

Вестник 



**БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М. Акмуллы**

Главный редактор:

С.Т. Сагитов,
канд. социол. наук.

Адрес редакции:

450008, РБ, г. Уфа,
ул. Октябрьской революции, 3-а,
корп. 3

Редакционная коллегия:

С.А. Гареева,
канд. биол. наук;
С.В. Рябова,
канд. пед. наук;
З.Д. Батталова,
канд. пед. наук.

Тел.: 8 (347) 246-92-42

E-mail: vestnik.bspu@yandex.ru

© Редакция Вестника БГПУ
им. М. Акмуллы
© Муратов И.М., обложка, 2008

Ответственный редактор:

З.С. Аманбаева.

№ 3(71) 2023
выходит с 2000 года

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Естественно-математические науки

<i>Алиева А.А.</i> ПРИМЕНЕНИЕ ДЗЕТА-ПОТЕНЦИЛА В ХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ	5
<i>Алиева Н.М.</i> НАНОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ОКСИДОВ МЕТАЛЛОВ	12
<i>Алишанбейли Г.В., Бабаев Э.Р.</i> ПРИМЕНЕНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ В КАЧЕСТВЕ БИОЦИДОВ	20
<i>Асылгужина Н.Ю., Марданов Б.И., Сагитова А.Р.</i> АСИМПТОТИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ РЕШЕНИЙ ДВУЧЛЕННЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ ЧЕТНОГО ПОРЯДКА С ОСЦИЛЛИРУЮЩИМИ КОЭФФИЦИЕНТАМИ	27
<i>Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э.</i> РЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА В СИНТЕЗЕ АНТИБИОТИКОВ	30
<i>Бабаев Э.Р., Алишанбейли Г.В.</i> СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КОРРОЗИИ	44
<i>Гасанова К.Ф.</i> ПРИМЕНЕНИЕ ОСНОВАНИЙ МАННИХА В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ	52
<i>Гасанов А.Г., Гурбанова Ф.С., Аюбов И.Г.</i> НОСИТЕЛИ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРОВ БИЦИКЛО(2.2.1)-ГЕПТЕНА В БИОМЕДИЦИНЕ	59
<i>Гурбанова Ф.С., Гасанов А.Г., Гусейнов Г.З.</i> ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАКЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТИОЛОВ С АЛКЕНАМИ	67
<i>Гусейнов Г.З., Гурбанова Ф.С., Алиева С.Т., Мамедова И.М.</i> ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ МЕРКАПТАНОВ С НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ	73
<i>Джафарова Н.А.</i> ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НИКЕЛЯ	81
<i>Исмайлова С.В.</i> ПРИМЕНЕНИЕ ОСНОВАНИЙ МАННИХА В КАЧЕСТВЕ АНТИКОНВУЛЬСАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ	89

<i>Магеррамова Л.М.</i>	95
ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИКЕЛЯ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ	
<i>Мамедбейли Э.Г., Бабаева В.Г.</i>	100
ЦИТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОСНОВАНИЙ МАННИХА	
<i>Мамедова П.Ш., Мехдиева Л.А., Бабаев Э.Р.</i>	107
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ ОСНОВАНИЙ ШИФФА	
<i>Мехдиева Л.А., Бабаев Э.Р., Мамедова П.Ш.</i>	116
ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЗОМЕТИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ	
<i>Мовсумзаде М.М., Бабаев Э.Р., Алишанбейли Г.В.</i>	122
ИНГИБИТОРЫ КОРРОЗИИ НА ОСНОВЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ	
<i>Нагиев Я.М., Мамедбейли Э.Г.</i>	129
ДИЕНОВЫЙ СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ ЦИКЛОГЕКСАДИЕНА-1,3	
<i>Сагитова А.Р., Шакирова А.В., Султанаев Я.Т.</i>	137
ОБ АСИМПТОТИЧЕСКОМ ПОВЕДЕНИИ РЕШЕНИЙ УРАВНЕНИЯ ШТУРМА-ЛИУВИЛЛЯ С ОСЦИЛЛИРУЮЩИМ КОЭФФИЦИЕНТОМ	
<i>Сулейманова Э.И.</i>	142
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛИЦИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ	
<i>Эфендиева К.М.</i>	149
ОСНОВАНИЯ МАННИХА В КАЧЕСТВЕ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ	
<i>Психолого-педагогические науки</i>	
<i>Антонова Н.А.</i>	155
КОМПЛЕКТ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ОЦЕНКИ УРОВНЯ МЕТОДИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ УЧИТЕЛЕЙ ФИЗИКИ ПО ФОРМИРОВАНИЮ ЧИТАТЕЛЬСКОЙ ГРАМОТНОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ	
<i>Кулаева Г.М., Жулева М.И.</i>	168
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОПРОСУ ПОПУЛЯРИЗАЦИИ ФИЛОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ В ПЕДАГОГИЧЕСКОМ ВУЗЕ	
<i>Тагариева И.Р., Фатхулова Д.Р., Худайдатов Ф.Ф.</i>	173
ИЗ ОПЫТА ПОДГОТОВКИ И СОПРОВОЖДЕНИЯ РАБОТЫ С НАСТАВНИКАМИ В ЦИФРОВОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ СЕЛЬСКОЙ ШКОЛЫ	
<i>Хазгалиева А.Х., Гафарова Г.М., Грищенко И.Р.</i>	177
СПЕЦИФИКА ОРГАНИЗАЦИИ ПРОЕКТНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДЕТЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ	

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие положения	183
Рекомендуемая структура публикаций	184
Требования к текстовой части статьи	189
Образцы оформления ссылок на литературу	190

УДК 547.541.3

Афина Абдулла гызы Алиева

*Институт Нефтехимических процессов Министерства науки и образования
Азербайджана, Баку, Азербайджан, mailing@expo.az*

ПРИМЕНЕНИЕ ДЗЕТА-ПОТЕНЦИЛА В ХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Аннотация. Дзета-потенциал представляет собой электрический потенциал на плоскости скольжения, которая служит границей раздела, отделяющую подвижную жидкость от жидкости, которая остается прикрепленной к поверхности. Он является электрокинетическим потенциалом в коллоидных дисперсиях и его обычно обозначают греческой буквой ζ (зета), отсюда ζ -потенциал. Обычными единицами измерения являются вольты (В) или, чаще, милливольты (мВ). Дзета-потенциал является важным и легко измеримым показателем стабильности коллоидных дисперсий. Величина дзета-потенциала указывает на степень электростатического отталкивания между соседними одинаково заряженными частицами в дисперсии. Кроме того, дзета-потенциал также можно использовать для оценки рКа сложных полимеров, которое в противном случае трудно точно измерить с помощью обычных методов. Это может помочь в изучении ионизационного поведения различных синтетических и природных полимеров в различных условиях, а также в установлении стандартизированных порогов растворения рН для полимеров, чувствительных к рН. В представленной работе рассмотрены основные области применения дзета-потенциала в химических процессах.

Ключевые слова: дзета-потенциал, дисперсионная среда, частицы, динамическое рассеяние света, электрофорез

Afina A. Aliyeva

*Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan,
Baku, mailing@expo.az*

APPLICATION OF THE ZETA POTENTIAL IN CHEMICAL PROCESSES

Abstract. Zeta potential is the electrical potential on the slip plane, which serves as the interface separating the moving fluid from the fluid that remains attached to the surface. It is the electrokinetic potential in colloidal dispersions and is usually denoted by the Greek letter zeta (ζ), hence ζ potential. Common units of measurement are volts (V) or, more commonly, millivolts (mV). Zeta potential is an important and easily measurable indicator of the stability of colloidal dispersions. The magnitude of the zeta potential indicates the degree of electrostatic repulsion between adjacent similarly charged particles in a dispersion. In addition, zeta potential can also be used to estimate the pKa of complex polymers, which is otherwise difficult to accurately measure using conventional methods. This can help in studying the ionization behavior of various synthetic and natural polymers under different conditions, as well as in establishing standardized pH dissolution thresholds for pH-sensitive polymers. The presented work examines the main areas of application of zeta potential in chemical processes.

Keywords: zeta potential, dispersion medium, particles, dynamic light scattering, electrophoresis

Дзета-потенциал представляет собой разность между потенциалами дисперсионной среды и окружающей частицу неподвижного слоя жидкости. Эта величина имеет огромное значение в коллоидной химии, поскольку она определяет устойчивость коллоидных систем, а также степень и характер взаимодействия между частицами. При этом рассматривают следующие возможные случаи:

1) при высоких значениях дзета-потенциала раствор и дисперсная система устойчивы к агрегации; такие растворы электрически стабилизированы;

2) при низких значениях дзета-потенциала преобладает отталкивание между частицами, поэтому устойчивость таких дисперсных систем будет нарушаться; такие растворы склонны к коагуляции и флокуляции.

Таким образом, можно отметить, что чем выше дзета-потенциал, тем более устойчивым является коллоидный раствор.

Так, в работе [1] сообщается, что распределение по размерам и дзета-потенциал, основанные на динамическом рассеянии света (DLS), являются важными характеристиками перед любым применением некоторых заряженных коллоидов. В настоящее время это рутинные методы, используемые в самых разных областях исследований, таких как стабильность наночастиц, коллоидов, биокolloидов, наука о полимерах и т. д. Авторами рассматриваются основные методы, принципы, анализ данных и выводы из методов DLS, обсуждаются дзета-потенциал как инструмент для характеристики стабильности и распределения поверхностного заряда заряженных коллоидов.

В этой статье нами рассмотрены результаты исследований в области определения и практического применения дзета-потенциала. Сообщается [2], что дзета-потенциал является ключевым параметром, контролирующим электростатические взаимодействия в дисперсиях частиц. Лазерный доплеровский электрофорез является общепринятым методом измерения электрофоретической подвижности частиц и, следовательно, дзета-потенциала дисперсий материалов коллоидного размера. Традиционно образцы, измеряемые этим методом, должны быть оптически прозрачными. Поэтому, в зависимости от размера и оптических свойств частиц, многие образцы будут слишком концентрированными и потребуют разбавления. Желательна возможность измерять образцы с их чистой концентрацией или близкой к ней, поскольку это сведет к минимуму любые изменения дзета-потенциала образца из-за разбавления. Однако возможность измерения мутных образцов с помощью методов светорассеяния сопряжена с рядом проблем. В этой статье обсуждаются измерения электрофоретической подвижности, выполненные на мутных образцах при высокой концентрации с использованием новой ячейки с уменьшенной длиной оптического пути. Результаты представлены для двух различных типов образцов, диоксида титана и полиуретановой дисперсии, в зависимости от концентрации образца. Для обоих исследованных типов образцов результаты электрофоретической подвижности показывают постепенное снижение по мере увеличения концентрации образца, и обсуждаются возможные причины этих наблюдений. Далее представлено и обсуждено сравнение данных с теоретическими моделями. Выводы и рекомендации сделаны на основе значений дзета-потенциала, полученных при высоких концентрациях диоксида титана и полиуретановая дисперсия в зависимости от концентрации образца.

Поверхностные свойства наноматериалов являются важными характеристиками, влияющими на *in vivo* результаты [3]. Сегодня наиболее распространенным параметром, учитываемым при характеристике поверхностей наноматериалов, является оценка их поверхностного заряда посредством определения дзета-потенциала. Дзета-потенциал можно вывести из измерения электрофоретической подвижности наноматериалов, диспергированных в водной среде, с помощью хорошо зарекомендовавших себя методов, описанных в стандартах ISO 13099. Среди различных методов электрофоретическое рассеяние света (ЭРС) обычно используется во многих лабораториях. Большинство продаваемых устройств, использующих ЭРС, обеспечивают кажущийся дзета-потенциал,

который зависит от экспериментальных условий и моделей, применяемых для преобразования измеренной электрофоретической подвижности в значение дзета-потенциала. Несмотря на широкое использование, до сих пор не было предложено проверенных методов или подходов для выполнения такой проверки этим методом. Эта статья была направлена на то, чтобы предложить стандартизацию метода для оценки дзета-потенциала наноматериалов с помощью ЭРС и методологию для его проверки. Надежность, точность и достоверность были исследованы с использованием эталонных материалов, включая положительные и отрицательные стандарты. Для оценки надежности были рассмотрены экспериментальные факторы, которые могли повлиять на результаты измерений дзета-потенциала. К ним относятся партия измерительных ячеек, температура образца, тип измерительных ячеек и аналитик, обеспечивающий надежность метода для нормального использования. Были разработаны специальные методы вложенных планов для исследования надежности и точности и интерпретации результатов с использованием дисперсионного анализа ANOVA. Оценка вклада каждого фактора в общую дисперсию с использованием оценочных значений среднего квадрата и уравнений для ожидаемого среднего квадрата использовалась для интерпретации таблицы ANOVA. Когда этот метод нельзя было использовать из-за получения отрицательного значения дисперсии, для интерпретации таблицы ANOVA использовали метод, основанный на объединенных дисперсиях. Предложенный метод был признан надежным, точным и соответствующим стандарту ISO 13099-2. Неопределенность метода составила 14% и 12% для наноматериалов с отрицательным и положительным зарядом соответственно, что свидетельствует о достоверности результатов и подтверждает валидность используемого протокола. Метод, основанный на объединенных дисперсиях, использовался для интерпретации таблицы ANOVA.

Сообщается [4], что с годами научная значимость наночастиц для биомедицинских приложений возросла. Высокая стабильность и биосовместимость в сочетании с низкой токсичностью разработанных наночастиц позволяют использовать их в качестве систем адресной доставки лекарств, систем биоимиджинга и биосенсоров. Широкий диапазон размеров наночастиц от 10 нм до 1 мкм, а также их оптические свойства позволяют изучать их методами микроскопии и спектроскопии. Для эффективного использования необходимо учитывать физико-химические свойства составов наночастиц, а именно размер частиц, распределение поверхностного заряда, поверхностную дериватизацию и/или нагрузочную способность, а также связанные взаимодействия. Эти свойства необходимо оптимизировать с учетом конечного предполагаемого биораспределения и цели наночастиц. В этом обзоре авторы рассмотрели методы, основанные на рассеянии света, а именно динамическое рассеяние света и дзета-потенциал, используемые для физико-химической характеристики наночастиц. Динамическое светорассеяние используется для измерения размера наночастиц, а также для оценки их стабильности во времени в суспензии, при различных pH и температурных условиях. Дзета-потенциал используется для характеристики поверхностного заряда наночастиц, получения информации об их стабильности и поверхностном взаимодействии с другими молекулами. Авторы сосредоточились на характеристике и применении наночастиц при инфекциях, раке и сердечно-сосудистых заболеваниях, но и оценить их стабильность во времени в суспензии, при различных pH и температурных условиях.

Метод химического осаждения с использованием солей кальция широко используется для очистки фторсодержащих сточных вод предприятий полупроводниковой промышленности [5]. Целью данной статьи является исследование поведения солей кальция (CaCl_2), солей алюминия (PACl) и полимера при коагуляции с использованием метода динамического светорассеяния, который применяется в качестве альтернативной методологии для предварительного определения оптимального pH и диапазона дозировки. Стабильность и поведение образца сточных вод и коагулянтов изучали с точки

зрения дзета-потенциала и профилей гидродинамического диаметра среднего z в зависимости от pH (pH от 2 до 12). Отмечено, что оптимальный диапазон pH и диапазон дозировок для фторидсодержащих сточных вод, CaCl_2 и PACl были при pH 9, pH 5 при 3 мг/л CaCl_2 и pH 7 при 1 мг/л PACl соответственно. За этим условием следует добавление полимера, который действует как флокулянт при трех различных режимах pH; pH ниже $p\text{HPZC}$ ($p\text{H} < p\text{HPZC}$), pH на уровне $p\text{HPZC}$ ($p\text{H} = p\text{HPZC}$) и pH выше $p\text{HPZC}$ ($p\text{H} > p\text{HPZC}$). Экспериментальные результаты показали, что добавление полимера при $p\text{H} = p\text{HPZC}$ (CaF_2/PACl при pH 5) и дозировке 2 мг/л способствует наибольшему размеру среднего z -гидродинамического диаметра частиц, который составляет $4500 \pm 0,9$ д.нм со значением дзета-потенциала. $0,2 \pm 0,1$ мВ. Таким образом, это исследование показало, что регулирование pH играет важную роль в процессах коагуляции и флокуляции, особенно при агрегации или дезагрегации частиц.

Сообщается [6], что анализаторы размера частиц и дзета-потенциала «Фотокор» разработаны и серийно выпускаются российской компанией «Фотокор». Принцип работы анализаторов основан на методе динамического рассеяния света. Приборы Фотокор имеют свидетельство об утверждении типа средств измерений и включены в Российский федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений.

Внеклеточные везикулы (EV), в том числе экзосомы и микровезикулы (<200 нм), играют жизненно важную роль в межклеточной коммуникации и в физиологических условиях несут суммарный отрицательный поверхностный заряд. Дзета-потенциал (ZP) популярный метод измерения поверхностного потенциала электромобилей, который используется в качестве индикатора поверхностного заряда и коллоидной стабильности, зависящей от химии поверхности, биоконъюгации и применяемой теоретической модели [7]. В этой работе авторы исследовали влияние таких факторов на ZP хорошо охарактеризованных EV, полученных из клеток JAg хориокарциномы человека. ЭВ суспендировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) с различной концентрацией ионов фосфата (0,01, 0,1 и 1 мМ), с детергентом (Tween-20) или без него, или в присутствии (10 мМ) различных солей (NaCl , KCl , CaCl_2 и AlCl_3) и при различных значениях pH (4, 7 и 10) при измерении ZP. ZP изменялся обратно пропорционально концентрации буфера, тогда как Tween-20 вызывал значительное ($p < 0,05$) снижение ZP. При этом ЗП была значительно ($p < 0,05$) менее отрицательной в присутствии ионов с более высокой валентностью ($\text{Al}^{3+}/\text{Ca}^{2+}$), чем в присутствии одновалентных (Na^+/K^+). Кроме того, ЗП ЭВ становилась менее отрицательной при кислых значениях pH, и наоборот. Интегрированные данные подтверждают решающую роль физико-химических свойств, влияющих на коллоидную стабильность электромобилей.

Статья [8] посвящена дзета-потенциалу бычьего сывороточного альбумина (BSA). Полезно знать дзета-потенциалы веществ для дальнейшего их использования, например, для адсорбции или стабильности приготовленных растворов. Авторы решили создать базу данных измерения дзета-потенциала. BSA был выбран в качестве модельного белка для измерений. Дзета-потенциал измеряли при различных значениях pH, температуре, концентрации и в присутствии KCl и CaCl_2 . Все данные были собраны и использованы для создания онлайн-приложения. Пользователи онлайн-приложения могут выбрать требуемый интервал дзета-потенциалов, и приложение показывает условия, при которых должны быть приготовлены растворы BSA. Эти измерения можно использовать для экономии времени для дальнейших экспериментов, где базу данных можно использовать для непосредственного приготовления образцов с заданными свойствами вместо длительной подготовки образцов в разных условиях и подбора соответствующих параметров.

Причинно-следственные связи между физико-химическими свойствами амфифильных производных [60]фуллерена и их токсичностью в отношении бактериальных клеток до сих пор не выяснены. В этом исследовании [9] авторы сообщают, как различия в химической структуре органических аддендов в 10 первоначально синтезированных производных

пентазамещенного [60]фуллерена модулируют их дзета-потенциал и размер агрегатов в водных суспензиях без соли и с добавлением соли, а также как эти физико-химические характеристики влияют на биоэнергетику пресноводных кишечных палочек и морских бактерий *Photobacterium phosphoreum*. Динамическое рассеяние света, лазерный доплеровский микроэлектрофорез, электрофорез в агарозном геле, атомно-силовая микроскопия и анализ ингибирования биолюминесценции использовались для характеристики поведения агрегации фуллеренов в водном растворе и их взаимодействия с поверхностью бактериальной клетки после изменений дзета-потенциала и токсических эффектов. Результаты динамического светорассеяния показали образование самоорганизующихся агрегатов [60]фуллеренов в водных суспензиях. Измерение дзета-потенциала частиц показало, что они имеют разный поверхностный заряд. Связь между этими физико-химическими характеристиками была представлена в виде экспоненциальной регрессии, которая правильно описывает зависимость размера агрегата пентазамещенных производных [60]фуллерена в бессолевой водной суспензии от значения дзета-потенциала. Преобладание эффектов, связанных с DLVO, было показано в водной суспензии с добавлением соли, которая снижала значения дзета-потенциала и влияла на агрегацию производных [60]фуллерена, выраженную по-разному для отдельных соединений. Анализ ингибирования биолюминесценции показал, что токсическое действие производных [60]фуллерена на клетки *E. coli* строго определяется величиной их положительного дзета-потенциала, который ослабляется по отношению к клеткам *P. фосфореум* в водной системе с высокой соленостью. Данные атомно-силовой микроскопии свидетельствовали о том, что активность положительно заряженных производных [60]фуллерена в отношении бактериальных клеток требует их прямого взаимодействия. Последующая инверсия дзета-потенциала на поверхности бактериальных клеток наблюдалась как ранняя стадия механизма токсичности, нарушающая связанные с мембраной энергетические функции. Таким образом, новые данные о взаимосвязи между физико-химическими параметрами и токсическими свойствами амфифильных производных [60]фуллерена позволяют прогнозировать их поведение в водной среде и активность в отношении бактериальных клеток.

В работе [10] были измерены гидродинамический размер и дзета-потенциал различных полимерных сферических частиц (70-350 нм). Измерения проводились методами динамического рассеяния света (ДРС) и электрофоретического рассеяния света (ЭРС). Показано, что значения дзета-потенциала частиц размером 70-180 нм претерпевают изменения на 10-20% от исходных значений в течение двух лет. Однако в некоторых образцах наблюдалась агрегация при хранении или ультразвуковой обработке, что можно объяснить трансформацией поверхностной плотности заряда при хранении. Для приготовления дисперсионных сред использовали воду, этанол, пропанол, глицерин и оценивали влияние сред с различной вязкостью на гранулометрический анализ.

Сообщается [11], что физико-химические свойства наночастиц, такие как размер, форма, поверхностный заряд, плотность и пористость, играют центральную роль в биологических взаимодействиях, поэтому точное определение этих характеристик имеет первостепенное значение. В этой работе авторы предлагают настраиваемое измерение резистивного импульса для одновременного измерения размера и поверхностного заряда каждой частицы, что позволяет анализировать широкий спектр наночастиц и их смесей. Существующие методики измерения дзета-потенциала наночастиц с использованием резистивного импульсного зондирования значительно улучшены за счет включения конвекции в теоретическую модель. Эффективность этой методологии продемонстрирована для ряда биологических тематических исследований, включая измерения смешанных анионных и катионных липосом, внеклеточных везикул в плазме и исследование иммобилизации ДНК на поверхности магнитных наночастиц *in situ* во времени. Размер отдельных частиц с высоким разрешением и характеристика дзета-потенциала обеспечат

лучшее понимание нано-био взаимодействий, что положительно повлияет на развитие наномедицины и ее одобрение регулируемыми органами.

Таким образом, представленный анализ результатов исследований в области применения дзета-потенциала в различных химических процессах показывает, что этот показатель является одним из важных критериев для определения различных величин химических реакций, в частности с участием полимерных и наноматериалов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Karmakar S. Particle Size Distribution and Zeta Potential Based on Dynamic Light Scattering: Techniques to Characterise Stability and Surface distribution of Charged Colloids // In book Recent Trends in Materials Physics and Chemistry. 2019. pp. 117-159.

2. Kaszuba M., Corbett J., Watson F., Jones A. High-concentration zeta potential measurements using light-scattering techniques // Philosophical Transactions of the Royal Society. A Mathematical Physical and Engineering Sciences. 2010. Vol. 368. pp. 4439-4451.

3. Varenne F., Botton J., Merlet C., Vachon J. Standardization and validation of a protocol of zeta potential measurements by electrophoretic light scattering for nanomaterial characterization // Colloids and Surface A. Physicochemical and Engineering Aspects. 2015. Vol. 486. Pp. 218-230.

4. Carvalho P., Felicio M., Santos N., Gonsalves S. Application of Light Scattering Techniques to Nanoparticle Characterization and Development // Frontiers in Chemistry. 2018. N 6. pp. 113-127.

5. Zuki N., Ismail N., Omar F. Evaluation of zeta potential and particle size measurements of multiple coagulants in semiconductor wastewater // AIP Conference Proceedings. 2019. Vol. 2124. N 1. Pp. 20036-20038.

6. Deshabo V.A., Kosov V.J., Yudin D.I., Yudin I.K. Design and metrological characteristics of native analyzers Photocor for measuring the particle size and zeta-potential of nanodispersed systems // Journal of Physics Conference Series. 2022. Vol. 2192. N 1. pp. 12032-12035.

7. Midekessa G., Godakumara K., Ord J., Viil J. Zeta Potential of Extracellular Vesicles: Toward Understanding the Attributes that Determine Colloidal Stability // ACS Omega. 2020. Vol. 5. N 27. pp. 16701-16710.

8. Bukackova M., Rusnok P., Marsalek R. Mathematical Methods in the Calculation of the Zeta Potential of BSA // Journal of Solution Chemistry. 2018. Vol. 47. pp. 1942–1952.

9. Deryabin D.G., Efremova L.V., Vasilchenko A.S., Saidakova E.V. A zeta potential value determines the aggregate's size of penta-substituted [60] fullerene derivatives in aqueous suspension whereas positive charge is required for toxicity against bacterial cells // J. Nanobiotechnology. 2015. Vol. 13. N 8. pp. 50–56.

10. Kvasnov B.A., Shalayev P.A., Dolgushin S.A., Semeykina V.R. Measurement of the Size and Zeta Potential of Polymer Microspheres Using Dynamic Light Scattering and Electrophoretic Light Scattering Methods: Effect of Viscosity of Dispersion Media // jee Conference of Russian Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering. 2019. pp. 131-133.

11. Vogel R., Pal A., Jambhrunkar S., Patel P. High-Resolution Single Particle Zeta Potential Characterisation of Biological Nanoparticles using Tunable Resistive Pulse Sensing // Scientific Reports. 2017. Vol. 7. N 1. pp. 11–18.

Информация об авторе

А.А. Алиева – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории «Изучение проблем катализа спектроскопическими методами» ИНХП МНО Азербайджана.

Information about the author

A.A. Aliyeva – candidate of chemical sciences, leading researcher of laboratory "Studying the problems of catalysis by spectroscopic methods" ICPC MES of Azerbaijan.

Нушаба Муса гызы Алиева

*Институт нефтехимических процессов Министерства науки и образования
Азербайджана, Баку, Азербайджан, nusabaaliyeva2007@gmail.com*

НАНОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ОКСИДОВ МЕТАЛЛОВ

Аннотация. Известно, что наноматериалы представляют собой материалы, созданные с использованием наночастиц и/или посредством нанотехнологий, обладающие какими-либо уникальными свойствами, обусловленные присутствием этих частиц в материале. К наноматериалам относят объекты, один из характерных размеров которых лежит в интервале от 1 до 100 нм. В представленной работе нами рассмотрены результаты исследований в области применения наноматериалов на основе оксидов металлов, а также сообщаются результаты собственных исследований автора.

Ключевые слова: наноматериалы, наночастицы, нанотехнологии, металлоксидные наноматериалы, размеры частиц

Nushaba M. Aliyeva

*Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan,
Baku, Azerbaijan, nusabaaliyeva2007@gmail.com*

NANOMATERIALS BASED ON METAL OXIDES

Abstract. It is known that nanomaterials are materials created using nanoparticles and/or by means of nanotechnology, having some unique properties due to the presence of these particles in the material. Nanomaterials include objects, one of the characteristic sizes of which lies in the range from 1 to 100 nm. In the presented work, we reviewed the results of research in the field of application of nanomaterials based on metal oxides, and also reported the results of the author's own research.

Keywords: nanomaterials, nanoparticles, nanotechnologies, metal oxide nanomaterials, particle sizes

Наноматериалы на основе оксидов металлов (МОН) вызвали значительный интерес в создании гибких/носимых датчиков из-за их регулируемой ширины запрещенной зоны, низкой стоимости, большой удельной площади и простоты производства [1]. Кроме того, МОН пользуются большим спросом для таких приложений, как сигнализация утечки газа, защита окружающей среды, отслеживание состояния здоровья и интеллектуальные устройства, интегрированные с другой системой. В этом обзоре авторы представляют всестороннее исследование факторов, повышающих чувствительность датчиков на основе МОН в показателях окружающей среды и мониторинге здоровья. Наконец, рассматриваются проблемы и перспективы гибких/носимых датчиков на основе МОН.

Сообщается [2], что разработка надежной стратегии модуляции текстуры, состава и электронной структуры поверхностей электрокатализаторов имеет решающее значение для электрокаталитических характеристик, но все еще является сложной задачей. В этой работе авторы разрабатывают простую и универсальную стратегию закалки, чтобы точно адаптировать химию поверхности нанокатализаторов оксидов металлов путем их быстрого охлаждения в солевом растворе. На примере нанокатализаторов NiMoO_4 авторы успешно производили закаленные нанокатализаторы, предлагающие значительно сниженное перенапряжение реакции выделения кислорода (OER) на 85 мВ и 135 мВ при 10 mA/cm^2 и 100 mA/cm^2 соответственно. Путем детальных исследований характеристик они установили,

что закалка вызывает образование многочисленных неупорядоченных ступенчатых поверхностей и легирование приповерхностных ионов металлов, тем самым регулируя локальные электронные структуры и координационное окружение Ni, Mo, что способствует формированию двухцентральной активной и тем самым обеспечивает низкоэнергетический путь для OER. Эта стратегия тушения также успешно применяется к ряду других оксидов металлов, таких как Co_3O_4 типа шпинели, Fe_2O_3 , LaMnO_3 и CoSnO_3 , с аналогичными модификациями поверхности и повышением активности OER. Это открытие дает новое вдохновение для активации катализаторов на основе оксидов металлов и расширяет использование химии гашения в катализе.

В последнее время различные наноматериалы используются во многих органических превращениях в качестве эффективных катализаторов. Разработка новых катализаторов с наноразмерным дизайном стала благодатной почвой для исследований и инноваций [3]. Способность нанотехнологий повышать каталитическую активность открывает потенциал для замены дорогих катализаторов меньшим количеством недорогих нанокатализаторов. Кроме того, разработка эффективных и экологически безопасных синтетических методологий для синтеза библиотек соединений лекарственных каркасов является привлекательной областью исследований как в академической, так и в фармацевтической промышленности. Согласно вышеуказанным сообщениям и потребностям, этот обзор посвящен применению наночастиц в качестве катализаторов в различных органических синтезах. Детализирована тема органических превращений с помощью наночастиц металлов и наночастиц оксидов металлов. В последней части обсуждаются различные наночастицы оксидов металлов, такие как наночастицы ZnO, наночастицы TiO_2 и наночастицы CuO.

В работе [4] показано, что катализ играет важную роль в совершенствовании каталитических процессов для повышения эффективности химических превращений за счет сокращения отходов. Таким образом, катализ стал одним из самых новаторских принципов современной химии. В последние несколько лет нанокатализ стал новой областью науки и техники благодаря их исключительным потенциальным эффектам катализа и селективности. На наноуровне наноструктурированные материалы, обладающие разным размером, формой, большой площадью поверхности, придают нанокатализаторам исключительные преимущества по сравнению с их массивными аналогами. В этой работе авторы делают акцент на фундаментальном понимании различных нанокатализаторов и того, как они ускоряют каталитические реакции.

Реакция восстановления кислорода (РВК) является наиболее важной реакцией, происходящей на поверхности катода топливных элементов. Его вялая кинетика побудила исследователей к разработке недорогих, а также эффективных альтернатив ценным и малораспространенным катализаторам на основе Pt [5]. В последнее время электрокатализаторы на основе оксидов переходных металлов (ТМО) привлекли огромное внимание как подходящие электрокатализаторы для РВК из-за их высокой активности и лучшей стабильности. Другие факторы, способствующие использованию ТМО, включают низкую стоимость, высокую доступность и наличие различных степеней окисления. Смешанные оксиды переходных металлов (МТМО) показывают еще лучшие характеристики РВК благодаря их повышенной электропроводности по сравнению с одиночными ТМО. В этой обзорной статье освещаются недавние успехи в разработке и синтезе электрокатализаторов на основе ТМО различного размера и морфологии для ORR. На протяжении всего исследования особое значение придавалось оксидам кобальта, оксидам меди, оксидам марганца и оксидам железа. Кроме того, были рассмотрены эффекты использования проводящих материалов, таких как углеродные нанотрубки, углеродные нановолокна, мезопористый углерод, графен и т. д.

В работе [6] были успешно получены (из ионных жидкостей) различные типы металлосодержащих комплексов ионных жидкостей (ИЖ) и различные нанокатализаторы на

основе оксидов металлов, которые применялись для окислительной десульфурации (ОДС) дибензотиофена (ДБТ). Комплексы ИЖ состоят из солей N,N'-диалкилимидазолия типа $[RMIM-Cl]_2[MCl_n]$, где $[RMIM^+] = 1$ -алкил-3-метилимидазолия и $M = Mn(II)/Fe(II)/Ni(II)/Co(II)$. Эти комплексы были получены простым синтетическим путем кипячения с обратным холодильником метанольных растворов хлорида имидазолия и хлоридов металлов в несложных условиях. Свежеприготовленные комплексы в дальнейшем использовались в качестве прекурсоров при ионнотермическом и химическом синтезе различных нанокатализаторов на основе оксидов металлов. Полученные соли ИЖ и НЧ оксидов металлов были охарактеризованы с помощью FT-IR, TGA, XRD, SEM и TEM анализа. Результаты показывают, что термическая и химическая обработка прекурсора на основе ИЖ приводит к образованию различных фаз НЧ оксидов металлов. При прокаливании образуются НЧ α -Fe₂O₃, Mn₃O₄ и Co₃O₄, а при химической обработке солей ИЖ образуются Fe₃O₄, Mn₂O₃ и α -Co(OH)₂. Все свежеприготовленные соли и нанокатализаторы на основе оксидов металлов использовали в качестве катализаторов ОДС дибензотиофена. Окисление дибензотиофена проводили в атмосферных условиях с использованием пероксида водорода в качестве донора кислорода. Среди различных катализаторов термически полученные НЧ оксидов металлов, такие как α -Fe₂O₃, Mn₃O₄ и Co₃O₄, продемонстрировали относительно более высокую каталитическую активность по сравнению с другими материалами. Например, среди этих нанокатализаторов α -Fe₂O₃ показал максимальную конверсию (~99%) дибензотиофена (ДБТ) в дибензотиофенсульфон (ДБТО₂).

Синтез нанокатализаторов на твердых носителях с большой площадью поверхности привлекает внимание химиков для применения в гетерогенном катализе из-за их высокой каталитической эффективности и легкости восстанавливаемости [7]. Однако синтез нанокатализаторов на твердых носителях, в основном состоящих из металлов, гибридов оксидов металлов является сложной задачей для исследователей, учитывая их долговечность и дискретную нанодисперсность. Синтетические методы с использованием микроволн (СВЧ), привлекательные как быстрые и экологичные подходы, широко изучаются для синтеза нанокатализаторов на твердом носителе. В этой обзорной статье описываются последние достижения, посвященные синтетическим стратегиям с использованием микроволн для создания наноструктурированных катализаторов на твердых носителях, а также их характеристика и применение в катализе различных органических соединений.

Нанокатализаторы на основе оксида магния (MgO) представляют собой кристаллическое твердое вещество с высокими изоляционными свойствами с кристаллической структурой хлорида натрия и превосходными свойствами, включая химическую инертность, стабильность при высоких температурах и высокую теплопроводность. В работе [8] катализатор тройного сплава CoMoV, нанесенного на MgO, был синтезирован с помощью метода химического восстановления с использованием раствора этиленгликоля. Приготовленные катализаторы CoMoV/MgO были охарактеризованы с использованием рентгеновской дифракции, сканирующей электронной микроскопии (SEM/EDX) и инфракрасного спектроскопического анализа с преобразованием Фурье. Наноконкомпозит CoMoV/MgO послужил основой для целого ряда приложений, включая катализатор производства водорода и определение перекиси водорода (H₂O₂). Он также показал высокую скорость производства водорода (1000 мл/г мин) и низкой энергией активации (68,319 кДж/моль) для гидролиза борана аммиака. Кроме того, с помощью циклической вольтамперометрии и хроноамперометрии изучали характеристики электроокисления CoMoV/MgO для обнаружения H₂O₂. Сенсор CoMoV/MgO продемонстрировал широкий линейный диапазон до 10 мМ с пределом обнаружения 3,3 мкМ.

Работа [9] посвящена новым тенденциям в исследованиях, связанных с инженерией металлических наночастиц для их применения в области катализа. Собранные данные охватывают различные области нанокатализа как с точки зрения природы разработанных

нанокатализаторов (металлические наночастицы или производные композиционных материалов), а также различные катализаторы и изученные реакционные среды.

Ряд нанокатализаторов на основе оксида железа был приготовлен с использованием метода соосаждения с помощью ультразвука. Промолированные молибденом Fe_3O_4 и Fe_2O_3 получали из исходных материалов методом влажной пропитки с использованием раствора молибдата аммония. Катализаторы были испытаны в жидкофазном окислении бензола при атмосферном давлении, и при 60°C с использованием молекулярного кислорода. Были получены выходы фенола от 7% до 14,5%. Основными продуктами реакции были пирогаллол и катехол [10].

Органические реакции обычно проводят в присутствии растворителей. Выделение чистых продуктов требует этапы разделения и очистки, которые приводят к существенному снижению выхода и могут быть опасны для окружающей среды. Простой и эффективный способ повысить выход и снизить воздействие на окружающую среду – провести реакцию в отсутствие растворителя, что включает реакции без растворителя или реакции в твердом состоянии. Органические реакции без растворителей представляют большой интерес, особенно с точки зрения зеленой химии и экологически чистых реакций. Из-за огромных преимуществ реакций без растворителя, различные методы были использованы для экологически чистого синтеза многих соединений. Наночастицы оксида металла в виде нанокатализатора появились в качестве жизнеспособной альтернативы традиционным материалам в различных областях химии и привлекли интерес химиков. Это связано с тем, что активность катализатора сосредоточена в открытой части частиц, уменьшенный размер катализатора, большая площадь поверхности. Нанокатализатор недорогой, стабильный, легко поддается переработке и повторному использованию в течение нескольких циклов с последовательными этапами. В текущем обзоре перечислены различные типы наночастиц оксидов переходных металлов, участвующих в катализе органического синтеза [11].

В последние десятилетия гетерогенный катализ стал перспективным подходом к устойчивому синтезу [12]. Среди них оксид графена на основе металла (ГО) широко используется в качестве катализаторов благодаря их уникальным свойствам, таким как физическая и термическая стабильность катализаторов в последовательных запусках реакции и возможность повторного использования. ГО на металлическом носителе являются довольно распространенными и, вероятно, подходящими кислотными катализаторами как для исследовательских лабораторий, так и для промышленных процессов. В этой работе авторы описали каталитическую эффективность различных катализаторов ГО на металлическом носителе в различных органических превращениях, таких как окисление, восстановление, многокомпонентные реакции, алкилирование, конденсация, дегидратация, дегидрирование и реакции Судзуки, Хека и Соногаширы. Эта статья была разделена на три подраздела: (i) металл на носителе ГО в качестве катализатора, (ii) биметалл, нанесенный на ГО, в качестве катализатора и (iii) оксид металла, нанесенный на ГО, в качестве катализатора для облегчения понимания широким сообществом исследователей. Основная цель этой статьи – обобщить использование ГО на металлическом носителе при получении различных синтетических молекул. Были обсуждены последние достижения в области металлических композитов ГО в качестве катализаторов с их применением.

Сообщается [13], что развитие нанотехнологий в последние десятилетия открыло новые возможности в исследовании новых материалов для решения проблем потребления ископаемого топлива и загрязнения окружающей среды. Материалы с архитектурой наноматриц становятся ключевыми из-за их структурных преимуществ, которые дают возможность изготавливать высокоэффективные электрохимические электроды и катализаторы как для хранения энергии, так и для ее эффективного использования. Основными проблемами в этой области остаются рациональное проектирование структуры и соответствующий управляемый синтез. В этой статье рассматривается недавний прогресс в исследованиях, связанных с гидротермальным синтезом наномассивов оксидов и

гидроксидов металлов, структуры которых разработаны с целью применения в суперконденсаторах и катализаторах. Показаны стратегии разработки перспективных материалов наномассивов оксидов и гидроксидов металлов, включая NiO, Ni(OH).

Смешанные оксиды на основе CeO₂ в качестве катализаторов благородных металлов привлекли огромное внимание из-за их большой важности как для фундаментальных исследований, так и каталитических приложений [14]. По сравнению с однокомпонентными образцами поверхность раздела в смешанных оксидах может в значительной степени оптимизировать ключевые этапы гетерогенной каталитической реакции, такие как скорость адсорбции молекул субстрата, промежуточные состояния и скорость десорбции продуктов. Этот обзор резюмирует последние разработки в области синтеза наноструктурированных смешанных оксидных катализаторов на основе CeO₂, не содержащих благородных металлов, а также их каталитические применения в некоторых модельных реакциях, таких как окисление CO, восстановление NO_x, паровой риформинг, реакция конверсии водяного газа, фотокаталитическая реакция и т.д. Синтетическая стратегия, компонент и структурный эффект для усиления каталитических характеристик находятся также в центре внимания авторов.

Обзор [15] посвящен наночастицам металлов (НЧ), нанесенным на магниточувствительные твердые тела, и их недавним применениям в качестве магнитно-восстанавливаемых нанокатализаторов. Магнитная сепарация является мощным инструментом для быстрого отделения катализаторов от реакционной среды и альтернативой процедурам разделения, требующим затрат времени, растворителя и энергии. Металлические НЧ, прикрепленные к магнитному твердому телу, можно легко переносить и извлекать с помощью магнитной сепарации. Будут приведены некоторые примеры восстанавливаемых магнитным полем металлических НЧ, используемых в гидрировании, окислении, реакциях сочетания C-C, фотокатализе и других органических реакциях.

