IP) required for the passing of intermolecular proton transfer reaction. It is possible to say for example, that the value of ionization potentials for alkaloid thebaine is equal $IP = 5,84$ eV and for atom of sodium $IP = 5,13$ eV. The certain typical

H-acids have values of ionization potentials $IP(H_2O) = 10,45$ eV, $IP(HCl) = 11,86$ eV, $IP(CH_3COOH) = 9,36$ eV.

It should be noted that the inverse proportional dependence between values of thermodynamic and kinetic acidity of radicals I–III presented on table 2, evidently, determines by steric effect in the protolytic reaction with molecule of natural alcaloid thebaine, having specific geometry and electronic structure.

Tautomerism is the equilibrium isomerism and the experimental determination a values of kinetic acidity for each individual isomer of radicals I, II and III represent the unsolved problem. But using of calculating methods of modern quantum chemistry allows to study the values of ionization potential for each isomers of paramagnetic acids — oxyphenoxyls I–III. One might suppose that the value of ionization potential of molecule maybe the better physical parameter for description of the oxidative properties of H-acids.

On Table 3 presented the calculated by nonempirical quantum chemical method values of ionization potential for different tautomeric structures of stable semiquinone radicals I–III and for comparison gives the analogues data of radical 4,6-di-tert-butyl-2-oxyphenoxyl (IV) and 4-triphenylmethyl-6-tert-butyl-2-oxyphenoxyl (V) [5–7].

Table 3

The values of total energy and ionization potentials for isomers of semiquinone radicals, obtained by UHF ab initio method with using 3–21G atomic basis

Isomer	Structure	E_{tot} , a.u.	IP , eV
IA		-688,28672500	-7,71315068
IIA		-1144,98141680	-7,94670227
IIA'		-1144,98057790	-7,75378609
IIIA		-1713,30380200	-7,91958206
IIIA'		-1713,30357220	-7,65534847

Table 3 continued

Isomer	Structure	E_{tot} , a.u.	IP , eV
IVA		-688,28334520	-7,70158915
IVA'		-688,28384350	-7,38364302
VA		-1256,60289980	-7,69344519
VA'		-1256,60367840	-7,19478113

It is interest to noted that the value of ionization potential for simple molecule of pyrocatechol is equal $IP = -7,18267540$ eV, while this value for corresponding paramagnetic acid or nonsubstituted 2-oxyphenoxyl has more lower value $IP = -6,97378423$ eV. The calculated values of IP for isomers of radicals I–V presented on table 3 show that the one-electron ionization process of A-form are more difficult then for A'-form and they are more stronger oxydizers then A'-tautomer or they have more acidity then A'- structures of semiquinone radicals. It is necessary to say that the calculated IP -data on table 3 have computer precision but no physical accuracy.

Table 4

The calculated values of enthalpy for $A \rightleftharpoons A'$ tautomeric transitions in several semiquinone radicals, obtained by UHF ab-initio method with using 3-21G atomic basis

Radicals	Calculated values of enthalpy ΔH , kJ/mol	Experimental values of $\Delta H \pm 0,5$, kJ/mol
I	0	0
II	2,20	1,38
III	0,60	-9,03
IV	-1,31	*
V	-2,04	*

Note. * — There are not tautomerism.

The calculated data presented on Table 4 show the values of energetic difference between tautomeric forms of stable radicals I–III or the enthalpies of intramolecular hydrogens atom transitions in oxyphenoxyls. It is necessary to remember that the analogous homolytic migration of hydrogens atom not observe in radicals IV and V by EPR spectroscopy. The calculated values of total energy for semiquinone radicals demonstrate that the introduce of chlorines atom to oxyphenoxyls IV and V increase the values of thermodynamic stability of the A-forms of corresponding radicals II and III.

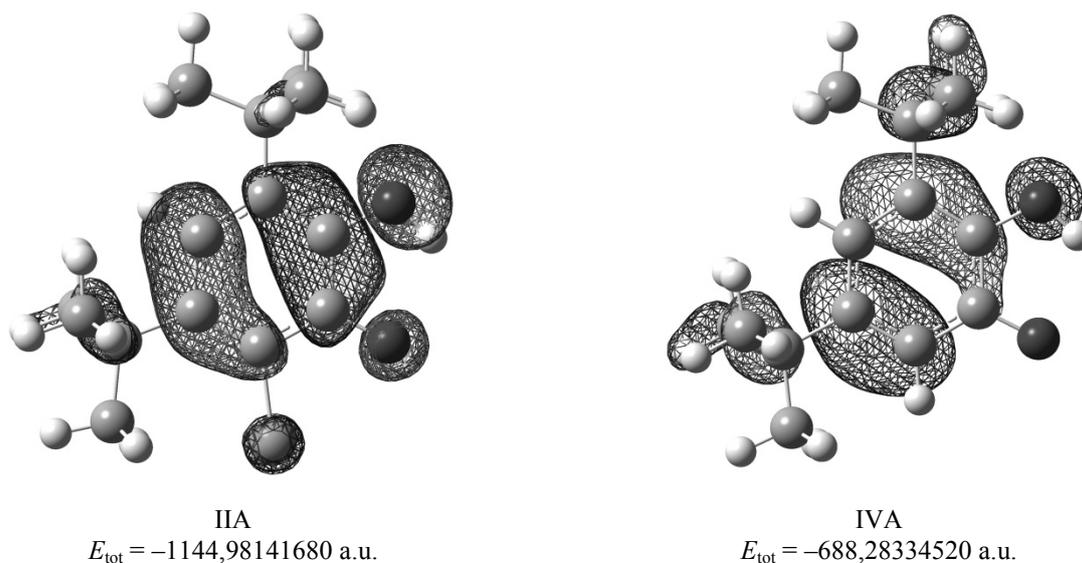


Figure 1. Electronic structures and HOMO for A-form of semiquinone radicals II and IV