В работе [16] представлен обзор современных исследований, связанных с платиновыми нанокатализаторами на основе оксидов металлов для применения в низкотемпературных топливных элементах. Также перечислены и обсуждены различные носители на основе углерода, используемые в качестве современных материалов. Хотя материалы на основе углерода обладают многими желательными свойствами, такими как большая площадь поверхности, высокая проводимость и относительно низкая стоимость и простота синтеза, крупномасштабное коммерческое использование ограничено нестабильностью при ускоренных испытаниях на стабильность, имитирующих реальные условия работы топливного элемента. Чтобы преодолеть эти недостатки углеродных носителей, были изучены различные носители на основе оксидов металлов, и приводятся многообещающие результаты. В этом обзоре представлены наиболее часто используемые носители на основе оксидов для низкотемпературных топливных элементов. Также даны соответствующие обсуждения и замечания, связанные с будущими исследованиями.

Инкапсуляция небольших наночастиц благородных металлов привлекла внимание из-за значительного повышения стабильности, высокой каталитической активности и селективности [17]. Среди типов инертных оксидов металлов CeO₂ уникален. Он недорогой и очень стабильный, и, что более важно, уникальная электронная конфигурация дает ему сильную способность обеспечивать активный кислород. Способ изготовления CeO₂ инкапсулированные нанокатализаторы из благородных металлов определяется требованиями применения. В этом обзоре авторы сначала описывают различные типы инкапсулированных благородных металлов, а затем подробно обсуждают текущие разработки в области синтеза, включая типы гибридных наноструктур и успешные синтетические стратегии.

В работе [18] излагаются концепции и новые области применения гибридных наночастиц в биомедицине, антибактериальных препаратах, накопителях энергии и электронике. Гибридизация благородных металлов (золота, серебра, палладия и платины) с наночастицами оксидов металлов демонстрирует превосходные характеристики по

сравнению с отдельными наночастицами. В некоторых случаях оксиды металлов действуют как полупроводники, такие как наночастицы оксида цинка или оксида титана, где их гибридизация с наночастицами серебра значительно повышает их фотокаталитическую эффективность. Также рассказывается, как такие наноматериалы используются в практических целях.

Наночастицы металлов широко используются в катализе, но их полное влияние на окружающую среду и здоровье человека все еще обсуждается. В этой работе [19] авторы описывают одностадийное изготовление наночастиц металла и оксида металла, поддерживаемых полимерными микрошариками, и их применение в качестве восстанавливаемых нанокатализаторов для реакций в периодических и проточных условиях. Наночастицы Au, Ag и Fe₃O₄ были приготовлены непосредственно на поверхности сферических полимерных шариков, покрытых бензиламином, в воде с использованием низкоэнергетического микроволнового излучения. Морфологию и размер наночастиц и, следовательно, их каталитические свойства настраивали путем модификации поверхности шариков бета-ламовой кислотой, антиоксидантом растительного происхождения. Каталитическая эффективность и восстановление этих экологически чистых нанокатализаторов были продемонстрированы на модели окислительно-восстановительных химических превращений.

В работе [20] отмечается, что катализаторы на основе оксидов металлов широко используются в самых разных промышленных процессах, включая синтез аммиака, преобразование энергии и тонкий химический синтез. Морфология оксидов металлов оказывает важное влияние на каталитические характеристики. По сравнению с объемными материалами катализаторы на основе оксидов металлов с определенной морфологией обладают уникальными структурными свойствами во многих аспектах, что стало горячей точкой исследований в области материаловедения. В этом обзоре авторы освещают метод получения, механизм образования и структурные свойства оксидов металлов с различной морфологией, а также их недавние успехи в окислении, паровой конверсии и гидрировании. В заключительном разделе обсуждаются будущие возможности и проблемы в приготовлении катализаторов на основе оксидов металлов.

В наших исследованиях [21-23] приготовлены наноразмерные катализаторы на основе оксидов Zr/Al и Zr/Si и их модифицированные образцы катионами Fe(III), Co(II). Изучен элементный и фазовый состав, структура поверхности синтезированных катализаторов. На основании исследования спектров ЭПР определено распределение электроноакцепторных и электронодонорных центров (ЭА и ЭД) по количеству и силе молекул дифениламина, нитробензола и нитроксильных радикалов, адсорбированных на поверхности катализатора. Определена зависимость распределения катализаторов Zr/Al, Zr/Si по количеству и силе центров ЭА и ЭД, способу приготовления катализаторов и количеству катионов Fe³⁺, Co²⁺- и анионов Cl⁻, SO₄²⁻ в их составе. Определен состав газофазных продуктов превращения адсорбированных на поверхности катализаторов спиртов C₂-C₄ в углеводороды в термопрограммном режиме и изучено влияние модификаторов на выход продуктов реакции. Показано, что: реакция спиртов C₂-C₄ с активными центрами поверхности катализатора, их дегидратация с образованием олефинов при температуре ниже 250°C, их дегидрирование с образованием альдегидов и кетонов, в интервале 250–450°C идет с образованием ароматических углеводородов и продуктов конденсации при температуре выше 480°C.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Yeosang Y., Truong P., Daeho L., Seung H. Metal-Oxide Nanomaterials Synthesis and Applications in Flexible and Wearable Sensors // ACS Nanosci. 2022. Vol. 2. N 2. pp. 64–92.
2. Changchun Y., Juzhe L., Zhang Q., Xiaojing J. Activating Metal Oxides Nanocatalysts for Electrocatalytic Water Oxidation by Quenching-Induced Near-Surface Metal Atom Functionality // J. Amer. Chem. Soc. 2021. Vol. 143. N 35. pp. 14169–14177.

3. Makawana J., Sangani Ch., Yao Y-F., Duan Y-T. Recent Developments of Metal and Metal Oxide Nanocatalysts in Organic Synthesis // *Mini Rev, Med, Chem*, 2016. Vol. 16. N 16. pp. 1303–1320.
4. Chaudhary R., Mondal L., Tarik A., Potbhare A. Applications of Metal/Metal Oxides Nanoparticles In Organic Transformations // in Book *Metal Oxides and Composites. Part II*. 2020. pp. 134–156.
5. Goswani Ch., Hazarika K., Bharali P. Transition metal oxide nanocatalysts for oxygen reduction reaction // *Material Sciences for Energy Technologies*. 2018. Vol. 1. N 2. pp. 117–128.
6. Alenazi B., Alsalmeh A., Alshammari S.G., Khan R. Ionothermal Synthesis of Metal Oxide-Based Nanocatalysts and Their Application towards the Oxidative Desulfurization of Dibenzothiophene // *Journal of Chemistry*. 2020. N 1. pp. 131–147.
7. Ahmad H., Hossain M.K. Supported nanocatalysts: recent developments in microwave synthesis for application in heterogeneous catalysis // *Material Advances*. 2022. N 3. pp. 859–887.
8. Kazici H.C., Salman F., Izgi M., Sahin O. Synthesis of Metal-Oxide-Supported Triple Nano Catalysts and Application to H₂ Production and H₂O₂ Oxidation // *Journal of Electronic Materials*. 2020. Vol. 49. pp. 3634–3644.
9. Philippot K., Roucoux A. New trends in the design of metal nanoparticles and derived nanomaterials for catalysis // in Book *Nanoparticles in Catalysis Advances in Synthesis and Applications*. 2021. Wiley-VCH. 2021. pp. 1–11 (978 p.).
10. Lokhat D., Oliver M., Carsky M. Preparation of iron oxide nanocatalysts and application in the liquid phase oxidation of benzene // *Polish Journal of Chemical technology*. 2015. Vol. 17. N 2. pp. 43–46.
11. Awol A. Transition metal oxides nanoparticles catalysis for sustainable organic synthesis under solvent free conditions // *Saudi Journal of Biomedical Research*. 2017. Vol. 2. N 1. pp. 10–18.
12. Soni J., Sethiya A., Sahiba N., Agarwal Sh. Recent advancements in organic synthesis catalyzed by graphene oxide metal composites as heterogeneous nanocatalysts // *Advanced Organometallic Chemistry*. 2021. Vol. 35. N 4. Pp. 6162–6193.
13. Yang Q., Zhiyi L., Junfeng L., Lei X. Metal oxide and hydroxide nanoarrays: Hydrothermal synthesis and applications as supercapacitors and nanocatalysts // *Progress in Natural Science Materials International*. 2013. Vol. 23. N 4. pp. 351–356.
14. Yang W., Wang X., Song Sh., Zhang H. Syntheses and Applications of Noble-Metal-free CeO₂-Based Mixed-Oxide Nanocatalysts // *Chem. S*. 2019. N 6. pp. 1743–1746.
15. Rossi L., Costa N., Silva F., Gonsalves R. Magnetic nanocatalysts: supported metal nanoparticles for catalytic applications // *Nanotechnology Reviews*. 2021. Vol. 2 N 5. pp. 21–42.
16. Elezovic N.R., Radmilovic V.R., Krstajic N.V. Platinum nanocatalysts on metal oxide based supports for low temperature fuel cell applications // *RSC Advances*. 2019. Vol. 6. N 8. pp. 6788-6801.
17. Song S., Wang X., Zhang H. CeO₂-encapsulated noble metal nanocatalysts: enhanced activity and stability for catalytic application // *NPG Asia Materials*. 2015. Vol. 7. pp. 179–195.
18. Setyabrata M., Anh N., Phuong N. Noble Metal-Metal Oxide Hybrid Nanoparticles // in Book *Fundamentals and Applications Micro and Nano Technologies Series*. 2018. 674 p.
19. Fernandes A.B., Pavlyuk M.Y., Paun C., Carvalho A. Recoverable Microparticle-Supported Metal Nanocatalysts // *Material Sciences*. 2019. Vol. 2. N 1. pp. 42–49.
20. Zhou Sh., Yang Z., Min W. Preparation and application of metal oxides with various morphology for industrial catalysis // *CIESC Journal*. 2021. Vol. 72. N 6. pp. 2972–3001.
21. Алиева Н.М., Исмаилов Э.Г., Юсифов Ю.Г., Акперли Г.Н. Исследование конверсии адсорбированного на Fe-Zr/γ-Al₂O₃ этанола сочетанием методов ТГ/ДСК и ГХ. / XVI Симпозиум «Современная Химическая Физика». Туапсе 2014. с. 150–151.
22. Алиева Н.М., Маммадов Э.Э., Аббасов Я.А., Зарбалиев Р.З., Исмаилов Э.Г. Исследование конверсии этанола в углеводороды на Zr-Fe/γ-Al₂O₃ катализаторах

методом in situ EMR/GC-MS / II Российский Конгресс по Катализу. Самара 2014. С. 52.

23. Алиева Н.М., Тагиева Ш.Ф., Маммадов Э.Э., Гасимова Ф.И., Исмаилов Э.Г. Взаимодействие адсорбированных *n*-и *изо*-пропиловых спиртов с Zr/Si оксидным катализатором по данным молекулярного состава газофазных и элементного, фазового состава твердых продуктов реакции в режиме термодесорбции // Бутлеровские сообщения. 2016. Т.46. №4. С. 23–28.

Информация об авторе

Н.М. Алиева – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией «Изучение проблем катализа спектроскопическими методами» ИНХП МНО Азербайджана.

Information about the author

N.M. Aliyeva – candidate of chemical sciences, leading researcher, head of laboratory "Studying the problems of catalysis by spectroscopic methods" ICPC MES of Azerbaijan.

Гюнай Вугар гызы Алишанбейли¹, Эльбей Расим оглу Бабаев²

^{1,2}Институт химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана, Баку, Азербайджан

Автор, ответственный за переписку Эльбей Расим оглу Бабаев, elbeibabaev@yahoo.de

ПРИМЕНЕНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ В КАЧЕСТВЕ БИОЦИДОВ

Аннотация. В представленной работе показаны результаты исследований в области синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений и их применения в качестве биоцидных добавок. Показаны основные представители этого класса соединений, а также представлены некоторые результаты собственных исследований авторов

Ключевые слова: биоциды, азотсодержащие гетероциклы, азолы, триазины, имидазолины, биоцидные присадки

Gunay V. Alishanbeyli¹, Elbey R. Babayev²

^{1,2}Institute of Chemistry of Additives of Ministry of Science and Education of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

Correspondent author: Elbey R. Babayev, elbeibabaev@yahoo.de

APPLICATION OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES AS BIOCIDES

Abstract. The presented work shows the results of research in the field of synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds and their use as biocidal additives. The main representatives of this class of compounds are shown, as well as some results of the authors' own research.

Keywords: biocides, nitrogen-containing heterocycles, azoles, triazines, imidazolines, biocidal additives

Биоциды широко используются в здравоохранении и промышленности для борьбы с инфекциями и микробным загрязнением [1]. Неэффективная дезинфекция поверхностей и неправильное использование биоцидов может привести к выживанию микроорганизмов, таких как бактерии и вирусы, на неодушевленных поверхностях, что часто способствует передаче распространению инфекции. Биоцидные дезинфицирующие средства используют различные способы действия для уничтожения микроорганизмов, начиная от окисления и заканчивая растворением липидов. В этом обзоре авторы рассматривают основные биоциды, используемые в здравоохранении и промышленности, и освещают их способы действия, эффективность и актуальность для дезинфекции патогенных бактерий, а также для рационального использования и разработки биоцидов в эпоху, когда микроорганизмы становятся устойчивыми к химическим антимикробным агентам.

В настоящее время особый интерес привлекают биоциды на основе гетероциклических соединений, в частности, азотсодержащих гетероциклов.

Гетероциклические соединения считаются одним из самых крупных и разнообразных семейств органических соединений [2]. В настоящее время спрос на эти соединения растет день ото дня из-за их огромного синтетического и биологического применения. Эти гетероциклические соединения обладают уникальной антибактериальной активностью в отношении различных штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий. В этой работе рассмотрена антибактериальная активность различных гетероциклических соединений с азотистым фрагментом. Некоторые из производных этих соединений

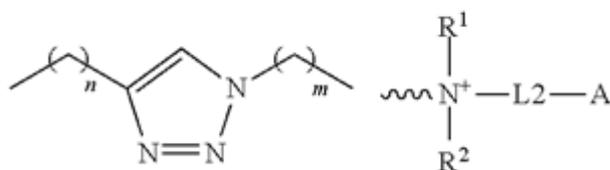
проявляют превосходную антибактериальную активность, в то время как другие проявляют приемлемую активность в отношении бактериальных штаммов.

В другой работе [3] сообщается, что гетероатомы, а также гетероциклические каркасы часто присутствуют в качестве общих ядер во множестве активных фармацевтических натуральных продуктов. По статистике, более 85% всех биологически активных соединений являются гетероциклами или содержат в качестве основы в своих сложных структурах гетероцикл и чаще всего азотсодержащие гетероциклы. Эти факты раскрывают и подчеркивают жизненно важную роль гетероциклов в разработке и открытии современных лекарств. В этом обзоре авторы представили всесторонний обзор наиболее часто назначаемых препаратов, содержащих гетероциклы азота, с описанием их фармакологических свойств, медицинских применений и выбранных путей их синтеза.

Гетероциклические соединения широко распространены в природе и имеют большое значение для жизни, потому что их структурные субъединицы существуют во многих натуральных продуктах, таких как антибиотики, гормоны и витамины. Следовательно, они привлекли значительное внимание при разработке биологически активных молекул. Среди гетероциклических соединений, гетероциклы на основе азота широко распространены в природе и необходимы для жизни, играя жизненно важную роль в метаболизме всех живых клеток [4].

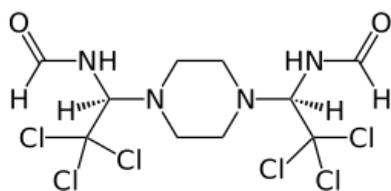
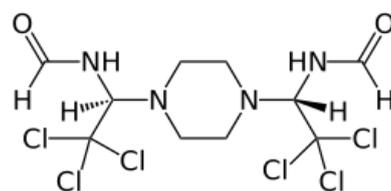
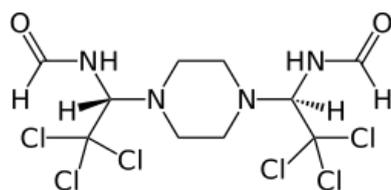
В настоящей работе нами рассмотрены основные биоциды на основе азотсодержащих гетероциклических соединений.

Так, в патенте [5] представлены биоцидно-активные катионные аналоги N-галамина, имеющие две биоцидно-активные группы, ковалентно связанные вместе в одной молекуле, и имеющие общую нижеприведенную формулу:

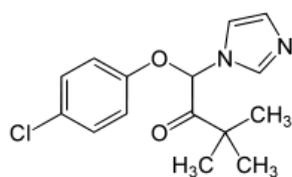


где L2 радикал C₁-C₆ алкильного, циклоалкильного или ароматического ряда. Эти соединения могут быть в форме раствора, иммобилизованы на подложке посредством физического покрытия или ковалентной химической связи для функционализации поверхностей или добавлены в материалы в качестве добавок, чтобы придать им биоцидные свойства. Затем биоцидные растворы и субстраты, содержащие соединения или предшественники по настоящему изобретению, можно использовать для инактивации патогенных микроорганизмов.

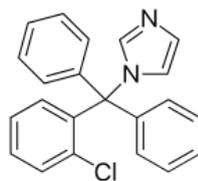
В еще одном патенте [6] предложено использование лактамида в качестве растворителя для биоцидов, содержащих гетероароматические азотсодержащие циклические системы, в частности, производные трифторина, который используется в качестве фунгицида против поражения растений мучнистой росой и ржавчинными грибами.



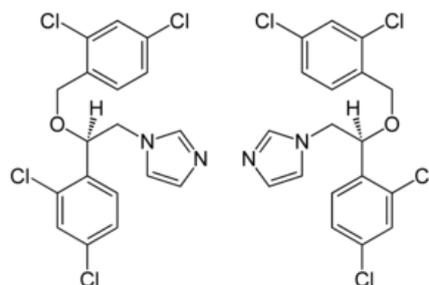
Среди распространенных биоцидов на основе азотсодержащих гетероциклических соединений следует также отметить производные азолов, которые относятся к пятичленным гетероциклам, содержащим два атома азота. Так, в работе [7] сообщается, что применение биосолитов на сельскохозяйственных угодьях может привести к загрязнению почвы различными бытовыми химикатами и средствами личной гигиены. В этом исследовании изучалось появление и рассеивание типичных азольных биоцидов климбазола, клотримазола и миконазола в почвах с добавлением твердых биологических веществ, а также поглощение этих биоцидов растениями. Полевые испытания включают две группы обработки: старые группы с внесением твердых биопрепаратов в дозах 5, 10, 20 и 40 т/га каждый год в течение 5 лет и новые группы с однократным внесением твердых биопрепаратов. Результаты показали, что климбазол, клотримазол и миконазол были обнаружены в почвах с добавлением биологических твердых веществ, но не обнаружены в контрольных почвах. Эти биоциды не были обнаружены в культурных растениях, собранных на пробных площадях. Периоды полураспада климбазола, клотримазола и миконазола в полевых условиях составили 175–179, 244, и 130–248 дней соответственно. Высокие нормы внесения твердых биологических веществ и повторные применения твердых биологических веществ могут привести к более высокой стойкости биоцидов в сельскохозяйственных почвах. Модель воздействия может эффективно прогнозировать остаточные концентрации климбазола и миконазола в почвах с добавлением твердых биологических веществ при старых обработках с различными нормами внесения твердых биологических веществ. Таким образом, полевые испытания показали высокую устойчивость этих трех биоцидов в почвенных средах.



климбазол



клотримазол

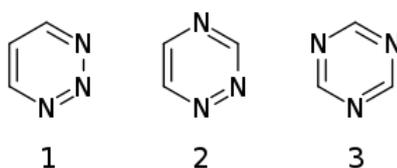


миконазол

В аналогичном исследовании [8] изучалось появление и рассеивание трех азольных биоцидов климбазола, клотримазола и миконазола в почвах с внесением твердых биологических веществ на трех участках (Чжэцзян, Хунань и Шаньдун) в Китае после трех

обработок (СК: контроль без внесения твердых биологических веществ; Т1: однократное применение твердых биологических веществ; Т2: внесение биологически твердых веществ каждый год). Результаты показали, что климбазол, клотримазол и миконазол присутствовали в почвах с биосолидами и с внесенными биосолидами, но отсутствовали в контрольных почвах. В почвах, обработанных твердыми биологическими веществами, концентрации климбазола, клотримазола и миконазола были в основном ниже в почвах провинции Чжэцзян, чем в почвах провинции Шаньдун или Хунань, что позволяет предположить, что эти три биоцида легче рассеиваются в условиях затопления. В течение одного года мониторинга концентрации климбазола, клотримазола и миконазола в почвах, обработанных твердыми биологическими веществами, колебались незначительно. Периоды полураспада миконазола, рассчитанные в полевых условиях в Шаньдуне, составили 440 дней для Т1, а периоды полураспада клотримазола – 365 дней для Т2. Результаты показали стойкость этих трех биоцидов в почвенной среде.

Среди производных азотсодержащих гетероциклов, находящих применение в качестве биоцидов особое место занимают триазины.



где 1,2,3-триазин (1), 1,2,4-триазин (2) и 1,3,5-триазин (3).

Так, в работе [9] рассмотрена роль неконденсированных производных 1,2,4-триамина и родственных соединений в качестве биоцидных средств защиты растений, таких как гербициды, бактерицидные, фунгицидные, противомикробные, протозаидные, антикокцидные, паразитицидные, инсектицидные, акарицидные и пестицидные средства.

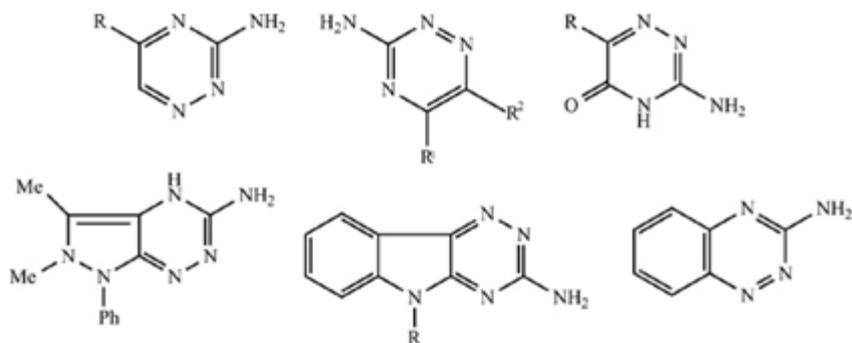
В обзорной работе [10] обобщаются недавние расширенные результаты исследований по синтезу фторзамещенного 1,2,4-триамина, содержащего различные функциональные группы, и/или родственных гетерополициклических азотных систем. Кроме того, были оценены физические, химические и лечебные свойства. Присутствие фторированных атомов часто улучшает эти свойства с увеличением электроотрицательности. Это также повышает стабильность образованного карбаниона и улучшает гидрофобные эффекты, которые обладают хорошей биологической активностью.

В исследовании [11] авторы синтезировали новые сульфаниламиды с 1,2,4-триазиновым фрагментом в соответствии с требованиями фармакофора для биологической активности. Все синтезированные соединения были протестированы *in vitro* для проверки их противораковой активности в отношении клеточных линий рака молочной железы человека MCF-7 и MDA-MB-231. Было обнаружено, что среди них два наиболее активных со значениями IC_{50} 50 и 42 мкМ соответственно проявляют более высокую противораковую активность, чем хлорамбуцил, используемый в качестве эталона в тестах *in vitro*. Кроме того, два других соединения, которые имели IC_{50} значения 78 и 91 мкМ соответственно проявляли такой же уровень активности, как и хлорамбуцил. Рентгеновский анализ, проведенный для двух соединений, подтвердил их путь синтеза, а также их предполагаемую молекулярную структуру. Кроме того, был проведен конформационный анализ и охарактеризованы электронные параметры молекул с использованием теоретических расчетов на уровне AM1 и DFT. Более того, молекулярный докинг выявил способ связывания исследованных 1,2,4-триазинсульфонамидов с альфа-рецептором эстрогена человека (ER α).

Новые производные триазинов – 8-(4-фторфенил)-6,6-дифенил-3-(пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-615-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,3,5]диазафосфинин-6-ол(5), 8-(4-фторфенил)-6-фенил-3-(пиримидин-4-ил)-7,8-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин (6), 8-(4-фторфенил)-6-метил-3-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7(8H)-он (7) и

8-(4-фторфенил)-3-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-6,7(5Н,8Н)-дион (8) и 7-(пиримидин-4-ил)-3,4-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,е][1,2,4,5,3]тетразафосфинин (10), 3-(пиримидин-4-ил)-1,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразин (11), 6-(2-хлор-6-фторфенил)-3-(пиримидин-4-ил)-1,5,6,7,8,8а-гексагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразин (12), 3-(пиримидин-4-ил)-1,7,8,8а-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразин-6(5Н)-тион (13) и 3-(пиримидин-4-ил)-1,7,8,8а-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразин-6(5Н)-он (14) были синтезированы гетероциклизацией 3-(пиридин-4ил)-4-амино-5-замещенных amino-1,2,4-триазол (3) и 3-(пиридин-4ил)-4-амино-5-гидразино-1,2,4-триазола (9) с α,β -бифункциональными реагентами, такими как хлорметилдифенилфосфаноксид, фенацилбромид, пировиноградная кислота, диэтилоксалат, триэтилфосфит, триэтилортоформиат, фторированные бензальдегиды, этилхлорформиат и сероуглерод в разных экспериментальных условиях. Молекулярная структура синтезированных молекул-мишеней выявляли с помощью данных FT-IR, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР и масс-спектрометрии. Оценены их противомикробное действие и сопоставлены противовоспалительные эффекты полученных производных со стандартным индометацином, налидиксовой кислотой и нистатином [12].

3-Амино-1,2,4-триазины считаются универсальными соединениями из-за их значения в качестве строительных блоков в синтетической и фармацевтической химии. В обзоре [13] описаны синтез, химическая активность и применение замещенных 1,2,4-триазинов, содержащих аминогруппу. Присутствие аминогруппы в положении 3 проявляет уникальную реакционную способность по отношению к карбонитрильным, карбонильным и изотиоцианатным реагентам. Реакции были разделены на несколько категорий в зависимости от других заместителей в 1,2,4-триазиновом кольце. В этом обзоре сообщалось об актуальных и подходящих применениях синтезированных, выделенных и конденсированных производных гетероциклов.



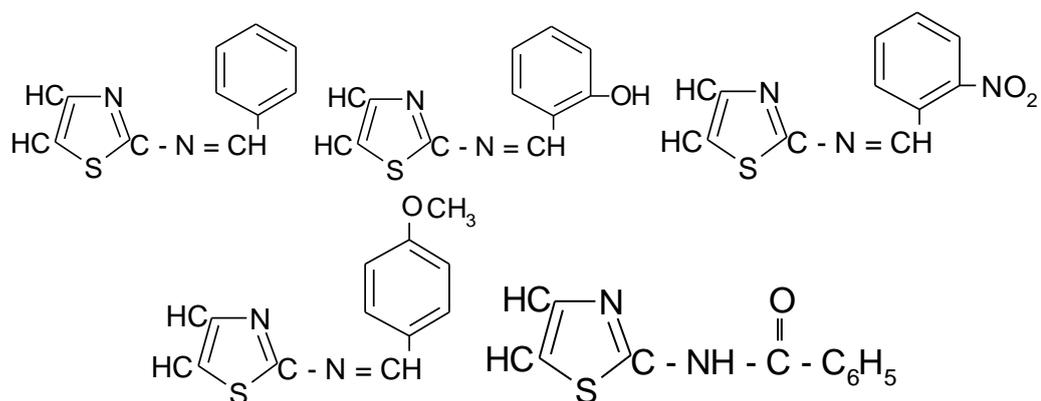
Описан быстрый и эффективный синтез 4-амино-3-меркапто-6-[2-(2-тиенил)винил]-1,2,4-триазин-5(4Н)-она без использования растворителя под действием микроволнового излучения [14]. Некоторые новые конденсированные гетеробиклические системы азота, такие как 1,2,4-триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазиноны, 1,3,4-тиадиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинон и пиразоло[5,1-*c*]-[1,2,4]триазин-7-карбонитрил синтезированы обработкой этого соединения с бифункциональными соединениями кислорода и галогенов, CS_2/KOH и малонитрилом по реакциям гетероциклизации, в дополнение к некоторым неконденсированным триазином. Структуры продуктов были выведены из их элементного анализа и спектральных данных (ИК, ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР). Избранные новые синтезированные соединения были проверены как противораковые агенты, причем некоторые из них показали активность в качестве цитотоксических агентов против различных линий раковых клеток.

Синтезированы комплексы Co(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II) с бидентатным лигандом 4-[(3-этокси-4-гидроксибензилиден)амино]-3-меркапто-6-метил-5-оксо-1,2,4-триазином [15].

Основание Шиффа и его металлокомплексы характеризуются различными физико-химическими свойствами такие методами, как ИК, ^1H -ЯМР, ЭПР, электронная и флуоресцентная спектроскопия и циклическая вольтамперометрия. Все комплексы были окрашены и неэлектролитичны. Биологическая активность лиганда и комплексов *in vitro* была проверена на некоторых патогенных грамположительных, грамотрицательных бактериях и различных грибах, а затем их сравнивали с некоторыми стандартными препаратами в качестве контроля.

Резюмируя вышесказанное, нельзя не отметить статью [16], в которой показано применение азотсодержащих гетероциклов в качестве агрохимикатов, используемых для подавления патогенных микроорганизмов.

В наших исследованиях осуществлен синтез новых функционально-замещенных производных гетероциклических соединений ароматического характера, содержащих в своем циклическом каркасе два гетероатома атомы серы и азота.



Показано, что синтезированные нами соединения обладают хорошими бактерицидными свойствами и могут быть использованы в качестве биоцидных добавок к топливам, маслам и смазочно-охлаждающим жидкостям.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Imogen A.J., Lovleen T.J. Biocide Use in the Antimicrobial Era: A Review // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 8. pp. 276–2301.
2. Aatif M., Raza M.A., Javed Kh., Nashre S. Potential Nitrogen-Based Heterocyclic Compounds for Treating Infectious Diseases: A Literature Review // *Antibiotics*. 2022. Vol. 11. N 12. pp. 1750–1768.
3. Heravi M., Zadsinan V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview // *RSC Advances*. 2020. Vol. 10. N 72. pp. 44247–44311.
4. Thakkar A. A Study on Biological Importance of Nitrogenous Based Heterocyclic Compounds // *International Journal of Theoretical and Applied Sciences*. 2016. Vol. 8. N 1. pp. 53–56.
5. Pat. 20150118179A1. 2013. Biocidal compounds and methods for using same / Song L. /
6. Pat. 2695171C. CA. 2008. Lactamide as a solvent for biocides comprising nitrogen containing aromatic ring systems / Bell G.A., Harris C.L., Tovey I.D.
7. Chen Z-F., Ying G-G., Ma y-b., Lai H-J. Typical Azole Biocides in Biosolid-Amended Soils and Plants Following Biosolid Applications // *J. Agric. Food Chem*. 2013. Vol. 61. N 26. pp. 6198–6206.
8. Chen Z-F., Ying G-G., Pan G-G., Ma Y-B. Occurrence and dissipation of three azole biocides climbazole, clotrimazole and miconazole in biosolid-amended soils // *Science of the Total Environment*. 2013. Vol. 452–453. N 5. pp. 377–383.
9. Abdel-Rahman R.M. Role of uncondensed 1,2,4-triazine derivatives as biocidal plant protection agents-a review // *Pharmazie*. 2001. Vol. 56. N 3. pp. 195–204.

10. Alotaibi F.A., Bakhotmah D.A. Synthetic of Some New Fluorine Compounds Bearing 1,2,4-Triazine Moieties and the Related Hetero-Polycyclic Nitrogen Systems as Pharmacological Probes-Overview // International Journal of Organic Chemistry. 2020. Vol. 10. N 1. pp. 17–38.
11. Branowska D., Karczmarzuk Z., Wolinska E., Wysocki W. 1,2,4-Triazine Sulfonamides: Synthesis by Sulfenamide Intermediates, In Vitro Anticancer Screening, Structural Characterization, and Molecular Docking Study // Molecules. 2020. Vol. 25. N 10. pp. 2374–2392.
12. Mohammed H. Synthesis and biological evaluation of newly synthesized triazolotriazines and triazolotriazines derivatives // Journal of University of Anbar for Pure Sciences. 2017. Vol. 11. N 2. pp. 25–33.
13. Abdel-Rahman R.M., Assiri M., Fouda A., Tarik A. Synthetic approach for substituted 3-amino-1,2,4-triazines and their chemical reactivity and biological properties // Mini-reviews in Organic Chemistry. 2020. Vol. 17. N 5. pp. 605–624.
14. Saad H., Youssef M., Mosselhi M. Microwave Assisted Synthesis of Some New Fused 1,2,4-Triazines Bearing Thiophene Moieties With Expected Pharmacological Activity // Molecules. 2011. Vol. 16. N 6. pp. 4937–4957.
15. Singh K., Turk P., Dhanda A. Synthesis, structural and biological studies of Co (II), Ni (II) and Zn (II) complexes of 4-[(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene)amino]-3-mercapto-6-methyl-5-oxo-1,2,4-triazine // Eur. Chem. Bull. 2018. Vol. 7. N 7. pp. 194–202.
16. Al-Harbi E., Gad W.A. Nitrogen-Containing Heterocycles in Agrochemicals // Journal of Agricultural Research and Technology. 2018. Vol. 16. N 2. pp. 8–10.

Информация об авторах

Г.В. Алишанбейли – докторант лаборатории «Защитные органические соединения» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана.

Э.Р. Бабаев – кандидат химических наук, в.н.с. лаборатории «Защитные органические соединения» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана.

Information about the authors

G.V. Alishanbeyli – doctoral student of the laboratory "Protective organic compounds" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan.

E.R. Babayev – candidate of chemical sciences, leading researcher laboratories "Protective organic compounds" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan.

Наркас Юсуповна Асылгужина¹, Булат Ильфатович Марданов², Айгуль Рашитовна Сагитова³

^{1,2} *Башкирский государственный педагогический университет им. М.Акумуллы, Уфа, Россия*

³ *Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия*

¹ *narkas917@gmail.com*

² *mardanov_bulat@list.ru*

³ *Sagitova-AR21@yandex.ru*

АСИМПТОТИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ РЕШЕНИЙ ДВУЧЛЕННЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ ЧЕТНОГО ПОРЯДКА С ОСЦИЛЛИРУЮЩИМИ КОЭФФИЦИЕНТАМИ

Аннотация. Исследуется асимптотическое поведение решений уравнения $(-1)^n(p(x)y^{(n)})^{(n)} + q(x)y = \lambda y$, где локально суммируемая функция $p(x)$ допускает представление $p(x) = (1 + r(x))^{-1}$, $r(x)$ суммируема на бесконечности, а $q(x)$ быстроосциллирующая функция. Найдены достаточные условия на функцию $q(x)$, при которых эта функция не влияет на поведение решений при $x \rightarrow \infty$.

Ключевые слова: дифференциальное уравнение, асимптотическое поведение решений

Благодарности: исследование Марданова Б.И. выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда, № 23-21-00225.

Narkas Y. Asylguzhina¹, Bulat I. Mardanov², Aigul R. Sagitova³

^{1,2} *Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla, Ufa, Russia*

³ *Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia*

¹ *narkas917@gmail.com*

² *mardanov_bulat@list.ru*

³ *Sagitova-AR21@yandex.ru*

THE ASYMPTOTIC BEHAVIOR OF SOLUTIONS OF TWO-TERM DIFFERENTIAL EQUATIONS OF EVEN ORDER WITH OSCILLATING COEFFICIENTS

Abstract. The asymptotic behavior of solutions of differential equation $(-1)^n(p(x)y^{(n)})^{(n)} + q(x)y = \lambda y$, where a locally summable function $p(x)$ can be represented as $p(x) = (1 + r(x))^{-1}$, $r(x)$ summable at infinity and $q(x)$ is a rapidly oscillating function is investigated. Sufficient conditions are found for the function $q(x)$ under which this function doesn't affect the behavior of solutions for $x \rightarrow \infty$.

Keywords: differential equation, asymptotic behavior of solutions

Acknowledgments: the research of B.I. Mardanov was supported by the Russian Science Foundation № 23-21-00225.

Итак, рассматривается уравнение

$$l(y) = (-1)^n(p(x)y^{(n)})^{(n)} + q(x)y = \lambda y, \quad x \in (1; \infty], \quad (1)$$

где локально суммируемая функция p допускает представление

$$p(x) = (1 + r(x))^{-1}, r \in L^{\{1\}}(1; \infty],$$

а $q(x)$ при некоторым фиксированном k , $0 \leq k \leq n$, в виде $q = \sigma^{(k)}$.

В статье [1] найдены условия на функцию $q(x)$ в терминах функции $\sigma(x)$, при которых фундаментальная система решений уравнения (1) при $x \rightarrow \infty$ ведёт себя также, как фундаментальная система решений укороченного уравнения $(-1)^n (y^{(n)})^{(n)} + y = \lambda y$.

Основной целью нашей работы является нахождение примеров быстро осциллирующих функций $q(x)$, при которых справедлив результат [1]. Рассматриваются следующие случаи:

1. $q(x) = q_1' = x^\alpha \sin\{x^\beta\}$ показано, что $q(x)$ не влияет на поведение решений, если $\beta > \alpha + 2$.

2. $q(x) = q_2'' = x^\alpha \sin\{x^\beta\}$ показано, что $q(x)$ не влияет на поведение решений, если $\beta > \frac{\alpha}{2} + \frac{3}{2}$.

3. $q(x) = q_3''' = x^\alpha \sin\{x^\beta\}$ показано, что $q(x)$ не влияет на поведение решений, если $\beta > \frac{\alpha}{3} + \frac{4}{3}$.

...

n. $q(x) = q_n^{(n)} = x^\alpha \sin\{x^\beta\}$ показано, что $q(x)$ не влияет на поведение решений, если $\beta > \frac{\alpha}{n} + \frac{n+1}{n}$.

Вкратце о методе доказательства. В [1] с помощью введения специальных квазипроизводных уравнение (1) сводится к системе уравнений первого порядка

$$z' = A(x, \lambda)z, \quad (2)$$

где

$$z' = \begin{pmatrix} y \\ y^{[1]} \\ \dots \\ y^{[n-1]} \end{pmatrix} z$$

Так, например, в первом случае матрица $A(x, \lambda)$ порядка $2n \times 2n$ имеет вид

$$A(x, \lambda) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 1 \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & 1 \dots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 1 \dots & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \dots & 0 & 1/p & 0 \\ -2q_1 & 0 & 0 & 1 \dots & 0 & 0 & 1 \\ \lambda & 2q_1 & 0 & 1 \dots & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Запишем матрицу $A(x, \lambda)$ в виде суммы двух матриц $A = A_0 + A_1$, где

$$A_1 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 1 \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & 1 \dots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 1 \dots & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \dots & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \dots & 0 & 0 & 1 \\ \lambda & 0 & 0 & 1 \dots & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$A_2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & 1 \dots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 1 \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \dots & 0 & r & 0 \\ -2q_1 & 0 & 0 & 1 \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 2q_1 & 0 & 1 \dots & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Для того, чтобы воспользоваться теоремой Левинсона для системы (2), нужно потребовать, чтобы функция $q_1(x) = \int_x^{+\infty} t^\alpha \sin t^\beta dt$ была суммируемой на бесконечности. Простым интегрированием по частям убеждаемся, что для этого должно выполняться условие $\beta > \alpha + 2$.

Во втором случае двойным интегрированием по частям. Получаем условия условие $\beta > \frac{\alpha}{2} + \frac{3}{2}$ и т.д.

После n -кратного интегрирования по частям, получаем условие $\beta > \frac{\alpha}{n} + \frac{n+1}{n}$.

Исследование Марданова Б.И. выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ (грант № 23-21-00225).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Конечная Н.Н., Мирзоев К.А., Шкаликов А.А. Об асимптотике решений двучленных дифференциальных уравнений // Матем. Заметки. 2023. 113:2. С.217–235.

REFERENCES

1. Konechnaja N.N., Mirzoev A.K., Shkalikov A.A. Asymptotics of Solutions of Two-Term Differential Equations. // Math. Notes. 2023. 113:2. pp. С.217–235.

Информация об авторах

А.Н. Юсуповна – магистр;

Б.И. Марданов – аспирант;

А.Р. Сагитова – кандидат физико-математических наук.

Information about the authors

N.Y. Asylguzhina – master;

B.I. Mardanov – graduate student;

A.R. Sagitova – Candidate of Physical and Mathematical Sciences.

Ильгар Гаджи оглу Аюбов¹, Гюльсум Энвер гызы Гаджиев²

*^{1,2}Институт нефтехимических процессов Министерства науки и образования
Азербайджана, Баку, Азербайджан*

*Автор, ответственный за переписку: Ильгар Гаджи оглу Аюбов,
ilgar.ayubov@mail.ru*

РЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА В СИНТЕЗЕ АНТИБИОТИКОВ

Аннотация. В представленной работе показаны результаты научных и медицинских исследований в области применения реакции диенового синтеза (реакции Дильса-Альдера) для синтеза различных антибиотических препаратов. Сообщаются основные методы получения антибиотиков, их классификация и спектр действия, специфические направления их использования в медицине. Отмечается, что реакция диенового синтеза является одной из ключевых стадий в процессе синтеза целого ряда антибиотиков, включая различные варианты проведения этой реакции (внутримолекулярная, межмолекулярная, гетеро-реакция Дильса-Альдера и другие ее виды). Представлены структуры основных представителей антибиотических препаратов, синтезированных на основе применения реакции диенового синтеза.

Ключевые слова: диеновый синтез, реакция Дильса-Альдера, антибиотики, диены, диенофилы, биологическая активность, энантиоселективность, биоцидная и бактериостатический эффекты

Ilqar H. Ayyubov¹, Gulsum E. Hajiyeva²

*^{1,2}Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of
Azerbaijan, Baku, Azerbaijan*

Correspondent author: Ilqar H. Ayyubov, ilgar.ayubov@mail.ru

DIELS-ALDER REACTION IN THE SYNTHESIS OF ANTIBIOTICS

Abstract. The presented work shows the results of scientific and medical research in the field of application of the diene synthesis reaction (Diels-Alder reaction) for the synthesis of various antibiotic drugs. The main methods of obtaining antibiotics, their classification and spectrum of action, specific areas of their use in medicine are reported. It is noted that the reaction of diene synthesis is one of the key stages in the synthesis of a number of antibiotics, including various options for carrying out this reaction (intramolecular, intermolecular, hetero-Diels-Alder reaction and its other types). The structures of the main representatives of antibiotic drugs synthesized on based on the application of the reaction of diene synthesis.

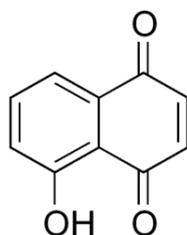
Keywords: diene synthesis, Diels-Alder reaction, antibiotics, dienes, dienophiles, biological activity, enantioselectivity, biocidal and bacteriostatic effects

Антибиотики представляют собой тип противомикробного вещества, активного против бактерий. Они используются для лечения или профилактики бактериальных инфекций, а иногда и простейших инфекций. Антибиотики обычно классифицируются на основе их механизма действия, химической структуры или спектра действия. Большинство из них нацелены на бактериальные функции или процессы роста. Те, которые нацелены на бактериальную клеточную стенку (пенициллины и цефалоспорины) или клеточную мембрану (полимиксины), или мешают основным бактериальным ферментам (рифамицины, липиармицины, хинолоны и сульфаниламиды), обладают бактерицидной активностью.

Ингибиторы синтеза белка (макролиды, линкозамиды и тетрациклины) обычно обладают бактериостатическим действием. Дальнейшая категоризация основана на их целевой специфичности. Антибиотики «узкого спектра» нацелены на определенные типы бактерий, такие как грамотрицательные или грамположительные, тогда как антибиотики широкого спектра действия воздействуют на широкий спектр бактерий.

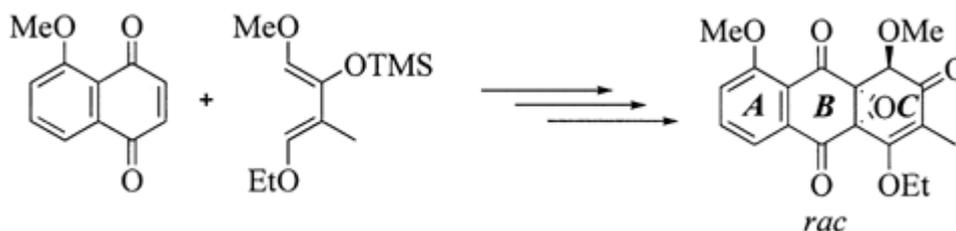
Для синтеза антибиотиков в органическом синтезе используют различные методы и химические процессы, среди которых особо следует выделить реакцию диенового синтеза, более известную в литературе как реакцию Дильса–Альдера, и ее различные варианты. В этой работе показаны результаты исследований по использованию реакции Дильса–Альдера в качестве основного метода для синтеза различных антибиотиков.

Так, в работе [1] региоселективность нескольких реакций Дильса–Альдера (Д-А), используемых на пути к бисантрахиноновому антибиотику ВЕ-43472В, исследована с использованием расчетов теории функционала плотности. В этих реакциях участвуют высокозамещенные диены и юглоновые диенофилы, и для реакций Д-А с β -арилзамещенными юглонами наблюдается противоположный региохимический результат по сравнению с реакциями незамещенного юглона. В этой статье исследуется влияние ароматической конъюгированной группы, связанной с юглоном.

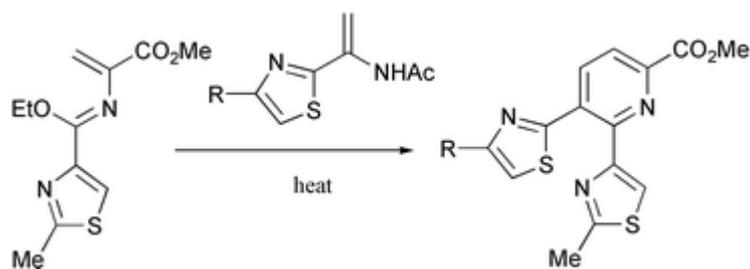


ЮГЛОН

Антибиотик менсакарцин, который содержит девять стереогенных центров и две эпоксидные функциональные группы, представляет собой новое противоопухолевое средство, которое впервые было выделено из культуральной среды *Streptomyces* sp. GöC4. Для его синтеза и связанных с ним структурно упрощенных аналогов, использована реакция Д-А о-метилюглонов и замещенного 1,3-бутадиена, приводящая к рацемическому циклоаддукту, который был преобразован в рацемические эпоксиды. Цитотоксичность одного из них была всего в 53 раза ниже, чем у гораздо более сложного исходного менсакарцина.

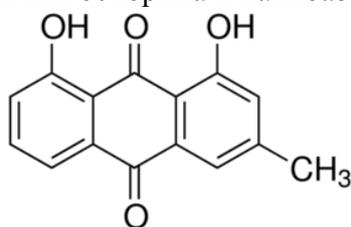


Реакция серин-производных 1-алкокси-2-азадиенов с дегидроаланин производными диенофилов приводит к реакции Д-А и ароматизации с образованием 2,3,6-тризамещенных пиридинов, тем самым устанавливая жизнеспособность предлагаемого биосинтетического пути к пиридиновому кольцу тиопептидного антибиотика, первоначально предложенного Байкрофтом и Гоуландом.

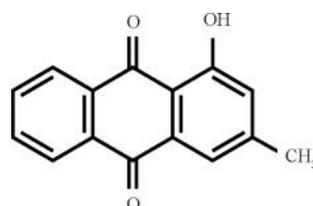


Отмечается, что синтетическая полезность и потенциальная сила реакции Д-А в органической химии очевидны. Эти значения были расширены до синтеза множества и широкого разнообразия гетероциклических соединений *посредством* реакций [4+2] циклоприсоединения, так называемой гетеро-реакции Д-А (HDA). В работе [4] авторы пытаются сосредоточить внимание на области применения и препаративных синтетических применениях реакции Д-А как ключевого шага в общем синтезе природных продуктов.

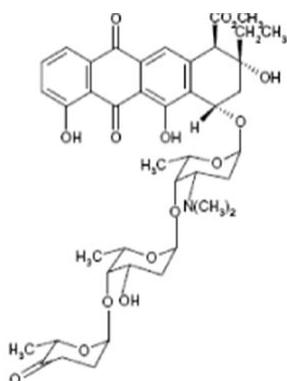
Реакция Д-А 6-алкокси-2-пирона с хинонами был исследована как синтетический подход к антибиотикам аклациномицина и пирромицина и привела к эффективному общий синтез хризофанола, гельминтоспорина и пахибазина [5].



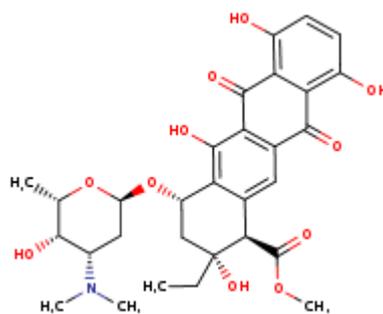
хризофанол



пахибазин

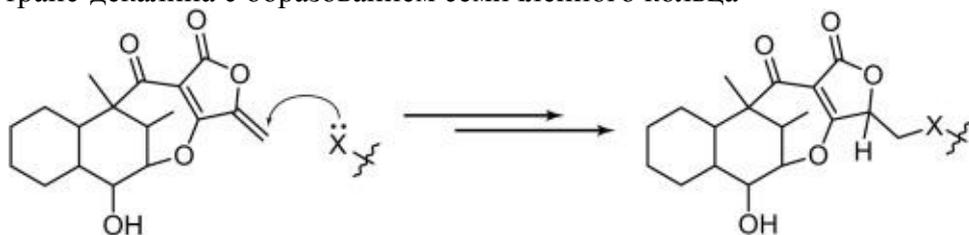


аклациномицин



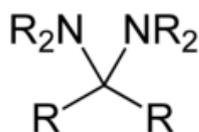
пирромицин

Сообщается об исследовании натурального продукта тетрадекамицина [6]. Модифицированная реакция Шлоссера-Виттига была использована для приготовления предшественника для последующей внутримолекулярной реакции Д-А, которая доставляла транс-декалиновое кольцо природного продукта. Фрагмент молекулы тетроновой кислоты получали циклизацией Дикмана. Была исследована циклизация тетроновой кислоты по двойной связи транс-декалина с образованием семичленного кольца



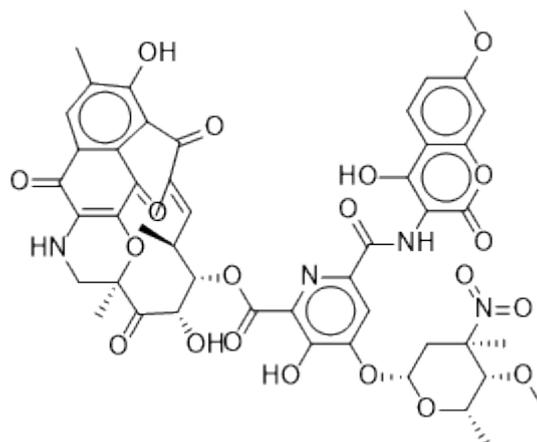
тетрадекамицин

Показано, что самый короткий на сегодняшний день синтез (\pm)-альстошоларизина Е был осуществлен с общим выходом 15,2%, для чего потребовалось всего семь линейных стадий с использованием коммерчески доступных реагентов [7]. Подход включает тандемную винилогическую реакцию Манниха и внутримолекулярную гетеро-реакцию Д-А для доступа к цис-оксагидроизохинолоновому ядру. После связывания этой цис-оксагидроизохинолоновой субъединицы с производным 3-метилиндола посредством реакции Сузуки была обнаружена новая тактика для индукции сложного диастереоселективного восстановления фрагмента циклического винилового эфира. Завершение синтеза было достигнуто с использованием новой процедуры, которую мы разработали для катализируемого иридием восстановительного образования аминов из третичных лактамов, тем самым расширяя применение третичных амидов и лактамов в качестве заместителей ионов иминия.



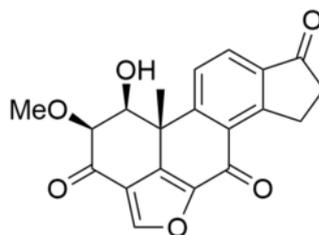
общая формула аминов

Полный синтез еще одного антибиотика рубрадирина посредством реакции Д-А описан в работе [8]



рубрадин

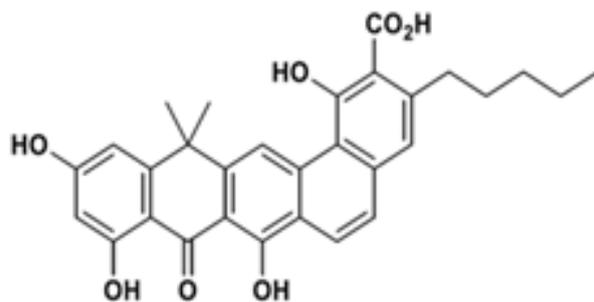
В работе [9] изучены меж- и внутримолекулярных реакций Д-А орто-хинонов и их монокеталей, показано их применение к синтезу стероидных антибиотиков семейства виридинов



виридин

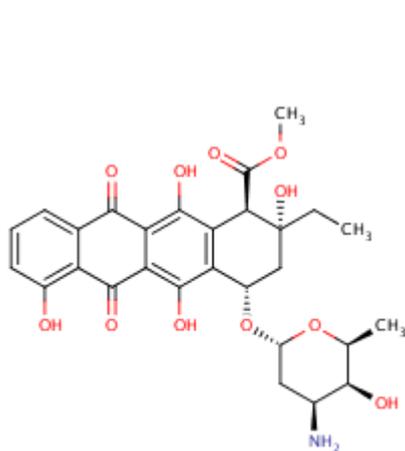
Из-за критической бактериальной резистентности и антибиотического кризиса открытие новых антибиотиков является насущной необходимостью для клиники, чем когда-либо. Антибиотики природного происхождения оказались незаменимым источником разработки новых антибактериальных средств. В работе [10] авторы сообщают об общем синтезе трех семейств биогенетически связанных природных антибиотиков, включая

антрабензоксоциноны (ABX), фасамицины/нафтацемицины и бенастатины. В синтезе использовались дивергентные и конвергентные подходы, которые позволили эффективно построить основные полициклические скелеты за 6–10 этапов в крупном масштабе с последующим коллективным синтезом 14 природных продуктов и их соответствующих аналогов. Среди ключевых стадий синтеза антибиотиков отмечается реакция Д-А. Показано, что впоследствии синтетические природные антибиотики и их аналоги будут использоваться в исследованиях взаимосвязей структура-активность и механизмов, что должно позволить открыть новые и ведущие соединения антибиотиков.

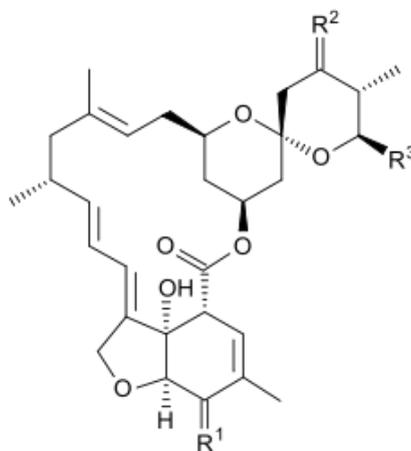


бенастатины

Описан новый синтез циклогексенового ядра антибиотиков антрациклинов и милбемицинов с использованием 3-*para*-нитробензоилокси-3-бутен-2-она в качестве эффективного диенофила в реакциях Д-А с замещенными диенами. Аллильная функционализация и эпимеризация циклоаддуктов привели с умеренными общими выходами к соответствующим родственным циклогексеновым А-кольцам аклациномицина, α - и β -родомицинов и циклогексеновому фрагменту милбемицинов β_1 [11].

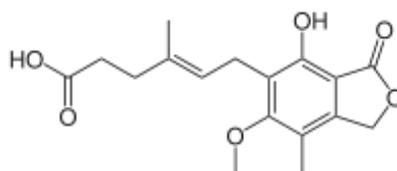


родомицин



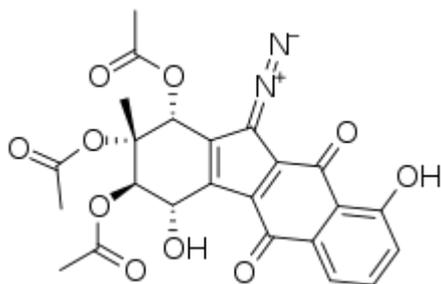
милбемицин

Высокозамещенные фталиды, включая ключевой промежуточный продукт в синтезе микофеноловой кислоты, были получены реакцией Д-А 3-(фенилтио- или 3-(фенилсульфинил)-2-(5H)-фуранонов с силилоксидиенами [12].



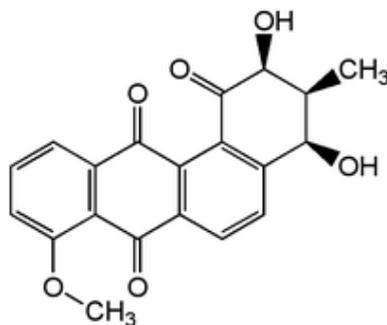
микофеноловая кислота

Бензо[*b*]флуореновый скелет основная четырехкольцевая система в обновленных диазоструктурах кинамициновых антибиотиков, был синтезирован реакцией Д-А между диенофильным 4,7,8-триоксигенированным 1Н-бенз[*f*]инденом-2-оном и диеном типа Данишефского. Инденон был получен дезоксигенированием 2,3-дигидро-1Н-бенз[*f*]инден-1-она 12 недорогим 1-гидрокси-1,2-бензиодоксолом-3(1Н)-он 1-оксидом после модификации известного метода.



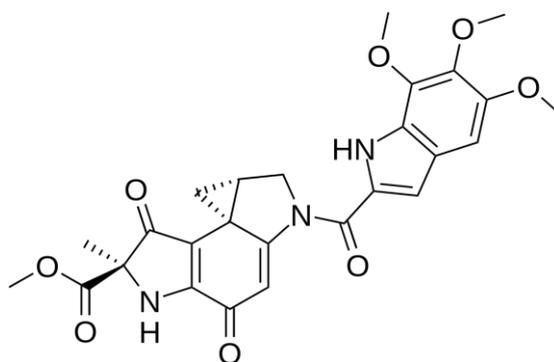
кинамицин

Сообщается о коротком синтезе (+)-рубигинона *B*₂ [14]. Опосредованная BF_3 реакция Д-А юглона и (*R*)-3-метил-1-винилциклогексена с последующей ароматизацией дала антрахинон в качестве желаемого региоизомера, который был превращен в целевой антибиотик после двухэтапной операции.



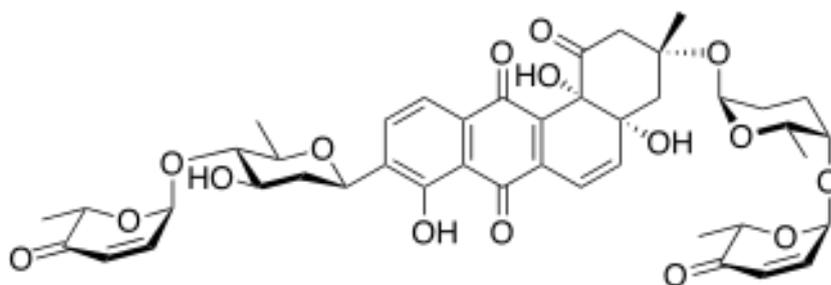
рубигинон *B*₂

В работе [15] описан полный синтез антибиотика СС 1065 (дуокармицина) и его производных на основе реакции Д-А с участием азадиенов.



дуокармицин

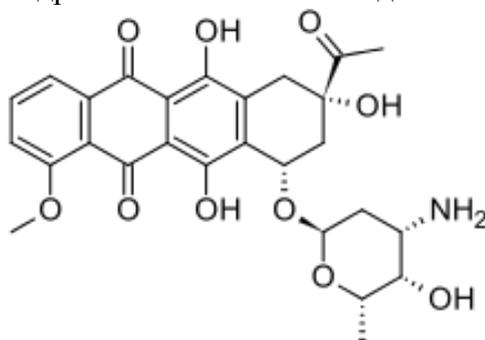
Описана асимметрическая реакция Д-А, приводящая к синтезу ангуциклиновых антибиотиков [16].



ангуциклин

Сообщается о новом методе синтеза защищенных амино-1,4-бензохинонов путем окисления соответствующих производных 2,5-диметоксианилина с использованием $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ или $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ в воде, содержащей 2,5% метанола. Этот способ представляет собой улучшение по сравнению с ранее описанными методами, как с точки зрения выхода и количества стадий, так и с точки зрения допустимого диапазона защитных групп азота. Был получен ряд новых аминобензохинонов, которые впоследствии использовались в качестве диенофилов в реакциях Д-А, чтобы сформировать строительные блоки для синтеза аминонафтохиноновых антибиотиков, таких как салиниспорамидин [17].

Тремя наиболее важными представителями класса противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда являются даунорубин, адриамицин и карминомицин. В работе [18] были разработаны три региоселективных синтеза дауномицинона, линейной тетрациклической агликоновой части даунорубина. Необходимая региоселективность была достигнута за счет использования двух последовательных селективных реакций Д-А с участием 2,5- или 2,6-дихлорбензохинона и 1- и 2-триметилсилилокси-1,3-бутадиена, которая дает смесь аддуктов в соотношении 15:1. Последние превращают в чистый 7-хлор-5,8-диметокси-2(1H)-тетралон восстановлением и метилированием. Это соединение превращали в 7-ацетил-2-хлор-7-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-1,4-нафтохинон (выход 50% от I) посредством триметилсилилциангидрина и окислительного деметилирования.



даунорубин

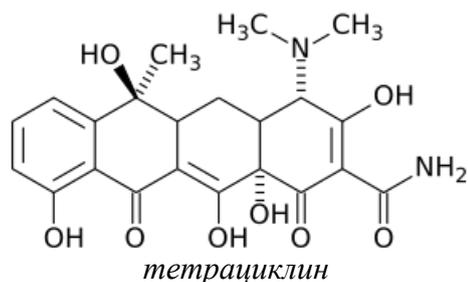
Представлен синтез различных пиримидинов как потенциально биоактивных продуктов с помощью строго контролируемой проточной ретро-реакции Д-А конденсированных производных пиримидинона. Отмечается, что использование этого подхода позволило быстро проверить выбор условий и быстро подтвердить жизнеспособность получения желаемых пиримидинов за короткое время реакции. При использовании обычных периодических или микроволновых процессов выходы, как правило, выше, чем опубликованные ранее [19].

3,4-Диметоксибенз-1-ин и 2-силилоксированные фураны без или с атомом брома у С-3 подвергаются реакциям Д-А с ориентационной селективностью [20]. Гидролиз дает нафталин, не содержащий брома, или содержащий бром, соответственно. Бромирование первого дает региоизомер второго. Любое из двух соединений было переработано с получением ряда неприродных нафтохинонопирано-γ-лактонов. Это происходило

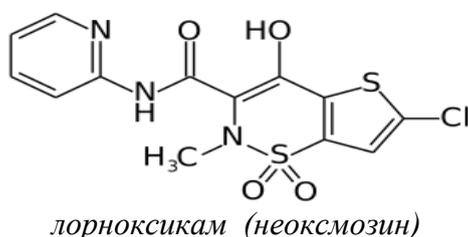
последовательностью сочетания Хека, асимметричного дигидроксилирования, циклизации окса-Пикте-Шпенглера и окисления. Полученные авторами пятнадцать мономерных структур нафтохинонопирано- γ -лактона напоминают природный продукт (–)-аризонин С1 или его эпимер С-5. Соответственно, они также представляют собой гексазамещенные нафталины. Синтезированный авторами шестнадцатый нафтохинонопирано- γ -лактон является своего рода димером.

Новый класс аминопирролидинилфосфонатов был синтезирован с выходом 74–80% путем добавления трехкратного избытка первичных аминов к диэтил-4-хлор-1-бутинилфосфонатам с дальнейшим использованием в реакции Д-А. Реакцию проводили при комнатной температуре и в отсутствие растворителя или катализатора с получением только соединений, которые проявляли прогнозируемую биологическую активность, основанную на программе PASS. Некоторые из синтезированных производных антибиотиков проявляют свойства для лечения инсульта, лечения острых неврологических расстройств, а также могут быть ингибиторами ацетилэстеразы [21].

Сообщается о практическом энантиоселективном пути синтеза ключевого предшественника тетрациклиновых антибиотиков [22]. Маршрут проходит в девять стадий (выход 21%) из коммерческого вещества метил-3-гидрокси-5-изоксазолкарбоксилата. Ключевые этапы пути включают энантиоселективное добавление дивинилцинка к 3-бензилокси-5-изоксазолкарбоксальдегиду и эндо-селективную внутримолекулярную реакцию циклоприсоединения фурана Д-А. Описанный путь позволил получить более 40 г хроматографически чистого аддукта с 93% ее.

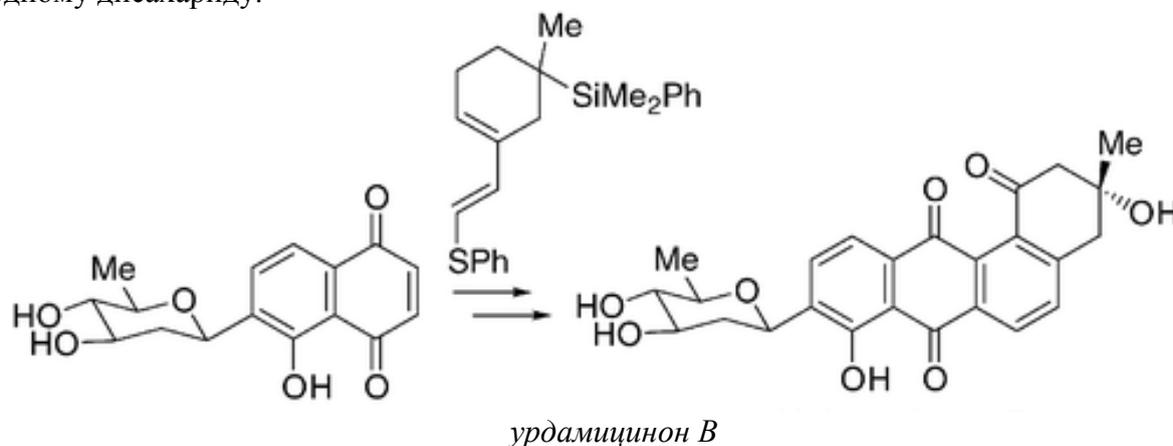


Новый путь синтеза (–)-неокосмозина А был разработан путем разработки внутримолекулярного циклоприсоединения Д-А 2-пирона, содержащего бромпропионатную группу в качестве диенофила. Реакция Д-А сопровождалась циклореверсией диоксида углерода с образованием бензаннулированного макролида с двумя бромидными группами у С₁₄ и С₁₆. Установка пинаколборильных групп и окисления позволили завершить полный синтез (–) - неокосмозина А [23].

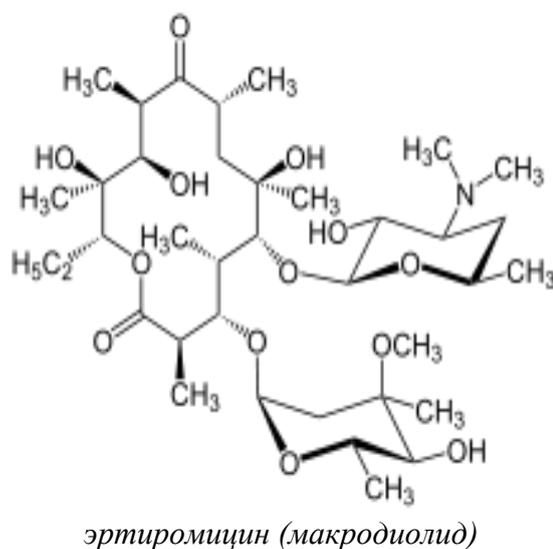


Описаны два пути к дезоксидисахаридному антибиотику ангуциклину 100-1 [24]. Ключевые стадии включают региоселективное окисление/бромирование 1,5-диацетоксиливозы С-сахарида до бромхинона. Реакция Д-А бромхинона с диеном с последующим отщеплением НВг дала предшественник урдамицинона В в виде диастереомерной смеси. Селективная защита в виде эфира TBDMS, ацилирование и снятие защиты с силилового эфира давали спирт, который селективно гликозилировали до α -рамнального гликозида с выходом 72% (при 70% конверсии) с использованием

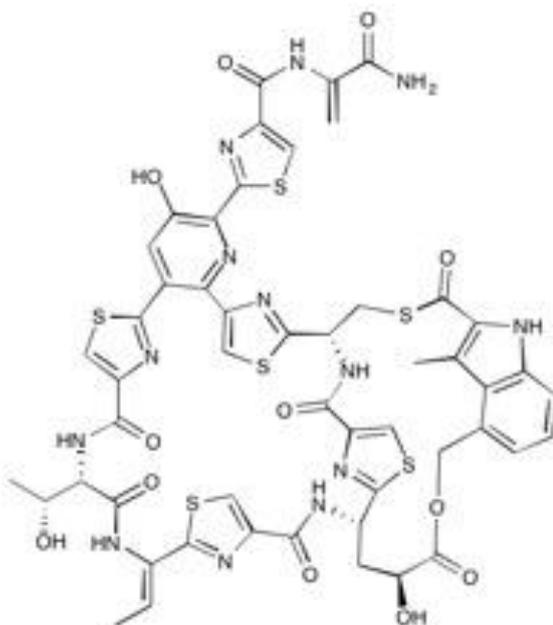
бензоилрамнала в качестве донора гликозидов и трифлата скандия в качестве промотора. Затем силильная группа в С-3 агликона была преобразована в гидроксильную группу. Деацилирование и фотоокисление бензильного положения в С-1 затем превращало два диастереоизомера в природный продукт и С-3 диастереоизомер. На этом этапе разделяли диастереомеры. Альтернативно и более легко диастереомеры разделяли на стадии аналогов урдамицинона В с последующей реакционной последовательностью, аналогичной природному дисахариду.



Описан полный синтез и структурная ревизия антибиотика CJ-16,264. Начиная с цитронеллала, поиск целевой молекулы включал новую бис-трансаннулярную реакцию Д-А, которая стереоселективно отбрасывала декалиновую систему и включала синтез шести изомеров до демистификации ее истинной структуры [25].

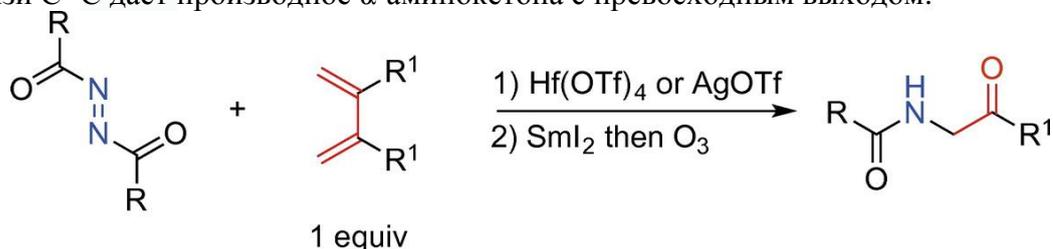


В работе [26] гетеро-реакция Д-А была разработана для синтеза 3-гидроксипиридинов, на основе которых в дальнейшем были синтезированы производные антибиотика носигептида.

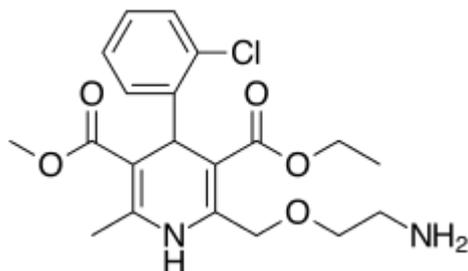


носигептид

Описан путь синтеза производных α -аминокетона посредством гетеро-реакции Д-А [27]. Диацилгидразин окисляли *трет*-бутилгипохлоритом в присутствии пиридина. После выпаривания проводили гетеро-реакцию Д-А с диеном без выделения азодикарбонильного соединения. Количественная гетеро-реакция Д-А возможна с 1 эквивалентом диена при использовании $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ или AgOTf в качестве катализатора. Связь N–N продукта была разорвана восстановлением SmI_2 в присутствии *трет*-BuOH в ТГФ. Кроме того, озонлиз двойной связи C=C дает производное α -аминокетона с превосходным выходом.



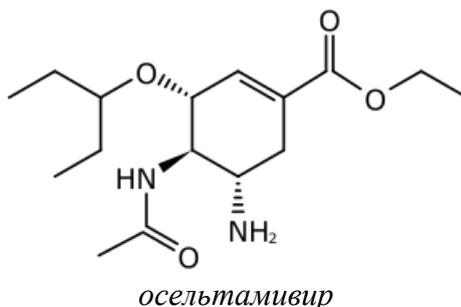
В работе [28] описано применение аза-реакции Д-А для синтеза антибиотика амлодипина



амлодипин

Реакции Д-А особенно полезны для полного синтеза фармакологически активных соединений и натуральных продуктов. Эта стратегия не только создает две новых C–C-связи за один этап, но также формирует циклогексеновую систему с хорошей регио- и стереоселективностью до четырех смежных стереоцентров. Использование гетероатом-замещенных электронно-богатых диенов, таких как диен Данишефского, обычно способствует нормальным реакциям Д-А с высокой потребностью в электронах в высокой степени региоселективным образом. Тамифлю, фосфатная соль осельтамивира, является

популярным противогриппозным препаратом для клинического применения. Реакции Д-А с использованием 1,3-бутадиена, 1-триметилсилилокси-1,3-бутадиена, фурана, N-Вос-пиррола и 1-Cbz-1, 2-дигидропиридина успешно применяются для взаимодействия с соответствующими диенофилами для создания структуры клогексенового ядра осельтамивира. В работе [29] авторы синтезировали новый диеновый предшественник, содержащий как 3-пентокси, так и сложноэфирные группы. Димеризацию этого диена удалось преодолеть путем улавливания его *in situ* с использованием активированных алкенов в качестве диенофилов.



СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Hayden A., Paton R., Becker J., Lim Y. Origins of Regioselectivity of Diels–Alder Reactions for the Synthesis of Bisanthraquinone Antibiotic BE-43472B // *J. Org. Chem.* 2010. Vol. 75. N 3. pp. 922–931.
- Tielze L., Guntner C., Gericke K., Schuberth I. A Diels–Alder Reaction for the Total Synthesis of the Novel Antibiotic Antitumor Agent Mensacarcin // *European Journal of Organic Chemistry.* 2005. N 12. pp. 2459–2467.
- Moody C., Hughes R., Thompson S., Alcaraz L. Biosynthesis inspired Diels–Alder route to pyridines: synthesis of the 2,3-dithiazolopyridine core of the thiopeptide antibiotics // *Chem. Communications.* 2002. N 16. pp. 1760–1761.
- Heravi M., Ahmadi T., Ghavidel M., Heydari B. Recent applications of the hetero Diels–Alder reaction in the total synthesis of natural products // *RSC Adv.* 2015. Vol. 123. N 5. pp. 101999–102075.
- Jung M., Lowe J. Synthetic Approaches to Aclacinomycin and Pyrromycin Antitumour Antibiotics via Diels–Alder Reactions of 6-Alkoxy -2-pyrone: Total Synthesis of Chrysophanol, Helminthosporin and Pachybasin // *J.C.S. Chem. Commun.* 1978. N 3. pp. 95–96.
- Lee V., Jing H., Baldwin J. Studies towards the Synthesis of the Antibiotic Tetrodecamycin // *Synlett.* 2018. N 3. pp. 141–149.
- Wood M., Klosowski D., Martin S. Tandem vinylogous Mannich and hetero Diels–Alder reactions: Concise total synthesis of (±)-Alstoscholarisine E // *Tetrahedron.* 2021. N 4. pp. 342–349.
- Kozikowski A., Sugiyama K., Huie E. Studies directed toward the total synthesis of the rubradirin antibiotics. 4. A new Diels–Alder–Claisen effective diene // *tetrahedron Letters.* 1981. Vol. 22. N 35. pp. 3381–3384.
- Carlini R. A study of the inter- and intramolecular Diels–Alder reactions of ortho-quinones and their monoketals, applications to the synthesis of the viridin family of steroidal antibiotics // *Ph D Thesis. University of Waterloo. Belgium.* 1996. 134 p.
- Jiang D., Kunyun X., Yang B., Chen Y. Total Synthesis of Three Families of Natural Antibiotics: Anthrabenzoxocinones, Fasamycins/Naphthacemycins, and Benastatins // *Chinese Chemical Society.* 2020. Vol. 2 N 6. pp. 800–812.
- Aguilar R., Reyes A., Orduna A., Zepeda G. A New Approach for the Synthesis of the Cyclohexene Core of Anthracyclines and Milbemycins // *Rev. Soc. Quim. Mex.* 2000. Vol. 44. N 2. pp. 7693–7699.

12. Watanabe M., Tsukazagi M., Hamada Y., Masatomo I. An Efficient Synthesis of Phthalides by Diels–Alder Reaction of Sulfur-Substituted Furanones with Silyloxydienes : A Formal Synthesis of Mycophenolic Acid // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1989. Vol. 37. N 11. pp. 2948–2951.
13. Kitani Y., Morita A., Kumamoto T., Ishikawa T. Synthetic studies on kinamycin antibiotics: Synthesis of a trioxygenated benz[f]indenone and its Diels-Alder reaction to a kinamycin skeleton // *Helvetica Chimica Acta*. 2002. Vol. 85. N 4. pp. 1186–1195.
14. Motoyoshiya J., Masue Y., Iwayama G., Yoshioka S. A Facile Synthesis of the Angucyclinone Antibiotic (+)-Rubiginone B₂ Involving the BF₃-Mediated Diels-Alder Reaction of Juglone // *Synthesis*. 2014. Vol. 13. pp. 2099–2102.
15. Cacciari B., Romagnoli R., Baraldi P., Da Ros T. CC-1065 and the duocarmycins: recent developments // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2000. Vol. 10. N 12. Pp. 1853–1871.
16. Landells J., Larsen D., Simpson J. Remote Stereochemical Control in Asymmetric Diels-Alder Reactions: Synthesis of the Angucycline Antibiotics, (–)-Tetrangomycin and MM 47755 // *Tetrahedron Lett*. 2003. Vol. 44. N 28. pp. 5193–5196.
17. Nawrat C., Lewis W., Moody C. Synthesis of Amino-1,4-benzoquinones and Their Use in Diels-Alder Approaches to the Aminonaphthoquinone Antibiotics // *Journal of Organic Chemistry*. 2011. N 10. pp. 311–316.
18. Finke P.E. A Regioselective Synthesis of (+, –) Daunomycinone Via Directed Diels-Alder Reactions // PhD thesis. University of Michigan. USA. 1980. 136 p.
19. Nekka I., Palko M., Mandity I., Fulop F. Continuous-flow retro-Diels–Alder reaction: an efficient method for the preparation of pyrimidinone derivatives // *Beilstein J. Org. Chem*. 2018. Vol. 14. pp. 318–324.
20. Neumeyer M., Kopp J., Bruckner R. Controlling the Substitution Pattern of Hexasubstituted Naphthalenes by Aryne/Siloxyfuran Diels–Alder Additions: Regio- and Stereocontrolled Synthesis of Arizonin C1 Analogs // *European Journal of Organic Chemistry*. 2017. N 20. pp. 2883–2915.
21. Al Quntar A., Dweik H., Jabareen A., Glorizova T. An Aminopyrrolidinyl Phosphonates A New Class of Antibiotics: Facile Synthesis and Predicted Biological Activity // *International Journal of Organic Chemistry*. 2020. Vol. 10. pp. 170-181.
22. Brubaker J.D., Myers A. A practical, enantioselective synthetic route to a key precursor to the tetracycline antibiotics // *Org. Letters*. 2007. Vol. 9. N 18. pp. 3523-3525.
23. Lee J-H., Cheon G-C. Total Synthesis of (–)-Neocosmosin A via Intramolecular Diels-Alder Reaction of 2-Pyrone // *Org. Letters*. 2016. Vol. 18. N 19. pp. 5126-5129.
24. Krohn K., Aqoxs A., Bauerlein C. Total Synthesis of Angucyclines. XVII. First Synthesis of Antibiotic 100-1, a Deoxydisaccharide Angucycline Antibiotic of the Urdamycinone B-Type // *Journal of Carbohydrate Chemistry*. 2003. Vol. 22. N 7–8. pp. 579–592.
25. Nivolaou K.C., Akshay S., Korman H., Khan T. Total Synthesis and Structural Revision of Antibiotic CJ–16,264 // *Angewandte Chemie International Edition*. 2015. Vol. 127. N 32. pp. 9335–9340.
26. Yong L-J. Development of a hetero-Diels-Alder reaction to synthesize 3-hydroxypyridines and its application toward the total synthesis of nosiheptide // PhD Thesis. Max Plank Institute of Molecular Physiology. Dortmund. Germany. 2002. 155 p.
27. Sakurai M., Nobuhiro K., Watanabe N., Ikari Y. Synthesis of α -Aminocarbonyl Compounds via Hetero Diels–Alder Reaction// *Chemistry Letters*. 2018. Vol. 47. N 2. Pp 144–147.
28. Kim C-S., Choi K-M., Cheong C-S. Synthesis of Amlodipine Using Aza Diels-Alder Reaction // *Bulletin of the Korea Chemical Society*. 2002. Vol. 23. N 1. pp. 143–144.
29. Chen S-H. Synthesis of oseltamivir using Diels-Alder reaction of 1, 3-butadiene bearing 2-carboxy and 4-alkoxy substituents // 6-th World Congress On Medicinal Chemistry and Drug Design. Milan. Italy. 2017. pp. 7–9.

REFERENCES

1. Hayden A., Paton R., Becker J., Lim Y. Origins of Regioselectivity of Diels–Alder Reactions for the Synthesis of Bisanthraquinone Antibiotic BE-43472B // *J. Org. Chem.* 2010. Vol. 75. N 3. pp. 922–931.
2. Tielze L., Guntner C., Gericke K., Schuberth I. A Diels–Alder Reaction for the Total Synthesis of the Novel Antibiotic Antitumor Agent Mensacarcin // *European Journal of Organic Chemistry.* 2005. N 12. pp. 2459–2467.
3. Moody C., Hughes R., Thompson S., Alcaraz L. Biosynthesis inspired Diels–Alder route to pyridines: synthesis of the 2,3-dithiazolylpyridine core of the thiopeptide antibiotics // *Chem. Communications.* 2002. N 16. pp. 1760–1761.
4. Heravi M., Ahmadi T., Ghavidel M., Heydari B. Recent applications of the hetero Diels–Alder reaction in the total synthesis of natural products // *RSC Adv.* 2015. Vol. 123. N 5. Pp. 101999-102075
5. Jung M., Lowe J. Synthetic Approaches to Aclacinomycin and Pyrromycin Antitumour Antibiotics via Diels–Alder Reactions of 6-Alkoxy -2-pyrones : Total Synthesis of Chrysophanol, Helminthosporin and Pachybasin // *J.C.S. Chem. Commun.* 1978. N 3. pp. 95–96.
6. Lee V., Jing H., Baldwin J. Studies towards the Synthesis of the Antibiotic Tetrodecamycin // *Synlett.* 2018. N 3. pp. 141–149.
7. Wood M., Klosowski D., Martin S. Tandem vinylogous Mannich and hetero Diels–Alder reactions: Concise total synthesis of (±)-Alstoscholarisine E // *Tetrahedron.* 2021. N 4. pp. 342–349
8. Kozikowski A., Sugiyama K., Huie E. Studies directed toward the total synthesis of the rubradirin antibiotics. 4. A new Diels–Alder–Claisen effective diene // *tetrahedron Letters.* 1981. Vol. 22. N 35. pp. 3381–3384.
9. Carlini R. A study of the inter- and intramolecular Diels–Alder reactions of ortho-quinones and their monoketals, applications to the synthesis of the viridin family of steroidal antibiotics // *Ph D Thesis.* University of Waterloo. Belgium. 1996. 134 p.
10. Jiang D., Kunyun X., Yang B., Chen Y. Total Synthesis of Three Families of Natural Antibiotics: Anthrabenzoxocinones, Fasamycins/Naphthacemycins, and Benastatins // *Chinese Chemical Society.* 2020. Vol. 2 N 6. pp. 800–812.
11. Aguilar R., Reyes A., Orduna A., Zepeda G. A New Approach for the Synthesis of the Cyclohexene Core of Anthracyclines and Milbemycins // *Rev. Soc. Quim. Mex.* 2000. Vol. 44. N 2. pp. 7693-7699.
12. Watanabe M., Tsukazagi M., Hamada Y., Masatomo I. An Efficient Synthesis of Phthalides by Diels–Alder Reaction of Sulfur-Substituted Furanones with Silyloxydienes: A Formal Synthesis of Mycophenolic Acid // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1989. Vol. 37. N 11. pp. 2948–2951.
13. Kitani Y., Morita A., Kumamoto T., Ishikawa T. Synthetic studies on kinamycin antibiotics: Synthesis of a trioxxygenated benz[f]indenone and its Diels–Alder reaction to a kinamycin skeleton // *Helvetica Chimica Acta.* 2002. Vol. 85. N 4. pp. 1186–1195.
14. Motoyoshiya J., Masue Y., Iwayama G., Yoshioka S. A Facile Synthesis of the Angucyclinone Antibiotic (+) Rubiginone B₂ Involving the BF₃-Mediated Diels–Alder Reaction of Juglone // *Synthesis.* 2014. Vol. 13. pp. 2099–2102.
15. Cacciari B., Romagnoli R., Baraldi P., Da Ros T. CC-1065 and the duocarmycins: recent developments // *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 2000. Vol. 10. N 12. Pp. 1853–1871.
16. Landells J., Larsen D., Simpson J. Remote Stereochemical Control in Asymmetric Diels–Alder Reactions: Synthesis of the Angucyclinone Antibiotics, (–)-Tetrangomycin and MM 47755 // *Tetrahedron Lett.* 2003. Vol. 44. N 28. pp. 5193–5196.
17. Nawrat C., Lewis W., Moody C. Synthesis of Amino-1,4-benzoquinones and Their Use in Diels–Alder Approaches to the Aminonaphthoquinone Antibiotics // *Journal of Organic Chemistry.* 2011. N 10. pp. 311–316.
18. Finke P.E. A Regioselective Synthesis of (+, –)-Daunomycinone Via Directed Diels–Alder Reactions // *PhD thesis.* University of Michigan. USA. 1980. 136 p.