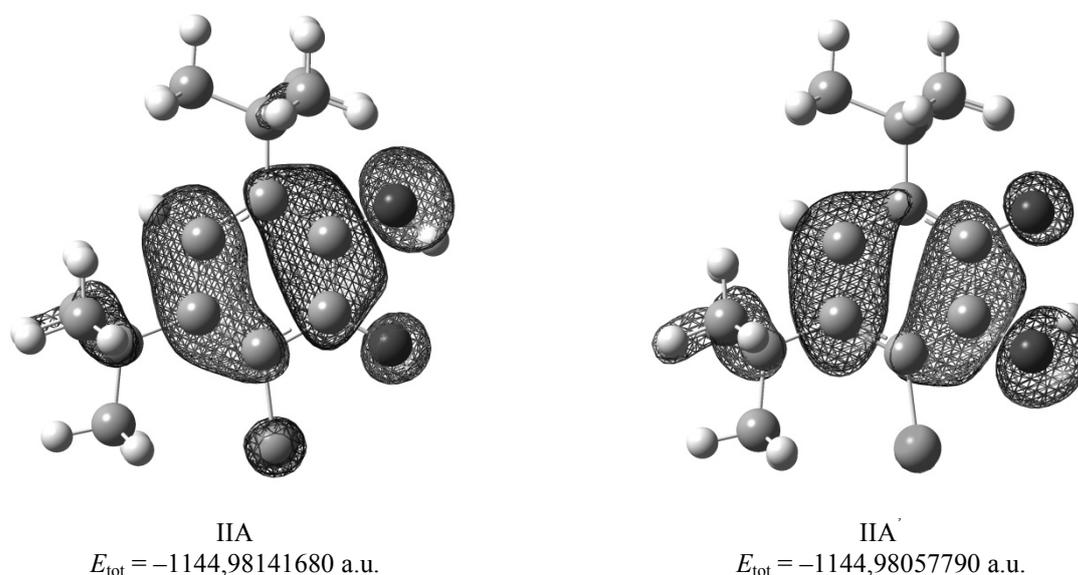


Figure 2. Electronic structures and HOMO for A and A' tautomer of radical II

The structures of higher occupied molecular orbitals (HOMO) presented on Pictures 1 and 2 show that the indicated phenomena connected with electronic conjugation of 3p-orbital of chlorines atom with π -electronic system of radicals formed by benzene ring and lone-electron pair of the oxygen atom.

References

- 1 Masalimov A.S., Nikolskiy S.N., Muldachmetov Z.M. Hydrogentropy and the fast proton transfer in semiquinone radicals // Chemical physics. — 1988. — Vol. 7, No. 8. — P. 1087–1091.
- 2 Weil J.A., Bolton J.R. Electron Paramagnetic Resonance. Elementary Theory and Applications. — New York: John Wiley&Sons, 2007. — P. 307.
- 3 Loth K., Graf F., Gunthard H. Chemical exchange dynamics and structure of intramolecular OHO bridges. An ESR and INDO study of 2-hydroxy- and 2,6-dihydroxyphenoxy1 // Chemical Physics. — North Holland Publishing Company, 1976. — № 13. — P. 95–118.
- 4 CRC Handbook of Chemistry and Physics. 86th Edition. — New York, 2006. — P. 8–42.

5 *Foresman J.B., Frish A.* Exploring Chemistry with Electronic Structures Methods. Second Edition. — Pittsburg: Gaussian Inc., 1996. — P. 302.

6 *Masalimov A.S.* The electron transfer in protolytic reactions // Book of abstracts of the 13th V.A.Fock Meeting on Quantum and Computational Chemistry. — Astana, 2012. — P. 59.

7 *Young D.C.* Computational Chemistry. — New York: Wiley&Sons, 2001. — P. 398.

А.С.Масалимов, А.А.Тур, А.Е.Тұқтыбаева, С.Н.Никольский

Семихинонды радикалдардың екі жақты протолиттік қабілеттілігін кванттық-химиялық зерттеу

Мақала динамикалық ЭПР-спектроскопия әдісімен зерттелген парамагнитті Н-қышқылдарының протолиттік реакциялық қабілеттілігіне және тұрақты семихинонды радикалдардың молекуләшілік таутомерия тетігінің кванттық-химиялық анықталуына арналған.

А.С.Масалимов, А.А.Тур, А.Е.Туктыбаева, С.Н.Никольский

Квантово-химические исследования двойственной протолитической способности семихинонных радикалов

Статья посвящена квантово-химической интерпретации механизма внутримолекулярной таутомерии в стабильных семихинонных радикалах и двойственной протолитической реакционной способности этих парамагнитных Н-кислот, изученных ранее методом динамической ЭПР-спектроскопии.

Ф.П.Парамонов, С.Р.Масакбаева, С.Ю.Ковтарева

Павлодарский государственный университет им. С.Торайгырова
(E-mail: paramonov_fp@mail.ru)

Расчет средних длин волн участка тормозного спектра, способного возбудить $K\alpha_1$ -линию элемента (Zn, Ge, Se)

В статье найдены регрессионные уравнения, связывающие среднюю длину волны участка тормозного спектра, способного возбудить анализируемый элемент, с режимом работы рентгеновской трубки и атомным номером анализируемого элемента.

Ключевые слова: флуоресценция, концентрация, тормозной спектр, интенсивность, коэффициент поглощения.

Введение

Рентгенофлуоресцентный анализ, если он проводится в условиях возбуждения анализируемой пробы монохроматическим первичным (возбуждающим) излучением, описывается простыми математическими выражениями, что, в свою очередь, делает простыми аналитические приёмы, позволяющие определить концентрацию искомого элемента.

При возбуждении пробы участком тормозного спектра анода рентгеновской трубки описание процесса делается весьма сложнее, и поэтому вполне естественным будет желание аналитиков заметить спектр участка тормозного излучения каким-то монохроматическим излучением, способным вызвать такую же флуоресценцию, какую вызывает полихроматическое тормозное излучение.

Поиску этой эффективной длины волны посвящена ниже публикуемая работа.

Результаты и их обсуждение

В [1] расчетным образом показано постоянство средней длины волны участка тормозного спектра, способного возбудить флуоресценцию $K\alpha_1$ -линии кальция или меди при постоянстве λ_0 и стремлении концентрации кальция (меди) к нулю.

Насколько это постоянство выдерживается для других элементов в тех же условиях — задача настоящей работы. Условность сохраняется — концентрация анализируемого элемента в бинарной смеси стремится к нулю.

В качестве анализируемых были взяты элементы: цинк, германий, селен, в качестве наполнителей — алюминий, кремний, титан, никель.

Коротковолновая граница спектра λ_0 была равна $0,5\lambda_k$, $0,25\lambda_k$, $0,2\lambda_k$, где k — край поглощения цинка, германия, селена.

Физические характеристики перечисленных элементов представлены приложением I [2]. На этом основании интегралы интенсивностей принимают вид

$$\int_{\lambda_0}^{\lambda_k} \frac{\lambda(\lambda - \lambda_0) d\lambda}{\mu(\lambda) + \mu(\lambda_i)} = \frac{\bar{\lambda}(\bar{\lambda} - \lambda_0)(\lambda_k - \lambda_0)}{\mu(\bar{\lambda}) + \mu(\lambda_i)},$$

где $\mu(\lambda)$, $\mu(\lambda_i)$ — соответственно массовые коэффициенты поглощения (МКП) исследуемой пробы.