19. Nekka I., Palko M., Mandity I., Fulop F. Continuous-flow retro-Diels–Alder reaction: an efficient method for the preparation of pyrimidinone derivatives // *Beilstein J. Org. Chem.* 2018. Vol. 14. pp. 318–324.
20. Neumeyer M., Kopp J., Bruckner R. Controlling the Substitution Pattern of Hexasubstituted Naphthalenes by Aryne/Siloxyfuran Diels–Alder Additions: Regio- and Stereocontrolled Synthesis of Arizonin C1 Analogs // *European Journal of Organic Chemistry.* 2017. N 20. pp. 2883–2915.
21. Al Quntar A., Dweik H., Jabareen A., Glorizova T. An Aminopyrrolidinyl Phosphonates A New Class of Antibiotics: Facile Synthesis and Predicted Biological Activity // *International Journal of Organic Chemistry.* 2020. Vol. 10. pp. 170–181.
22. Brubaker J.D., Myers A. A practical, enantioselective synthetic route to a key precursor to the tetracycline antibiotics // *Org. Letters.* 2007. Vol. 9. N 18. pp. 3523–3525.
23. Lee J-H., Cheon G-C. Total Synthesis of (–)-Neocosmosin A via Intramolecular Diels–Alder Reaction of 2-Pyrone // *Org. Letters.* 2016. Vol. 18. N 19. pp. 5126–5129.
24. Krohn K., Aqoxs A., Bauerlein C. Total Synthesis of Angucyclines. XVII. First Synthesis of Antibiotic 100-1, a Deoxydisaccharide Angucycline Antibiotic of the Urdamycinone B-Type // *Journal of Carbohydrate Chemistry.* 2003. Vol. 22. N 7–8. pp. 579-592.
25. Nivolaou K.C., Akshay S., Korman H., Khan T. Total Synthesis and Structural Revision of Antibiotic CJ-16,264 // *Angewandte Chemie International Edition.* 2015. Vol. 127. N 32. pp. 9335–9340.
26. Yong L-J. Development of a hetero-Diels–Alder reaction to synthesize 3-hydroxypyridines and its application toward the total synthesis of nosiheptide // PhD Thesis. Max Plank Institute of Molecular Physiology. Dortmund. Germany. 2002. 155 p.
27. Sakurai M., Nobuhiro K., Watanabe N., Ikari Y. Synthesis of α -Aminocarbonyl Compounds via Hetero Diels–Alder Reaction // *Chemistry Letters.* 2018. Vol. 47. N 2. pp 144–147.
28. Kim C-S., Choi K-M., Cheong C-S. Synthesis of Amlodipine Using Aza Diels–Alder Reaction // *Bulletin of the Korea Chemical Society.* 2002. Vol. 23. N 1. Pp. 143–144.
29. Chen S-H. Synthesis of oseltamivir using Diels–Alder reaction of 1, 3-butadiene bearing 2-carboxy and 4-alkoxy substituents // 6-th World Congress On Medicinal Chemistry and Drug Design. Milan. Italy. 2017. pp. 7–9.

Информация об авторе

И.Г. Аюбов – доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины» ИНХП МНО Азербайджана;

Г.Э. Гаджиева – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории «Исследование антимикробных свойств и биоповреждений» ИНХП МНО Азербайджана.

Information about the author

I.H. Ayyubov – Doctor of Chemical Sciences, Chief Researcher laboratories "Cycloolefins" IPCP MES of Azerbaijan;

G.E. Hajiyeva – Candidate of Chemical Sciences, leading researcher of laboratory "Study of antimicrobial properties and biodamages" of the Institute of Chemical Industry of the Ministry of Education and Science of Azerbaijan.

УДК 547.541.3

Эльбей Расим оглу Бабаев¹, Гюнай Вугар гызы Алишанбейли²

^{1,2}Институт химии присадок Министерства науки и образования Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан

*Автор, ответственный за переписку: Эльбей Расим оглу Бабаев,
elbeibabaev@yahoo.de*

СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КОРРОЗИИ

Аннотация. В представленной работе показаны результаты исследований в области синтеза серосодержащих гетероциклических соединений и их применения в качестве ингибиторов коррозии. Показаны основные представители этого класса соединений, а также представлены некоторые результаты собственных исследований авторов

Ключевые слова: ингибиторы коррозии, серосодержащие гетероциклы, тиазолидин, тиофен, меркаптосодержащие гетероциклы

Elbey R. Babayev¹, Gunay V. Alishanbeyli²

^{1,2}Institute of Chemistry of Additives of Ministry of Science and Education of Azerbaijan, Baku

Correspondent author: Elbey R. Babayev, elbeibabaev@yahoo.de

SULFUR-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS CORROSION INHIBITORS

Abstract. The presented work shows the results of research in the field of synthesis of sulfur-containing heterocyclic compounds and their application as corrosion inhibitors. The main representatives of this class of compounds are shown, as well as some results of the authors' own research.

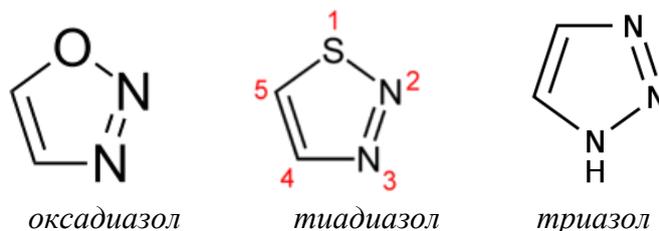
Keywords: corrosion inhibitors, sulfur-containing heterocycles, thiazolidine, thiophene, mercapto-containing heterocycles

В современном мире коррозия металлов, в том числе углеродистой стали, является серьезной проблемой во многих отраслях промышленности, особенно при таких процессах, как травление и кислотная промывка стали. Поэтому разработка ингибирующих композиций имеет большое теоретическое и практическое значение. Одним из способов защиты металлов от коррозии является применение органических ингибиторов, представляющих собой гетероциклические соединения, содержащие фосфор, серу, азот и имеющие π -связи [1].

Ингибирование коррозии низкоуглеродистой стали в 0,5 М соляной кислоте шестью синтезированными гетероциклическими соединениями изучали с помощью измерения потери массы [2]. Эффективность ингибирования превышала 95%. Отличные характеристики ингибитора объясняются образованием защитной адсорбционной пленки на поверхности стали. Структуры соединений были подтверждены инфракрасным анализом с преобразованием Фурье и ядерно-магнитным резонансом. Адсорбция ингибитора на поверхности стали протекает по изотерме адсорбции Ленгмюра. Квантово-химические расчеты также были приняты для выяснения механизма ингибирования.

В работе [3] исследованы взаимосвязи между электронными параметрами ароматических ингибиторов коррозии и эффективностью ингибирования. Более ранние результаты авторов, полученные для ингибиторов коррозии мягкой стали, показали, что существует корреляция между эффективностью ингибирования и шириной запрещенной

зоны (ΔE) между энергией самой высокой занятой молекулярной орбитали (E_{HOMO}) и самой низкой незанятой молекулярной орбитали (E_{LUMO}). Установлено, что эффективность (относительно концентрации ингибитора 0,001 М) оптимальна при $\Delta E \cong 1,3$ бета. Эти исследования были расширены за счет включения новых классов молекул, а именно производных оксадиазола, тиадиазола и триазола. Новые результаты изменили выводы, сделанные в предыдущих исследованиях: эффективность зависит, помимо ΔE , от конформации молекул, т.е. плоские (ненасыщенные) молекулы более эффективны, чем частично насыщенные (и, следовательно, скрученные) производные.



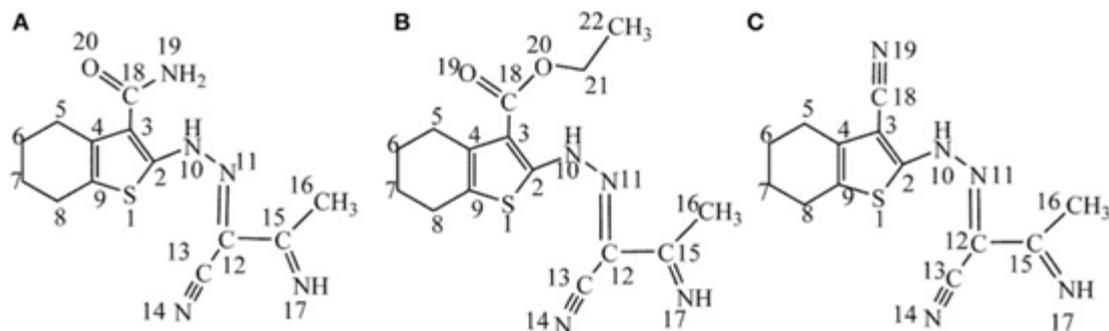
В патенте [4] предложен способ получения серосодержащих композиций, включающий взаимодействие гексагидротриазинов или их предшественников с серой или серосодержащими соединениями. Продукты реакции используются в качестве ингибиторов коррозии. Кроме того, кетоны или продукты реакции кетонов и аммиака реагируют с серой или серосодержащими соединениями с получением ингибиторов коррозии.

Ингибиторную эффективность производных пиридина (4-метилпиридина и его четвертичных аммониевых солей) и серосодержащих соединений (тиомочевины и меркаптоэтанола) с различными молярными соотношениями на углеродистой стали в насыщенном CO_2 3,5 мас.% растворе NaCl исследовали методом потери массы, потенциодинамической поляризации, спектроскопией электрохимического импеданса и сканирующей электронной микроскопии [5]. Синергетический механизм ингибирования коррозии смешанными ингибиторами был выяснен теоретическим расчетом и моделированием. Молекулы производных пиридина с большим объемом преимущественно адсорбируются на поверхности металла, а молекулы серосодержащих соединений с меньшим объемом заполняют вакансии.

Использование органических соединений, содержащих в своей молекулярной структуре гетероатомы азота (N), кислорода (O), серы (S) и фосфора (P), является одним из наиболее эффективных, экономичных и практичных методов ингибирования коррозии [6]. Эффективность гетероатомов в отношении ингибирования коррозии металлов падает в последовательности: $P > S > N > O$. Взаимодействия металл-ингибитор включают разделение заряда между гетероатомами и свободными d-орбиталями поверхностных металлических атомов; следовательно, гетероатом с более низким значением электроотрицательности способен образовывать более прочную связь (распределение заряда) с металлической поверхностью по сравнению с более электроотрицательным гетероатомом. Изучение литературы показывает, что почти все ингибиторы коррозии имеют в своей молекулярной структуре один или несколько гетероатомов, особенно в форме полярных функциональных групп, которые усиливают их склонность к адсорбции на металлической поверхности. В настоящей работе представлен обзор некоторых работ по ингибированию коррозии металлов, содержащих эти гетероатомы P, S, O и N.

Отмечается [7], что железо является одним из наиболее широко используемых металлов в промышленном производстве. В этой работе ингибирующие свойства трех производных тиофена в отношении коррозии железа были исследованы в свете нескольких теоретических подходов. В разделе, включающем расчеты DFT, исследованы несколько глобальных дескрипторов реактивности, таких как E_{HOMO} , E_{LUMO} , энергия ионизации (I), сродство к электрону (A), энергетическая щель HOMO-LUMO (ΔE), химическая твердость

(η), мягкость (σ), а также дескрипторы локальной реакционной способности, такие как индексы Фукуи, локальная мягкость и локальная электрофильность. Адсорбционное поведение рассматриваемых производных тиофена на поверхности Fe(110) было исследовано с использованием подхода моделирования молекулярной динамики. Для определения наиболее активного ингибитора коррозии среди исследованных производных тиофена использовали анализ главных компонент (РСА) и агломеративный иерархический кластерный анализ (АНСА). Соответственно, все данные, полученные с помощью различных теоретических расчетных методик, согласуются с экспериментом.



Сталь является важным материалом в промышленности. Добавление гетероциклических органических соединений оказалось очень эффективным для защиты стали [8]. Существует эмпирическое правило, согласно которому общая тенденция эффективности ингибирования молекул, содержащих гетероатомы, такова, что $O < N < S$. Однако понимание механизма ингибирования на атомном уровне все еще отсутствует. Таким образом, в настоящей работе расчетами по теории функционала плотности исследована адсорбция трех типичных гетероциклических молекул: пиррола, фурана и тиофена на поверхности Fe(110). Подход иллюстрируется проведением геометрической оптимизации ингибиторов на стабильной и наиболее подверженной воздействию плоскости α -Fe. Были подробно описаны некоторые существенные особенности, такие как разница плотности заряда, изменение работы выхода, плотность состояний.

Синтезированы пять новых серосодержащих гетероциклических производных соединений сульфанилпиридазинового типа, охарактеризованных методами ИК-Фурье и ЯМР ^1H и оцененных как ингибиторы коррозии углеродистой стали в 1,0 М HCl при различных концентрациях и температурах [9]. В этом исследовании использовались пять различных аналитических методов, а именно гравиметрический, газометрический, атомно-абсорбционная спектроскопия, ААС, термометрический и ацидиметрический методы. Эффективность ингибирования коррозии увеличивается с увеличением концентрации ингибитора, но снижается с температурой. Ингибирование коррозии происходит за счет адсорбции на поверхности металла и образования барьерной пленки, отделяющей металл от агрессивной среды. Ингибирование обусловлено физико-химической адсорбцией гетероциклического соединения на поверхности стали, причем адсорбция подчиняется изотерме Ленгмюра. Были рассчитаны и обсуждены термодинамические параметры как для активации, так и для адсорбции. Снижение числа реакций (RR%) и Δt_m возрастало с увеличением концентрации ингибитора. При добавлении ингибиторов pH увеличивался, а концентрация ионов водорода в среде уменьшалась, так как молекула ингибитора действует как лиганд для протонов в кислых средах. Концентрации ионов двухвалентного железа Fe^{+2} , определенных методом ААС, уменьшались в растворе с увеличением концентрации ингибитора. Данные, полученные разными аналитическими методами, хорошо согласуются в пределах ($\pm 2\%$).

Высокая эффективность ингибирования коррозии молекулы 2-меркаптобензимидазола (МБИ) для меди в различных водных растворах хорошо

известна. Авторы работы [10] предлагают первое принципиальное исследование ТФП химии поверхности адсорбции МБИ на предварительно окисленной меди (111). Как для тионовых (МВИН), так и для тиолатных (МВИ) частиц образование полного монослоя (ML) предпочтительнее, чем адсорбция с низким покрытием. При покрытии ML молекулы принимают перпендикулярную ориентацию по отношению к поверхности. Взаимодействие МВИ с поверхностью сильнее, чем МВИН. МВИН и МВИ связываются с поверхностью, образуя связь S–Cu; для МВИН фрагмент NH образует N–связь с поверхностным атомом кислорода; для МБИ образуется связь N–Cu. Для МБИ при малом покрытии также образуется связь Cu–S. Анализ заряда показывает перенос заряда между поверхностью и молекулой. Сравнивая энергии адсорбции МВИН/МВИ с энергиями воды/ОН, авторы установили, что МВИ может замещать H₂O и ОН на предварительно окисленной поверхности Cu. Результаты сравнивают с результатами, полученными с 2-меркаптобензотиазолом, аналогичным производным азола, обладающим свойствами ингибирования коррозии.

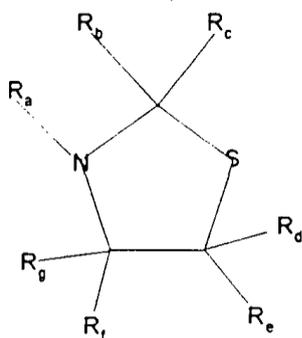
В работе [11] сообщается, что коррозия повреждает все материалы, что требует замены и дополнительных затрат. Таким образом, спрос на новые материалы ингибиторов коррозии увеличился. Соотношения ингибирования коррозии материалов различны, но органические соединения обладают высокой эффективностью в водном ингибировании коррозии различных сплавов и металлов. Эта эффективность может увеличиваться в присутствии гетероатомов O, N и S. Молекула обеспечивает сильное ингибирование при наличии атомов S и N в одном и том же соединении. В этой статье исследуется молекула 1,3,4-тиадиазола и электронная структура нескольких органических соединений, таких как R₁ и R₂, которые состоят из различных групп заместителей. Они были объединены в кольцо 1,3,4-тиадиазола, чтобы получить девять различных производных. Квантовые вычисления (теория функционала плотности, DFT) в базисном наборе 6-311G++ (d, p) и гибридном уровне трех параметров Беке (B3LYP) были выполнены с использованием программы Gaussian. Целью данного исследования является определение химического поведения нескольких гетероциклических органических соединений и понимание процесса ингибирования коррозии.

Сообщается [12], что мягкая сталь широко используется при изготовлении реакционных сосудов, резервуаров для хранения, нефтеперерабатывающих заводов и т. д., но она сильно разрушается в растворах кислот. Несмотря на постоянные успехи в разработке коррозионно-стойких материалов, использование химических ингибиторов часто остается наиболее практичным и экономически эффективным средством предотвращения коррозии. Сообщалось, что органические соединения, содержащие азот, серу, кислород и гетероциклические соединения с полярной функциональной группой и сопряженной двойной связью, ингибируют коррозию мягкой стали. Существует широкий спектр органических ингибиторов, но, к сожалению, большинство из них дороги и опасны для здоровья. Таким образом, поиск недорогих и экологически чистых ингибиторов остается важной задачей. Несколько нетоксичных соединений, принадлежащих к группе фармацевтически активных соединений, были исследованы на предмет их ингибирующих коррозию свойств мягкой стали в кислых средах. Экстракты растений являются богатыми источниками экологически приемлемых ингибиторов коррозии. Растительные экстракты нетоксичны и легкодоступны. Эти экстракты содержат много органических соединений с полярными атомами, такими как O, N, P и S. Они адсорбируются на поверхности металла через эти полярные атомы; образуются защитные пленки. Адсорбция этих ингредиентов подчиняется различным изотермам адсорбции, например, изотерме адсорбции Ленгмюра и изотерме Темкина. В настоящей работе авторы рассмотрели структурные особенности нескольких ингибиторов сырой коррозии и их механизм ингибирования коррозии, анализируя данные измерений потери веса, поляризации Тафеля и исследований EIS.

Авторы работы [13] сообщают, что имеются значительные потери при высоких затратах в течение длительного времени из-за коррозии и повреждений, которые она

вызывает в большинстве промышленных процессов, особенно в нефтяной и газовой промышленности. Исследовали ингибирующую коррозию способность N-метил-2-(1-(5-метилтиофен-2-ил)этилиден)гидразинкарботиоамида (N-МЕН). Он был испытан на мягкой стали в 1 М растворе соляной кислоты. Гравиметрические измерения и сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) были использованы для подтверждения того, что соединение усилителя является ингибитором коррозии. Экспериментальные результаты показали, что максимальная эффективность ингибирования 95,3% была достигнута при оптимальной ингибирующей концентрации 0,005 М и 303 К с использованием методов снижения веса. СЭМ показывает, что молекулы N-МЕН абсорбируются поверхностью мягкой стали. В качестве дополнительной техники Теория функционала плотности (DFT) использовалась для изучения взаимодействия между молекулами N-МЕН и поверхностями мягкой стали. Адсорбция молекул N-МЕН на поверхности мягкой стали протекает по процессам химической и физической абсорбции и подчиняется модели изотермической адсорбции Ленгмюра.

В патентах [14,15] раскрыта новая композиция тиазолидинов общей формулы



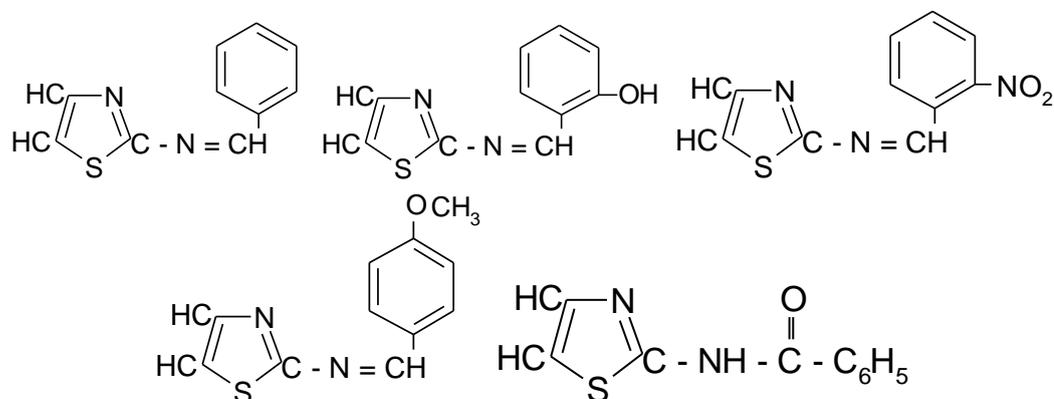
и способ ее получения, который включает взаимодействие дигидротиазола со смесью, содержащей муравьиную кислоту и альдегид. Показано, что эти новые тиазолидины полезны в качестве ингибиторов коррозии.

В качестве исследуемого материала для изучения эффективности защиты мягкой стали в 1 моль/л растворе соляной кислоты в работе [16] был использован 1-фениламино(1,3,4-тиадиазол-5-ил)-3-фенил-3-оксопропан. Ингибитор оценивали с помощью данных измерения потери веса, дополненные морфологическими аналитическими методами и моделированием теории функционала плотности (DFT). Продукт продемонстрировал значительную ингибирующую эффективность 95,4% в присутствии 500 ppm при 303 К. Эффективность защиты увеличивается с увеличением концентрации от 100 до 500 частей на миллион, и никакого значительного эффекта после 500 частей на миллион не наблюдается. Кроме того, гравиметрические данные показывают, что эффективность защиты при 500 ppm увеличивается с периодом погружения и повышением температуры (303-333 К) за счет эффективной адсорбции аддукта на поверхности мягкой стали и значение эффективности защиты составляет 95,8% при 48-часовом воздействии и 95,4%, 95,4%, 95,7% и 95,9% при 303, 313, 323 и 333 К соответственно. Адсорбция анализируемого соединения на поверхности мягкой стали подчинялась модели изотермы адсорбции Ленгмюра и выявляла режим хемосорбционной адсорбции. Согласно расчетам ДФТ, защита с помощью исходного продукта в основном осуществляется гетероатомами в молекулах ингибитора, которые представляют собой центры адсорбции, а ароматические кольца усиливают электростатическое взаимодействие между его молекулами и поверхностью мягкой стали. Поверхностные морфологические исследования, измерения потери веса, и вычислительные исследования DFT хорошо согласуются, и показано, что выбранный ингибитор коррозии адсорбируется на поверхности мягкой стали для формирования защитного слоя против раствора соляной кислоты.

Однореакторный синтез 6,12,14-триметила-1,4,8,10-тетрааза-трицикло[9.4.0.0^{3,9}]пентадека-3(9),10-диен-2-она с помощью домино-реакций 4,5-диамино-6-гидрокси-2-меркаптопиримидин с формальдегидом и газообразным H₂S [17]. Он характеризуется жидкостной хроматографией-масс-спектрометрией (ЖХ-МС), ¹H-ЯМР и ¹³C-ЯМР спектроскопией, затем соединение применяется в качестве ингибитора коррозии для углеродистой стали типа С38 в 15% HCl в качестве коррозионной среды при 25°C по весу. Анализ осуществляли методом потерь, газометрическим методом, методами спектроскопии электрохимического импеданса (ЭИС) и рентгеновской дифракции (РСА). Максимальная эффективность ингибирования гетероциклического соединения достигает значения 92,33%.

Работа [18] включает в себя синтез нового гетероциклического соединения с помощью одного из самых мощных методов органического синтеза, включающего образование нескольких связей в однореакторном процессе. Это соединение содержит азот, атомов кислорода и серы и представляет собой 3,5,12-триметила-1,7,14-триаза-трицикл [5.3.3.27,10]тетрадека-6(14),9-диен-8-он, и его структура была определена с использованием нескольких методов, таких как ядерный магнитный резонанс (¹H-ЯМР и ¹³C-ЯМР), инфракрасная спектроскопия FT-IR и масс-спектрометрия МС. Изучено применение соединения в качестве ингибитора коррозии сырой нефти на трубопроводах (типа Н-80) в соленой воде как агрессивной среде и оценивалась по методу потери веса, а также с помощью электрохимических методов, таких как потенциодинамическая поляризация, электрохимическая спектроскопия импеданса EIS и сканирующая электронная микроскопия. Было изучено влияние времени и концентрации на скорость коррозии. Авторы наблюдали, что эффективность ингибирования увеличивалась с увеличением концентрации ингибитора, достигая максимум значения 90,12%, 90,62%, 79,70%, 90,05%.

В наших исследованиях осуществлен синтез новых функционально-замещенных производных гетероциклических соединений ароматического характера, содержащих в своем циклическом каркасе два гетероатома атомы серы и азота.



Показано, что синтезированные нами соединения обладают хорошими бактерицидными свойствами и могут быть использованы в качестве биоцидных добавок к топливам, маслам и смазочно-охлаждающим жидкостям.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Narzullaev A.Kh., Beknazarov Kh.S., Jalilov A.T. In corrosive environments, corrosion inhibitors containing nitrogen, sulfur and phosphorus based on recycles materials impact on metal st. 20 // Булатовские чтения. 2020. Т 5. С. 185–190.
2. Ahmed S.K., Wassan A., Khadom A. Synthesis and investigations of heterocyclic compounds as corrosion inhibitors for mild steel in hydrochloric acid // International Journal of Industrial Chemistry. 2019. Vol. 10. pp. 159–173.

3. Bentiss F., Lagrenee M. Heterocyclic compounds as corrosion inhibitors for mild steel in hydrochloric acid medium-correlation between electronic structure and inhibition efficiency // *Journal of Materials and Environmental Science*. 2011. Vol. 2. pp. 13–17.
4. Pat. 4446056A. US. 1979. Preparation of mixture of nitrogen and sulfur-nitrogen heterocyclics and use in corrosion inhibiting / Thompson N.
5. Tang J., Hu Y., Zhongzhi H., Wang H. Experimental and Theoretical Study on the Synergistic Inhibition Effect of Pyridine Derivatives and Sulfur-Containing Compounds on the Corrosion of Carbon Steel in CO₂-Saturated 3.5 wt.% NaCl Solution // *Molecules*. 2018. Vol. 23. N 12. pp. 3270–3279.
6. Verma Ch., Dakeshwar V., Ebenso E., Quraishi M. Sulfur and phosphorus heteroatom-containing compounds as corrosion inhibitors: An overview // *Heteroatom Chemistry*. 2018. Vol. 29. N 4. pp. 2437–21442.
7. Guo L., Safi S., Kaya S., Shi W. Anticorrosive Effects of Some Thiophene Derivatives Against the Corrosion of Iron: A Computational Study // *Front. Chem*. 2018. Vol. 7. N 6. pp. 155–161.
8. Guo L., Obot I., Zheng X., Shen X. Theoretical insight into an empirical rule about organic corrosion inhibitors containing nitrogen, oxygen, and sulfur atoms // *Applied Surface Science*. 2017. Vol. 406. N 6. pp. 301–306.
9. Abdel Hameed R.S., Aljuhani E.H., Al-Bagawi A.H., Shamroukh A.H. Study of sulfanyl pyridazine derivatives as efficient corrosion inhibitors for carbon steel in 1.0 M HCl using analytical techniques // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. 2020. Vol. 9. N 2. pp. 372-379.
10. Chiter F., Costa D., Maurice V., Marcu Ph. Adsorption of 2-mercaptobenzimidazole Corrosion Inhibitor on Copper: DFT Study on Model Oxidized Interfaces // *Journal of the Electrochemical Society*. 2020. Vol. 167. N 16. pp. 161506–161512.
11. Mamand D.M., Awla A.H., Anwer T.M., Qadr H. Quantum chemical study of heterocyclic organic compounds on the corrosion inhibition // *Chimica Techo Acta*. 2022. Vol. 9. N2. pp. 1–11.
12. Oubaaqa M., Ouakki M., Rbaa M., Benhiba F. Experimental and theoretical investigation of corrosion inhibition effect of two 8-hydroxyquinoline carbonitrile derivatives on mild steel in 1 M HCl solution // *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. 2022. Vol. 169. pp. 110866–110872.
13. Khudhair A.K., Mustafa A.M., Hanon M.M., Al-Amiery A. Experimental and Theoretical Investigation on the Corrosion Inhibitor Potential of N-MEH for Mild Steel in HCl // *Progress in Colors, Colorants and Coatings*. 2022. Vol. 15. N 2. pp. 111–122.
14. Pat. 2001040205A1. WO. 1999 Thiazolidines and use thereof for corrosion inhibition / Alink B., Qurlaw B.
15. Pat. 2389987. CA. 1999 Thiazolidines and use thereof for corrosion inhibition / Alink B., Qurlaw B.
16. Almiery M., Alui J.M., Isahak W. Experimental studies on the corrosion inhibition of mild steel by 1-(phenylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-3-phenyl-3-oxopropan complemented with DFT Modeling // *Koroze a Ochrana Materialu*. 2022. Vol. 66. N 1. pp. 7–15.
17. Meften M. Synthesis, Characterization and Study of a New Heterocyclic Compound as Corrosion Inhibitor in 15% HCl Solution // *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. 2016. Vol. 5. N 7. pp. 13685–13689.
18. Meften M., Rajab N., Finjan M. Synthesis of New Heterocyclic Compound Used as Corrosion Inhibitor for Crude Oil Pipelines // *American Scientific Research Journal of Engineering, Technology and Sciences*. 2017. Vol. 27. N 1. pp. 419–437.

Информация об авторе

Э.Р. Бабаев – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории «Защитные органические соединения» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана;

Г.В. Алишанбейли – докторант лаборатории «Защитные органические соединения» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана.

Information about the author

E.R. Babayev – candidate of chemical sciences, leading researcher laboratories "Protective organic compounds" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan.

G.V. Alishanbeyli – doctoral student of the laboratory "Protective organic compounds" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan.

Камиля Фирудин гызы Гасанова

*Институт нефтехимических процессов Министерства науки и образования
Азербайджана, Баку, Азербайджан, kama.babayeva83@mail.ru*

ПРИМЕНЕНИЕ ОСНОВАНИЙ МАННИХА В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ

Аннотация. В представленной обзорной работе показаны результаты исследований в области синтеза и применения оснований Манниха в качестве препаратов для лечения малярии. Показаны основные источники и возбудители болезни, синдромы и средства для профилактики и лечения малярии, в том числе на основе препаратов, разработанных на базе оснований Манниха

Ключевые слова: основания Манниха, малярия, антималярийные препараты, реакция аминометилирования, артемизинин, хинины

Kamila Firudin Gasanova

*Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan,
Baku, Azerbaijan, kama.babayeva83@mail.ru*

APPLICATION OF MANNICH BASES AS DRUGS FOR THE TREATMENT OF MALARIA

Abstract. This review paper shows the results of studies in the field of synthesis and application of Mannich bases as drugs for the treatment of malaria. The main sources and causative agents of the disease, syndromes and means for the prevention and treatment of malaria, including those based on drugs developed on the basis of Mannich, are shown.

Keywords: Mannich bases, malaria, antimalarial drugs, aminomethylation reaction, artemisinin, quinine

В 2021 году риску заболеть малярией подвергалась почти половина мирового населения и в этом же году, согласно оценкам. Малярией заболело 247 млн. человек во всем мире. В этом же году от малярии, по расчетам, умерло 619.000 человек. Самая высокая доля глобального бремени малярии приходится на Африканский континент. Малярия представляет собой опасное для жизни заболевание, которое передается людям некоторыми видами комаров. Она встречается в основном в тропических странах. Малярия поддается профилактике и лечению. Симптомы малярии варьируются от легких до угрожающих жизни больного. К легким симптомам относятся лихорадка, озноб и головная боль. Тяжелые симптомы включают слабость, спутанность сознания, судороги и затрудненное дыхание. Повышенному риску тяжелого течения инфекции подвергаются младенцы, дети в возрасте до пяти лет, беременные, лица, совершающие поездки, и люди, живущие с ВИЧ или СПИДом. Малярию можно предотвратить, избегая укусов комаров, а также с помощью лекарственных препаратов. Лечение помогает предотвратить усугубление легких случаев заболевания. Малярия в основном передается людям с укусами инфицированных самок комаров рода *Anopheles*. Передача малярии может также происходить при переливании крови или использовании инфицированных инъекционных игл. Вначале симптомы заболевания могут быть легкими и напоминать самые различные лихорадки, затрудняя распознавание малярии. При отсутствии лечения малярия, вызванная *P. falciparum*, может в течение 24 часов развиться в тяжелую форму и привести к летальному исходу.

Существует пять видов паразитов *Plasmodium*, вызывающих малярию у людей, два из которых *P. falciparum* и *P. vivax* наиболее опасны. *P. falciparum* является самым опасным для жизни малярийным паразитом и больше всего распространен на африканском континенте. *P. vivax* доминирующий малярийный паразит в большинстве стран за пределами Африки к югу от Сахары. Другими видами малярийных паразитов, способных заражать людей, являются *P. malariae*, *P. ovale* и *P. knowlesi*.

Учитывая высокую опасность этой болезни и последствия, вызываемые ей, необходима разработка новых антималярийных препаратов на основе доступных природных или синтетических соединений. В этой статье нами рассмотрены результаты исследований в области применения оснований Манниха в качестве препаратов для лечения малярии. Так, в работе [1] сообщается, что несмотря на то, что артемизинин является перспективным средством против малярии, в настоящее время он требует значительных модификаций в связи с повышенной резистентностью к нему малярийных паразитов. Присутствие фенольной боковой цепи основания Манниха в тетраоксановом каркасе позволяет получить новый класс гибридных препаратов с двойной эффективностью против *Plasmodium falciparum*. Принимая это во внимание, были синтезированы и оценены на противомаларийную активность 5 гибридных хемотипов, содержащих основание Манниха в качестве фармакофорной группы с тетраоксановым ядром. Синтезированные соединения MS-I и MS-IV показали значения IC_{50} 0,391 и 0,383 мкг/100 мкл соответственно, в то время как остальные показали значения IC_{50} 0,464, 0,433 и 0,762 мкг/100 мкл соответственно. Затем MS-I и MS-IV подвергали скринингу в отношении мутантного штамма RKL-2, получая значения IC_{50} 0,807 и 1,619 мкг/100 мкл соответственно.

Новая серия из семи оснований Манниха тетраоксан-фенольного конъюгата в качестве возможных противомаларийных соединений была синтезирована и оценена *in vitro* на их противомаларийную активность [2]. Все синтезированные соединения проявляли хорошую противомаларийную активность в отношении CQ-чувствительного штамма (PKL-2) *P. falciparum*. Соединения с 3-индолилным и фенольным заместителями показали значительно более высокую активность, чем остальные синтезированные производные тетраоксана в этой серии, со значениями IC_{50} 8,19 мкг/мл и 5,30 мкг/мл соответственно. Однако активность была меньше, чем у стандартного препарата сравнения CQ (IC_{50} 0,04 мкг/мл). Три выбранных соединения также подвергали скринингу на активность против CQ-резистентного штамма (RKL-9) *P. falciparum*, который также оказался хорошим со значениями IC_{50} 41,77 мкг/мл, 39,87 мкг/мл и 34,59 мкг/мл для соединений, содержащих фенил, фуран-2-ил и 4-пиридил заместителей, соответственно, в компоненте основания Манниха сопряженного тетраоксан-фенольного каркаса. Активность против CQ-чувствительного штамма *P. falciparum* была лучше по сравнению с активностью против резистентного штамма. Результаты ясно показывают, что основания Манниха тетраоксан-фенольного конъюгата с объемными ароматическими/гетероароматическими группами обладают противомаларийным потенциалом как против CQ-чувствительных, так и против резистентных штаммов *P. falciparum*.

Новый класс противомаларийных пиридо[1,2-а]бензимидазолов был синтезирован и оценен на предмет антиплазмодической активности и цитотоксичности после попадания, выявленного при скрининге коммерчески доступных образцов соединений [3]. Наиболее активный из них, TDR86919 (4с), показал улучшенную активность *in vitro* по сравнению с лекарственно-устойчивым штаммом K1 *Plasmodium falciparum* по сравнению с хлорохином (IC_{50} = 0,047 мкМ против 0,17 мкМ); активность сохранялась в отношении ряда чувствительных и устойчивых к лекарственным средствам штаммов с незначительной цитотоксичностью в отношении клеточной линии млекопитающих (L-6) (индекс селективности > 600). 4с и несколько близких аналогов (в виде солей HCl или мезилата) показали значительную эффективность у мышей, инфицированных *P. berghei*, после как внутрибрюшинного (ip), так и перорального (po) введения с > 90% ингибированием

паразитемии, сопровождается увеличением среднего времени выживания (MSD). Пиридо[1,2-а]бензимидазолы оказались относительно медленно действующими *in vivo* по сравнению с хлорохином, и метаболическая стабильность алкиламиноновой боковой цепи была определена как ключевой вопрос, влияющий на активность *in vivo*.

В похожей работе [4] была синтезирована новая серия пиридо[1,2-а]бензимидазолов, несущих боковые цепи оснований Манниха, и их метаболиты, которые были оценены на антиплазмодиевую активность *in vitro*, микросомальную метаболическую стабильность, образование реактивных метаболитов (RM) и противомаларийную эффективность *in vivo* у мышей. Пероральное введение одного из производных в дозе 4×50 мг/кг уменьшало паразитемию на 95% у мышей, инфицированных *Plasmodium berghei*, со средним периодом выживания 16 дней после лечения. Эффективность этих производных *in vivo*, вероятно, является следствием их активных метаболитов, два из которых продемонстрировали мощную антиплазмодиевую активность *in vitro* в отношении чувствительных к хлорохину и полирезистентных к лекарственным средствам штаммов *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*). Быстрый метаболизм наблюдался для всех аналогов с $< 40\%$ исходного соединения остается после 30 мин инкубации в микросомах печени. Исследования захвата RM обнаружили аддукты глутатиона только в производных, несущих 4-аминофенольную группу, с признаками фрагментации, показывающими, что это сопряжение происходит на фенильном кольце боковой цепи основания Манниха. Как и в случае с амодиахином (AQ), замена положения 4-гидроксила и боковой группы основания Манниха или замена 4-гидроксила фтором, по-видимому, блокирует биоактивацию AQ-подобных производных, хотя и за счет антиплазмодиевой активности, которая значительно снижается.

Отмечается [5], что малярия является одной из ведущих причин смерти во всем мире. Несмотря на стратегические реализации, направленные на снижение показателей смертности и заболеваемости в последние десятилетия, это плазмодийное заболевание продолжает оказывать влияние на общественное здравоохранение и экономику развивающихся стран. Кроме того, появление резистентности к существующим противомаларийным препаратам увеличивает необходимость разработки новых противомаларийных препаратов. Каркас из бензимидазола является широко исследуемым привилегированным каркасом в медицинской химии из-за его способности взаимодействовать с многочисленными биологическими системами при различных заболеваниях, включая малярию. На основании предыдущих исследований идентификации метаболитов в микросомах печени была разработана и синтезирована новая серия метаболитов пиридо[1,2-а]бензимидазола (PBI), содержащих боковые цепи оснований Манниха. Оценивали их ингибирующую активность в отношении роста паразитов (*Plasmodium falciparum*) и образования β -гематина, турбидиметрическую растворимость, цитотоксичность и микросомальную метаболическую стабильность в микросомах печени мышей. Чтобы исследовать взаимосвязь между структурой и активностью (SAR), исследование было в целом разделено на две серии (SAR-1 и SAR-2). Боковые цепи оснований Манниха из SAR-1 были разработаны и синтезированы в виде гипотетических N-деалкилированных метаболитов. В SAR-2 гипотетические N-деалкилированные метаболиты сравнивали с их соответствующими исходными соединениями, уделяя особое внимание модификациям ядра PBI. Наиболее сильнодействующие аналоги проявляли субмикромольную активность (50% ингибирующая концентрация (IC_{50}) < 1 мкМ) в отношении чувствительного к лекарственным средствам штамма *NF54 Plasmodium falciparum*. Некоторые соединения показали высокую активность в отношении ранних и поздних гаметоцитов, форм паразита, передающихся на половой стадии. В целом, соединения в этой серии были более активны в отношении гаметоцитов ранней стадии, чем гаметоцитов поздней стадии, что указывает на стадийную специфичность. Все синтезированные аналоги, кроме трех, были мощными ингибиторами образования β -гематина. Большинство соединений не проявляли цитотоксичности в отношении клеток HepG2 и яичников китайского хомячка (CHO). Включение боковых цепей

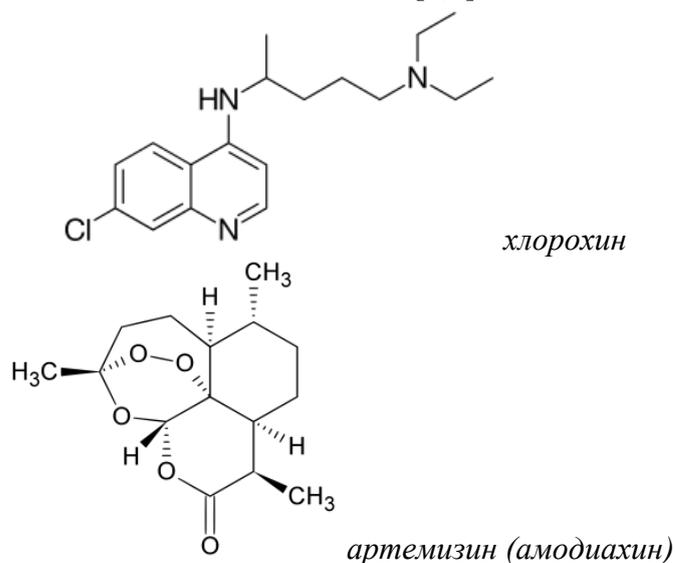
оснований Манниха повлияло на микросомальную метаболическую стабильность соединений *in vitro*. Как и ожидалось, N-дезалкилированные метаболиты показали большую метаболическую стабильность по сравнению с их эквивалентными исходными соединениями.