Для цинка при $\lambda_0 = 0,642 A \left(\frac{1}{2} \lambda_k \text{Zn} \right)$ и наполнителях Al, Si, Ti и Ni получаем

$$\int_{0,642}^{1,284} \frac{\lambda(\lambda - 0,642) d\lambda}{15,168\lambda^{2,79} + 41,5475}, \text{ наполнитель Al};$$

$$\int_{0,642}^{1,284} \frac{\lambda(\lambda - 0,642) d\lambda}{18,569\lambda^{2,79} + 50,8634}, \text{ наполнитель Si};$$

$$\int_{0,642}^{1,284} \frac{\lambda(\lambda - 0,642)d\lambda}{64,556\lambda^{2,79} + 168,7185}, \text{ наполнитель Ti};$$

$$\int_{0,642}^{1,284} \frac{\lambda(\lambda - 0,642)d\lambda}{117,121\lambda^{2,66} + 306,0982}, \text{ наполнитель Ni}.$$

Этим интегралам соответствуют численные значения 0,00361644, 0,00295407, 0,0008775, 0,00048367 в условных единицах. Представляя эти интегралы через средние значения $\bar{\lambda}$

$$\int_{0,642}^{1,284} \frac{\lambda(\lambda - \lambda_0)d\lambda}{\alpha\lambda^n + b} = \frac{\bar{\lambda}(\bar{\lambda} - 0,642) \cdot 0,642}{\alpha\bar{\lambda}^n + b},$$

получаем средние значения $\bar{\lambda}$ для названных выше четырех наполнителей 0,964721 Å; 0,964721 Å; 0,963865 Å; 0,963865 Å ($\bar{\lambda}$ определялась методом последовательных приближений на ПК). n берем из приложения I [2].

Для другого режима питания рентгеновской трубки, который соответствует $\frac{\lambda_k \text{Zn}}{3}$, получили значения интегралов интенсивности и им соответствующие значения $\bar{\lambda}$ (в порядке следования наполнителей: Al, Si, Ti, Ni):

$$\begin{aligned} 0,00623271 - \bar{\lambda} &= 0,863307; & 0,00509116 - \bar{\lambda} &= 0,863307; \\ 0,00151458 - \bar{\lambda} &= 0,861889; & 0,000834796 - \bar{\lambda} &= 0,861889. \end{aligned}$$

Для напряжения, при котором $\lambda_0 = \frac{\lambda_k \text{Zn}}{5}$, получили следующие результаты (порядок предыдущий):

$$\begin{aligned} 0,00866209 - \bar{\lambda} &= 0,785759; & 0,00707558 - \bar{\lambda} &= 0,785759; \\ 0,00210682 - \bar{\lambda} &= 0,783881; & 0,00116126 - \bar{\lambda} &= 0,783882. \end{aligned}$$

Если построить графическое представление этих результатов в координатной системе ($\lambda_0, \bar{\lambda}$), то получим слабоискривленную, почти линейную зависимость с отрицательным тангенсом угла наклона (см. рис.). Аналогичные расчеты были выполнены для германия и селена.

Результаты представлены рядами

Для $\lambda_0 = 0,5\lambda_k$ получено:

$$\begin{aligned} \text{Ge} & \text{ — } 0,00346972 - \bar{\lambda} = 0,838766; & 0,00283442 - \bar{\lambda} &= 0,838766; \\ & \text{ — } 0,00081524 - \bar{\lambda} = 0,838766; & 0,0004493 - \bar{\lambda} &= 0,838766; \\ \text{Se} & \text{ — } 0,00335843 - \bar{\lambda} = 0,736652; & 0,00274374 - \bar{\lambda} &= 0,736652; \\ & \text{ — } 0,00078421 - \bar{\lambda} = 0,736652; & 0,000435005 - \bar{\lambda} &= 0,736652. \end{aligned}$$

Для $\lambda_0 = \frac{1}{3}\lambda_k$ получено:

$$\begin{aligned} \text{Ge} & \text{ — } 0,00763810 - \bar{\lambda} = 0,740749; & 0,00488204 - \bar{\lambda} &= 0,750797; \\ & \text{ — } 0,00140428 - \bar{\lambda} = 0,750797; & 0,000774025 - \bar{\lambda} &= 0,750797; \\ \text{Se} & \text{ — } 0,00578468 - \bar{\lambda} = 0,659466; & 0,00472519 - \bar{\lambda} &= 0,659466; \\ & \text{ — } 0,00135916 - \bar{\lambda} = 0,659466; & 0,00074916 - \bar{\lambda} &= 0,659466. \end{aligned}$$

Для $\lambda_0 = \frac{1}{5}\lambda_k$:

$$\begin{aligned} \text{Ge} & \text{ — } 0,00830350 - \bar{\lambda} = 0,683539; & 0,00678268 - \bar{\lambda} &= 0,683539; \\ & \text{ — } 0,00195098 - \bar{\lambda} = 0,683539; & 0,00107530 - \bar{\lambda} &= 0,683539; \\ \text{Se} & \text{ — } 0,0079995 - \bar{\lambda} = 0,601343; & 0,00653433 - \bar{\lambda} &= 0,601343; \\ & \text{ — } 0,00187954 - \bar{\lambda} = 0,601343; & 0,00103599 - \bar{\lambda} &= 0,601343. \end{aligned}$$

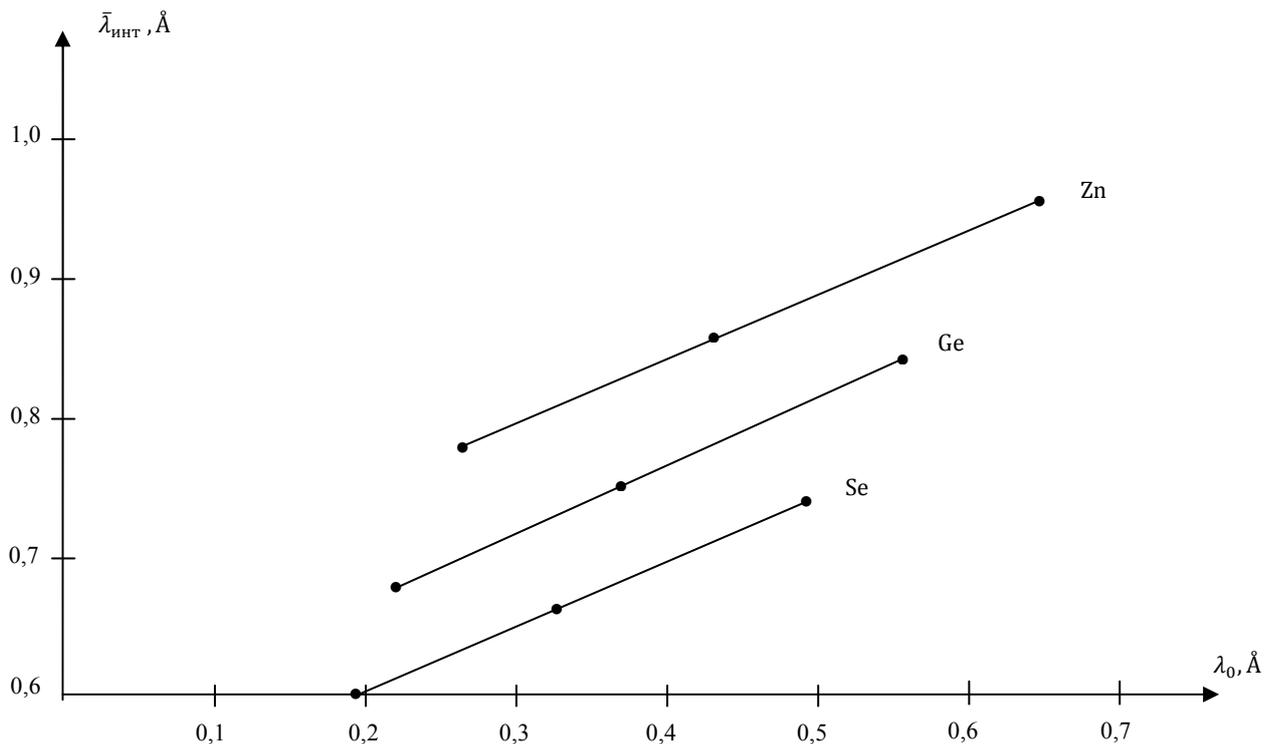


Рисунок. График зависимости $\bar{\lambda}_{инт}$ от λ_0

Графическое представление полученных результатов (рис.) в плоскости $(\bar{\lambda}, \forall nV_0)$ показывает, что ход зависимостей одинаков, но наблюдается смещение линий зависимости $\bar{\lambda} = f(nV_0)$ в сторону меньших значений. Это вполне закономерно, с увеличением приложенного напряжения — nV_0 растет участок тормозного спектра, способного возбудить анализируемый элемент, но растет за счет появления более энергичных квантов, характеризующихся более высокими частотами, соответственно, усредненная характеристика этого излучения должна смещаться в сторону высоких частот.

Характер изменения $\bar{\lambda}$ от nV_0 в предположении линейности описывается регрессионным уравнением, полученным по методу наименьших квадратов:

$$\bar{\lambda} = 0,6397 + 0,5365\lambda_0.$$

Относительные различия в величинах $\bar{\lambda}$, определенных непосредственно из (1) методом последовательных приближений $\bar{\lambda}_{инт}$ и $\bar{\lambda}$, найденные по уравнению регрессии — λ_p , вполне соответствуют друг другу:

$\lambda_0 = 0,648 \text{ Å};$	$\bar{\lambda}_{инт} = 0,9874 \text{ Å};$	$\bar{\lambda}_p = 0,9643 \text{ Å};$	$\varepsilon = 2,4\%;$
$\lambda_0 = 0,428 \text{ Å};$	$\bar{\lambda}_{инт} = 0,8693 \text{ Å};$	$\bar{\lambda}_p = 0,8626 \text{ Å};$	$\varepsilon = 0,8\%;$
$\lambda_0 = 0,2568 \text{ Å};$	$\bar{\lambda}_{инт} = 0,7775 \text{ Å};$	$\bar{\lambda}_p = 0,7840 \text{ Å};$	$\varepsilon = 0,8\%.$

Для германия получены следующие характеристики:

$$\bar{\lambda} = 0,57437 + 0,4682\lambda_0;$$

$\lambda(2) = 0,8356;$	$\lambda(3) = 0,7485;$	$\lambda(5) = 0,6789$ — по регрессии;
$\lambda'(2) = 0,8388;$	$\lambda'(3) = 0,7407;$	$\lambda'(5) = 0,6835$ — по расчету;
$\varepsilon = -0,38\%;$	$\varepsilon = +1,04\%;$	$\varepsilon = -0,68\%.$

Для Se $\bar{\lambda} = 0,5089 + 0,4638\lambda_0$ и расхождения:

$\lambda_0, \text{Å}$	0,49	0,3267	0,198
$\bar{\lambda}_{\text{итт}}, \text{Å}$	0,736652	0,659466	0,601343
$\bar{\lambda}_p, \text{Å}$	0,736162	0,6604	0,6007
	$\varepsilon = +0,07\%$	$\varepsilon = -0,14\%$	$\varepsilon = +0,11\%$

Обращает внимание примерное равенство углов наклона зависимостей $\bar{\lambda}$ от λ_0 , хотя сами анализируемые элементы разнятся между собой значительно. Из графического представления этих зависимостей (см. рис.) наблюдается практически параллельный перенос кривых зависимостей. Если взять разность свободных членов регрессионных уравнений, то эти разности по сравнению с самими свободными членами почти одинаковы. Если предположить, что между свободными членами и зарядом ядра анализируемого атома есть зависимость, а мы это предположили, то пусть по 3 точкам, но получено уравнение связи между свободными членами и их Z

$$b = 1,799 - 0,0379257 \cdot Z,$$

где b — свободный член в уравнениях регрессии.

Отметим, что это представление b через Z нуждается в глубоком уточнении, так как в последующих расчетах роль этой величины чрезвычайно высока.

Выводы

1. Средняя длина волны участка тормозного спектра, способная возбудить $K\alpha$ -линию анализируемого элемента, меняется незначительно при значительном изменении Z наполнителя.
2. При изменении λ_0 (режима работы рентгеновской трубки) соответственно меняется $\bar{\lambda}$ (практически прямолинейно).
3. Свободный член линейной регрессии линейно связан с атомным номером анализируемого элемента.

Список литературы

1. Афонин В.П., Гуничева Т.Н., Пискунова Л.Ф. Рентгенофлуоресцентный силикатный анализ. — Новосибирск: Наука, 1984. — 225 с.
2. Парамонов Ф.П. Флуоресцентный анализ. — Павлодар, 2011. — 60 с.

Ф.П.Парамонов, С.Р.Масақбаева, С.Ю.Ковтарева

$K\alpha_1$ -элемент сызығын (Zn, Ge, Se) қоздыруға қабілетті тежегіш спектрінің бөлімінің орташа толқын ұзындықтарын есептеу

Мақалада талданатын элементті қоздыруға қабілетті тежегіш спектрінің бөлімінің орташа толқын ұзындығын рентген түтігінің жұмыс тәртібімен және талданатын элементтің атомдық нөмірімен байланыстыратын регрессионды теңдеулер табылды.

F.P.Paramonov, S.R.Massakbayeva, S.Yu.Kovtareva

Valuation of average wavelengths of sector of the bremsstrahlung spectrum, which able to excite $K\alpha_1$ -line of the element (Zn, Ge, Se)

In the article found regressive equations that relate the average wavelength of sector of the bremsstrahlung spectrum, which able to excite the analyzed element, with the mode of operation of X-ray tube and with the atomic number of the analyzed element.