В другой работе [6] показано, что малярия является потенциально опасным для жизни заболеванием, поражающим около 214 миллионов человек по всему миру. Малярия вызывается простейшим *Plasmodium falciparum*, который передается через комара *Anopheles*. Лечение малярии становится все более сложной задачей из-за растущей устойчивости к противомаларийному препарату хлорохину. Новые соединения, нацеленные на аспекты развития паразитов, изучаются в попытках решить эту широко распространенную проблему. Противомаларийные препараты нацелены на конкретные аспекты роста и развития паразита в организме человека. Одной из наиболее эффективных мишеней является ингибирование образования гематина либо за счет ингибирования цистеиновых протеаз, либо за счет хелатирования железа. Комплексы металл-тиосемикарбазон (TSC) были протестированы на противомаларийную эффективность против чувствительных к лекарственным средствам и устойчивых к лекарственным средствам штаммов *P. фальципарум*. Ряд комплексов TSC с многочисленными переходными металлами, включая рутений, палладий и золото, проявляет антиплазмодиальную активность. Комплексы Au(I)- и Pd(II)-TSC проявили наибольшую активность; также было обнаружено, что фрагменты 4-амино-7-хлорохина улучшают антиплазмодиальную активность ОСК. Несмотря на то, что многообещающие кандидаты в лекарственные средства, содержащие металл-TSC, были протестированы против лабораторных штаммов *P. falciparum*, при попытке сравнить результаты исследований возникают проблемы. Будущая работа должна быть направлена на то, чтобы полностью охарактеризовать синтезированные структуры металло-TSC и оценить антиплазмодиальную активность в отношении нескольких штаммов, чувствительных к лекарствам и устойчивых к лекарствам. Будущие исследования должны точно определить значения IC_{50} для противомаларийных препаратов, хлорохина и феррохина, чтобы установить точные стандартные значения. Это сделает будущие сравнения между исследованиями более осуществимыми и потенциально поможет выявить взаимосвязь между структурой и функцией. Исследования, которые пытаются связать структуру или свойства лекарств с антиплазмодиальным механизмом действия, помогут в разработке противомаларийных препаратов, которые могут бороться с растущей лекарственной устойчивостью.

Цель работы [7] состояла в том, чтобы разработать двадцать оснований куркумина Манниха на основе их структурной аналогии с куркумином, состыковать их с геном АТР6 *Plasmodium falciparum* (PfАТР6) и на основе их энергии связывания с белком, выбрать, синтезировать и оценить их на предмет их противомаларийной активности. Соединения были сконструированы и присоединены к активному сайту PfАТР6 для определения их аффинности связывания с белком. Выбранные соединения были синтезированы с использованием реакции Манниха, и их противомаларийная активность оценивалась *in vitro* в отношении чувствительного к хлорохину штамма 3D7 и мутантного штамма RKL2 *P. falciparum*. Соединения CDM3 (-3,11 ккал/моль, 4,11 мкг/мл против 3D7 и 10,89 мкг/мл против штаммов RKL2) и CDM1 (-4,11 ккал/моль, 4,09 мкг/мл против 3D7 и 8,2 мкг/мл против штаммов RKL2) показали лучшие энергии связывания и противомаларийная активность со значениями IC_{50} , сравнимыми с куркумином (-4,95 ккал/моль, 2,13 мкг/мл, 5,59 мкг/мл), но меньшими, чем у хлорохина (0,7 мкг/мл против 3D7 и 1,4 мкг/мл). мл против штаммов RKL2). Производные куркумина с основаниями Манниха показали значительную противомаларийную активность по сравнению с куркумином и показали надлежащую энергию связывания с белком PfАТР6 посредством гидрофобных связывающих взаимодействий. Было обнаружено, что основная точка связывания находится с остатком Lys1213, который может быть причиной противомаларийной активности соединений, и этот

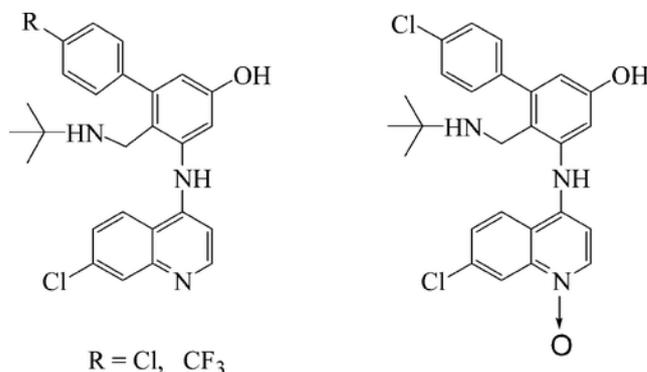
сайт можно использовать для дальнейшего нацеливания противомалерийных препаратов. Исследование предоставило подробное представление о необходимых структурных модификациях, которые необходимо внести в молекулу куркумина, чтобы создать более сильнодействующие лекарства-кандидаты для обоснованного проектирования и разработки противомалерийных препаратов.

Представлен широкий обзор, описывающий текущие знания и текущие исследования, касающиеся 4-аминохинолинов (4AQ) в качестве химиотерапевтических противомалерийных средств. Включены обсуждения механизма действия, взаимосвязей структуры и активности (SAR), химии, метаболизма и токсичности, а также механизмов устойчивости к паразитам. При обсуждении SAR особое внимание уделялось активности по отношению к устойчивым к хлорохину штаммам *Plasmodium falciparum*. Описаны перспективные новые разрабатываемые соединения свинца, а также включен обзор физико-химических свойств хлорохина и аналогов амодиахина [8,9].



Авторы работы [10] отмечают, что малярия продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения во всем мире из-за появления полирезистентных штаммов *Plasmodium falciparum*. В последние дни препараты на основе артемизинина (АРТ) и комбинированная терапия остаются препаратами выбора при резистентной малярии, вызванной *P. falciparum*. Однако в некоторых частях мира начала появляться резистентность к препаратам на основе АРТ. Эндопероксидные соединения (природные/полусинтетические/синтетические), представляющие огромное количество противомалерийных средств, обладают широким структурным разнообразием с желаемой противомалерийной эффективностью против резистентных *P. falciparum* штаммов малярии. Считается, что 1,2,4-триоксановая кольцевая система, в которой отсутствует лактоновое кольцо, составляющее наиболее важный структурный каркас эндопероксида, является ключевым фармакофорным фрагментом и в первую очередь отвечает за фармакодинамический потенциал противомалерийных препаратов на основе эндопероксида. По этой причине исследования эндопероксидов, особенно каркасов на основе 1,2,4-триоксана, 1,2,4-триоксолана и 1,2,4,5-тераоксана, в последние годы вызвали значительный интерес для разработки противомалерийные препараты против резистентной малярии. В этой статье были предприняты всесторонние усилия для обзора разработки эндопероксидных противомалерийных препаратов из традиционных противомалерийных препаратов (природных/полусинтетических) и структурного разнообразия молекул эндопероксидов, полученных из 1,2,4-триоксана, 1,2,4-триоксолана и структурные каркасы на основе 1,2,4,5-тераоксана.

Амодиахин (AQ) и тебукин представляют собой 4-аминохинолиновые противомаларийные препараты с боковой цепью оснований Манниха и высокоэффективны против хлорохин-резистентных штаммов *Plasmodium falciparum*. Клиническое использование AQ было строго ограничено из-за гепатотоксичности и побочных эффектов агранулоцитоза, связанных с его длительным использованием. Предполагается, что лизосомальное накопление и биоактивация с образованием реактивного метаболита хинонимина являются причиной наблюдаемой токсичности AQ. Чтобы избежать образования хинонимина и, следовательно, токсичности, ряд аналогов изотебукина и их N^{ω} -оксиды с гидроксильной группой *meta* к амина, а не в *para*-положения анилинового фрагмента. Новые основания Манниха обладают высокой активностью как против CQ-чувствительных (D6), так и против резистентных (W2 и TM91C235) клонов *P. falciparum* с IC_{50} в диапазоне 0,3–120 нг/мл. Новые соединения в 1000 раз менее токсичны ($IC_{50} = 0,7–6$ мкг/мл) для клеточной линии мышиных макрофагов, чем для клеточных линий паразитов. Основания моно-Манниха более активны, чем основания бис-Манниха. Монооснование Манниха **1a** ($IC_{50} = 0,3$ нг/мл) в 20 раз активнее соответствующего трифторметильного аналога **1b**. Между новыми основаниями Манниха (производными *m*-гидроксианилина) не наблюдалось заметной разницы ни в токсичности, ни в эффективности **1a** или **2a** и соответствующие производные *n* гидроксианилина [11].



Таким образом, из представленного обзора научных исследований в области синтеза и применения оснований Манниха в качестве препаратов для лечения малярии можно заключить, что эти соединения являются весьма перспективными и ключевыми синтонами для получения целого ряда различных функционально-замещенных соединений типа оснований Манниха, которые могут стать потенциальными и перспективными средствами борьбы с малярией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sriram N. Synthesis And Evaluation Of Hybrid Mannich Base-Tetraoxane Derivatives As Potent Anti-Malarial Agents // International Journal of Pharmacy and Analytical Research. 2017. Vol. 5. N 2. pp. 2320–2341.
2. Jinky G., Cheda D., Kumawat M., Rudrapal M. Synthesis and Antimalarial Activity Evaluation of Some Mannich Bases of Tetraoxane-Phenol Conjugate // Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. 2016. Vol. 50. N 4. pp. 891–897.
3. Ndakala A., Gessner R., Gitan P., October N. Antimalarial pyrido[1,2-a]benzimidazoles // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54. N 13. pp. 4581–4589.
4. Okombo J., Brunschwig Ch., Singh K., Dziwomu G-A. Antimalarial Pyrido[1,2-a]benzimidazole Derivatives with Mannich Base Side Chains: Synthesis, Pharmacological Evaluation, and Reactive Metabolite Trapping Studies // ACS Infect. Dis. 2019. Vol. 5. N 3. pp. 372–384.
5. Feger R. Synthesis, physico-chemical and biological evaluation of N-dealkylated metabolites of antimalarial pyrido[1,2-a]benzimidazole and related compounds containing a Mannich base side chain // Thesis. Faculty of Science, Department of Chemistry. 2020. 168 p.

6. Summers K.A Structural Chemistry Perspective on the Antimalarial Properties of Thiosemicarbazone Metal Complexes // Mini Rev. Med. Chem. 2019. Vol. 19. N 7. pp. 569–590.
7. Gogoi K., Chetia D., Barua N.Ch., Dohutia Ch. In vitro antimalarial evaluation and molecular docking analysis of Mannich base curcumin analogues against the artemisinin target PfATP6 // Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2019. Vol. 5. N 1. pp. 120–128.
8. O Neill P., Ward S., Berry N., Jevadevan J.P. A medicinal chemistry perspective on 4-aminoquinoline antimalarial drugs // Curr. Top. Med. Chem. 2006. Vol. 6. N 5. pp. 479–507.
9. Nowicka A., Liskiewicz H., Nawrocka W. Synthesis and antibacterial and antifungal activity in vitro of selected Mannich bases // Wiadomosci Chemiczne. 2014. Vol. 68. N 3-4. pp. 161–186.
10. Rudrapal M., Chetia D. Endoperoxide antimalarials: development, structural diversity and pharmacodynamic aspects with reference to 1,2,4-trioxane-based structural scaffold // Drug.. Des. Devel. Ther. 2016. Vol. 10. N 11. pp. 3575–3590.
11. Miroshnikova O.V., Hudson T.H., Gerena L., Kyle D. Synthesis and Antimalarial Activity of New Isotebuquine Analogues // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. N 4. pp. 889–896.

Информация об авторе

К.Ф. Гасанова – технолог лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений» ИНХП МНО Азербайджана.

Information about the author

K.F. Gasanova – technologist of laboratory "Study of antimicrobial properties and biodamages" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Education and Science of Azerbaijan.

Ариф Гасан оглу Гасанов¹, Фидан Сахиб гызы Гурбанова², Ильгар Гаджи оглу Аюбов³

^{1,2,3}Институт нефтехимических процессов Министерства науки и образования Азербайджана, Баку, Азербайджан

Автор, ответственный за переписку: Фидан Сахиб гызы Гурбанова, fidannkpi@gmail.com

НОСИТЕЛИ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРОВ БИЦИКЛО(2.2.1)-ГЕПТЕНА В БИОМЕДИЦИНЕ

Аннотация. Амфифильные полимеры представляют собой полимеры, обладающие одновременно гидрофобными и гидрофильными свойствами. За счет амфифильных свойств такие полимеры способны формировать мицеллы, липосомы или бислои при взаимодействии с внешней средой. При этом в растворах амфифильные полимеры способны к образованию различных надмолекулярных структур. Одним из таких полимеров являются некоторые производные полибицикло(2.2.1)-гептена (норборнена), которые нашли в последнее время широкое применение в биомедицине и фармакологии в качестве носителей для доставки лекарств. Особо следует отметить в этом отношении наноразмерные частицы полинорборненов, которые наиболее часто используются в качестве подобных носителей. Наномедицина и наносистемы доставки являются относительно новой, но быстро развивающейся наукой, в которой материалы в нанодиапазоне используются в качестве средств диагностики или для контролируемой доставки терапевтических агентов в определенные целевые участки. Полимеры на основе бицикло(2.2.1)-гептена помогли разработать технологии переносчиков лекарственных средств, позволив регулируемое высвобождение биоактивных молекул в постоянных дозировках в течение продолжительных периодов времени, циклическое дозирование и регулируемую доставку как гидрофобных, так и гидрофильных лекарственных и терапевтических средств.

Ключевые слова: норборненсодержащие полимеры, носители для доставки лекарств, полинорборнены, лекарственные препараты.

Arif G. Gasanov¹, Fidan S. Qurbanova², Ilqar H. Ayyubov³

^{1,2,3}Institute of Petrochemical Processes of Ministry of Science and Education of Azerbaijan Republic, Baku

Correspondent author: Fidan S. Qurbanova, fidannkpi@gmail.com

CARRIERS FOR DRUG DELIVERY BASED ON BICYCLO[2.2.1]-HEPTENE POLYMERS IN BIOMEDICINE

Abstract. Amphiphilic polymers are polymers that have both hydrophobic and hydrophilic properties. Due to their amphiphilic properties, such polymers are able to form micelles, liposomes, or bilayers upon interaction with the external environment. At the same time, in solutions, amphiphilic polymers are capable of forming various supramolecular structures. One such polymer is some polybicyclo[2.2.1]-heptene (norbornene) derivatives, which have recently found wide application in biomedicine and pharmacology as drug delivery vehicles. Of particular note in this regard are nanosized particles of polynorbornenes, which are most often used as such carriers. Nanomedicine and nanodelivery systems are a relatively new but rapidly developing science in which materials in the nanoscale are used as diagnostic tools or for the controlled delivery of

therapeutic agents to specific target sites. Bicyclo[2.2.1]-heptene-based polymers have helped develop drug transport technologies, allowing controlled release of bioactive molecules at constant dosages over extended periods of time, cyclic dosing, and controlled delivery of both hydrophobic and hydrophilic drugs and therapeutics.

Key words: norbornene-containing polymers, drug delivery carriers

Функционализированные амфифильные полимеры в настоящее время играют неотъемлемую роль в развитии технологии доставки лекарств, обеспечивая контролируемое высвобождение терапевтических агентов. Наномедицина и наносистемы доставки являются относительно новой, но быстро развивающейся наукой, в которой материалы в нанодиапазоне используются в качестве средств диагностики или для контролируемой доставки терапевтических агентов в определенные целевые участки [1]. Нанотехнология предлагает множество преимуществ в лечении хронических заболеваний человека путем адресной и адресной доставки точных лекарств. В последнее время существует ряд выдающихся применений наномедицины (химиотерапевтические агенты, биологические агенты, иммунотерапевтические агенты и т.д.) в лечении различных заболеваний. Текущий обзор, представляет обновленную сводку последних достижений в области наномедицины и систем доставки лекарств на основе нанотехнологий путем всестороннего изучения открытия и применения наноматериалов для повышения эффективности как новых, так и старых лекарств (например, натуральных продуктов) и селективной диагностики с помощью маркера заболевания. молекулы. Также обсуждаются возможности и проблемы наномедицины в доставке лекарств из синтетических/природных источников в их клиническое применение. Кроме того, авторы включили информацию о тенденциях и перспективах в области наномедицины.

Полимеры помогли разработать технологии переносчиков лекарственных средств, позволив регулируемое высвобождение биоактивных молекул в постоянных дозировках в течение продолжительных периодов времени, циклическое дозирование и регулируемую доставку как гидрофобных, так и гидрофильных лекарственных средств [2]. Препараты выпускаются скоординированным и последовательным образом в течение длительных периодов времени. Полимеры будут выступать лишь в роли инертного носителя, с помощью которого можно будет конъюгировать вещества, обладающие значительными преимуществами. Например, полимер улучшает фармакодинамические и фармакокинетические характеристики биофармацевтических препаратов различными способами, такими как период полувыведения из плазмы, снижает иммуногенность, повышает биофармацевтическую консистенцию, улучшает сольubilization низкомолекулярных веществ и имеет перспективы для целенаправленного применения. Умные полимерные системы доставки, например, были исследованы как «умные» методы доставки, способные высвобождать инкапсулированные фармацевтические препараты в нужное время и в нужное место действия по отношению к определенным физиологическим раздражителям. Разработка новых полимерных материалов и сшивающих агентов, которые являются более биосовместимыми и биоразлагаемыми, расширит и улучшит существующие области применения. Чувствительность полимера к определенному стимулу может регулироваться в ограниченном диапазоне из-за разнообразия полимерных субстратов и их последовательного производства. В этой работе обсуждаются методы, с помощью которых полимерные каркасы формируются *in situ* для создания имплантированных систем для непрерывного высвобождения макромолекул лекарственных средств, а также многочисленные возможности применения усиленной доставки лекарств.

Разработка систем доставки лекарств на основе четко определенных полимерных наноструктур может привести к значительным улучшениям в лечении рака. Дизайн этих терапевтических наносистем должен учитывать многочисленные системные и циркуляционные препятствия, а также специфическую патофизиологию опухоли. Размер

наночастиц и поверхностный заряд также должны быть тщательно подобраны, чтобы поддерживать длительное время циркуляции, обеспечивать проникновение в опухоль и избегать клиренса ретикулоэндотелиальной системой (RES). Нацеливание на лиганды, такие как витамины, пептиды и антитела, может улучшить накопление терапии на основе наночастиц в опухолевой ткани, но должно быть оптимизировано для обеспечения проникновения внутрь опухоли. В этом обзоре [3] авторы выделяют факторы, влияющие на разработку методов лечения наночастицами, а также на разработку современных контролируемых «живых» методов полимеризации (например, ATRP, RAFT, ROMP), которые ведут к созданию сложных новых полимерных архитектур с дискретными пространственно-определенными функциональными модулями. Эти инновационные материалы (например, звездообразные полимеры, полимерные щетки, макроциклические полимеры и гиперразветвленные полимеры) сочетают в себе многие желаемые свойства традиционных методов лечения наночастицами, существенно снижая или устраняя необходимость в сложных составах.

Среди таких полимеров в последнее время нашли широкое применение функциональнозамещенные производные полибицикло(2.2.1)-гептена (норборнена). Такие соединения имеют жестко закрепленную в пространстве конформацию и могут быть идеальными образцами для изучения процессов доставки лекарств. Так, в работе [4] описывается разработка и синтез многофункциональных мицелл на основе амфифильных щеточных блок-сополимеров (ВВСП) для визуализации и селективной доставки природных противоопухолевых соединений. Четко определенные ВВСП были синтезированы с помощью однореакторной многостадийной последовательной прививки через метатезисную полимеризацию с раскрытием кольца (ROMP) макроинициаторов на основе норборнена. Используемые норборнены содержат цепь метилового эфира полиэтиленгликоля, цепь бромистого алкила и/или флуоресцентный цианиновый краситель ближнего инфракрасного диапазона (БИК). После блок-сополимеризации пост-полимеризационные трансформации с использованием замещения бромид-азид с последующим азид-алкиновым циклоприсоединением, стимулируемым штаммом (SPAAC), позволили функционализировать ВВСП пиплатиновой (PPT) частью, природным продуктом с хорошо задокументированной цитотоксичностью против линий раковых клеток, через сложноэфирный линкер между лекарственным средством и боковой цепью полимера. Амфифильные ВВСП самоорганизуются в водной среде в сферические мицеллы наноразмера с нейтральным поверхностным зарядом, что подтверждается анализом динамического светорассеяния и просвечивающей электронной микроскопией. Во время самосборки паклитаксел (PTX) может быть эффективно инкапсулирован в гидрофобное ядро с образованием стабильных мицелл, нагруженных PTX, с высокой грузочной способностью и эффективностью инкапсуляции. Мицеллы, содержащие флуоресцентный краситель NIR, проявляли замечательные фотофизические свойства, превосходную коллоидную стабильность в физиологических условиях и разрушение, вызванное рН, в слегка кислых условиях, что позволяло высвобождать лекарство контролируемым образом. Амфифильные ВВСП самоорганизуются в водной среде в сферические мицеллы наноразмера с нейтральным поверхностным зарядом, что подтверждается анализом динамического светорассеяния и просвечивающей электронной микроскопией. Во время самосборки паклитаксел (PTX) может быть эффективно инкапсулирован в гидрофобное ядро с образованием стабильных мицелл, нагруженных PTX, с высокой грузочной способностью и эффективностью инкапсуляции. Мицеллы, содержащие флуоресцентный краситель NIR, проявляли замечательные фотофизические свойства, превосходную коллоидную стабильность в физиологических условиях и разрушение, вызванное рН, в слегка кислых условиях, позволяющая высвобождать лекарство контролируемым образом. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что мицеллы без лекарственного

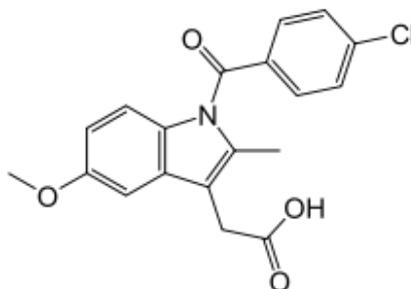
средства (пустые мицеллы) биосовместимы при концентрациях до 1 мг/мл демонстрируют высокую способность к клеточной интернализации по отношению к раковым клеткам MCF-7. Мицеллы, функционализированные лекарственным средством, показали *in vitro* цитотоксичность, сравнимую со свободными PPT и RTX, в отношении раковых клеток MCF-7 и PC3, что подтверждает эффективное высвобождение лекарственного средства в опухолевой среде при клеточной интернализации. Кроме того, мицеллы, функционализированные лекарственными средствами, проявляли более высокую селективность, чем первичные лекарственные средства, и преимущественное клеточное поглощение в линиях раковых клеток человека (MCF-7 и PC3) по сравнению с линией нормальных клеток молочной железы (MCF10A). Это исследование обеспечивает эффективную стратегию разработки универсальных полимерных наносистем для доставки лекарств и диагностики под визуальным контролем. Примечательно, что легкая функционализация боковых цепей ВВСП с помощью SPAAC открывает возможность для подготовки серии многофункциональных систем, содержащих другие лекарственные средства.

Полимеры и гетероциклические соединения играют важную роль в фармации благодаря их функциям вспомогательных веществ и инертных носителей других фармакологически активных соединений [5]. В этой обзорной статье обсуждаются последние разработки в области использования этих соединений в фармацевтике в качестве активных соединений как в качестве сопутствующего лекарственного средства, так и в качестве носителя лекарственного средства, а также в системах доставки, связанных с лекарственной терапией. Эти полимеры и гетероциклические соединения в соответствии с их химическим характером играют важную роль во многих биологических системах, и поэтому авторы обсуждают их важность во многих биологических процессах, таких как антимикробные, антигиперкалиемические и противораковые агенты.

Амфифильные сополимеры, реагирующие на окислительно-восстановительные стимулы, недавно стали перспективными системами-носителями лекарств с контролируемым высвобождением лекарств. В работе [6] авторы впервые сообщили о синтезе двух четко определенных окислительно-восстановительных реагирующих ферроценсодержащих полимеров: амфифильного диблок-сополимера полинорборнена **PN(Fc-*b*-TEG)** и статистического сополимера **PN(Fc-*r*-TEG)** с помощью метатезисной полимеризации с раскрытием кольца (ROMP) и сравнили их свойства в качестве носителей лекарств. Результаты показали, что оба полученных сополимера могут самостоятельно собираться в глобулярные наноразмерные мицеллы ядро-оболочка в водном растворе и демонстрируют регулируемые окислительно-восстановительные реакции. Мицеллы сополимера использовали для захвата гидрофобного красителя Нильского красного (NR) или противоракового препарата доксорубин (DOX). Эффективность инкапсуляции DOX **PN(Fc-*b*-TEG)** составляет 66,7%, что выше, чем у **PN(Fc-*r*-TEG)** (21,1%) на тех же условиях. Между тем, мицеллы, нагруженные DOX, демонстрировали контролируемое окислением высвобождение лекарственного средства, и скорость высвобождения могла быть опосредована концентрацией оксидантов. Анализ набора для подсчета клеток (ССК) и исследования эмбрионов модельных организмов рыбок *данио* были дополнительно выполнены для выявления биосовместимости и безопасности сополимерных мицелл, и результаты показали, что сополимеры обладают превосходной биосовместимостью. Ожидается, что неотерические сополимерные носители, содержащие ферроцен, с обратимой окислительно-восстановительной реакцией будут иметь потенциал в системах адресной доставки лекарств для лечения рака.

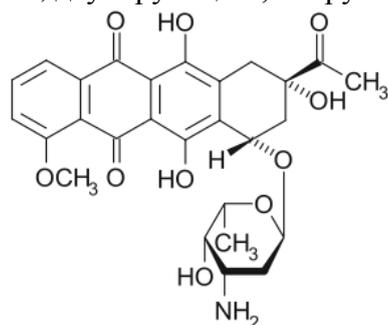
Ряд монодисперсных амфифильных диблок-сополимеров, содержащих ковалентно связанный индометацин высокой плотности в качестве гидрофобного блока и боковой монометилового эфира гексаэтиленгликоля в качестве гидрофильного блока, был синтезирован в результате метатезисной полимеризации с раскрытием кольца с

использованием $Cl_2(PSu_3)_2Pu-ЧФ$ [7]. Динамическое рассеяние света, просвечивающая электронная микроскопия и 1H спектроскопия ЯМР использовались для исследования направленной сборки этих сополимеров на основе полинорборнена в полимерные наночастицы в водной среде в зависимости от состава сополимера, концентрации и степени полимеризации. Блок-сополимеры образовывали мицеллоподобные агрегаты в водной фазе со средним диаметром от 993 ± 270 нм до 94 ± 14 нм по данным ПЭМ. В целом размер агрегата уменьшался по мере уменьшения общей длины сополимера. После инкубации в кислой среде ($pH = 3$) при $37^\circ C$ в течение 48 ч из наночастиц высвобождается 20% индометацина.

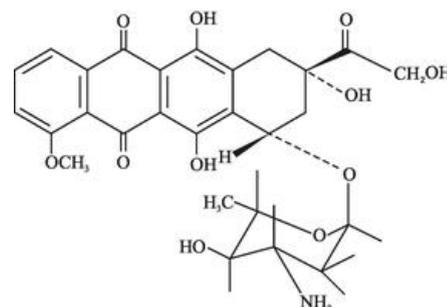


индометацин

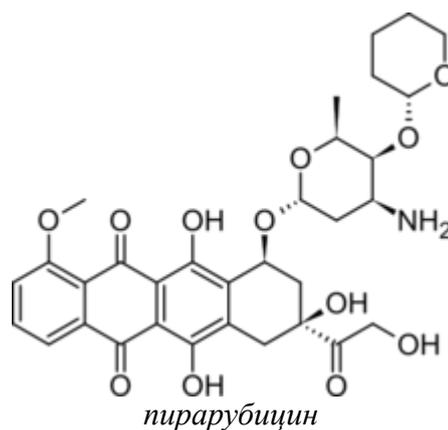
Разработка новых полимерных носителей, которые имеют четко определенную структуру и желаемую конъюгативную способность к терапевтическим агентам, по-прежнему является насущной потребностью в области конъюгатов полимер-лекарство (PDC), используемых в системах доставки лекарств, реагирующих на стимулы [8]. В данной работе авторы представляют контролируемый синтез нового амфифильного блок-сополимера на основе полинорборнена, боковая цепь которого содержит гидрофобные функционализируемые бензальдегидные группы и гидрофильные дендритные фрагменты триэтиленгликоля (ТЭГ) путем метатезисной полимеризации с раскрытием кольца с использованием катализатора Граббса 3-го поколения в качестве инициатора. Полученный сополимер способен самоорганизоваться в сферические мицеллы со средним размером 84 нм в воде, и его замечательная способность в качестве полимерного носителя для изготовления PDC была полностью подтверждена эффективным ковалентным связыванием бензальдегидных групп его боковой цепи с аминогруппами модельных препаратов, включая О-бензилгидроксиламин (ВНА), 1-гексадеканамина, триптофана и бензокаина. Примечательно, что торосферические мицеллы со средним размером 90 нм также были получены путем самосборки образовавшегося конъюгата полимер-БГА, а в кислых средах (например, $pH 4,0$) наблюдалось триггерное pH высвобождение молекул БГА из мицелл. и 2.5). Таким образом, ожидается, что данный блок-сополимер полинорборнена найдет потенциальное применение в системах доставки лекарств, реагирующих на стимулы, в качестве перспективного полимерного носителя для формирования PDC. через кислотозависимую связь Шиффа-основания с аминоксодержащими препаратами, такими как доксорубин, даунорубин, эпирубин и пирарубин.



даунорубин



эпирубин



Полимерные системы доставки лекарственных средств получили большое развитие за последние два десятилетия [9]. Полимерная доставка лекарств определяется как состав или устройство, которое позволяет вводить терапевтическое вещество в организм. Биоразлагаемые и биовосстанавливаемые полимеры делают решающий выбор для многих новых систем доставки лекарств. Будущие перспективы исследований для практического применения требуют развития в этой области. Природные полимеры, такие как аргинин, хитозан, декстрин, полисахариды, поли(гликолевая кислота), поли(молочная кислота) и гиалуроновая кислота, были обработаны для полимерных систем доставки лекарств. Синтетические полимеры, такие как поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(N-изопропилакриламид), поли(этиленмин), дендритные полимеры, биоразлагаемые и биорассасывающиеся полимеры также обсуждались для полимерной доставки лекарств. Нацеливание на полимерную доставку лекарств, биомиметические и биородственные полимерные системы, а также макромолекулярные терапевтические средства, не содержащие лекарств, также рассматривались для полимерной доставки лекарств. Разработка полимерных систем доставки лекарственных средств на основе природных и синтетических полимеров быстро проникает в области фармацевтики. Плодотворные успехи были достигнуты в применении биосовместимых и биородственных сополимеров и дендримеров для лечения рака, включая их использование в качестве систем доставки сильнодействующих противоопухолевых препаратов. Сочетание взглядов синтетических и биологических областей обеспечит новую парадигму для разработки полимерных систем доставки лекарств и генов.

Успех медикаментозной терапии зависит от правильного количества и правильной доставки необходимых для лечения лекарств [10]. Благодаря использованию биоразлагаемых полимеров становится возможной доставка лекарств в течение нескольких недель или даже месяцев. Это открывает множество стратегий для более эффективного лечения. Препарат внедряют в биоразлагаемый полимер («носитель») и вводят в определенное положение тела человека. В результате взаимодействия между процессом диффузии и разлагающимся полимером лекарство высвобождается контролируемым образом. В этой работе авторы экспериментально изучают контролируемое высвобождение лекарства путем измерения количества лекарства, доставленного внутри цилиндрической оболочки в течение длительного интервала времени в жидкость организма. Более того, простая континуальная модель фиковского типа изначально предлагается и решается в закрытой форме. Он используется для моделирования некоторых наблюдаемых процессов высвобождения для этого типа носителя и явно учитывает геометрию контейнера с лекарственным средством. Путем сравнения данных измерений и предсказаний модели получают коэффициенты диффузии. Оказывается, в рамках этой простой модели коэффициенты меняются со временем. Это противоречит представлению о том, что коэффициенты диффузии являются константами, не зависящими от рассматриваемой геометрии. Таким образом, модель расширяется за счет учета дополнительного члена поглощения, что

приводит к коэффициенту диффузии, зависящему от концентрации. Теперь это можно использовать для дальнейших прогнозов высвобождения лекарственного средства в носителях различной формы.

В еще одной работе [11] сообщается, что полимеры широко используются для доставки лекарств из-за их поверхностных и объемных свойств. Они используются в лекарственных препаратах и в устройствах доставки лекарств. Эти устройства доставки лекарств могут быть в форме имплантатов для контролируемой доставки лекарств. Полимеры, используемые в коллоидных системах-носителях лекарственных средств, состоящие из мелких частиц, показывают большие преимущества в системах доставки лекарственных средств из-за оптимизированных характеристик загрузки и высвобождения лекарственного средства. Системы полимерных наночастиц доступны в широком ассортименте и имеют устоявшуюся химию. Доступны нетоксичные, биоразлагаемые и биосовместимые полимеры. Некоторые полимерные системы в виде наночастиц обладают способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер. Они обеспечивают защиту от химического разложения. Умные полимеры реагируют на атмосферные воздействия, такие как изменение температуры; давление, pH и т. д., таким образом, чрезвычайно полезны для адресной доставки лекарств. Некоторые полимерные системы, конъюгированные с антителами/специфическими биомаркерами, помогают обнаруживать молекулярные мишени именно при раке. Покрытие поверхности тиолированным PEG, Silica-PEG улучшает растворимость в воде и фотостабильность. Поверхностная модификация носителей лекарственных средств, т.е. присоединение ПЭГ или декстрана к липидному бислою увеличивает время их циркуляции в крови. Полимерные лекарственные конъюгаты, такие как Zoladex, Lupron Depot, On Caspar PEG intron, используются при лечении рака предстательной железы и лимфобластного лейкоза. Полимерные системы доставки лекарств используются для контролируемой доставки лекарств, обеспечивая соблюдение пациентом режима лечения.

В монографии [12] обсуждается, что полимерные системы доставки в основном используются для достижения временного или пространственного контроля доставки лекарств. По сути, полимерные носители позволяют доставлять лекарства в течение длительного периода времени к месту действия. Они предназначены для повышения безопасности и эффективности лекарств, а также для улучшения соблюдения пациентом режима лечения. Использование полимеров предназначено для поддержания терапевтических уровней лекарственного средства, снижения профиля побочных эффектов, уменьшения количества молекулы лекарственного средства и частоты дозирования, а также для облегчения доставки лекарств с короткими интервалами *in vivo* полураспада. Полимерная доставка лекарств является постоянно развивающейся областью терапии, и, следовательно, постоянно появляются новые технологии и усовершенствованные способы действия. Важным достижением в будущем станет разработка датчика непрерывного действия для лечения диабета. В идеале датчик должен быть чувствителен к небольшим изменениям уровня глюкозы, оставаться в контакте либо с кровью, либо с жидкостями организма и быстро и надежно реагировать на любые колебания уровня глюкозы в крови. Он может быть в форме гидрогеля, способного реагировать на местную среду. Затем он будет регулироваться высвобождением инсулина из системы гидрогеля.

Таким образом, подводя итог вышесказанному, можно сделать вывод о том, что полимеры на основе бицикло(2.2.1)-гептена являются перспективными объектами для применения в качестве носителей для доставки лекарственных препаратов в биомедицине.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kumar Patra J. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects // Journal of Nanobiotechnology. 2018. Vol. 16. N 1. pp. 7–78.
2. Sharma P., Vinay J., Tailang M. Selection and Role of Polymers for Designing of a Drug

Carrier // in book Drug Carriers. 2022. 325 p.

3. Wang C., Stavton P., Pun S., Convertine A. Polymer nanostructures synthesized by controlled living polymerization for tumor-targeted drug delivery // Journal of Controlled Release. 2015. Vol. 219. N 12. pp. 345–354.

4. Braga C., Pilli R., Ornelas C., Weck M. Near-Infrared Fluorescent Micelles from Poly(norbornene) Brush Triblock Copolymers for Nanotheranostics // Biomacromolecules. 2021. Vol. 22. N 12. pp. 5290–5305.

5. Alajely M.S. Polymer and heterocyclic compounds their utility and application as drug. // Open Access J Sci. 2019. Vol. 3. N 2. pp.:41–45.

6. Qiu G., Xiong L., Wang B., Halbin G. Ferrocene-containing amphiphilic polynorbornenes as biocompatible drug carriers // Polymer Chemistry. 2019. Vol. 10. N 20. pp. 2527–2539.

7. Bertin P., Watson K., Nguyen S. Indomethacin-Containing Nanoparticles Derived from Amphiphilic Polynorbornene: A Model ROMP-Based Drug Encapsulation System // Macromolecules. 2004. Vol. 37. N 22. pp. 8364–8372.

8. Guirong Q., Xiong L.Z., Zhao Q., Fangfell L. ROMP synthesis of benzaldehyde-containing amphiphilic block polynorbornenes used to conjugate drugs for pH-responsive release // Reactive and Functional Polymers. 2018. Vol. 128. pp. 1–15.

9. Sung Y., Kim S-W. Recent advances in polymeric drug delivery systems // Biomaterials Research. 2020. Vol. 24. pp. 122–131.

10. Macha I., Ben-Nissan B., Vilchevskaya E.N., Morozova A.S. Drug Delivery From Polymer-Based Nanopharmaceuticals An Experimental Study Complemented by Simulations of Selected Diffusion Processes // Front. Bioeng. Biotechnol. 2019. Vol. 8. N 3. pp. 234–239.

11. Srivastava A., Yadav T., Sharma S., Nayak A. Polymers in Drug Delivery // Journal of Bioscience and Medicines. 2016. Vol. 4. N 1. pp. 231–237.

12. Harrison K. Introduction to polymeric drug delivery systems. Chapter II. // Biomedical Polymers. 2007. pp. 33–56.

Информация об авторах

А.Г. Гасанов – доктор химических наук, профессор, зав. лаборатории «Циклоолефины» Института нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана.

Ф.С. Гурбанова – докторант, научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины» Института Нефтехимических процессов Министерства науки и образования Азербайджана.

И.Г. Аюбов – доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана.

Information about the authors

A.H. Gasanov – doctor of chemical sciences, professor, head of laboratory "Cycloolefins" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan. Baku

F.S. Qurbanova – doctoral student, researcher laboratory "Cycloolefins" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan.

I.H. Ayyubov – doctor of chemistry, chief researcher of laboratory "Cycloolefins" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan.

Фидан Сахиб гызы Гурбанова¹, Ариф Гасан оглу Гасанов², Гасым Зульфали оглу Гусейнов³

^{1,2}*Институт нефтехимических процессов Министерства науки и образования Азербайджана, Баку, Азербайджан*

³*Бакинский государственный университет, Баку, Азербайджан*

Автор, ответственный за переписку: Фидан Сахиб гызы Гурбанова, fidannkpi@gmail.com

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАКЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТИОЛОВ С АЛКЕНАМИ

Аннотация. В представленной статье рассмотрены основные направления реакции взаимодействия тиолов (меркаптанов) с алкенами. Показаны основные механизмы реакции, также рассмотрены области применения этой реакции и продуктов, образующихся в результате ее. Показано, что одним из приоритетных направлений применения этой реакции тиол-енового взаимодействия является медицинская химия для получения биоразлагаемых полимеров. Кроме того, показаны и другие области использования тиол-еновой реакции.

Ключевые слова: тиолы, меркаптаны, еновые системы, клик-химия, биоразлагаемые полимеры

Fidan S. Qurbanova¹, Arif G. Gasanov², Qasym Z. Huseynov³

^{1,2}*Institute of Petrochemical Processes of Ministry of Science and Education of Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan*

³*Baku State University, Baku, Azerbaijan*

Correspondent author: Fidan S. Qurbanova, fidannkpi@gmail.com

APPLICATIONS OF THE REACTION OF THIOLS WITH ALKENES

Abstract. In the presented article, the main directions of the reaction of the interaction of thiols (mercaptans) with alkenes are considered. The main mechanisms of the reaction are shown, and the areas of application of this reaction and the products formed as a result of it are also considered. It has been shown that one of the priority areas of application of this thiol-ene interaction reaction is medical chemistry for the production of biodegradable polymers. In addition, other areas of use of the thiol-ene reaction are also shown.

Keywords: thiols, mercaptans, ene systems, click chemistry, biodegradable polymers

В химии сероорганических соединений тиол-еновая реакция, или реакция гидротииолирования алкена представляет собой органическую реакцию между тиолом (R-SH) и алкеном ($R_2C = CR_2$) с образованием тиоэфира (RS-S-R'). Об этой реакции впервые сообщили в 1905 году, но она получила известность в конце 1990-х и начале 2000-х годов благодаря своей осуществимости и широкому спектру применений. Эта реакция принята как реакция клик-химии, учитывая высокий выход реакции, ее стереоселективность, высокую скорость и термодинамическую устойчивость.