References

- 1 Afonin V.P., Gunicheva T.N., Piskunova L.F. *Rentgenofluorescentnyj silikatnyj analiz*, Novosibirsk: Nauka, 1984, 225 p.
- 2 Paramonov F.P. *Fluorescentnyj analiz*, Pavlodar, 2011, 60 p.

УДК 541.49:541.132+546.56

Ш.К.Амерханова, Р.М.Шляпов, Н.М.Курбаналиев

*Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова
(E-mail: amerkhanova_sh@mail.ru)*

Разработка режима флотационного обогащения медно-свинцовой руды месторождения «Аяк-Коджан» с использованием смеси флотореагентов

В статье изучена сорбция коллекторов дибутилдитиофосфата натрия на образцах медно-свинцовой руды. Были определены величины адсорбционного равновесия. Получена кривая сорбции селективного коллектора, которым служил дибутилдитиофосфат натрия. Определен характер взаимодействия коллектора с поверхностью руды. Авторами был проведен сравнительный анализ флотационных свойств дибутилдитиофосфата аммония и дибутилдитиофосфата натрия по отношению к медно-свинцовой руде месторождения «Аяк-Коджан». Выявлено, что применение дибутилдитиофосфата натрия в составе смеси способствует извлечению меди в концентрат. Рассчитаны индексы селективности при использовании смеси фосфорсодержащих собирателей.

Ключевые слова: флотация, сорбция, медно-свинцовая руда, дибутилдитиофосфат натрия, дибутилдитиофосфат аммония, фосфорсодержащие собиратели, селективность.

Проблема извлечения цветных металлов из лежалых шламов сульфидных полиметаллических и медно-цинковых руд является весьма актуальной в связи с огромными запасами этих металлов, накопленных в сформировавшихся к настоящему времени техногенных месторождениях [1]. Технические проблемы флотационного обогащения шламов сульфидных полиметаллических и медно-цинковых руд общеизвестны и заключаются в следующем: полная окисленность сырья, неселективная агрегация, высокий механический вынос в пенный продукт, огромная удельная поверхность, как следствие, многократное увеличение расхода флотационных реагентов и т.д. Перечисленные особенности не позволяют перерабатывать шламы сульфидных полиметаллических и медно-цинковых руд по традиционным схемам и реагентным рецептурам [2].

Экспериментальная часть

Флотация образцов полиметаллической руды проводилась по методике, описанной в [3].

Расчет основных показателей флотации проводился по формулам [3]:

Выход продукта (концентрата) E (%):

$$E = \frac{m_k}{m} 100 \%. \quad (1)$$

Степень извлечения x (%):

$$x = \frac{C_k m_k}{C_m} 100 \%, \quad (2)$$

где C_k , C — содержание полезного компонента в концентрате и в руде, массовой долей.

Степень концентрирования (степень обогащения) K :

$$K = C_k / C. \quad (3)$$

Атомно-абсорбционный анализ выполнялся на приборе марки АА240.

Адсорбция фосфорсодержащих коллекторов по отношению к полиметаллической руде проводилась по методике, описанной в [4].

Константы адсорбционного равновесия рассчитывали по формуле

$$C_L = C_M \frac{V_M}{V_L}, \quad (4)$$

где C_L , C_M — концентрации лиганда и металла; V_L , V_M — их объемы.

Из получаемых значений рассчитывали значение адсорбции по уравнению

$$\frac{x}{m} = \frac{(C_o - C_p)V}{m}, \quad (5)$$

где c_o , c_p — начальная и равновесная концентрации раствора, моль/л; V — объем раствора, в котором происходит процесс адсорбции, мл; m — количество адсорбента, г.

Дисперсный анализ образцов руды был выполнен в технопарке «Сарыарка», с помощью микроскопа марки «40Pol».

Материалы и реагенты

Исходными растворами для проведения сорбции и флотации были дибутилдитиофосфаты натрия и аммония (расход 50 г/т), приготовленные разбавлением более концентрированных растворов, а также бутилового ксантогената калия (расход 150 г/т) и CuSO_4 концентрацией (10^{-4} моль/л), которые были приготовлены растворением точной навески в дистиллированной воде. В качестве пенообразователя использовался диизооктилдитиофосфат аммония (расход 15 г/т), регулятором среды служила известь (расход 3000 г/т).

Обсуждение результатов

Ранее было доказано, что сорбционные свойства бутилового ксантогената калия по отношению к образцам медно-свинцовой руды обусловлены взаимодействием сульфидной и сульфгидрильной групп с ионами металла кристаллической решетки [5].

Далее был проведен дисперсный анализ образцов руды месторождения «Аяк-Коджан» (рис. 1), результаты которого показали, что преимущественным является присутствие фракции зерен, имеющих 9–12 баллов, в количестве 6–18 %.

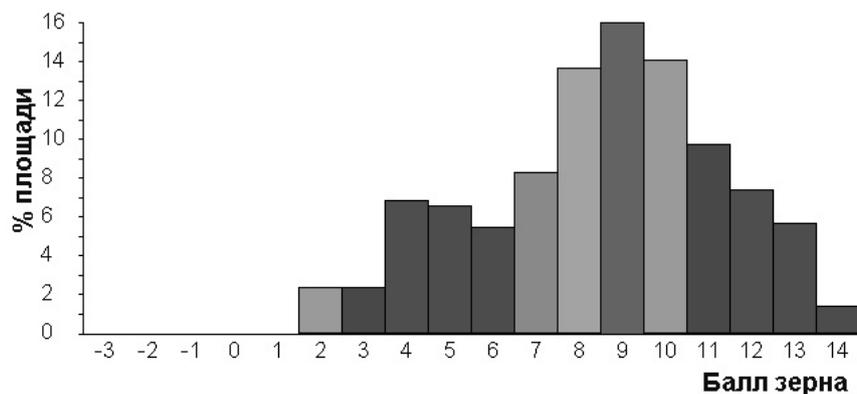


Рисунок 1. Результаты фракционного анализа образцов руды месторождения «Аяк-Коджан»

Остальная часть зерен имеет 13 и 14 баллов, что соответствует размерам 0,0039–0,0024 мм, что ниже допустимого значения порога измельчения для флотации. Поэтому руда представлена относительно мягкими породами с коэффициентом крепости $f = 8–12$, который характерен для крепких песчаников, колчеданов и железных руд [6].

Однако состав руды может существенно изменить сорбционные свойства. Поэтому была изучена сорбционная способность дибутилдитиофосфата аммония к образцам медно-свинцовой руды (табл. 1).