Реакция приводит к антмарковниковскому присоединению тиолового соединения к алкenu. Учитывая стереоселективность, высокую скорость и выход, эта синтетически полезная реакция может лежать в основе будущих приложений в материаловедении и биомедицинских науках. Реакция присоединения тиолов к алкенам может протекать по двум механизмам [15]:

1) Свободнорадикальное присоединение

Такие реакции инициируются светом, теплом или радикальными инициаторами, которые образуют тиольные радикалы. Затем радикал распространяется с функциональной группой ена посредством антмарковниковского присоединения с образованием углерод-

центрированного радикала. Стадия передачи цепи удаляет водородный радикал из тиола, который впоследствии может участвовать в нескольких стадиях распространения.

Эта реакция полезна в области фотополимеризации на основе радикалов, потому что она количественно и быстро протекает по простому механизму в условиях окружающей атмосферы. Углеродный радикал может подвергаться полимеризации с ростом цепи в зависимости от тиольных и еновых функциональных групп. Эта свободнорадикальная полимеризация может быть полезна при синтезе однородных полимерных сетей.

2) Присоединение по Михаэлю

Эти реакции катализируются либо основанием, либо нуклеофилом, что приводит к такому же продукту антимарковниковского присоединения, как и в случае свободнорадикального присоединения

В этой работе нами показаны результаты исследований в области тиол-еновых реакций, применения продуктов реакции и изучения некоторых закономерностей этой классической реакции.

Неактивированные олефины представляют собой одну из наиболее изученных платформ в органическом синтезе, позволяющую получать новые и полезные соединения, среди прочего, для нескольких биологических применений. Типичной реакционной способностью этих соединений являются реакции типа присоединения. Целью данной работы [1] является систематизация и описание новейших синтетических превращений неактивированных алкенов в органическом синтезе, в том числе описаны реакции алкенов с тиолами.

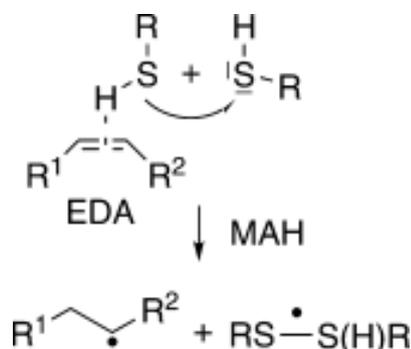
В работе [2] сообщается, что тиол-еновая реакция, инициируемая УФ-излучением, обеспечивает фотоактивационное разрушение тиолов в изобутиленовой клетке. С помощью этой стратегии активность ингибитора гистоновой деацетилазы ларгазола может быть отключена при сшивании, но избирательно включена в раковых клетках при облучении нефототоксичным светом. Фотоактивированные препараты дают возможность повысить эффективность наряду с уменьшением побочных эффектов при лечении тяжелых заболеваний, таких как рак. В данном документе описывается метод фотоактивации тиолов, заключенных в изобутиленовую клетку, посредством тиол-еновой реакции, инициируемой УФ-излучением. Метод был продемонстрирован с цистеином в изобутиленовой клетке, циклическим дисульфидным пептидом и тиолсодержащим лекарственным средством, которые быстро и эффективно высвобождались при мягком УФ-облучении в присутствии тиоловых источников и фотоинициатора.

Фторид калия, нанесенный на оксид алюминия, эффективно катализирует присоединение по Михаэлю ароматических и алифатических тиолов к различным сопряженным алкенам, таким как α,β -ненасыщенные карбонильные соединения, сложные эфиры карбоновых кислот, амиды, нитрилы и халконы. Аддукты Михаэля производятся с выходом от хорошего до отличного и относительно в короткие сроки. Катализатор может быть повторно использован для последующих реакций без какой-либо заметной потери эффективности.

Сообщается [4], что сайт-специфическое включение биоортогональных неприродных аминокислот в белки обеспечивает полезный инструмент для установки конкретных функций, которые позволят маркировать белки практически любым зондом. Авторы работы демонстрируют генетическое кодирование набора алкеновых лизинов с использованием ортогональной пары PylRS/PylTCUA в *Escherichia coli*. Установленную функциональность двойной связи затем применяли в фотоинициируемой тиол-еновой реакции белка с флуоресцентным тиолсодержащим зондом, а также цистеиновым остатком второго белка, показывая применимость этого подхода при образовании гетерогенных нелинейных слитых белков.

Кинетическое исследование катализируемой додекантиолом (1) *цис/транс*-изомеризации метилолеата (*цис*-2) без добавления инициатора было выполнено с акцентом

на инициирование цепной радикальной реакции [5]. Порядки скорости реакции изомеризации были 2 и 0,5 для 1 и *цис*-2, соответственно, и был обнаружен общий кинетический изотопный эффект $k(H)/k(D)$, равный 2,8. Было показано, что инициирование представляет собой сложную реакцию. Электронодонорно-акцепторный (EDA) комплекс додекантиола (1) и *цис*-2, образующийся в предравновесном состоянии, реагирует с тиолом 1 с образованием стеарильного и сульфуранильного радикалов в результате молекулярного гомолиза (МАН) серо-водородной связи. Фрагментация последнего дает тиильный радикал, который катализирует *цис/транс*-изомеризацию. Компьютерное исследование комплекса ЭДА, реакции МАН, и сульфуранильный радикал рассчитал, что энергия активации изомеризации хорошо согласуется с экспериментальным результатом $E(A)=82$ кДж/М. В целом результаты могут объяснить, что термическое образование тиильных радикалов без какого-либо инициатора является причиной многих хорошо известных термически инициируемых реакций присоединения тиоловых соединений к алкенам и их соответствующей полимеризации, а также низкой стабильности при хранении *цис*-ненасыщенных тиоловых соединений. и смесей алкенов и тиоловых соединений.



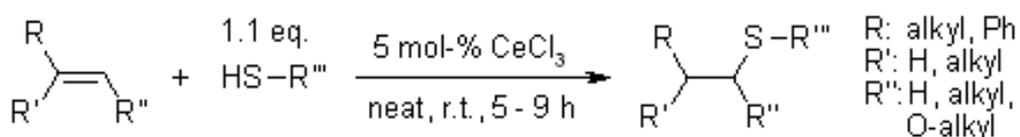
Химия радикальных тиолов была продемонстрирована для ряда применений в науке о пептидах, включая макроциклизацию, гликозилирование и липидирование среди множества других [6]. Тиол-еновая реакция имеет в этой области ряд преимуществ, в первую очередь характерных для «щелчковых» реакций. Это обеспечивает химический подход к модификации пептидов, совместимый с водными условиями, с высокой ортогональностью и толерантностью к функциональным группам. Кроме того, использование химического подхода для модификации пептидов дает гомогенные пептиды по сравнению с гетерогенными смесями, часто получаемыми биологическими методами. Помимо модификации пептидов, тиол-еновая химия применялась в новых подходах к биологическим исследованиям путем синтеза миметиков и использования при разработке зондов.

Отмечается [7], что в последние десятилетия наблюдается возрождение свободнорадикального тиол-енового сочетания (ТЕС) как метода сборки сшитых сетей и полимерфункционализации. С другой стороны, использование ТЭС в химии углеводов, области особой важности из-за ключевой роли углеводов в живых организмах представлена лишь отдельными сообщениями. Тем не менее оказывается, что ТЭС обладает многими, если не всеми атрибутами кликового процесса, протекающего с помощью самых зеленых катализаторов, например видимый свет. В этом обзоре основное внимание уделяется применению ТЭС к различным темам, связанным с гликохимией, включая: (а) углевод-модификация, (б) олигосахариды и синтез гликозиламинокислот, (с) сборка гликокластеров на жестких молекулярных платформах (каликсарен, циклодекстрин, силсесквиоксан, дендример), (г) пептид и белок гликозилирование.

Исследование модельных монофункциональных алкенов с помощью инфракрасной спектроскопии в реальном времени (RTIR) использовали для характеристики механизма полимеризации и кинетики многофункциональных тиол-еновые систем [8]. Результаты модельных исследований показывают, что реакционная способность тиола с внешними

енами является быстрой и не зависит от длины алифатического углеводорода, замещенного на ен. Тем не менее, ставки значительно уменьшаются за счет стерических эффектов, когда ен является внутренним, расположенным внутри алифатического углеводорода и/или путем замены второго алифатического заместителя на внешний ен. Внутренние *цис*-ены быстро реагируют с тиолом, но подвергаются быстрой последовательности изомеризации-отщепления с образованием *транс*-ена, который медленно реагирует с тиолом. Тенденции реакционной способности в модельном исследовании были подтверждены кинетикой фотополимеризации ряда многофункциональных тиол-еновых систем.

Антимарковниковское присоединение тиолов к алкенам с использованием CeCl_3 в качестве катализатора приводит к продуктам с очень хорошими выходами. Реакция протекает в условиях отсутствия растворителя при комнатной температуре [9]



Сообщается [10], что в отличие от многих примеров гидротиолирования алкинов, катализируемого переходными металлами, соответствующее каталитическое присоединение тиолов к алкенам осталось неразработанным. Однако было обнаружено, что новое катализируемое Pd присоединение тиолов к алкенам, несущим гетероатом, таким как кислород и азот, протекает в мягких условиях с региоселективным образованием соответствующих аддуктов Марковникова с хорошими выходами.

Растущий спрос на биополимеры побудил исследование потенциально использования встречающихся в природе 1,2-замещенных алкенов в терморективном синтезе с помощью фотоиндуцированной тиол-еновой реакции [11]. Глобалид, макролактон, имеющий 15 атомов углерода и ненасыщенность в основной цепи, использовали в качестве модельного соединения в этом исследовании после сополимеризации с ϵ -капролактоном посредством катализа липазой. Цель состоит в том, чтобы оценить взаимосвязь между исходной многофункциональной плотностью ененов, кинетическим поведением при отверждении и результирующей конверсией, а также то, как окончательная сшитая сетчатая структура влияет на тепловые и вязкоупругие свойства полученных пленок. Потенциальные области применения конечных сетей включают органические покрытия, упаковочные материалы и биоразлагаемые материалы для медицинских целей.

Показано [12,13], что регио- и стереонаправленность реакций электрофильного присоединения тиолов, дисульфидов и сульфенилхлоридов к монотерпенам определяется лабильностью углеродного скелета терпена, жесткостью катализатора и природой заместителей в серосодержащем реагенте. Предложен эффективный метод синтеза новых классов соединений, содержащих изопреновую систему и высокореакционный циклопропеновый или алленовый фрагменты, на основе терпенов с α/β -циклической двойной связью. Полученные соединения являются перспективными исходными реагентами в синтезе серосодержащих терпеноидов.

В работе [14] сообщается, что меркаптаны легко взаимодействуют с непредельными соединениями в воде. Предполагается, что при трансформации нефти в естественных водных геосистемах, помимо других компонентов нефти, участвуют также меркаптаны в конденсационных процессах с сингенетическими соединениями водных геосистем, в частности, с непредельными жирными кислотами. Считается, что реакция тиолов с алкенами явилась одной из ключевых реакций в процессе генезиса нефти.

Таким образом, реакция взаимодействия тиолов (меркаптанов) с алкенами является одной из центральных реакций современной органической химии и служит ключевым звеном при синтезе целого ряда важных синтетических органических продуктов. В наших исследованиях изучена реакция взаимодействия дициклопентадиена и его мономера с

меркаптоуксусной кислотой и ее эфирами. Показано, что реакция с участием этих соединений приводит к образованию трициклических производных тиогликолевой кислоты, которые могут быть использованы в различных областях промышленности и сельского хозяйства.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Costa D.C. Additions to non-activated alkenes: Recent advances // *Arabian Journal of Chemistry*. 2017. Vol. 13. N 1. pp. 799–834.
2. Shuang S., Oliveira B., Jimenez-Oses G., Bernandes J. Radical-Mediated Thiol-Ene Strategy: Photoactivation of Thiol-Containing Drugs in Cancer Cells // *Angewandte Chemie. International Edition*. 2018. Vol. 57. N 48. pp. 15832–15835.
3. Moghaddam F.M., Bardajee G.R., Veranlou R.O. KF/Al₂O₃-Mediated Michael Addition of Thiols to Electron-Deficient Olefins // *Synthetic Communications*. 2005. Vol. 35. N 18. pp. 2427–2433.
4. Torres-Kilbus J., Chou C., Liu J., Deiters A. Synthesis of non-linear protein dimers through a genetically encoded Thiol-ene reaction // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 9. pp. 105467–106472.
5. Biermann U., Butte W., Koch R., Fokou P. Initiation of radical chain reactions of thiol compounds and alkenes without any added initiator: thiol-catalyzed cis/trans isomerization of methyl oleate // *Chemistry*. 2012. Vol. 18. N 26. pp. 8201–8207.
6. Nolan M., Scanlair E. Applications of Thiol-Ene Chemistry for Peptide Science // *Frontiers in Chemistry*. 2020. Vol. 8. pp. 142–171.
7. Dondoni A., Marra A. Recent applications of thiol-ene coupling as a click process for glycoconjugation // *Chemical Society Review*. 2012. Vol. 41. N 2. pp. 573–586.
8. Roper T., Chandler C., Guymor C.A., Hoyle C.E. Structural Influence of Model Ene Reactivity in Photoinduced Thiol-Ene Polymerization of Multifunctional Alkenes // *Rad. Tech. Proceedings*. 2004. N 5. pp. 1–9.
9. Silveira C., Mendes S.R., Libero F. Solvent-Free Anti-Markovnikov Addition of Thiols to Alkenes Using Anhydrous Cerium(III) Chloride as Catalyst // *Synlett*. 2010. N 2. pp. 790–792.
10. Tamai T., Oqawa A. Regioselective hydrothiolation of alkenes bearing heteroatoms with thiols catalyzed by palladium diacetate // *J. Org. Chem*. 2014. Vol. 79. N 11. pp. 5028–5035.
11. Claudino M., Meulen I., Trey S., Jonsson M. Thiol-ene Coupling of Renewable Monomers: at the forefront of biobased thermoset materials // *Nordic Polymer Days NPD-2011 Conference*. Stockholm. 2011. 112 p.
12. Никитина Л.Е., Шкуро О.А., Племенков В.В. Каталитическое электрофильное присоединение меркаптопроизводных к камфену // *ЖОрХ*. 1993. Т. 29. Вып. 9. С. 1794–1797.
13. Никитина Л.Е., Пашагин А.В., Племенков В.В. Каталитическое электрофильное присоединение тиолов к аллооцимену // *ЖОрХ*. 1998. Т. 34. Вып. 4. С. 525–527.
14. Симонян Г.С. Конденсационные процессы меркаптанов при трансформации нефти в воде // *Современные наукоемкие технологии*. 2014. № 4. С. 175–175.
15. Прилежаева Е.Н., Шостаковский М.Ф. Реакции тиолирования производных этилена // *Успехи химии*. 1963. Т. 32. Вып. 8. С. 897–934.

REFERENCES

1. Costa D.C. Additions to non-activated alkenes: Recent advances // *Arabian Journal of Chemistry*. 2017. Vol. 13. N 1. pp. 799–834.
2. Shuang S., Oliveira B., Jimenez-Oses G., Bernandes J. Radical-Mediated Thiol-Ene Strategy: Photoactivation of Thiol-Containing Drugs in Cancer Cells // *Angewandte Chemie. International Edition*. 2018. Vol. 57. N 48. pp. 15832–15835.

3. Moghaddam F.M., Bardajee G.R., Veranlou R.O. KF/Al₂O₃-Mediated Michael Addition of Thiols to Electron-Deficient Olefins // *Synthetic Communications*. 2005. Vol. 35. N 18. pp. 2427–2433.
4. Torres-Kilbus J., Chou C., Liu J., Deiters A. Synthesis of non-linear protein dimers through a genetically encoded Thiol-ene reaction // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 9. pp. 105467–106472.
5. Biermann U., Butte W., Koch R., Fokou P. Initiation of radical chain reactions of thiol compounds and alkenes without any added initiator: thiol-catalyzed cis/trans isomerization of methyl oleate // *Chemistry*. 2012. Vol. 18. N 26. pp. 8201–8207.
6. Nolan M., Scanlair E. Applications of Thiol-Ene Chemistry for Peptide Science // *Frontiers in Chemistry*. 2020. Vol. 8. pp. 142–171.
7. Dondoni A., Marra A. Recent applications of thiol–ene coupling as a click process for glycoconjugation // *Chemical Society Review*. 2012. Vol. 41. N 2. pp. 573–586.
8. Roper T., Chandler C., Guymor C.A., Hoyle C.E. Structural Influence of Model Ene Reactivity in Photoinduced Thiol-Ene Polymerization of Multifunctional Alkenes // *Rad. Tech. Proceedings*. 2004. N 5. pp. 1–9.
9. Silveira C., Mendes S.R., Libero F. Solvent-Free Anti-Markovnikov Addition of Thiols to Alkenes Using Anhydrous Cerium(III) Chloride as Catalyst // *Synlett*. 2010. N 2. pp. 790–792.
10. Tamai T., Oqawa A. Regioselective hydrothiolation of alkenes bearing heteroatoms with thiols catalyzed by palladium diacetate // *J. Org. Chem*. 2014. Vol. 79. N 11. pp. 5028–5035.
11. Claudino M., Meulen I., Trey S., Jonsson M. Thiol-ene Coupling of Renewable Monomers: at the forefront of biobased thermoset materials // *Nordic Polymer Days NPD-2011 Conference*. Stockholm. 2011. 112 p.
13. Nikitina L.E., Pashagin A.V., Plemenkov V.V. Catalytic electrophilic addition of thiols to allocymene // *ZhOKh*. 1998. T. 34. Issue. 4. S. 525–527.
14. Simonyan G.S. Condensation processes of mercaptans during the transformation of oil in water // *Modern science-intensive technologies*. 2014. No. 4. P. 175–175.
15. Prilezhayeva E.N., Shostakovskiy M.F. Thilylation reactions of ethylene derivatives // *Uspekhi khimii*. 1963. T. 32. Issue. 8. S. 897–934.

Информация об авторах

А.Г. Гасанов – доктор химических наук, профессор, зав. лаборатории «Циклоолефины» Института нефтехимических процессов Министерства науки и образования Азербайджана;

Ф.С. Гурбанова – докторант, научный сотрудник, лаборатории «Циклоолефины» Института нефтехимических процессов Министерства науки и образования Азербайджана;

Г.З. Гусейнов – доктор химических наук, профессор Бакинского государственного университета.

Information about the authors

A.H. Gasanov – doctor of chemical sciences, professor, head of laboratory "Cycloolefins" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan;

F.S. Qurbanova – doctoral student, researcher laboratory "Cycloolefins" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan;

G.Z. Huseynov – doctor of chemical sciences, professor of Baku State University.

Гасым Зульфали оглу Гусейнов¹, Фидан Сахиб гызы Гурбанова², Садагат Талат гызы Алиева³, Ирада Мамед гызы Мамедова⁴

¹*Бакинский государственный университет, Баку, Азербайджан*

^{2,3,4}*Институт нефтехимических процессов Министерства науки и образования Азербайджана, Баку, Азербайджан*

Автор, ответственный за переписку: Фидан Сахиб гызы Гурбанова, fidannkpi@gmail.com

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ МЕРКАПТАНОВ С НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Аннотация. Реакция взаимодействия меркаптанов с различными непредельными соединениями является одной из ключевых реакций современного органического синтеза. В основе этой реакции лежит синтез целого ряда промышленно важных химических соединений. В этой работе представлены основные результаты в области реакции взаимодействия меркаптанов с соединениями, содержащими кратную связь и показаны основные области применения синтезированных продуктов

Ключевые слова: тиолы, меркаптаны, алкены, алкины, клик-химия, щелчковая химия, биополимеры

Qasym Z. Huseynov¹, Fidan S. Qurbanova², Sadagat Talat Aliyeva³, Irada Mamed Mamedova⁴

¹*Baku State University, Baku, Azerbaijan*

^{2,3,4}*Institute of Petrochemical Processes of Ministry of Science and Education of Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan*

Correspondent author: Qasym Z. Huseynov, fidannkpi@gmail.com

APPLICATION OF THE REACTION OF MERCAPTANS WITH UNSATURATED COMPOUNDS IN ORGANIC SYNTHESIS

Abstract. The reaction of the interaction of mercaptans with various unsaturated compounds is one of the key reactions of modern organic synthesis. This reaction is based on the synthesis of a number of industrially important chemical compounds. This paper presents the main results in the field of the reaction of the interaction of mercaptans with compounds containing a multiple bond and shows the main areas of application of the synthesized products.

Keywords: thiols, mercaptans, alkenes, alkynes, click chemistry, click chemistry, biopolymers

История исследования реакции присоединения меркаптанов к непредельным соединениям, в частности к ненасыщенным углеводородам берет свое начало еще с первой половины прошлого столетия. Так, в работе [1] от 1938 года было рассмотрено присоединение серы, сероводорода и меркаптанов к непредельным углеводородам.

Влияние химической структуры на реакционную способность алкенов, используемых в фотополимеризации тиола и ена, было исследовано с помощью ИК-спектроскопии с течением времени [2]. Были проведены модельные исследования тиол-еновых фотореакций с различными монофункциональными углеводородными алкенами и монофункциональным этил-3-меркаптопропионатом для выявления и понимания взаимосвязей между структурой и реакционной способностью. Результаты показывают, что терминальные ены очень быстро реагируют с тиолом, достигают полной конверсии и не зависят от длины алифатического

углеводородного заместителя. Замена одного атома углерода концевой ена значительно снижает реакционную способность, в то время как замена атома углерода в α -положении на концевой ен оказывает минимальное влияние на реакционную способность.

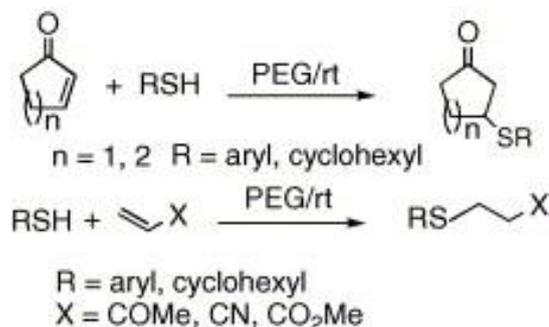
В работе [3] изучено фотоиницированное присоединение меркаптанов к олефинам и исследована кинетика этих реакций, в работе [4] показана реакционная способность алкенов в реакциях тиильного радикала с олефинами, а в работе [5] рассмотрено свободно-радикальное присоединение тиолуксусной кислоты к некоторым циклическим олефинам.

В работе [6] 1,2-дихлортетрафторциклобутен, 1,2-дихлоргексафторциклопентен и 1,2-дихлороктафторциклогексен обрабатывали эквимольным количеством бензолтиола, 2-метоксибензолтиола, 3-метоксибензолтиола и 4-метоксибензолтиола в ацетонитриле с карбонатом калия. Каждая комбинация фторалкена и тиола давала смесь моно- и бис-винильных продуктов замещения, соотношение которых зависели от размера кольца фторциклоалкена, размера и электронных характеристик тиола. Результаты подтверждают утверждение о том, что высокая ингаляционная токсичность фторциклоалкенов обусловлена реакцией с двумя молярными эквивалентами биологических тиолов в легких.



В обзоре [7] представлены данные о методах получения и свойствах тиильных радикалов. Обобщены результаты исследований реакционной способности тиильных радикалов в термических процессах, позволяющих синтезировать широкий спектр сероорганических соединений и соединений других типов.

Было обнаружено [8], что полиэтиленгликоль (ПЭГ) является недорогой, нетоксичной, экологически чистой реакционной средой для сопряженного присоединения тиолов к сопряженным алкенам с получением соответствующих аддуктов с превосходными выходами в мягких и нейтральных условиях. Продукты нежелательных побочных реакций в результате полимеризации не наблюдаются.



Реакции 1-нитро-2-сульфонилалкенов с аргентиолатами приводят к замещению сульфониальной группы; реакции с алкантиолатами сопровождаются последующим присоединением реагента по двойной связи с образованием тиацеталей. Менее реакционноспособные α -нитро- β -R-тиостиролы с тиолатами при пониженной температуре образуют продукты присоединения, которые превращаются в соответствующие продукты замещения при хранении при комнатной температуре в соответствии с механизмом присоединения-элиминирования нуклеофильного винильного замещения [9].

Тиол-еновые реакции имеют очень важное как теоретическое, та и практическое значение, поскольку с одной стороны, используются в синтезе важных химических реагентов, а с другой стороны, исследования в этой области позволяют раскрыть еще до

конца точно не выясненный механизм реакции. Так, в работе [10] сообщается, что катализируемые цинком реакции алкенов с алкилтиолами могут региоселективно давать алкилсульфиды. При катализируемом ZnI_2 гидротииолировании алкенов с использованием алкилтиолов при $100^\circ C$ были получены алкилсульфиды марковниковского типа с отличными выходами без образования линейных продуктов. Напротив, реакция, катализируемая $Zn(OAc)_2$, региоселективно приводила только к продуктам антимарковниковского типа. Реакция протекает по радикальному процессу.

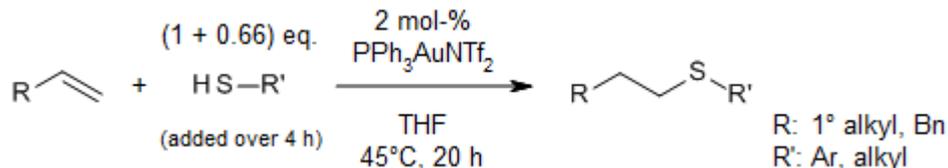
Отмечается [11], что гидрогели вызывают растущий интерес для доставки терапевтических средств в определенные участки тела. Для использования в качестве средства доставки гидрофильные предшественники обычно нагружены биологически активными фрагментами, а затем непосредственно инъецированы в интересующее место для образования геля *in situ* и контролируемого высвобождения, обусловленного конструкцией предшественника. Гидрогели, образованные с помощью тиол-еновых клик-реакций, привлекательны для локального контролируемого высвобождения терапевтических средств благодаря их высокой скорости реакции и эффективности в мягких водных условиях, что позволяет формировать *in situ* гели с настраиваемыми свойствами, часто реагирующими на сигналы окружающей среды. В этой работе авторы рассмотрели широкий спектр применений тиол-еновых гидрогелей, от пролонгированного высвобождения противовоспалительных препаратов в позвоночнике до высвобождения белковых терапевтических средств в ответ на секретлируемые клетками ферменты с упором на их клиническую значимость. Авторы также предоставили краткий обзор химии кликов тиол-енов и обсудили доступные химические реакции алкенов, относящиеся к функционализации макромолекул и образованию гидрогеля.

В патенте [12] представлен способ стимулирования гидротииолирования неактивированных алкенов тиолом с использованием трифлата галлия, а в работе [4] показано, что несмотря на широкое использование катализаторов на основе переходных металлов в органическом синтезе, катализируемые переходными металлами реакции сероорганических соединений, которые известны как каталитические яды, затруднены для применения. В частности, проблемой остается катализируемое переходными металлами присоединение сероорганических соединений к неактивированным алкенам. Представлен новое катализируемое золотом гидротииолирование неактивированных алкенов, которое эффективно протекает с образованием антимарковниково-селективных аддуктов с хорошими выходами и региоселективным образом по схеме:

Сообщается [13] о промотируемой воздухом реакции радикального присоединения различных тиолов к окса(аза)бициклическим алкенам, приводящей к соответствующим экзо-аддуктам с выходом от хорошего до превосходного (до 99%) в воде без использования какого-либо металлического катализатора, фотоокислительно-восстановительного катализатора или радикального инициатора в мягких условиях. Реакция имеет широкий спектр окса(аза)бициклических алкенов и тиолов, что обеспечивает простой и чистый способ прямого получения тиоэфиров. Предложенный механизм экзосвободного радикала, атакующего двойную связь окса(аза)бициклического алкена, был исследован с помощью DFT-расчетов ступенчатых путей реакции и контрольных экспериментов.

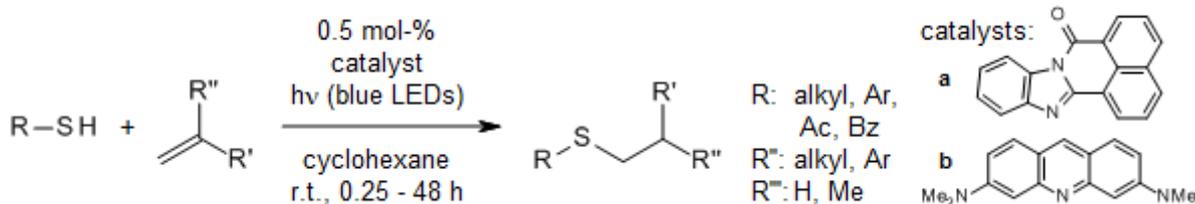
В работе [14] влияние структуры инициатора на полимеризацию тиол-ена было исследовано с двумя инициаторами, четырьмя тиолами и восемью мономерами с использованием уровня теории M06-2X/6-31++G(d,p). Для этого было проведено сравнительное исследование путем моделирования отрыва водорода от тиолов (k_{HA}) и реакции присоединения к мономерам (k_i), которая считается побочной реакцией. Было подтверждено, что инициатор 2,2-диметокси-2-фенилацетофенон (ДМФА) является подходящим тиол-еновым инициатором, за исключением полимеризации электронодефицитных или сопряженных мономеров. Было установлено, что инициатор азобисизобутиронитрил (ДАК) не может давать гомогенный тиол-еновый продукт

выходом могут быть инициированы облучением видимым светом в присутствии полипиридинных фотокатализаторов на основе переходных металлов в присутствии *n*-толуидина в качестве окислительно-восстановительного медиатора, который способен катализировать неэффективное фотоокисление тиолов с образованием тиильного радикала в качестве промежуточного соединения. Таким образом, сокаталитические оксиданты могут быть важны при разработке синтетических реакций, включающих фотоокислительно-восстановительный катализ в видимом свете.



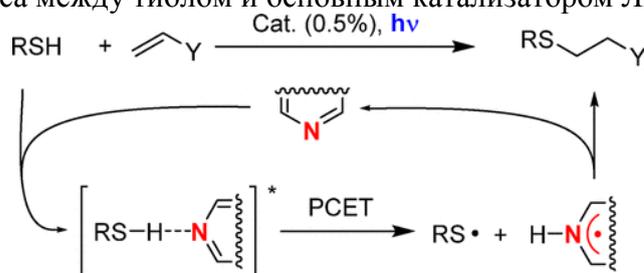
Описаны каталитически контролируемые дивергентные реакции тиофенолов с алкенами, несущими гетероатомы [20]. Продукты гидротииолирования марковниковского типа и тиоацетали были синтезированы селективно путем замены медных катализаторов.

Промотируемое видимым светом перекрестное сочетание 4-алкил-1,4-дигидропиридинов с тио-/селенсульфонатами в условиях отсутствия переходных металлов дает сульфиды или селениды с высокими выходами и хемоселективностью в мягких условиях реакции без переходных металлов [21]. Используя воздух в качестве атмосферы, реакция дает сульфоксиды.



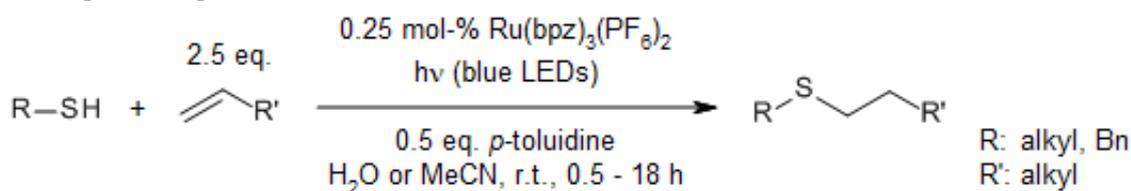
Разработано катализируемое медью региоселективное аминотиолирование концевых и внутренних алкенов *N*-фторбензолсульфонимидом и тиолами [22]. Трехкомпонентной реакции способствует добавление диметилсульфида. Помимо ароматических алкенов, в реакцию вступают алифатические алкены, образуя различные аддукты аминотиолирования в виде отдельных региоизомеров. Радикальный процесс предложен предварительными механистическими исследованиями, включающими эксперименты с ловушкой радикалов и радикальными часами.

Описан удобный метод проведения тиол-еновой реакции [23]. Реакцию проводят при облучении синим светом при катализе фотоактивными основными молекулами Льюиса, такими как акридиновый оранжевый или *N*-ацилбензимидазол, конденсированный с нафталином. Считается, что процесс инициируется протонно-связанным процессом переноса электрона внутри комплекса между тиолом и основным катализатором Льюиса.

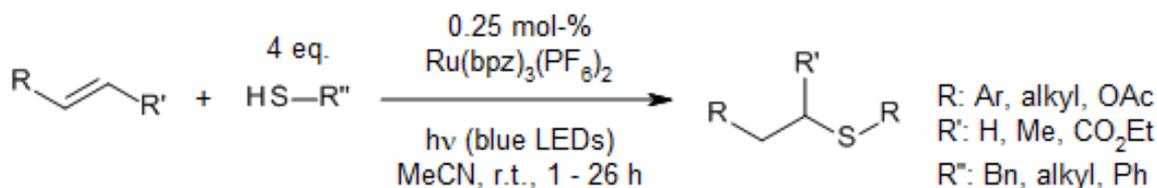


Сообщается о нетоксичном и недорогом фотокаталитическом инициировании антимарковниковского гидротииолирования олефинов с использованием видимого света [24]. Этот метод характеризуется низкой загрузкой катализатора, что позволяет использовать

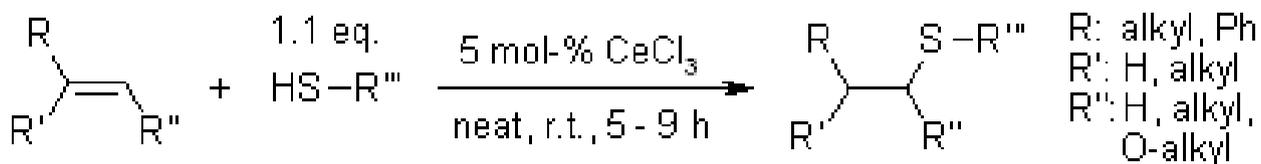
мягкий и селективный метод инициирования радикалов в тиол-еновых реакциях между широким спектром олефинов и тиолов.



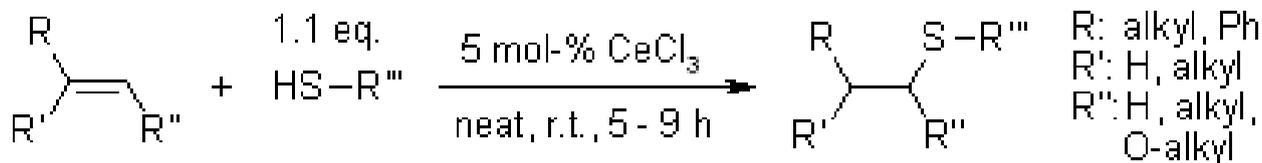
Несмотря на широкое использование катализаторов на основе переходных металлов в органическом синтезе, катализируемые переходными металлами реакции сероорганических соединений, которые известны как каталитические яды, были затруднены [25]. В частности, проблемой остается катализируемое переходными металлами присоединение сероорганических соединений к неактивированным алкенам. Представлено новое катализируемое золотом гидротиилирование неактивированных алкенов, которое эффективно протекает с образованием *анти*-марковниково-селективных аддуктов с хорошими выходами и региоселективным образом.



Описано антимарковниковское гидротиилирование олефинов с использованием фотокатализаторов на основе переходных металлов, поглощающих видимый свет [26]. Ключевые промежуточные тиольные радикалы образуются при гашении фотовозбужденного $\text{Ru}^*(\text{bpz})_3$ различными тиолами. Аддукты широкого спектра олефинов и тиолов образуются с отличным выходом (73–99%).



Антимарковниковское присоединение тиолов к алкенам с использованием CeCl_3 в качестве катализатора приводит к продуктам с очень хорошими выходами. Реакция протекает в условиях отсутствия растворителя при комнатной температуре [27].



Таким образом, представленный анализ результатов исследований показывает. Что тиол-еновые реакции продолжают оставаться объектом пристальных исследований и публикации, посвященные исследованиям в этой области ежегодно возрастают. Это создает широкие перспективы для проведения систематических исследований в области исследования тиол-еновых реакций с участием новых реагентов, в частности циклических и бициклических алкенов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Jones S.O., Reid E. The Addition of Sulfur, Hydrogen Sulfide and Mercaptans to Unsaturated Hydrocarbons // *J. Amer. Chem. Soc.* 1938. Vol. 60. N 10. pp. 2452–2455.
2. Roper T., Guymon C.A., Jonsson E.S., Hoyle C.E. Influence of the alkene structure on the mechanism and kinetics of thiol–alkene photopolymerizations with real-time infrared spectroscopy // *Journal of Polymer Sciences. Part A. Polymer Chemistry.* 2004. Vol. 42. N 24. pp. 6283–6298.
3. Sivertz C. Studies of the Photoinitiated Addition of Mercaptans to Olefins. IV. General Comments on the Kinetics of Mercaptan Addition Reactions to Olefins Including cis–trans Forms // *J. Phys. Chem.* 1959. Vol. 63. N 1. pp. 34–38.
4. Walling Ch., Heimreich W. Reactivity and Reversibility in the Reaction of Thiyl Radicals with Olefins // *J. Amer. Chem. Soc.* 1959. Vol. 81. N 5. pp. 1144–1148.
5. Bordwell F.G., Hewett W.A. The Free Radical Addition of Thiolacetic Acid to Some Cyclic Olefins // *J. Amer. Chem. Soc.* 1957. Vol. 79. N 13. pp. 3493–3496.
6. Timperley C. Fluoroalkene chemistry: Part 2. Reactions of thiols with some toxic 1,2-dichlorinated polyfluorocycloalkenes // *Journal of Fluorine Chemistry.* 2004. Vol. 125. N 9. pp. 1265–1272.
7. Voronkov M.G., Deryagina E.N. Thermal reactions of thiyl radicals // *Russian Chemical Reviews.* 2007. Vol. 59. N 8. pp. 778–798.
8. Kamal A., Reddy R. A simple and green procedure for the conjugate addition of thiols to conjugated alkenes employing polyethylene glycol (PEG) as an efficient recyclable medium // *Tetrahedron Letters.* 2005. Vol. 46. N 46. pp. 7951–7953.
9. Kuzmina N.V., Lipina E.S., Kropotova T.Y., Berkova G.A. 1-Nitro-2-thio(sulfonyl)alkenes in Reactions with Thiols // *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2001. Vol. 37. pp. 1259–1265.
10. Taniguchi N. Zinc-Catalyzed Regioselective Addition of Alkyl Thiols to Alkenes via Anion or Radical Reactions // *ARKIVOC.* 2021. N 3. pp. 125–137.
11. Kharkar P., Rehmann M., Skeens K., Maverakis E. Thiol–ene Click Hydrogels for Therapeutic Delivery // *ACS Biomater.* 2016. Vol. 2. N 2. pp. 165–179.
12. Patent US 8816094B2 2011. Hydrothiolation of unactivated alkenes / J. Wu, M. Savolainen.
13. Tamai T., Fujiwara K., Higashimae Sh., Nomoto A. Gold-Catalyzed *Anti*-Markovnikov Selective Hydrothiolation of Unactivated Alkenes // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18. N 9. pp. 2114–2117.
14. Yonggi Y., Yang W., Wang Ch., Fenglong G. Radical Addition of Thiols to Oxa(aza)bicyclic Alkenes in Water // *Asian Journal of Organic Chemistry.* 2019. –Vol. 8. N 4. pp. 506–513.
15. Degirmenci I. Role of Initiator Structure on Thiol-Ene Polymerization: A Comprehensive Theoretical Study // *Journal of Turkish Chemical Society.* 2022. Volo. 9. N 1. pp. 149–162.
16. Qureshi Z., Deshmukh Kh., Dhake K., Bhanage Bh. Brønsted acidic ionic liquid: a simple, efficient and recyclable catalyst for regioselective alkylation of phenols and anti-Markovnikov addition of thiols to alkenes // *RSC Advances.* 2011. Vol. 1. N 6. pp. 1106–1112.
17. Biermann U., Metzger J. Regioselectivity of Radical Addition of Thiols to 1-Alkenes // *European Journal of Organic Chemistry.* 2018. N 6. pp. 730–734.
18. Pasch S.T. Selective, Radical-Mediated Additions of Thiols to Alkenes in the Presence of Protected Alkynes // *Tetrahedron.* 2014. N 2. pp. 131–137.
19. Kryzhanovsky I., Temnikov M., Kononevich Y. The Use of the Thiol-Ene Addition Click Reaction in the Chemistry of Organosilicon Compounds: An Alternative or a Supplement to the Classical Hydrosilylation? // *Polymers.* 2022. Vol. 14. N 15. pp. 3079–3082.
20. Tyson E.L., Niemeyer Z.L., Yoon T.P. Redox Mediators in Visible Light Photocatalysis: Photocatalytic Radical Thiol-Ene Additions // *J. Org. Chem.* 2014. Vol. 79. pp. 1427–1436.

21. Hui X., Enlu M., Zhiping L. Copper-Catalyzed Selective Syntheses of Markovnikov-Type Hydrothiolation Products and Thioacetals by the Reactions of Thiols with Alkenes Bearing Heteroatoms // *Tetrahedron*. 2016. Vol. 72. N 27. pp. 314–319.
22. Dong Y., Peng J., Zhang Y., Wang Ch. Organophotoredox Catalyzed Formation of Alkyl-Aryl and -Alkyl C-S/Se Bond from Coupling of Redox Active Esters with Thio/Selenosulfonates // *Org. Lett.* 2020. Vol. 22. N 24. pp. 9562–9567.
23. Iwasaki M., Nonaka K., Song Z., Sawanaka Y. Copper-Catalyzed Regioselective Aminothiolation of Aromatic and Aliphatic Alkenes with *N*-Fluorobenzenesulfonimide and Thiols through Three-Component Radical Coupling // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. N 23. pp. 15373–15370.
24. Levin V., Dilman A. Visible-Light-Mediated Organocatalyzed Thiol-Ene Reaction Initiated by a Proton-Coupled Electron Transfer // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. N 12. pp. 8337–8343.
25. Fadeyi O., Mousseau J.H., Feng Y., Allais C. Visible-Light-Driven Photocatalytic Initiation of Radical Thiol-Ene Reactions Using Bismuth Oxide. // *Org. Lett.* 2015. Vol. 17. N 23. pp. 5756–5759.
26. Tamai T., Fujiwara K., Higashimae Sh., Nomoto A. Gold-Catalyzed Anti-Markovnikov Selective Hydrothiolation of Unactivated Alkenes // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18. N 9. pp. 2114–2117.
27. Tyson E., Ament M., Yoon T. Transition Metal Photoredox Catalysis of Radical Thiol-Ene Reactions // *J. Org. Chem.* 2013. Vol. 78. N 5. pp. 2046–2050.
28. Silveira C., Mendes S.R., Libero F. Solvent-Free Anti-Markovnikov Addition of Thiols to Alkenes Using Anhydrous Cerium(III) Chloride as Catalyst // *Synlett*. 2010. N 2. pp. 790–792.