Результаты потенциметрического определения адсорбционного равновесия в системе «медно-свинцовая руда – смесь дибудилдифосфат натрия:дибутилдифосфат аммония» при $T = 313 \text{ К}$

№ раствора	$C_0 \cdot 10^5$, моль/л	$C_p \cdot 10^4$, моль/л	$x/m, \cdot 10^3$	$\lg C_p$	$\lg(x/m)$
1	2,00	4,00	–	–3,4	–
2	2,00	2,40	8,00	–3,62	–2,1
3	1,00	2,80	2,00	–3,55	–2,7

Из таблицы видно, что максимум сорбции смещается в сторону более низких концентраций, т.е. возможен процесс десорбции либо разрушения комплексов. Процесс сорбции на руде при высоких концентрациях собирателя затруднен вследствие формирования комплексов собирателя с ионами металла, которые являются продуктами выщелачивания поверхности руды. Данный процесс приводит к образованию твердой фазы, которое сопровождается выделением тепла. Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что флотореагент присутствует в ближнем координационном окружении, которое входит в состав плотного слоя Гельмгольца [6].

Далее были изучены флотационные свойства смеси дибудилдифосфата натрия — дибутилдифосфата аммония (1:2) (рис. 2, табл. 2).

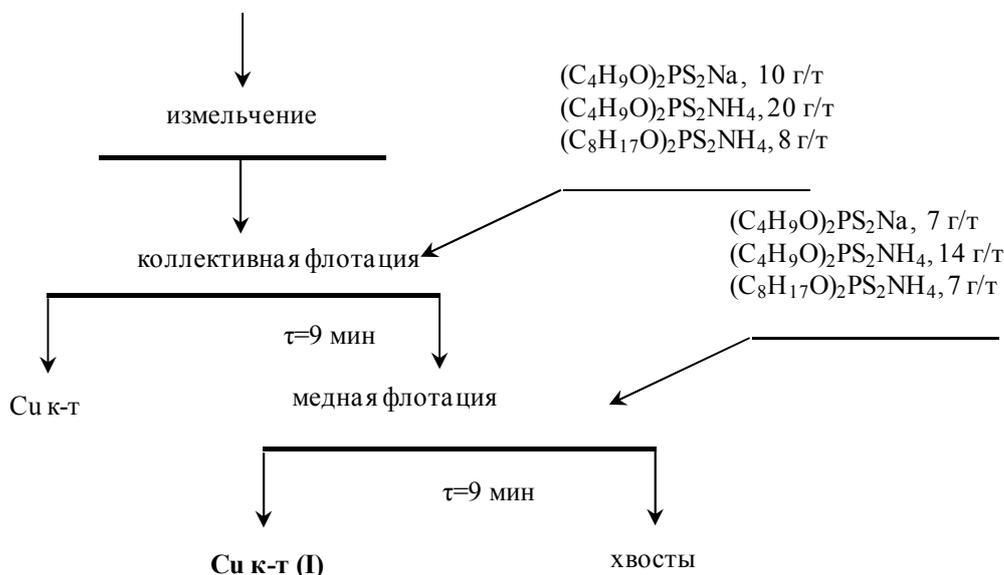


Рисунок 2. Результаты флотационного обогащения медно-свинцовой руды с использованием смеси дибудилдифосфата натрия – дибутилдифосфата аммония (1:2)

Результаты схемных опытов с использованием сульфгидрильных коллекторов на пульпе текущей переработки (смеси дибудилдифосфата натрия – дибутилдифосфата аммония (1:2))

Продукт	Выход		Извлечение, %		Степень обогащения, %	
	г	%	Fe	Cu	Fe	Cu
Дибудилдифосфат натрия:дибутилдифосфат аммония, 51 г/т, диизооктилдифосфат аммония, 15 г/т						
Концентрат	1	10	21,44	35,25	2,14	3,53
Хвосты	9	90	78,56	64,75	0,87	0,72
Итого	10	100	100	100	3,01	4,25

Для соотношения 1:2 дибутилдифосфат аммония:дибутилдифосфат аммония уменьшение расхода собирателей не способствует увеличению качества медного концентрата, т.е. дибутилдифосфат аммония еще в меньшей степени обеспечивает достаточное извлечение меди в основной мед-

ной флотации в рудном цикле, по сравнению с дибутилдитиофосфатом натрия. Таким образом, в результате проведенных исследований влияния сорбционных характеристик смеси на выход концентрата и содержание металла установлено, что величина качества концентрата находится в прямой зависимости от сорбционной способности дибутилдитиофосфата натрия.

Следующим этапом работы было оценка основных параметров флотации сульфидрильных собирателей по отношению к образцам шламовой руды. На рисунках 3, 4 приведены схемы проведения лабораторных исследований для смесей коллекторов (бутилового ксантогената калия и диизооктилдитиофосфата аммония), (дибутилдитиофосфата аммония – дибутилдитиофосфата натрия).

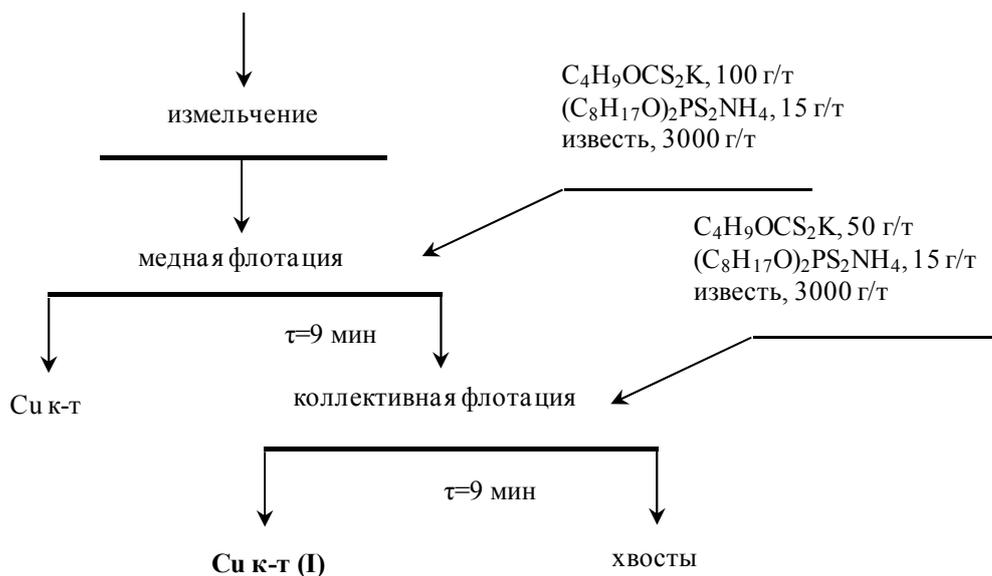


Рисунок 3. Принципиальная лабораторная схема флотации шламовой руды смеси бутилового ксантогената калия и диизооктилдитиофосфата аммония

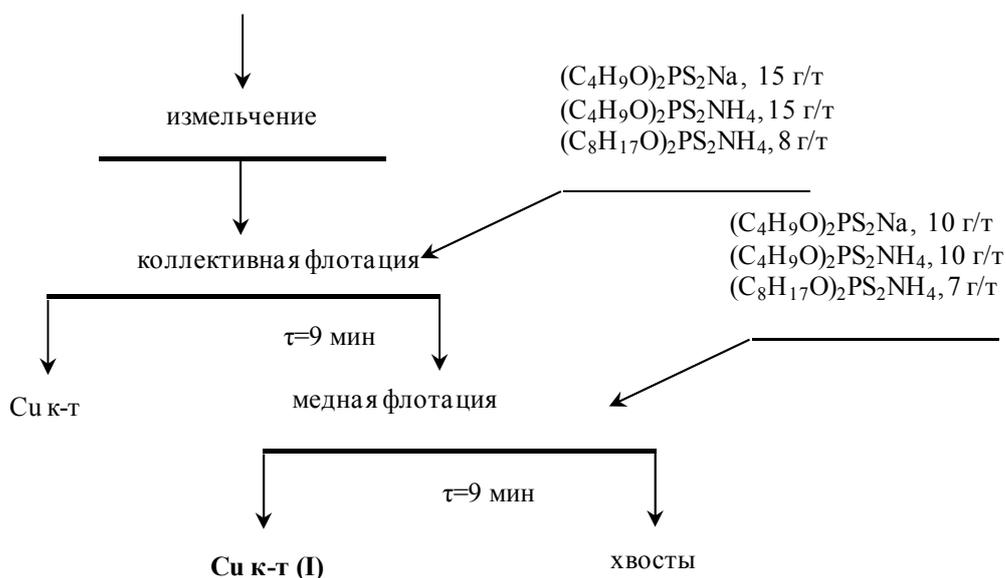


Рисунок 4. Принципиальная лабораторная схема флотации шламовой руды смесью дибутилдитиофосфат натрия – дибутилдитиофосфат аммония

В таблице 3 приведены результаты, полученные по схеме коллективной флотации с выделением медного концентрата для сульфидрильных коллекторов.

**Результаты схемных опытов с использованием смесей сульфидрильных коллекторов
на пульпе текущей переработки**

№	Продукт	Выход		Извлечение, %		Степень обогащения		I _{Cu}
		г	%	Fe	Cu	Fe	Cu	
1	Бутиловый ксантогенат калия, 150 г/т, и диизооктилдитиофосфат аммония, 30 г/т							
	Концентрат	1	10	65,81	33,71	6,58	3,71	0,51
	Хвосты	9	90	34,19	66,29	0,38	0,74	1,94
	<i>Итого</i>	10	100	100	100	6,96	4,15	–
2	Дибутилдитиофосфат натрия-дибутилдитиофосфат аммония (1:1), 50 г/т, и диизооктилдитиофосфат аммония, 15 г/т							
	Концентрат	1	10	71,89	42,70	7,19	4,27	0,59
	Хвосты	9	90	28,11	57,30	0,31	0,64	2,03
	<i>Итого</i>	10	100	100	100	7,50	4,91	-

Показано, что выбор того или иного режима разделения свинцовых и медных минералов зависит прежде всего от минерального состава концентратов и определяется, в первую очередь, присутствием вторичных сульфидных медных минералов (халькопирит). Увеличение содержания минералов меди в руде, а следовательно, и в коллективном концентрате приводит к появлению в пульпе большого количества ионов меди, так как эти минералы в дальнейшем переводятся в раствор.

Согласно полученным результатам процесс флотации медно-свинцовой руды с использованием дибутилдитиофосфата натрия и дибутилдитиофосфата аммония в качестве собирателей отмечается высоким извлечением меди и железа в коллективный концентрат. Дибутилдитиофосфат натрия является более сильным собирателем, чем дибутилдитиофосфат аммония, а также в меньшей степени флотирующий неактивированный пирит. Использование высокого содержания дибутилдитиофосфата натрия и по сравнению с дибутилдитиофосфатом аммония в соотношении (1:1) в коллективной флотации, а в основной флотации позволяет снизить потери меди и железа с хвостами.

Анализ индексов селективности (табл. 3) показал, что присутствие в смеси фосфорсодержащих собирателей увеличивает селективность реагентов по отношению к минералам меди. В то же время возрастает переход железа в концентрат, это обусловлено присутствием не отдельных минералов меди и железа, а халькопирита как базового рудного компонента породы.

Заключение

На основании фракционного состава руды установлена принадлежность руды месторождения «Аяк-Коджан» к типу крепких песчаников. Рассчитаны равновесные характеристики сорбции смеси дибутилдитиофосфата натрия с дибутилдитиофосфатом аммония. Выявлено, что применение дибутилдитиофосфата натрия в составе смеси способствует извлечению меди в концентрат. Рассчитаны индексы селективности при использовании смеси фосфорсодержащих собирателей.

Данные исследования были выполнены по проекту «Научно обоснованный подбор отечественных известных и искусственно-синтезированных флотореагентов для флотационного обогащения полиметаллических руд» (№ госрегистрации 0112PK00674).

Список литературы

- 1 *Абрамов А.А.* Флотационные методы обогащения. — М.: Высш. шк., 2008. — 303 с.
- 2 Прогрессивные методы обогащения и технологии глубокой переработки руд цветных, редких и платиновых металлов. (Плаксинские чтения): Материалы Междунар. совещания (2–8 октября 2006 г.); ГОУ ВПО «ГУЦМиЗ»; ИХХТ СО РАН. — Красноярск, 2006.
- 3 *Wenqing Qin, Fen Jiao, Wei Sun, Mingfei He, Hongjun Huang.* Selective Flotation of Chalcopyrite and Marmatite by MBT and Electrochemical Analysis // Ind. Eng. Chem. Res. — 2012. — Vol. 51(35). — P. 11538–11546.
- 4 *Богданов О.С.* Теория и технология флотации руд. — М.: Недра, 1990. — С. 324–330.
- 5 *Baldaev N.S.* Laboratory workshop of General Chemical Technology. (Laboratory practical work on general chemical technology). — Ulan-Ude: Publ. house of VSGTU, 2001. — 54 p.
- 6 *Митрофанов С.И., Барский Л.А., Самыгин В.Д.* Исследование полезных ископаемых на обогатимость. — М.: Недра, 1974. — С. 289–291.