Информация об авторах

Г.З. Гусейнов – доктор химических наук, профессор Бакинского государственного университета;

Ф.С. Гурбанова – докторант, научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины» Института нефтехимических процессов Министерства науки и образования Азербайджана;

С.Т. Алиева – кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана;

И.М. Мамедова – старший научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины» Института нефтехимических процессов Министерства науки и образования Азербайджана.

Information about the authors

G.Z. Huseynov – doctor of chemical sciences, professor of Baku State University;

F.S. Qurbanova – doctoral student, researcher laboratory "Cycloolefins" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan;

S.T. Aliyeva – candidate of chemical sciences, leading researcher of laboratory "Cycloolefins" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan;

I.M. Mamedova – researcher of laboratory "Cycloolefins" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan.

Нахида Али гызы Джафарова

*Азербайджанский государственный университет нефти и промышленности, Баку,
Азербайджан, jafarova-naxida@rambler.ru*

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НИКЕЛЯ

Аннотация. Среди известных методов физико-химического анализа металлов и их соединений в различных промышленных и фармацевтических образцах наиболее широкой востребованностью обладает метод спектрофотометрии. Этот метод служит удобным и простым по техническому оформлению способом качественного и количественного определения никеля. В представленной работе нами показаны результаты исследований в области определения никеля спектрофотометрическим методом.

Ключевые слова: спектрофотометрия, инфракрасная область, никель, аналитические реагенты, комплексы с окраской, предел обнаружения

Nakhida Ali Jafarova

Azerbaijan State University of Oil and Industry, Baku, jafarova-naxida@rambler.ru

APPLICATION OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE QUALITATIVE AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF NICKEL

Abstract. Among the known methods of physicochemical analysis of metals and their compounds in various industrial and pharmaceutical samples, the spectrophotometric method is in greatest demand. This method serves as a convenient and technically simple method for the qualitative and quantitative determination of nickel. In the presented work, we show the results of research in the field of determination of nickel by the spectrophotometric method.

Keywords: spectrophotometry, infrared region, nickel, analytical reagents, color complexes, limit of detection

В представленной работе нами рассмотрены результаты исследований в области определения никеля методом спектрофотометрического анализа. Показаны основные реагенты, используемые для образования окрашиваемых комплексов с производными никеля, пределы обнаружения, молярная адсорбционная способность и другие факторы, оказывающие влияние на определение никеля в этих процессах.

Аналитические исследования в области определения никеля методом спектрофотометрии берут свое начало еще с середины прошлого столетия. Так, в работах [1,2] спектрофотометрическое определение никеля в алюминиевых сплавах. Сообщается [3], что никель (II) реагирует с тиосемикарбазоном 3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-4-карбальдегида или пиридоксаль-3-тиосемикарбазоном (ФДТ) и образует комплекс желтого цвета, который экстрагируют изобутанолом из ацетата натрия и уксуснокислого буфера с рН 6,0. Величину поглощения комплекса Ni(II)–ФДТ измеряли через разные промежутки времени при 430 нм, чтобы убедиться в стабильности комплекса во времени. Экстракция комплекса в растворителе была мгновенной и стабильна более 5 часов. Система подчинялась закону Бера в диапазоне концентраций 0,35–3,53 мкг/мл никеля (II) при отличной линейности и коэффициент корреляции 0,999. Молярная адсорбционная способность и чувствительность по Сэнделлу экстрагированного комплекса составили $1,6 \times 10^4$ л/моль см и $3,6 \times 10^{-3}$ мкг/см² при 430 нм соответственно. Поэтому детальное изучение экстракции никеля (II) с помощью ФДТ была предпринята с целью разработки быстрой

чувствительной экстракционной прямой и производной спектрофотометрического метода определения никеля (II), когда он присутствует отдельно или в присутствии различных ионов, которые обычно связаны с никелем (II) в лекарственных листьях, почве и листовых растительных маслах. Различные стандартные сплавы и их образцы (СМ 247 LC, IN 718, BCS 233, 266, 253 и 251) были испытаны на определение никеля с целью валидации настоящего метода. Результаты предлагаемого метода сравнимы с результатами атомно-абсорбционной спектроскопии и оказались в хорошем согласии.

Предложен новый чувствительный спектрофотометрический метод определения никеля (II) с 3-(2-гидрокси-5-ацетил-(L1), -5-этоксикарбонил-(L2), -5-метил-(L3), -5-формил-(L4), -5-бромфен-1-илазо)-1,2,4-триазолом (L5) и 3-(2,4-дигидроксифен-1-илазо)-1,2,4-триазолом (L6) в водной среде, содержащей 40 об.% метанола [4]. Метод основан на образовании устойчивых окрашенных комплексов Ni (II) со стехиометрическими соотношениями 1:1 и 1:2 (n(M): n(L)). Линейные градуировочные графики получены до 7,04 мкг/см³ никеля (II) в оптимальных условиях, полученных при исследовании комплексообразования. Максимумы поглощения варьировались от 485 нм до 545 нм, а молярные коэффициенты поглощения – от 0,84 × 10⁴ до 4,65 × 10⁴ дм³/моль см для комплексов 1:1 и 1:2 (n(M):n(L)) с изменением заместителя в фенольном кольце. Определены оптимальные диапазоны прямого определения никеля (II) (Рингбом) и константы устойчивости образующихся комплексов. Разработанный метод был применен для спектрофотометрического определения никеля (II) в ряде образцов с удовлетворительными результатами.

Производное спектрофотометрическое определение никеля (II) с 3,5-диметокси-4-гидроксибензальдегидом было предложено с реагентом изоникотиноилгидразоном (DMNHIN). Разработан прямой и производный метод для спектрофотометрического определения микроколичеств никеля (II) в основном буферном растворе (pH 9,0). Реагент DMNHIN дает ярко-желтый водорастворимый комплекс [(Ni(II)-DMNHIN)] в щелочном буферном растворе. Максимальное поглощение наблюдалось в диапазоне pH 8,5-9,5. Молярная абсорбция и чувствительность по Санделлу для комплекса никеля (II) с DMNHIN при λ max 386 нм оказалось равным 1,22 × 10⁴ л/моль см и 0,00826 мкг/см². Диапазон действия закона Бера варьирует от 0,234 до 2,94 мкг/мл. Никель (II) образует комплекс в отношении 1:1 с DMNHIN, а константа стабильности комплекса никеля (II) составила 9,4 · 10⁶. Амплитуда производной первого порядка была измерена методом высоты пика при λ max 440 нм. Амплитуда производной второго порядка измерялась методом высоты пика при λ max 470 нм. Разработанный спектрофотометрический метод применен для определения никеля (II) в образцах сплава [5].

Разработан простой и селективный метод выделения и концентрирования никеля [6]. Метод основан на флотации комплекса никеля и диметилглиоксима (ДМГ) на границе раздела водный раствор-н-гексан. Комплекс разделяли и определяли Ni спектрофотометрически с помощью ДМГ после добавления окислителя. Количественная флотация комплекса возможна в диапазоне pH 9-12. Метод прост и свободен от интерференции всех катионов и анионов и имеет широкий линейный диапазон. Процедура была успешно применена для определения следовых количеств никеля в колодезной воде и сточных водах завода по нанесению покрытий. Точность метода была исследована с использованием сплавов стандартных эталонных материалов (NIST 864) и путем добавления в образцы различных количеств Ni²⁺.

Синтезирован новый чувствительный и селективный хромогенный реагент 1-азобензол-3-(3-гидрокси-2-пиридил)триазен (АБГПТ) [7]. Установлено, что АБГПТ реагирует с никелем (II) в буферном растворе буры (pH 10,0) с образованием красных комплексов в соотношении 2:1 с максимумом поглощения при 530 нм. Кажущаяся молярная абсорбционная способность комплекса составляет 2,6 × 10⁵ л/(моль см). Большинство ионов металлов допускается в значительных количествах, при этом только цинк и ртуть могут

мешать определению никеля (II). Тем не менее, это можно легко устранить путем предварительного разделения гелем сульфгидрилдекстрана. Разработан новый метод спектрофотометрического определения следов никеля (II). Закон Бера выполняется для 0–15 мкг никеля (II) в 25 мл раствора. Предел количественного определения, предел обнаружения и относительное стандартное отклонение составляют 0,74 нг/мл, 0,25 нг/мл и 1,0% соответственно. Метод был применен для определения следов никеля (II) в биологических образцах с удовлетворительными результатами.

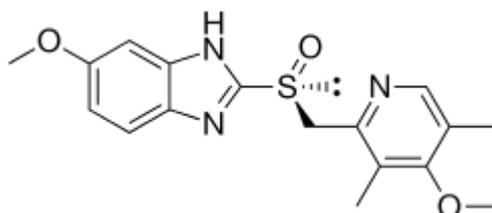
Разработан очень простой, селективный и быстродействующий инжекторный спектрофотометрический метод определения никеля с использованием фурилдиоксима в качестве комплексообразователя [8]. Мицеллярный раствор бриджа-35 используется для солюбилизации труднорастворимого комплекса Ni-фурилдиоксима в забуференной водной системе (pH-9,00). В оптимизированных условиях поглощение является линейным от 0,02 до 10 мкг при использовании образца объемом 500 мкл и от 10 до 30 мкг при использовании 50 мкл объема образца никеля при 480 нм, с ϵ 0,9916 соответственно. Производительность метода составляет 120 образцов в час с RSD 0,01–0,2% для никеля от 0,02 до 10 мкг, что указывает на высокую точность и воспроизводимость метода. Помехи от кобальта устраняются XAD-16, модифицированным солью Nitroso R. Разработанный метод валидирован путем анализа сертифицированных эталонных материалов и применяется для оценки содержания никеля в имеющихся в продаже сигаретах. $m L^{-1} n = 5$

В работе [9] предложен спектрофотометрический проточный метод определения никеля в рекреационных водах. В этом методе стратегия заключалась в том, чтобы разработать миниатюрную и автоматическую систему, основанную на последовательном анализе закачки, предназначенную для оперативного определения в режиме реального времени и с низкими затратами. Для спектрофотометрического определения в качестве красящего реагента использовали диметилглиоксим из-за его селективности в отношении никеля. Учитывая ожидаемую низкую концентрацию и низкую чувствительность цветной реакции, для повышения чувствительности использовали проточную кювету с длинным оптическим путем. Была оценена потенциальная интерференция ионов металлов, обычно присутствующих в пресных водах, и никаких существенных различий (<10%) не наблюдалось, за исключением марганца. Это вмешательство было преодолено путем добавления марганца к реагенту, что действовало как фиксированная стратегия вмешательства. Пределы обнаружения и количественного определения составили 1,4 и 21,4 мкг/л соответственно. Метод применялся для количественного определения никеля в сертифицированных пробах воды, и результаты соответствовали сертифицированным значениям. Кроме того, этот метод был успешно применен для количественного определения никеля в насыщенной пресной воде, и результаты согласуются с результатами, полученными с помощью эталонного метода.

Представлен очень простой, сверхчувствительный и довольно селективный спектрофотометрический метод экспресс-определения никеля в следовых количествах с использованием бис(салицилового альдегида)ортофенилендиамина (BSOPD). Метод основан на реакции неабсорбирующего BSOPD в слабокислой среде ($5,0 \times 10^{-3}$ – $1,5 \times 10^{-2}$ М H_2SO_4) и 50% (об. /об.) N, N-диметилформаида (ДМФА) с никелем (II) для получения хорошо поглощающей красно-желтого хелатного продукта, имеющего максимум поглощения при 466 нм. Реакция протекает мгновенно, и абсорбция остается стабильной в течение 24 часов. Найдены кажущийся молярный коэффициент поглощения и чувствительность Сэнделла $6,01 \times 10^4$ л/моль см и 7 нг/см² никеля (II) соответственно. Линейные градуировочные графики были получены для $0,02$ – $10,0$ мгл⁻¹ Ni (II), стехиометрический состав хелата 1:1 (BSOPD: NiII). Большой избыток более 50 катионов, анионов и комплексообразователей (например, ЭДТА, тартрат, оксалат, цитрат, фосфат, тиоцианат и т. д.) не мешают определению. Метод был успешно использован для определения никеля в нескольких стандартных материалах

(латунь, сталь и сплавы), а также в некоторых водах окружающей среды (питьевых и загрязненных) биологических (кровь и моча человека) и почвенных пробах и сложных синтетических смесях. Метод имеет высокую точность ($s = \pm 0,01$ на $0,5$ мг/л) [10].

Сообщается [11], что эзомерпазол является новым хромогенным реагентом, применяемым для определения никеля (II) прямым спектрофотометрическим методом. Эзомерпазол образует комплекс зеленовато-желтого цвета с никелем (II) при pH 5. Метод подчиняется закону Бера в диапазоне $0,139$ – $1,394$ мкг/мл, чувствительность Сэнделла составляет $0,0029$ мг/см², а значение молярной абсорбции ($\epsilon = 2,5 \times 10^4$ л/моль см). Метод полезен для определения никеля в семенах арахиса и семенах кунжута по следующей методике.



эзомерпазол

Для спектрофотометрического определения Ni (II) использован новый реагент о-хлорфенилазо-бис-ацетоксим [12]. Никель образует растворимый в этаноле 1:2 (Ni:R) зеленовато-желтый комплекс с реагентом. Рабочая длина волны была принята при 370 нм (ϵ – 2451) в диапазоне pH $7,3$ – $7,9$. Закон Бера соблюдается в диапазоне $0,117$ – $0,939$ ppm, а чувствительность Сэнделла составляет $23,09$ нг/см². Значения $\log \beta$, полученные двумя разными методами, составили $8,95$ и $8,76$ соответственно.

Разработан быстрый, простой, чувствительный и селективный прямой спектрофотометрический метод для определения никеля (II) в различных реальных образцах [13] 5-Бром-2-гидрокси-3-метоксигидразон бензальдегида *n*-гидроксибензойной кислоты реагирует с Ni (II) с образованием растворимого комплекса зеленого цвета. [Ni(II)-5-ВНМВНВН] в основном буферном растворе Максимальное поглощение наблюдается в диапазоне pH $5,5$ – $7,5$, а Ni(II)-5-ВНМВНВН показывает λ_{\max} при 440 нм. Метод подчиняется закону Бера в диапазоне от $0,117$ до $2,64$ мкг/мл. Молярная абсорбционная способность $2,013 \times 10^4$ л/моль см и Сэнделл чувствительность $0,0029$ мг/см². Стандартное отклонение метода для десяти определений $0,6050$ мкг/мл. Ni(II) $0,00256$. Коэффициент корреляции (γ) калибровочного уравнения экспериментальных данных $0,9999$. Изучено действие различных ионов. Константа стабильности комплекса 1:1 составила $2,83 \times 10^6$. Разработанный метод использован для определения никеля (II) в сплаве, питьевой воде, образцах растений и в растительном масле.

Пиридоксаль-4-фенил-3-тиосемикарбазон (ФРТ) предложен в качестве нового чувствительного реагента для экстрактивного спектрофотометрического определения никеля (II) [14]. ФРТ реагирует с никелем (II) в диапазоне pH $4,0$ – $6,0$ с образованием комплекса красновато-коричневого цвета, который хорошо экстрагируется *n*-бутанолом. Величину поглощения комплекса Ni (II)–ФРТ измеряли через разные промежутки времени при 430 нм, чтобы убедиться в стабильности комплекса. Система подчинялась закону Бера до $0,5$ – $5,0$ мкг/мл никеля (II) с превосходной линейностью с точки зрения значения коэффициента корреляции $0,99$. Молярная абсорбция и чувствительность по Сэнделлу экстрагированных частиц составляют $1,92 \times 10^4$ л/моль см и $0,003057$ мкг/см² соответственно при 430 нм. Предел обнаружения метода составляет $0,069$ мкг/мл. Для оценки прецизионности и правильности разработанного метода были проведены определения при различных концентрациях. Относительное стандартное отклонение всех измерений не превышает $2,62\%$. Разработанный метод удовлетворительно применяется для определения никеля (II) в отдельности или в присутствии различных ионов, которые обычно связаны с никелем (II) в

лекарственных листьях, почве и промышленных сточных водах. Различные стандартные и сертифицированные эталонные материалы (СМ 247 LC, IN 718, BCS 233, 266, 253 и 251) также были протестированы для определения никеля с целью проверки настоящего метода. Результаты предлагаемого метода сравниваются с результатами, полученными на атомно-абсорбционном спектрометре (ААС).

В работе [15] был получен новый чувствительный хромогенный реагент — 2-[(5-нитро-2-пиридил)азо]-5-диметиламинобензойная кислота (5-NO₂-ПАМБ) для определения никеля в водных растворах. Этот чувствительный хромогенный реагент имеет молярную абсорбционную способность (Е) $1,64 \times 10^5$ л/моль см по отношению к никелю и обладает отличной растворимостью в воде. Реакция не требует тепла или органического растворителя. Реагент может немедленно реагировать с никелем при комнатной температуре с образованием синего комплекса с максимальной длиной волны 631,2 нм. Концентрация линейного диапазона составила 0,008-0,88 мкг/мл. Используя этот новый реагент для определения никеля в образце низколегированной стали, получены удовлетворительные результаты.

Сообщается [16], что реакция между никелем и дитиооксалатом калия превратилась в простой, быстрый и точный метод спектрофотометрического определения следов никеля и была применена для анализа этого элемента в наших исследованиях его электроосаждения на тонких металлизированных пластиковых пленках. При измерении поглощения окрашенного соединения, образующегося в результате реакции с различными основаниями и кислотами при различных концентрациях, было обнаружено, что разбавленный раствор серной кислоты является хорошей средой для приготовления проб и проведения измерений. Максимальное поглощение соединений происходит при 500 мкм и подчиняется закону Бера-Ламберта в подходящем диапазоне. Измерено влияние различных ионов на определение никеля этим методом, а также кривые поглощения соединений, образующихся при взаимодействии дитиооксалата калия с кобальтом и медью. Относительные достоинства метода обсуждаются со ссылкой на другие методы анализа следов никеля.

Были введены два количественных, безопасных для окружающей среды и легко контролируемых метода анализа ионов Ni (II) и Co (III) в различных образцах губной помады, собранных в магазинах стоимостью 500 иракских динаров, расположенных в Багдаде [17]. Исследование основано на реакции ионов никеля (II) с реагентом диметилглиоксим (ДМГ) и реакции ионов кобальта (III) с реагентом 1-нитрозо-2-нафтол (НН) с образованием окрашенных продуктов. Изменение окраски измеряли спектрофотометрическим методом при 565 нм и 430 нм для Ni и Co соответственно с линейными градуировочными графиками в диапазоне концентраций 0,25-100 мг/л (Ni) и 0,5-100 мг/л (Co). и LOD и LOQ 0,11 мг/л и 0,36 мг /л (Ni), и 0,15 мг/л и 0,49 мг/л. Данные УФ/ВИД сравнивались с результатами, полученными с помощью новой платформы микрожидкостного бумажного аналитического устройства (μ PAD), предлагающей анализ *на месте* и анализ экономической эффективности с аналогичным калибровочным графиком с LOD и LOQ 0,21 мг/л и 0,70. мг/л (Ni), 0,22 мг/л и 0,75 мг/л (Co). Дисперсионный анализ (ANOVA) показал отсутствие существенной разницы между УФ/ВИД, μ PAD и стандартной атомно-абсорбционной спектрометрией (ААС) $F_{\text{tab}} = 3,46$ намного выше, чем $F_{\text{stat}} = 0,13$ (Ni) и $F_{\text{tab}} = 3,46$ намного выше, чем $F_{\text{stat}} = 0,02$ (Co). Кроме того, была обнаружена хорошая корреляция между результатами трех методов. Таким образом, платформа μ PAD предлагает прочную основу для предоставления ценной информации за пределами централизованных лабораторий.

Никель (II) реагирует с 2-ацетилпиридин-4-метил-3-тиосемикарбазоном (АПМТ) и образует комплекс желтого цвета, который экстрагируют *n*-гексанолом из буфера ацетата натрия и уксусной кислоты при pH 6,0. Величину поглощения комплекса Ni (II)-АПМТ измеряли через разные промежутки времени при 375 нм, чтобы установить временную стабильность комплекса. Экстракция комплекса в растворитель была мгновенной и

стабильной в течение более 72 часов. Система подчинялась закону Бера в диапазоне концентраций 0,235–2,43 мкг/мл никеля (II) с превосходной линейностью и коэффициентом корреляции 0,999. Молярная абсорбционная способность и чувствительность по Сэндделлу экстрагированных частиц составила $2,16 \times 10^4$ л/моль·см и 0,003 мкг/см² при 375 нм соответственно. Поэтому было предпринято подробное исследование экстракции никеля (II) с помощью АРМТ с целью разработки быстрого и чувствительного экстрактивного спектрофотометрического метода для определения никеля (II), когда он присутствует отдельно или в присутствии различных ионов, которые обычно связаны с никелем (II) в матрицах окружающей среды, таких как почва и промышленные стоки. Различные образцы стандартных сплавов (SM 247 LC, IN 718, BCS 233, 266, 253 и 251) были испытаны на определение содержания никеля с целью проверки настоящего метода. Результаты предложенного метода сопоставимы с результатами атомно-абсорбционной спектроскопии и оказались в хорошем согласии [18].

Соединения гидразона зарекомендовали себя как селективные и чувствительные аналитические реагенты для определения переходных соединений. 2,4-Диметоксибензальдегид изоникотиноилгидразон был синтезирован, охарактеризован и исследовано его аналитическое применение. Показано [19], что он реагирует с никелем (II) в водном растворе при pH 9,0 и комнатной температуре. Смешивается с образованием окрашенных в желтый цвет комплексов M:L(1:1) с максимумом поглощения при 410 нм и молярной поглощающей способностью $5,92 \times 10^4$ (л/моль·см). Закон Бера соблюдается в диапазоне от 0,1467 до 1,760 мкг/мл Ni(II). Разработанные методы успешно применены для определения никеля (II) в образцах сплавов.

В работе [20] был разработан простой и селективный спектрофотометрический метод определения никеля (II) с использованием 5-(2-бром-5-метоксибензилиден)-тиазолидин-2,4-диона (ВМВТ) в качестве хромогенного реагента, образующего желто-коричневый комплекс при pH 8,5. Показана возможность использования ВМВТ для фотометрического определения никеля (II). Комплекс никеля (II) образуется в диапазоне pH 7,1–8,9. Максимальный аналитический сигнал для комплексообразования никеля с ВМВТ наблюдается при 482 нм.

Таким образом, в качестве анализируемых образцов, содержащих никель могут быть использованы сточные воды, лекарственные препараты, биообъекты, почвенные растворы и другие объекты. Из анализа осуществленных исследований видно, что спектрофотометрический анализ является наиболее перспективным методом для определения не только никеля, но и других металлов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cooper M.D. Spectrophotometric Determination of Nickel in Aluminum Alloys // *Anal. Chem.* 1951. Vol. 23. N 6. pp. 875–880.
2. Bastian R. Differential Spectrophotometric Determination of High Percentages of Nickel // *Anal. Chem.* 1951. Vol. 23. N 4. pp. 580–586.
3. Nagarjuna Reddy D. Extractive direct and derivative spectrophotometric determination of Nickel (II) in Medicinal leaves, Soil, and Alloy samples by using Pyridoxal-3- thiosemicarbazone (PDT) // *Mater. Environm. Sci.* 2014. Vol. 5. N 4. pp. 1188–1199.
4. Khedr A. Spectrophotometric determination of nickel(II) in different samples by complexation with some triazolylazo dyes // *Chemical Papers.* 2006. Vol. 60. N 2. pp. 1–9.
5. Aruna Bai K., Vallinath G.V., Chandrasekhar K.B., Devanna N. Derivative spectrophotometric determination of nickel (II) using 3,5-dimethoxy-4-hydroxy benzaldehyde isonicotinoyl hydrazone (DMHBH) // *Rasayan J. Chem.* 2010. Vol. 3. N 3. pp. 467–472.
6. Moghaddam H. A selective flotation-spectrophotometric method for the determination of nickel using dimethylglyoxime // *J. Braz. Chem. Soc.* 2011. Vol. 22. N 6. pp. 1–9.

7. Xu L., Meng S., Liu Y., Fan Y. Spectrophotometric determination of nickel in biological samples using 1-azobenzene-3-(3-hydroxyl-2-pyridyl)-triazene // *Journal of Analytical Chemistry*. 2008. Vol. 63. pp. 1158–1163.
8. Memon N., Solangi A., Soomro R., Rabel S. Single-Channel Flow Injection Spectrophotometric Determination of Nickel Using Furildioxime in Micellar Solution // *Scientific World Journal*. 2012. N 3. pp. 47–54.
9. Ribas T., Mesquita R., Rangel A. Use of Dimethylglyoxime for the Spectrophotometric Flow-Based Determination of Nickel in Natural Waters // *Journal of Universidade Católica Portuguesa*. 2022. N 6. pp. 1–14.
10. Jamaluddin A.M., Hossain Kh. A Rapid Spectrophotometric Method For Determination Of Nickel In Industrial, Environmental, Biological And Soil Samples Using Bis(Salicylaldehyde)Orthophenylenediamine // *Indian Journal of Analytical Chemistry*. 2006. Vol. 3. N 1. pp. 11–21.
11. Ranganath B., Saleem Rasha V., Jayapal M.R., Ramana P.V. Direct Spectrophotometric Determination of Ni (II) Using Esomeprazole // *International Journal of Pharmacy and Chemistry*. 2015. Vol. 1. N 1. pp. 7–11.
12. Khanam R., Khan S., Dashora R. Direct Spectrophotometric Determination of Nickel (II) with o-Chlorophenylazo-bis-acetoxime // *Oriental Journal of Chemistry*. 2013. Vol. 29. N 2. pp. 603-608.
13. Saritha B., Reddy T.S. Direct Spectrophotometric Determination of Ni (II) Using 5-Bromo-2- hydroxyl -3-methoxybenzaldehyde-4-hydroxy benzoichydrazone // *Journal of Applied Chemistry*. 2014. Vol. 7. N 3. pp. 22–26.
14. Subramanyam L., Kumar J.R., Thriveni Th., Varada A. Development of highly sensitive extractive spectrophotometric determination of nickel(II) in medicinal leaves, soil, industrial effluents and standard alloy samples using pyridoxal-4-phenyl-3-thiosemicarbazone // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2008. Vol. 22. N 4. pp. 285–295.
15. Liu P., Zhang H-S., Cheng J-E. Spectrophotometric Determination of Nickel Using 2-[(5-Nitro-2-pyridyl)azo]-5-dimethylaminobenzoic Acid // *Analytical Science*. 1991. Vol. 7. N 1. pp. 451–454.
16. Ujihira Y., Roy J.C. Spectrophotometric determination of traces of nickel as dithio-oxalate complex // *Canadian Journal of Chemistry*. 1968. Vol. 46. N 8. pp. 776–781.
17. Abdulkareem E.A., Abdulsattar J. Determination of Nickel and Cobalt in Cosmetic Products Marketed in Iraq Using Spectrophotometric and Microfluidic Paper-based Analytical Device (μ PADs) Platform // *Baghdad Science Journal*. 2022. Vol. 19. N 6. pp. 1–6.
18. Desam N.R., Reddy V., Mehasbo B., Vanka K.R. Development of a Highly Sensitive Extractive Spectrophotometric Method for the Determination of Nickel(II) from Environmental Matrices Using 2-Acetylpyridine-4-methyl-3-thiosemicarbazone // *American Journal of Analytical Chemistry*. 2012. Vol. 3. N 11. pp. 34–39.
19. Viswanatha C., Devanna, Chandrasekhar K.B. Direct and Derivative Spectrophotometric Determination of Nickel (II) using 2,4-DimethoxyBenzaldehyde IsonicotinoylHydrazone (DMBIH) // *International Journal of Advancea in Pharmacy, Biology and Chemistry*. 2013. Vol. 2. N 2. pp. 380–384.
20. Kuliyevev K.A., Verdizade N.A., Aliyeva K.R. Spectrophotometric Determination Of Nickel(Ii) Using 5-(2-Bromo-5- Methoxybenzylidene)-Thiazolidine-2,4- Dione // *International Journal of Innovative Science, Engineering and Technology*. 2021. Vol. 8. N 10. pp. 268–276.

Информация об авторе

Н.А. Джафарова – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры «Химия и технология неорганических веществ».

Information about the author

N.A. Jafarova – candidate of chemical sciences, senior lecturer at the Department of Chemistry and Technology of Inorganic Substances.

УДК 547.541.2.

Самира Вагиф гызы Исмайлова

*Институт нефтехимических процессов Министерства науки и образования
Азербайджана, Баку, ismayilova_s_ch@mail.ru*

ПРИМЕНЕНИЕ ОСНОВАНИЙ МАННИХА В КАЧЕСТВЕ АНТИКОНВУЛЬСАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Аннотация. На протяжении нескольких последних лет нами были проведены исследования в области определения биологически активных свойств аминометоксипроизводных производных, синтезированных на основе трехкомпонентной реакции Манниха. Было обнаружено, что эти соединения обладают антимикробной, антифунгальной, цитотоксической и рядом других видов биоактивности. В этой работе нами рассмотрены результаты исследований в области применения оснований Манниха в качестве антиконвульсионных препаратов.

Ключевые слова: основания Манниха, антиконвульсанты, эпилесия, противоконвульсионные препараты, антидепрессанты

Samira V. Ismayilova

*Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of
Azerbaijan, Baku, ismayilova_s_ch@mail.ru*

APPLICATION OF MANNICH BASES AS ANTICONVULSANT DRUGS

Abstract. Over the past few years, we have carried out research in the field of determining the biologically active properties of aminomethoxy derivatives synthesized on the basis of the three-component Mannich reaction. It was found that these compounds have antimicrobial, antifungal, cytotoxic and a number of other types of bioactivity. In this work, we reviewed the results of research in the field of use of Mannich bases as anticonvulsants.

Keywords: Mannich bases, anticonvulsants, epilesia, anticonvulsants, antidepressants

Препараты, способные подавлять судорожные явления (антиконвульсанты) представляют собой совокупность фармацевтических препаратов различной химической структуры, которые находят применение при лечении припадков эпилептического характера, а также биполярного расстройства и раздвоения личности, а в некоторых случаях также для предотвращения неврологической боли. Такие препараты способствуют предотвращению расстройств в области головного мозга, и связанных с ними приступов [1,2]. Среди таких препаратов в медицинской практике используются различные по химической природе соединения, среди которых особо следует отметить аминометоксипроизводные органических соединений, более известные в научной литературе как основания Манниха.

Основания Манниха обладают высокой биоактивностью и этот факт подтверждается рядом научных сообщений [3, 4]. В этой работе нами представлены результаты исследований в области применения аминометилированных производных (оснований Манниха) в качестве аниконвульсантов и антидепрессаторов.

Так, целью работы [5] было изучение противосудорожной активности новых производных пирролидин-2,5-диона и 3-метилпирролидин-2,5-диона на животных моделях эпилепсии. Кроме того, оценивалась возможная побочная антиноцицептивная активность. Противосудорожную активность исследовали в тесте электросудорожного порога (MEST) и на моделях судорог, индуцированных пилокарпином, у мышей. Антиноцицептивную активность исследовали в горячей пластинке и в

формалиновом тесте на мышах. С учетом оценки безопасности препарата для оценки антимиотической активности использовали тест *Vibrio harveyi*. Для определения вероятного механизма противосудорожного действия для двух выбранных соединений (12 и 23) были проведены анализы связывания *in vitro*. Все протестированные соединения показали значительную противосудорожную активность в тесте MEST, и проявляли противосудорожный эффект также при судорогах, индуцированных пилокарпином. Четыре из тестируемых соединений проявляли анальгетическую активность в тесте с горячей пластиной, а также в первой фазе формалинового теста, и все они были активны во второй фазе формалинового теста. Возможный механизм действия синтезированных соединений заключается во влиянии на нейрональные потенциалчувствительные натриевые и кальциевые каналы L-типа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе пирролидин-2,5-дионов могут быть обнаружены новые противосудорожные средства с побочными обезболивающими свойствами и все они были активны во второй фазе формалинового теста.

Синтезирован ряд новых оснований Манниха N-[(4-арилпиперазин-1-ил)-метил]-3-(хлорфенил)-пирролидин-2,5-дионов и оценена их противосудорожная активность в максимальной степени. электрошоковый (MES) и подкожный пентилентетразольный (scPTZ) судорожные тесты [6]. Их нейротоксичность определяли с помощью роторного экрана. Несколько молекул показали многообещающий противосудорожный профиль, особенно в MES-тесте. В этой модели судорог наиболее активными оказались N-[(4-(4-хлорфенил)-пиперазин-1-ил)-метил]-3-(3-хлорфенил)-пирролидин-2,5-дион и N-[(4-(3-трифторметилфенил)-пиперазин-1-ил)-метил]-3-(3-хлорфенил)-пирролидин-2,5-дион со значениями ED₅₀ 21,4 мг/кг и 28,83 мг/кг соответственно. Выбранные производные были протестированы в тесте психомоторных судорог 6 Гц, из которых N-[(4-(2-хлорфенил)-пиперазин-1-ил)-метил]-3-(2-хлорфенил)-пирролидин-2,5-дион показал самую высокую защиту с ED₅₀ 78 мг/кг.

Серия из 21 нового основания N-Манниха 3,3-дифенил-, 3-метил-3-фенил- и 3-этил-3-метилпирролидин-2,5-дионов были синтезированы и оценены на их противосудорожную активность в тестах максимального электрошока (MES) и подкожного пентилентетразола (scPTZ) после внутрибрюшинной инъекции мышам [7]. Острую неврологическую токсичность определяли с помощью вращающегося экрана. Результаты на мышах показали, что 13 соединений были эффективны при скрининге MES и/или scPTZ. Из них семь молекул были испытаны на припадках MES после перорального введения у крыс. Количественные исследования показали, что N-[(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-метил]-3-метил-3-фенилпирролидин-2,5-дион и N-[(4-бензилпиперидин-1-ил)-метил]-3-метил-3-фенилпирролидин-2,5-дион показали более высокий уровень защиты в тестах MES и scPTZ, чем вальпроевая кислота или этосуксимид, которые использовались в качестве противосудорожных препаратов сравнения. Четыре соединения показали высокую эффективность в модели психомоторных припадков с частотой 6 Гц при парциальной и резистентной к терапии эпилепсии.

Тридцать гидрогалогенидов 1-арил-5-диметиламино-1-пентен-3-она и родственных соединений были приготовлены в качестве потенциальных противосудорожных средств и оценены в тестах на максимальный электрошоковый приступ (MES), порог подкожного введения пентилентетразола и нейротоксичность [8]. После внутрибрюшинного введения многие из соединений проявляли активность при скрининге MES, тогда как только 10% оснований Манниха обеспечивали защиту при подкожном тесте с пентилентетразолом. Количественное определение половины полученных соединений показало, что многие из них обладали активностью, сравнимой с активностью клинически полезных лекарственных средств при скрининге MES. Противосудорожные свойства восьми соединений после перорального введения были значительно снижены или устранены по

сравнению со свойствами после внутрибрюшинного введения. Описаны различные синтетические стратегии будущей разработки потенциальных противосудорожных средств.

В работе [9] изучалось возможное антидепрессивное и антиноцицептивное действие нового основания Манниха (КПМПГ), а также участие серотонинергической, дофаминергической, норадренергической и опиоидной систем и пути L-аргинин-оксид азота в антидепрессантоподобном действии КПМПГ в тесте принудительного плавания. (ФСТ) у мышей. Время иммобилизации в ФСТ достоверно сокращалось с помощью КПМПГ (0,1-10 мг/кг, внутрибрюшинно), без сопутствующих изменений в передвижении в открытом поле. КПМПГ в высоких дозах (внутрибрюшинно или подкожно) приводил к значительному ингибированию корчей, вызванных уксусной кислотой. Антидепрессантоподобный эффект КПМПГ (1 мг/кг, внутрибрюшинно) в FST предотвращали предварительным введением мышам метисергида (2 мг/кг, внутрибрюшинно, неселективный антагонист серотониновых рецепторов), сульпирида (32 мг/сут. кг, внутрибрюшинно, антагонист рецептора D2) или йохимбин (1 мг/кг, ip, антагонист альфа2-адренорецепторов). Напротив, на антидепрессантоподобный эффект СРМРН не влияла предварительная обработка (внутрибрюшинно) налоксоном (1 мг/кг, неселективный антагонист опиоидных рецепторов) или L-аргинином (750 мг/кг, предшественник оксида азота). Результаты показывают, что КПМПГ оказывает антидепрессантоподобное действие, которое, по-видимому, опосредовано его взаимодействием с серотонинергической, дофаминергической и норадренергической системами.

Было проведено компьютерное исследование лигандного дизайна производных имидазолидин-2,4-диона с целью получения соединений с двойной аффинностью к рецептору 5-HT(1A) и переносчику серотонина (SERT) [10]. По результатам молекулярного моделирования выбраны и синтезированы ряды оснований Манниха. Исследуемые соединения тестировали на аффинность к 5-HT(1A), 5-HT(2A), $\alpha(1)$ и SERT. Два выбранных соединения были охарактеризованы в функциональных экспериментах и обладали фармакологическим профилем, который может повышать эффективность блокирования SERT -частичный агонизм 5-HT(1A) и антагонизм 5-HT(2A) в одной молекуле. Кроме того, эти соединения показали удовлетворительную селективность по отношению к адренергическим рецепторам $\alpha(1)$. Наиболее перспективные соединения 5-арилимидазолидин-2,4-диона с 4-(3-хлорфенил)пиперазинилметильным фрагментом были протестированы на антидепрессивную и анксиолитическую активность. В частности, соединение 5-(2-метоксифенил)-3-{1-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]метил}-имидазолидин-2,4-дион), в. тесте на мышах, продемонстрировал благоприятный антидепрессантоподобный профиль, не влияя на спонтанную двигательную активность.

Синтез и противосудорожные свойства новых N-оснований Манниха 3-фенил-, 3-(2-хлорфенил)-, 3-(3-хлорфенил)- и 3-(4-хлорфенил)пирролидин-2,5-дионов описаны в работе [11]. Ключевые синтетические стратегии включают образование 3-замещенных пирролидин-2,5-дионов, а затем реакцию аминоалкилирования (типа Манниха) с формальдегидом и соответствующими вторичными аминами, что позволяет получить конечные соединения с хорошими выходами. Первоначальный скрининг противосудорожных средств проводили на мышах (внутрибрюшинно) с использованием тестов на максимальный электрошок (MES) и подкожного введения пентилентетразола (scPTZ). Наиболее эффективные соединения на мышах тестировали после перорального введения на крысах. Острую неврологическую токсичность определяли с помощью ротарод-теста с минимальными двигательными нарушениями. Результаты *in vivo* показали, что многие соединения были эффективны, особенно в тесте MES (модель тонико-клонических припадков человека). Наиболее активным при судорогах MES у крыс был 1-[(4-бензил-1-пиперидил)метил]-3-(2-хлорфенил)пирролидин-2,5-дион, который показал значение ED₅₀ 37,64 мг/сут. кг. Следует подчеркнуть, что эта молекула продемонстрировала защиту в тесте на психомоторные приступы (6 Гц), который известен как животная модель резистентной к терапии

эпилепсии. Кроме того, некоторые соединения также тестировали в тесте на предотвращение индуцированного пилокарпином статуса (PISP) для оценки их потенциальной эффективности при эпилептическом статусе.

Несколько производных основания Манниха 2-фенилсукцинимиды были синтезированы и проверены на противосудорожную активность [12]. Все продукты были оценены с помощью тестов максимального электрошокового судорожного припадка и пентилентетразольного порога судорожного припадка.

Некоторые новые производные изатина основания Манниха были синтезированы реакцией 1-(5-хлор-2-оксоиндолин-3-илиден)-4-(пиридин-2-ил)тиосемикарбазид с формальдегидом и несколькими вторичными аминами. Их химическая структура была выяснена с помощью спектрального (FT-IR, ¹H ЯМР и масс-спектрометрии) анализа. Активность синтезированных соединений определяли методом дисковой диффузии в отношении *V. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* и *A. niger*. Все синтезированные соединения были скринированы на противосудорожную активность методом MES с использованием фенитоина в качестве стандартного препарата. Все представленные соединения проявили антибактериальную и противогрибковую активность от умеренной до хорошей. Все соединения серии проявляли значительную противосудорожную активность на уровне дозы 100 мг/кг [13].

Описаны синтез и противосудорожная активность новых N-оснований Манниха 3-(2-фторфенил)- и 3-(2-бромфенил)-пирролидин-2,5-дионов [14]. Первоначальный скрининг противосудорожных средств проводили у мышей после внутрибрюшинного введения в тесте на максимальный электрошоковый припадок (MES) и тесте на подкожный припадок пентилентетразола (scPTZ). Нейротоксичность определяли с помощью ротарод-теста. Результаты *in vivo* на мышах показали, что большинство соединений были эффективны в тесте MES. Только семь молекул показали защиту в тесте scPTZ. Количественная оценка в судорогах МЭС после перорального введения крысам показала, что наиболее активными были 1-[[4-(4-фторфенил)-пиперазин-1-ил]-метил]-3-(2-бромфенил)-пирролидин-2,5-дион с ED₅₀ 7,4 мг/кг и 1-[[4-(3-бромфенил)-пиперазин-1-ил]-метил]-3-(2-бромфенил)-пирролидин-2,5-дион с ED₅₀ 26,4 мг/кг. Эти молекулы были более мощными, а также менее нейротоксичными, чем фенитоин, который использовался в качестве эталонного противоэпилептического препарата.

В работе [15] были приготовлены некоторые основания Манниха из камфоры и ментона для получения аминотильных производных *n*-хлоракриламида. Соединения были проверены на их противосудорожное действие и активность в тестах MES и ScDTZ. Активными оказались структуры, имеющие сайты H-связей.