Ш.К.Әмерханова, Р.М.Шляпов, Н.М.Құрбаналиев

«Аяқ-Қоджан» кен орнының мысты-қорғасынды кендерін флотореагенттер қоспасын қолдану арқылы флотациялық байытудың тәртібін құру

Мақалада аммоний және натрий дибутилфосфатының мысты-қорғасынды кендерінің үлгілеріне сорбциясы зерттелді. Селективті коллектордың сорбция қисығы анықталды, коллектор ретінде натрийдің дибутилдитиофосфаты қолданы. Коллектордың кен бетімен әрекеттесу сипаты айқындалды. «Аяқ-Қоджан» кен орнындағы мысты-қорғасынды кендеріне аммоний мен натрий дибутилдитиофосфатының салыстырмалы флотациялық қасиеттерінің талдауы жасалды. Натрий дибутилфосфаттың қоспаның құрамында қолданылуы мыстың концентратқа өтуіне әсер ететіні айқындалды. Фосфорқұрамды жинағыштар қоспасының қолдануының таңдамалық индексі есептелді.

Sh.K.Amerkhanova, R.M.Shlyapov, N.M.Kurbanaliev

Development of flotation mode of copper-lead ore of «Ayak-Kodzhan» deposit using a mixture of flotation reagents

Sorption of collectors — dibutyldithiophosphate ammonium and sodium on the samples of copper and lead ore was studied. The values of adsorption equilibrium were determined. The curve of the selective collector was obtained, dibutyldithiophosphate sodium was used as collector. The character of the interaction of collector with ore surface was established. Also a comparative analysis of flotation properties of dibutyldithiophosphate ammonium and dibutyldithiophosphate sodium in relation to polymetallic ore of «Ayak-Kodzhan» deposit was carried out. It was established that the use of sodium dibutyldithiophosphate in the mixture promotes the recovery of copper in concentrate. The selectivity index at the using a mixture of phosphorus-collectors was calculated.

References

- 1 Abramov A.A. *Flotation methods of enrichment*, Moscow: Vyschaya shkola, 2008, 303 p.
- 2 *Progressive enrichment methods and technologies for deep processing non-ferrous and rare metals and platinum*. (Plaksin reading): Mater. internat. meeting (2006, October, 2–8); GOU VPO «GUTsMiZ»; ICCT SB RAS, Krasnoyarsk, 2006.
- 3 Wenqing Qin, Fen Jiao, Wei Sun, Mingfei He, Hongjun Huang. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2012, 51(35), p. 11538–11546.
- 4 Bogdanov O.S. *Theory and technology of flotation*, Moscow, 1990, p. 324–330.
- 5 Baldaev N.S. *Laboratory workshop of General Chemical Technology. (Laboratory practical work on general chemical technology)*, Ulan-Ude: Publ. House of VSGTU, 2001, 54 p.
- 6 Mitrofanov S.I., Barsky L.A., Samygin V.D. *Study minerals on washability*, Moscow: Nedra, 1974, p. 289–291.

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТТЕР СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Abeuova, S.B. — PhD-student of Organic Chemistry and Polymers Department, Ye.A.Buketov Karaganda State University.

Amerkhanova, Sh.K. — Professor of Physical and Analytical Chemistry Department, Doctor of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University,

Barinov, D.V. — Senior scientist of laboratory of physical and bioorganic chemistry JSC «Scientific center for anti-infectious drugs», Master of specialty «Pharmaceutical Manufacturing Technology», S.D.Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty.

Burkeev, M.Zh. — Director of Scientific Investigation Institute, Doctor of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University.

Golovanova, O.A. — Professor of Department of Inorganic Chemistry, Doctor of chemical sciences, F.M.Dostoevsky Omsk State University, Russia.

Iskanderov, A.N. — Master student of Inorganic and Technical Chemistry Department, Ye.A.Buketov Karaganda State University.

Jalmakhanbetova, R.I. — Associate professor of Chemistry Department, Doctor of chemical sciences, L.N.Gumilyov Eurasian National University, Astana.

Kalykova, A.S. — Chief technologist of Pilot production JSC «Scientific center for anti-infectious drugs», Master of science in biotechnology, PhD-candidate of specialty «Pharmaceutical Manufacturing Technology», S.D.Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty.

Kovaleva, A.K. — Master student of Organic Chemistry and Polymers Department, Ye.A.Buketov Karaganda State University.

Kopbosynova, A.A. — Master student, Ye.A.Buketov Karaganda State University.

Kovtareva, S.Yu. — Senior lecturer, S.Toraygyrov Pavlodar State University.

Kurbanaliev, N.M. — Master student of Physical and Analytical Chemistry Department, Ye.A.Buketov Karaganda State University.

Kutzhanova, K.Zh. — Associate Professor of Physical and Analytical Chemistry Department, Candidate of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University.

Masalimov, A.S. — Professor of Physical and Analytical Chemistry Department, Doctor of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University.

Massakbayeva, S.R. — Lecturer, Candidate of chemical sciences, S.Toraygyrov Pavlodar State University.

Merkhatuly, N. — Professor of Inorganic and Technical Chemistry Department, Doctor of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University.

Nikolskiy, S.N. — Professor of Physical and Analytical Chemistry Department, Doctor of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University.

Omarova, A.T. — Teacher of Inorganic and Technical Chemistry Department, Master of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University.

Paramonov, F.P. — Candidate of chemical sciences, Professor, S.Toraygyrov Pavlodar State University.

Sakipova, Z.B. — Head of module «Pharmacist-technologist», Doctor of Pharmacology, S.D.Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty.

Shchepetkin, I.A. — Senior Research Scientist, PhD., Department of Microbiology and Immunology, Montana State University, Bozeman, USA.

- Shlyapov, R.M.** — Associate Professor of Chemical Engineering and Petroleum Chemistry Department, Candidate of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University.
- Suleimenova, Zh.E.** — Master student of Inorganic and Technical Chemistry Department, Ye.A.Buketov Karaganda State University.
- Tazhbaev, E.M.** — Professor of Organic Chemistry and Polymers Department, Doctor of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University.
- Toktarova, L.N.** — Research Scientist of Laboratory of Natural Compounds Chemistry of Inorganic and Technical Chemistry Department, Ye.A.Buketov Karaganda State University.
- Tuktybayeva, A.E.** — Master student of Physical and Analytical Chemistry Department, Ye.A.Buketov Karaganda State University.
- Tur, A.A.** — Teacher of Physical and Analytical Chemistry Department, Ye.A.Buketov Karaganda State University.
- Uali, A.S.** — Associate Professor of Chemical Engineering and Petroleum Chemistry Department, Candidate of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University.
- Yelchibekova, A.A.** — Master student of Physical and Analytical Chemistry Department, Ye.A.Buketov Karaganda State University.
- Zhakupbekova, E.Zh.** — Associate Professor of Organic Chemistry and Polymers Department, Candidate of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University.
- Zhumagalieva, Zh.Zh.** — Associate Professor, Candidate of chemical sciences, Ye.A.Buketov Karaganda State University.
- Zyryanova, I.M.** — Senior Lecturer of Department of Inorganic Chemistry, Candidate of chemical sciences, F.M.Dostoevsky Omsk State University, Russia.