Изучение антиконвульсантных свойств оснований Манниха также сообщалось в работах [16-20]. Эти исследования показывают, что аминотильные производные (основания Манниха) обладают достаточно высокой антиконвульсантной активностью и могут быть использованы при лечении ряда болезней, связанных с нервными расстройствами. В этой связи синтез новых представителей оснований Манниха и поиск новых областей их применения, а также усовершенствование методик синтеза уже известных антиконвульсантных оснований Манниха является весьма актуальной задачей для химиков-органиков на современном этапе.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Heinz C.R., Grunze M.D. The effectiveness of anticonvulsants in psychiatric disorders // *Dialogues Clin Neurosci*. 2008. Vol. 10. N 1. pp. 77–89.
2. Shell L. Anticonvulsants or Antiepileptic Drugs // *DACVIM Neurology*. 2015. N2. pp. 1–16.
3. Roman G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 89. N 1. pp. 743–816.

4. Bala S., Kajor A., Kambol S., Saini V. Mannich Bases: An Important Pharmacophore in Present Scenario // *International Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. N 1. pp. 1–16.
5. Rapacz A., Rybka S., Obniska J., Salat K. Evaluation of anticonvulsant and antinociceptive properties of new N-Mannich bases derived from pyrrolidine-2,5-dione and 3-methylpyrrolidine-2,5-dione // *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2016. Vol. 389. N 3. pp. 1–7.
6. Obniska J., Kopytko M., Zagorska A., Chlebek I. Synthesis and anticonvulsant properties of new Mannich bases derived from 3-aryl-pyrrolidine-2,5-diones. Part 1 // *Arch. Pharm.* 2010. Vol. 343. N 2. pp. 333–341.
7. Obniska J., Chlebek I., Kaminski K. Synthesis and anticonvulsant properties of new mannich bases derived from 3,3-disubstituted pyrrolidine-2,5-diones. Part IV // *Arch. Pharm.* 2012. Vol. 345. N 9. pp. 713–722.
8. Dimmock J., Phillips A., Erciyas E., Shyam K. Anticonvulsant properties of some Mannich bases of conjugated arylidene ketones // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1992. Vol. 81. N 5. pp. 436–440.
9. Rodrigues A.L., Rosa J.M., Gadotti V.M., Coulart E.C. Antidepressant-like and antinociceptive-like actions of 4-(4'-chlorophenyl)-6-(4"-methylphenyl)-2-hydrazinepyrimidine Mannich base in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005. Vol. 82. N 1. pp. 156–162.
10. Czopek A., Kolaczowski M., Bucki A., Byttus H. Novel mannich bases, 5-arylimidazolidine-2,4-dione derivatives with dual 5-HT(1A) receptor and serotonin transporter affinity // *Arch. Pharm.* 2013. Vol. 346. N 2. pp. 98–109.
11. Kaminski K.I., Obniska J., Chlebek I., Wiklik R. Design, synthesis and anticonvulsant properties of new N-Mannich bases derived from 3-phenylpyrrolidine-2,5-diones // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 21. N 2. pp. 6821–6830.
12. Magarian E., Becker G., Diamond L. Anticonvulsant Properties of Mannich Base Derivatives of 2-Phenylsuccinimide III // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1973. Vol. 62. N 2. pp. 325–327.
13. Anandhi V., Vaidhyalingam V., George Sh. Synthesis, Anticonvulsant and Antimicrobial Activities of Novel Mannich Bases of Isatin Derivatives // *Asian Journal of Chemistry*. 2008. Vol. 20. N 6. Pp. 4588–4594.
14. Obniska J., Rzepka S., Kaminski K. Synthesis and anticonvulsant activity of new N-Mannich bases derived from 3-(2-fluorophenyl) – and 3-(2-bromophenyl)-pyrrolidine-2,5-diones. Part II // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 20. N 15. pp. 4872–4880.
15. Pandeva S.N., Singha U., Stable J., Pandey A. Synthesis and anticonvulsant activity of Mannich bases and unsaturated amides role of hydrogen bonding // *Inter. J. Chem. Sci.* 2009. Vol. 7. N3. pp. 1933–1940.
16. Singh J.N. Possible anticonvulsant thiazolo[3,2-a]benzimidazole Mannich bases. XI / *J. Med. Chem.* 1969. Vol. 12. N 3. pp. 962–971.
17. Gul H., Calis U., Vepsalainen J. Synthesis and Evaluation of Anticonvulsant Activities of Some Bis Mannich Bases and Corresponding Piperidinols // *Drug Res.* 2002. Vol. 52. N 12. pp. 863–869.
18. Aytemir M.D., Galis U. Synthesis of Some Novel Mannich Bases Derived From Allomaltol and Evaluation of Their Anticonvulsant Activities // *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2007. Vol. 27. N 1. pp. 1–10.
19. Rybka S., Obniska J., Rapacz A., Filipek B. Synthesis and evaluation of anticonvulsant properties of new N-Mannich bases derived from pyrrolidine-2,5-dione and its 3-methyl-, 3-isopropyl, and 3-benzhydryl analogs // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2017. Vol. 27. N 6. pp. 13–24.
20. Keshari A., Tewari A., Verma Sh., Saraf Sh. Novel Mannich-bases as Potential Anticonvulsants: Syntheses, Characterization and Biological Evaluation // *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 17. N 3. pp. 219–228.

Информация об авторе

С.В. Исмаилова – старший научный сотрудник лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений» ИНХП МНО Азербайджана.

Information about the author

S.V. Ismayilova – main researcher of laboratory "Study of antimicrobial properties and biodamages" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Education and Science of Azerbaijan.

УДК 547.541.3

Латафат Муса гызы Магеррамова

*Азербайджанский государственный университет нефти и промышленности, Баку,
Азербайджан, suleymanova1944@mail.ru*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИКЕЛЯ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Аннотация. В представленной работе показаны результаты исследований в области определения ионов никеля в различных аналитических образцах методом спектрофотометрии. Показаны основные реагенты, используемые для спектрофотометрического определения никеля в различных образцах (воде, сплавах, биообъектах)

Ключевые слова: ионы никеля, спектрофотометрический анализ, реагенты, предел обнаружения, чувствительность по Санделлу

Latafat M. Magerramova

*Azerbaijan State University of Oil and Industry, Baku, Azerbaijan,
suleymanova1944@mail.ru*

DETERMINATION OF NICKEL BY SPECTROPHOTOMETRY

Abstract. The presented work shows the results of studies in the field of determination of nickel ions in various analytical samples by spectrophotometry. The main reagents used for the spectrophotometric determination of nickel in various samples (water, alloys, biological objects) are shown.

Keywords: nickel ions, spectrophotometric analysis, reagents, limit of detection, Sandell sensitivity

Никель является одним из важнейших химических элементов, находящих широкое применение в различных сферах народного хозяйства. Преимущественно он используется для получения сплавов с другими металлами, которые используются по назначению в различных отраслях. В 2015 году 67% потребления никеля пришлось на производство нержавеющей стали, 17% на сплавы без железа, 7% на никелирование и 9% на прочие применения, такие как аккумуляторы, порошковая металлургия и химические реактивы. Учитывая важное стратегическое значение никеля, необходима разработка новых эффективных методов его определения в сплавах и других промышленных образцах. В этой работе нами рассмотрены результаты исследований в области определения никеля методом спектрофотометрического анализа. Так, в работе [1] разработан простой, чувствительный и точный спектрофотометрический метод определения никеля (II). Реагент 2-аминоацетофенон изоникотиноилгидразон (2-ААИНГ) реагирует с никелем (II) в водном растворе в диапазоне pH 3,0-11,0 с образованием комплекса светло-желтого цвета. Комплекс показывает $\lambda_{\text{макс}}$ при 470 нм с абсорбционной способностью $1,05 \times 10^4$ л/моль см и чувствительностью Сэнделла $0,56 \times 10^{-2}$ мкг/см². Закон Бера соблюдается в диапазоне концентраций 0,29-6,16 мкг/мл Ni (II). Настоящий метод применяется для определения никеля в питьевой воде, сплавах на основе алюминия, легированных сталях и образцах растительного (арахисового) масла.

В работе [2] спектрофотометрический метод определения никеля (II) с никотиногидроксамовой кислотой (НГК) в присутствии Тритона X-100 изучали при pH 9,0 с использованием фосфатно-бурной буферной среды. Молярная абсорбционная способность сенсibilизированного комплекса составляла $1,37 \times 10^4$ л/моль см при 530 нм и соответствует

закону Бера в диапазоне концентраций 0,43-8,56 мкг/мл никеля (II). Молярный состав сенсibilизированного комплекса был 1:2 (никель-ННА). Изучались возможные мешающие эффекты различных ионов. Метод применялся для определения никеля в водопроводной воде и образцах сплава.

Предложен простой и быстрый метод с использованием двух иминных лигандов, (Е)-N1-(2-гидрокси-5-нитробензилиден)изоникотиноилгидразона и 2-(4-фторбензилиденамино)бензолтиола для анализа никеля (II) [3]. Лиганды реагируют с никелем (II) при рН 4,0 и 4,7 с образованием красных и бледно-фиолетовых комплексов соответственно со стехиометрическим соотношением 1:1. Комплексы подчинялись закону Бера в диапазоне 0,8–20,0 мкг/л с превосходной линейностью, отображаемой значением коэффициента корреляции 0,9996. Молярная абсорбционная способность и чувствительность Сэнделла оказались равными $5,1 \times 10^4$, $6,3 \times 10^4$ л/моль см и 0,98, 0,91 нг/см² для красных или бледно-фиолетовых комплексных систем. Предел обнаружения для никеля (II) отмечен как 0,89 и 0,82 нг/л. Метод успешно применялся для определения никеля (II) в различных водах и почвах. Кроме того, антибактериальная активность комплексов *in vitro* оценивалась в отношении грамположительных (*Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных (*кишечная палочка* и *синегнойная палочка*) бактерий. Расчеты теории функционала плотности были выполнены для расчета ширины запрещенной зоны НОМО-ЛУМО для предсказания аффинности связывания комплексов.

В работе [4] разработан чувствительный спектрофотометрический метод определения никеля, основанный на восстановлении комплекса, образующегося между молибдофосфорной кислотой и Ni(II) при рН 4,3. Избыток молибдофосфорной кислоты устраняется комплексообразованием с цитратом натрия. Метод является быстрым, и система подчиняется закону Бера до 5 частей на миллион Ni (II). Молярная абсорбционная способность составляет $1,30 \times 10^3$ л/моль мм. Метод выгодно отличается от существующих фотометрических методов для никеля по чувствительности и достаточно селективен.

Разработан экстракционно-спектрофотометрический метод определения никеля с использованием N'-(2-гидроксибензилиден)-3-(4-о-толилпиперазин-1-ил)пропангидразид (ГТБ) в качестве нового экстрагента [5]. Реагент реагирует с никелем (II) при рН = 9,0 и образуют комплекс желтого цвета 1:1, который экстрагируют растворителем хлороформом. Комплекс показал максимальную длину волны поглощения при 382 нм. Закон Бера соблюдается в диапазоне концентраций 1,17-12,91 мкг/мл. с кажущейся молярной абсорбцией ($0,72 \times 10^4$ л/моль см) и чувствительностью по Сэнделлу (0,008 мкг/см²/0,001 единицы поглощения). Исследован предел переносимости различных посторонних ионов. Разработанный метод был успешно применен для определения никеля (II) в реальных пробах воды, сплавов и пищевых масел.

Разработан простой и селективный спектрофотометрический метод определения никеля(II) с использованием в качестве хромогенного реагента 5-метил-2-ацетилфуран-4-метил-3-тиосемикарбазона (5-МАФМТ), образующего комплекс желтого цвета при рН 9,5 [6] Комплекс был мгновенным и стабильным в течение 5 часов. Система подчинялась закону Бера в диапазоне концентраций 0,06–0,60 мкг/мл никеля (II) с коэффициентом корреляции 0,999. Молярная абсорбция и чувствительность по Сэнделлу комплексных частиц оказались равными $1,87 \cdot 10^4$ л/моль·см и $1,2 \cdot 10^{-3}$ мкг/см² при 361 нм соответственно. Предел обнаружения составил 0,0713 мкг/мл при относительном стандартном отклонении (RSD) $\leq 1,0\%$. Предлагаемый метод является быстрым, простым, чувствительным и успешно применяется для определения никеля (II), когда он присутствует сам по себе или в присутствии других ионов, которые обычно связаны с никелем (II). Метод апробирован для определения никеля (II) в почве и различных стандартных образцах сплавов. Извлечение никеля (II) в образцах сплавов по разработанному методу составило >98%, что подтверждает его пригодность. Сравнение результатов с результатами, полученными с использованием

атомно-абсорбционного спектрофотометра для определения никеля (II), также подтвердило достоверность метода на уровне 0,05.

Описан экстракционно-спектрофотометрический метод определения никеля на уровне ниже ppm с использованием 2-[(2-меркаптофенилимино)метил]фенола (МПФМ) в качестве нового экстрагента [7]. Реагент реагирует с никелем (II) при $pH > 10$ с образованием коричневого комплекса 1:2, который экстрагируют хлороформом. Комплекс имеет максимальное поглощение при 421 нм с молярной абсорбцией $2,41 \times 10^5$ л/М см. Закон Бера соблюдается в диапазоне 0,011-0,30 мкг/мл. Чувствительность Сэнделла для 0,001 единицы поглощения составляет $5,34 \times 10^{-4}$ мкг/см². Относительное стандартное отклонение при 0,018 мкг/мл составляет 1,1% ($n = 8$). Процедура была успешно применена для определения никеля в сточных водах и стандартном сплаве, и точность была определена экспериментом по извлечению, независимым анализом с помощью печи-ААС и анализом сертифицированного эталонного сплава.

Адсорбция диметилглиоксимата никеля на нафталине успешно применялась для определения микроколичеств никеля [8]. К 40 мл раствора образца, содержащего 1–9 мл раствора никеля с концентрацией 20 частей на миллион добавляли 1,0 мл 0,5% диметилглиоксима в этаноле и 2,0 мл буферного раствора для доведения pH до 6,0-11,0. Раствор был перемешан тщательно и к нему добавляли 4,0 мл 10% нафталина в ацетоне. После энергичного встряхивания в течение примерно 1 мин, смесь комплекса никеля и кристаллов нафталина отфильтровывали на диске из пористого стекла и потом сушили. Красные кристаллы растворяли в хлороформе, полученный желтый раствор разбавляли до 10 мл и измеряли его оптическую плотность при 375 нм относительно холостого опыта. Молярная абсорбционная способность комплекса никеля при 375 нм составляла $3,2 \cdot 10^3$ л/моль см, чувствительность 0,019 мкг/см² на 0,001 абсорбции. Коэффициент вариации для определения 100 мкг никеля составила 1,2% (10 определений). Различные соли щелочных металлов и ионы металлов, кроме ЭДТА не мешала определению.

Новый простой, быстрый и чувствительный спектрофотометрический метод разработан для определения ионов никеля (2) с помощью тиокетонного реагента Михлера (лиганда) для образования темно-коричневого комплекса при ($pH=3$). Комплекс оказался стабильным в течение (90 мин) при данном pH. Комплекс, образующийся в этом методе, подчиняется закону Бера. в диапазоне концентраций ($3,211 \times 10^{-5}$ М $22,48 \times 10^{-5}$ М) с пределом обнаружения ($5,943 \times 10^{-6}$ М) и молярной поглощающей способностью ($5,122 \times 10^3$ л/моль см), Стехиометрия комплекса была подтверждена с использованием (метод мольного отношения и метод Молара) двух методов при указанных соотношениях металла к реагенту 1:2, влияние присутствия различных катионов и анионов в качестве помех при определении никеля (2) были исследованы [9].

Органический реагент, а именно 2-(2-бромфенил)имино)метил)-4-(5,6-диметилпиридин-2-ил)диазенил)фенол, был синтезирован и использован для определения никеля после концентрирования с использованием мицелло-опосредованной экстракции [10]. В этом методе предварительного концентрирования лиганд (2-(2-бромфенил)имино)метил)-4-(5,6-диметилпиридин-2-ил)диазенил)фенол использовали в качестве хелатирующего агента для экстракции Ni (II), используя среду неионогенного ПАВ Тритон X-114. УФ-видимая спектрофотометрия применялась для количественного определения аналита при $\lambda_{\text{макс.}}$ (650) нм. Все факторы, влияющие на экстракцию и определение иона Ni(II) с помощью мицеллярной экстракции (например, pH, концентрации поверхностно-активного вещества и реагента, время и температура инкубации), рассчитывались с использованием классической оптимизации, калибровочный график подвергался статистической оценке с использованием дисперсионный анализ (ANOVA). Метод применяли для определения Ni (II) в пробах окружающей среды.

В работе [11] предложен метод ультрафиолетового спектрофотометрического определения никеля с использованием бензилдиоксима.

Разработан экспресс-спектрофотометрический анализ для определения емкости Ni^{2+} в колонках ИМАС, заряженных Ni^{2+} , и измерения количества выщелоченного Ni^{2+} во время ИМАС [12]. Было обнаружено, что как Ni^{2+} , так и Ni -ЭДТА обладают уникальными спектрами поглощения в УФ-видимой области от 350 до 1000 нм. Ni -ЭДТА имеет пики поглощения около 384 нм, что примерно в три раза сильнее, чем у свободного иона Ni^{2+} , и на него не влияет избыточное количество ЭДТА. Путем комплексообразования Ni^{2+} с избытком ЭДТА можно регулярно измерять содержание Ni^{2+} в колонках ИМАС и измерять количество выщелоченного Ni^{2+} , сравнивая содержание Ni^{2+} до и после хроматографии. Анализ можно проводить либо в формате микропланшета для количественного определения А384, либо в формате хроматографии для сравнения площадей пиков.

Предложен метод одновременного определения никеля и марганца методом спектрофотометрии по первой производной, основанный на их реакциях с 2-(2-пиридилметиленамино)фенолом (ПМАФ) основанием Шиффа. Метод позволяет определять Ni и Mn в диапазоне концентраций 0,3–3,0 мкг/мл в смесях при десятикратном соотношении их концентраций. Метод применялся для определения Ni и Mn в бронзах. Для оптимизации экспериментальных условий для спектрофотометрического определения Mn с ПМАФ были определены константы стабильности при различных значениях pH. Критическая оценка предложенного метода была выполнена путем статистического анализа экспериментальных данных [13], а в работе [14] аналогичным методом определяли никель в смеси с ионами меди.

Представлен простой спектрофотометрический метод, основанный на комплексах с ксиленоловым оранжевым (ХО) и ЭДТА, для экспресс-определения алюминия и никеля соответственно в синтетических образцах гидроталькита [15]. Метод требует только солубилизации в серной кислоте неорганического материала перед добавлением лиганда. В оптимальных условиях комплексы Al -ХО и Ni -ЭДТА показали максимальное поглощение при 554 нм и 380 нм соответственно. Метод подчинялся закону Бера в диапазоне концентраций алюминия 0,14–1,8 мкг/мл и никеля 30–2730 мкг/мл. Молярная абсорбция составила $2,45 \times 10^4$ и 14,85 л/моль·см, тогда как чувствительность по Сэнделлу составила $1,1 \times 10^{-3}$ и 3,9 мкг/см. для алюминия и никеля соответственно. Была использована стандартная методика добавления, и полученные извлечения показали, что предложенная процедура показывает хорошую точность.

Спектрофотометрический метод определения Ni(II) в следовых количествах разработан с использованием дитиокарбамата пиперазина в качестве лиганда в среде ацетата натрия и уксусной кислоты при pH -6. Разработанный метод был применен для оценки содержания Ni(II) в микрограммовых количествах в воде, и он оказался простым и чувствительным [16].

Разработан простой и быстрый спектрофотометрический метод определения никеля с использованием сульфосалициловой кислоты [17]. Образовавшийся комплекс 1:1 розового цвета имеет максимум поглощения при 510 нм. Метод свободен от помех со стороны многих связанных ионов металлов. Он подчиняется закону Бера в диапазоне 2–20 ppm Ni с молярной абсорбцией и чувствительностью Сэнделла $6,69 \times 10^2$ дм³/моль·см и 0,083 мкг/см² соответственно. Анализ различных сплавов проведен удовлетворительно.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sathyanarayana M.R., Saifulla Khan P., Reddy R. Spectrophotometric determination of nickel (II) with 2-aminoacetophenone isonicotinoylhydrazone // *Der Pharmacia Lettre*. 2015. Vol. 7. N 7. pp. 281–286.
2. Muthuselvi R. Determination of Nickel (II) by Spectrophotometry in Micellar Media // *Pharmaceutical Analytical Chemistry*. 2017. Vol. 3. N 3. pp. 1–3.

3. Kumar N., Kanchi S., Sabela M.I., Bisetty K. Spectrophotometric determination of nickel (II) in waters and soils: Novel chelating agents and their biological applications supported by DFT method // *Karbala International Journal of Modern Science*. 2016. Vol. 2. N 4. pp. 239–250.
4. Heller R.I., Guyon J.G. Spectrophotometric determination of nickel(ii) with molybdophosphoric acid // *Talanta*. 1970. Vol. 9 N 17. pp. 865–871.
5. Ravichandran C., Benzul D., Ramachandraiah C., Chandrasekhar K.B. Extraction and spectrophotometric determination of nickel in water, alloys and edible oil samples // *International Journal of Bioassays*. 2015. Vol. 4. N 11. pp. 4468–4472.
6. Weldeabzqi A., Reddy D.N., Mekonnen K.N. Spectrophotometric Determination of Nickel(II) in Soil and Standard Alloy Samples Using 5-Methyl-2-acetylfuran-4-methyl-3-thiosemicarbazone (5-MAFMT) // *Communications in Soil Science and Plant Analysis*. 2017. Vol. 48. N 4. pp. 439–448.
7. Shabani A.M., Dadfamia S., Shahbaazi Z., Jafari A.A. Extraction-spectrophotometric determination of nickel at microgram level in water and wastewater using 2-[(2-mercaptophenylimino)methyl]phenol // *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*. 2008. Vol. 22. N3. pp. 323–329.
8. Satake M. Spectrophotometric determination of nickel by adsorption of nickel dimethylglyoximate on naphthalene // *Memoirs of the Faculty of Engineering of Fukui University*. 1979. Vol. 21. N1. pp. 1–8.
9. Hashem H.F., Hussain A.F. Study of the spectrophotometric determination of Nickel(II) ion by Michler's thioketon Reagent // *Sys. Rev. Pharm.* 2021. Vol. 12. N 2. pp. 336 – 341.
10. Tariq Z., Adnan Sh. Statistical evaluation of spectrophotometric determination of nickel(II) using Micelle-mediated extraction // *Journal of Physics. Conference Series*. 2019. Vol. 1294. N 5. pp. 52064–52066.
11. Uzumasa A., Washizuka Sh. Ultraviolet Spectrophotometric Determination of Nickel with f_i -Benzildioxime // *Reports of Hokkaido University*. 1956. Vol. 29. N 3. pp. 1–5.
12. Xiang H., Zhu Y. Spectrophotometric Determination of Nickel (II) by Complexing with EDTA as Employed for Tracking its Loss in Immobilized Metal-ion Affinity Chromatography // *International Journal of Innovation Coimbatore*. 2011. Vol. 2. N 1. pp. 1–4.
13. Grabaric Z., Lazarevic Z., Koprivanac N. Simultaneous First-Derivative Spectrophotometric Determination of Nickel and Manganese Complexes with 2-(2-Pyridylmethyleneamino)phenol // *Analytical Letters*. 1993. Vol. 26. N 11. Pp. 2455–2471.
14. Reddy K.H., Chandrasekhar K.R. Simultaneous first derivative spectrophotometric determination of nickel (II) and copper (II) in alloys with diacetylmonoxime benzoylhydrazone // *Indian Journal of Chemistry*. 2001. Vol. 40A. pp. 727–732.
15. Carpani I., Scavetta E., Tonelli D. Spectrophotometric Determination of Aluminium and Nickel // *Annali di Chimica*. 2004. Vol. 94. N 5-6. pp. 365–372.
16. Kalpana S., Sarath Babu M., Saraswathi K. Spectrophotometric Determination Of Nickel Piperazine Dithiocarbamate // *International Journal of Engineering Research and Technology*. 2012. Vol. 1. N 10. pp. 1–10.
17. Bhat N.G., Narayana B., Nazareth R.A., Sreekumar N.V. Spectrophotometric determination of nickel using sulfosalicylic acid // *J. Indian Chem. Soc.* 2003. Vol. 80. pp. 939–940.

Информация об авторе

Л.М. Магеррамова – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры «Химия и технология неорганических веществ» Азербайджанского государственного университета нефти и промышленности.

Information about the author

L.M. Magerramova – candidate of chemical sciences, senior lecturer at the Department of Chemistry and Technology of Inorganic Substances, Azerbaijan State University of Oil and Industry.

УДК 547.541.2.

Эльдар Гусейнгулу оглу Мамедбейли¹, Вафа Гидаят гызы Бабаева²

*^{1,2}Институт нефтехимических процессов Министерства науки и образования
Азербайджана, Баку*

*Автор, ответственный за переписку: Вафа Гидаят гызы Бабаева,
nuraybabayeva2008@gmail.com*

ЦИТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОСНОВАНИЙ МАННИХА

Аннотация. Цитотоксичность представляет собой способность вещества оказывать на клетку токсическое воздействие. В некоторых случаях клетки теряют целостность и быстро погибают, в других случаях клетки перестают активно расти и делиться, или подвергаются апоптозу. В связи с этим выявление цитотоксичных свойств органических соединений и определение возможности их применения в медицинской практике представляет собой важный научный интерес. В представленной работе показаны результаты исследований в области изучения цитотоксических свойств оснований Манниха, полученных на основе реакции аминометилирования. Показано наличие высокой биологической активности синтезированных оснований Манниха, а также их высокая цитотоксичность в отношении раковых клеток.

Ключевые слова: основания Манниха, реакция аминометилирования, цитотоксические свойства, раковые клетки

Eldar H. Mammadbayli¹, Vafa H. Babayeva²

*^{1,2}Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of
Azerbaijan, Baku*

Corresponding author: Vafa Babayeva Hidayat gizi, nuraybabayeva2008@gmail.com

CYTOTOXIC PROPERTIES OF MANNICH BASES

Abstract. Cytotoxicity is the ability of a substance to have a toxic effect on a cell. In some cases, cells lose their integrity and quickly die; in other cases, cells stop actively growing and dividing, or undergo apoptosis. In this regard, identifying the cytotoxic properties of organic compounds and determining the possibility of their use in medical practice is of important scientific interest. The presented work shows the results of studies in the field of studying the cytotoxic properties of Mannich bases obtained on the basis of the aminomethylation reaction. The presence of high biological activity of the synthesized Mannich bases, as well as their high cytotoxicity against cancer cells, has been shown.

Keywords: Mannich bases, aminomethylation reaction, cytotoxic properties, cancer cells

Известно, что цитотоксические препараты (цитотоксины) запускают процесс некроза (повреждение клетки, которое приводит к их преждевременной гибели в живой ткани) внутри злокачественной клетки, в отличие от цитостатических препаратов, которые запускают процесс апоптоза (регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца) клетки. При некрозе повреждается оболочка, ядро и другие компоненты клетки, что ведёт к её смерти. В этой работе рассмотрены исследования, в которых в качестве цитотоксических препаратов были использованы основания Манниха, синтезированные на основе реакции аминометилирования.

Основания Манниха являются конечными продуктами реакции Манниха и известны как соединения, несущие бета-аминокарбонильную группу. Реакция Манниха представляет

собой реакцию нуклеофильного присоединения, образующую углерод-углеродную связь, и является ключевой стадией в синтезе широкого спектра натуральных продуктов, фармацевтических препаратов и т.д. Реакция Манниха важна для построения азотсодержащих соединений. Существует ряд оснований Манниха с аминокильной цепью, таких как флуоксетин, атропин, этакриновая кислота, тригексифенидил и т. д., с высокой фармакофорной ценностью. Литературные исследования сообщают тот факт, что основания Манниха очень реакционноспособны и признаны соединениями, обладающими мощными разнообразными действиями, такими как противовоспалительное, противораковое, противофилярийное, антибактериальное, противогрибковое, противосудорожное, глистогонное, противотуберкулезное, обезболивающее, анти-ВИЧ, противомаларийное, антипсихотическое, противовирусное действие. и так далее [1].

Так, в обзоре [2] описывается химия, противораковые и цитотоксические свойства некоторых оснований Манниха. Он разделен на четыре части. Первый раздел кратко суммирует различные исследования, проведенные другими исследователями химических и фармакологических свойств ряда оснований Манниха против новообразований. Остальные части этого обзора представляют собой резюме работы, проделанной в этой лаборатории. Во второй части представлены следующие аспекты противораковых свойств различных оснований Манниха, а именно различия в противолейкозной активности между некоторыми сопряженными стирилкетонами и родственными им основаниями Манниха, внутримолекулярная циклизация различных ациклических оснований Манниха и влияние на противораковую активность такого процесса, пролекарства. подходы с целью получения предпочтительной токсичности по отношению к раковым, а не к нормальным клеткам, и, наконец, влияние на противоопухолевые свойства путем введения в эти соединения второго основного центра. В третьем разделе резюмируется многообещающая активность различных ациклических оснований Манниха *in vitro* против клеток рака толстой кишки человека WiDr и получение группы оснований Манниха, которые эффективны против некоторых устойчивых к лекарствам злокачественных клеток. Представлены доказательства и оценки теории, предложенной одним из авторов, названной последовательной цитотоксичностью, с последующим описанием очень высокой цитотоксичности некоторых 4-пиперидонов; группа соединений, которые можно рассматривать как циклические основания Манниха. Наконец, описываются некоторые биохимические свойства некоторых из этих соединений, особенно в отношении того, что они вызывают угнетение дыхания в митохондриях, особенно в тех органеллах, которые получены из неопластической ткани.

Сообщается [3], что химиотерапия является одним из основных методов лечения рака, несмотря на серьезные побочные эффекты клинически доступных противоопухолевых препаратов. В последние годы все больше внимания уделяется новым агентам с повышенной эффективностью и селективностью. Сообщалось, что соединения с халконовым остовом обладают различной биологической активностью, такой как противораковая, антимикробная, противовоспалительная, обезболивающая, антиоксидантная и т. д. Сообщалось, что аминометилирование гидроксихалконов до соответствующих оснований Манниха увеличивает их цитотоксичность. В связи с этим интерес авторов работы сосредоточился на дизайне и синтезе так называемых мультимишеневых молекул, содержащих два или более фрагментов фармакофора. Ряд оснований Манниха синтезирован реакцией 6-[3-(3,4,5-триметоксифенил)-2-пропеноил]-2(3H)-бензоксазолона, формальдегида и вторичного амина. Структуры соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектров. Новые основания Манниха оценивали на их цитотоксичность *in vitro* в отношении ряда линий опухолевых клеток человека, включая BV-173, SKW-3, K-562, HL-60, HD-MY-Z и MDA-MB-231. Было определено влияние выбранных соединений на клеточные уровни глутатиона (GSH). Показано, что новые соединения проявляли зависящие от концентрации цитотоксические эффекты при микромолярных концентрациях в анализе восстановления МТТ-красителя против панели линий опухолевых клеток человека, сходные с эффектами

исходного халкона Тестируемые агенты приводили к зависимому от концентрации истощению клеточных Уровни GSH, благодаря чему эффекты халкона-прототипа 3 и его производных основания Манниха были сопоставимы. Наивысшая химиочувствительность к тестируемым соединениям наблюдалась у клеток BV-173, за которыми следовали клеточные линии SKW-3 и HL-60.

Проведено исследование для оценки противоопухолевого действия синтетического основания Манниха 1,3-бис-((3-гидрокси-нафталин-2-ил)фенилметил)мочевина (1,3-ВРМУ) на клетки гепатомы НЕР-G2 и диэтилнитрозамина (ДЭН)-индуцированная гепатокарцинома (ГЦК) у белых крыс [4]. Результаты анализа *in vitro* показали, что 1,3-ВРМУ проявлял значительную цитотоксичность и ингибирование роста клеток в клетках гепатомы НЕР-G2 в зависимости от концентрации. Кроме того, результаты проточной цитометрии показали, что 1,3-ВРМУ усиливает ранний и поздний апоптоз. Максимальный апоптоз проявлялся при концентрации 1,3-ВРМУ 100 мкг/мл. В анализе *in vivo* лечение ДЭН повышало содержание нуклеиновых кислот, ПОЛ и активность АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ, γ ГТ и 5'НТ при снижении антиоксидантной активности по сравнению с контрольными крысами. Однако обработка 1,3-ВРМУ у крыс, индуцированных ДЭН, снижала содержание нуклеиновых кислот, ПОЛ и активность АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ, γ ГТ и 5'НТ и повышала активность СОД, КАТ, ГП, ГСТ и ГР ($p < 0,05$). Кроме того, 1,3-ВРМУ усиливал апоптоз за счет повышения активности каспазы-3 и каспазы-9 и подавления экспрессии мРНК Bcl-2 и Bcl-XL по сравнению с крысами, индуцированными DEN. Гистологическое и ультраструктурное исследование показало, что лечение 1,3-ВРМУ восстанавливало внутреннюю архитектуру печени у крыс, индуцированных ДЭН. В этом исследовании молекулярные и доклинические результаты, полученные при лечении крыс, индуцированных ДЭН, 1,3-ВРМУ позволили предположить, что 1,3-ВРМУ можно рассматривать в качестве противоопухолевого соединения в будущем.

Основание Манниха, содержащее структурные единицы ципрофлоксацина и койевой кислоты, было приготовлено и оценено на противоопухолевую активность [5]. Повышение противоопухолевой активности наблюдалось как для основания Манниха (IC_{50} : 103,3 \pm 5,0 мкМ для клеток НерG2, 87,9 \pm 8,0 мкМ для клеток НСТ-116), так и для его медного комплекса (IC_{50} : 11,5 \pm 1,8 мкМ для клеток НСТ-116). НерG2, 44,4 \pm 2,5 мкМ для клеток НСТ-116) по сравнению с ципрофлоксацином и койевой кислотой. Механистические исследования с помощью RT-PCR, анализа клеточного цикла, измерения потенциала митохондриальной мембраны, ингибирования топоизомеразы и молекулярного докинга показали, что существует другой молекулярный механизм между основанием Манниха и его медным комплексом. Цитотоксичность основания Манниха была связана с апоптозом, остановкой клеточного цикла, деполяризацией митохондриальной мембраны и более слабым ингибированием топоизомеразы II.

Новая серия [4,6-замещенных диарил-1,6-дигидропиримидин-2-ил-оксиметил]аминов синтезирована конденсацией Манниха в щелочной среде с использованием формальдегида вместе с тремя вторичными аминами, а именно диметиламином, пиперидином и морфолином [6]. Дигидропиримидиноны, в свою очередь, были синтезированы циклоконденсацией халконов с мочевиной. В качестве альтернативы, соединения также получали непосредственно с помощью реакции трехкомпонентной циклоконденсации в одном реакторе, исходя из ацетофенона, бензальдегида и мочевины. Строение всех вновь синтезированных соединений подтверждено их спектральными и аналитическими данными. Все основания О-Манниха были оценены на их цитотоксическую и противоопухолевую активность *in vitro*, и на основании результатов были выбраны сильнодействующие соединения также на активность *in vivo*. Только одно соединение из этой серии оказалось относительно более эффективным.

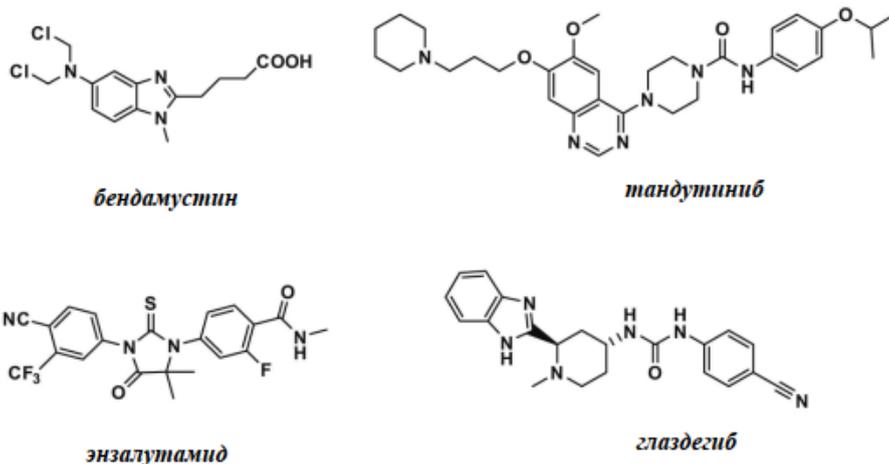
С использованием реакции Манниха 2-амино-9-[(1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]метил]-6-9-дигидро-3Н-пурин-6-она синтезирован ряд биологически активных оснований Манниха с гетероароматической системой колец. (сильнодействующее

лекарственное средство) с биологически активными сульфаниламидами и вторичными аминами [7]. Они были проанализированы с помощью элементного анализа и охарактеризованы спектральными исследованиями – УФ, ИК, ^1H ЯМР, порошковой рентгеновской дифракцией и сканирующей электронной микроскопией. Основания Манниха исследовали на их антибактериальную активность в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Результаты показали, что основания Манниха мало активны в отношении исследуемых патогенов в различных концентрациях. Токсичность синтезированных оснований Манниха определяли по тесту LD_{50} .

Бензимидазольный фрагмент представляет собой важный класс гетероциклов, используемых для синтеза лекарственных соединений [8]. Синтезированы основания Манниха бензимидазола. Структуры идентифицировали путем определения их температур плавления, ТСХ, ИК-спектрального анализа и спектра ^1H ЯМР. Противораковую активность определяли *in vitro* для скрининга синтезированных соединений с помощью анализа сульфордамина В (SRB). Цитотоксичность соединений оценивали для тканей легкого, предстательной железы, толстой кишки и молочной железы. Некоторые соединения проявляли 100% цитотоксичность в отношении рака толстой кишки. АА одно из синтезированных оснований Манниха показало 89% цитотоксичность в отношении рака легкого. Против рака предстательной железы соединение показало 73% цитотоксичность. Также эти соединения показали цитотоксичность 94%, 93% соответственно против рака молочной железы.

В патенте [9] синтезированы новые основания Манниха – производные 2-[(2-{фениламино}-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]бензамида и предложены в качестве ингибиторов iGF-1R для лечения рака.

Разработан и синтезирован новый ряд производных мочевины и тиомочевины, содержащих бензимидазольную группу, в качестве потенциальных противоопухолевых средств [10]. Структуры синтезированных соединений охарактеризованы и подтверждены спектроскопическими методами, такими как ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C и масс-спектрометрия. Противораковый анализ *in vitro* против двух клеточных линий рака молочной железы (РМЖ), MDA-MB-231ER(-)/PR(-) и MCF-7ER(+)/PR(+), показал, что цитотоксичность 1-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-иламино)этил)-3-п-толилтиомочевины (7b) и 4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-(3-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксамид (5d) был выше в клетках MCF-7 со значениями IC_{50} 25,8 и 48,3 мкМ соответственно по сравнению с клетками MDA-MB-231. Кроме того, полученные соединения оценивали на их апоптотический потенциал с использованием 4',6-диамидино-2-фенилиндола, окрашивания акридиновым оранжевым/бромидом этидия, и Каспаза-3/7. После инкубации с MCF-7 эти соединения индуцировали апоптоз за счет активации каспазы-3/7. Таким образом, эти соединения являются потенциальными кандидатами для индукции апоптоза в клеточных линиях РМЖ с различными генотипами.



Синтезирован ряд новых моноядерных комплексов меди и комплекс ванадия с использованием лигандов бидентатных оснований Манниха, полученных из биоактивной молекулы лавсона [11]. Структура этих новых молекул/комплексов была охарактеризована с помощью различных спектроскопических методов, таких как УФ-видимая, ИК-Фурье, ЭПР и ESI-MS. Структура комплекса была также подтверждена рентгеноструктурным анализом монокристаллов, который показал, что комплексы, содержащие атом меди, имеют слегка искаженную плоскоквадратную геометрию. Для синтезированных соединений проведены расчетные исследования методом DFT с базами B3LYP/6-311 G (г, п) и LanL2DZ для оценки длины связи, валентного угла, ВЗМО и энергетического зазора НСМО (ΔE). Исследования связывания CT-DNA и BSA (сродство к связыванию с белками) показали, что комплекс 4 проявлял самую высокую аффинность к связыванию с ДНК, а комплексы 5 и 6 проявляли самую высокую аффинность к связыванию с белками. Цитотоксическую активность комплексов 3–6 оценивали с помощью МТТ-анализа наряду с оценкой апоптоза (окрашивание АО/ЕВ) в отношении HepG2 (клеточная линия карциномы печени человека). Кроме того, данные показали, что все комплексы 3–6 проявляли очень хорошую противораковую активность со значениями IC_{50} в диапазоне 5,46–2,71 мкМ, что сравнимо со стандартными противоопухолевыми препаратами.

Отмечается, что пренилфлавоноид икаритин и β -ангидроикаритин являются двумя природными продуктами с важными биологическими и фармакологическими эффектами, такие как антиостеопороз, регулирование эстрогена и противоопухолевые свойства [12]. В этой работе исследуется синтез и цитотоксическая активность на трех линиях раковых клеток человека (Hela, HCC1954 и SK-OV-3) производных основания Манниха икаритина и β -ангидроикаритина *in vitro*. Преилированный флавоноид икаритин при обработке муравьиной кислотой в микроволновой печи дает другой природный продукт β -ангидроикаритин с хорошим выходом (89%). На основе реакции Манниха этих производных с различными вторичными аминами и формальдегидом были синтезированы две серии из восемнадцати новых 6-аминометилированных флавоноидов, производных основания Манниха. Их цитотоксический потенциал в отношении трех линий раковых клеток человека (Hela, HCC1954 и SK-OV-3) оценивали стандартным методом МТТ с цис-платином и паклитакселом в качестве положительного контроля. Исследование авторов показало, что большинство этих флавоноидных производных основания Манниха проявляют равную или более высокую (более низкие значения IC_{50}) цитотоксическую активность, чем положительный контрольный цис-платин. Некоторые соединения обладают значением IC_{50} ниже 10 мкМ. Соединения 6-(диизопропиламино)метил- и 6-морфолинилметилзамещенный β -ангидроикаритин проявляли селективную цитотоксичность в отношении клеток HCC1954 (IC_{50} 12,688 мкМ) и клеток Hela (IC_{50} 6,543 мкМ) соответственно. Установлено, что большинство производных основания Манниха икаритина и β -ангидроикаритина обладают цитотоксичностью от умеренной до сильной в отношении этих трех раковых клеток (Hela, HCC1954 и SK-OV-3). Соединения показали селективную цитотоксичность в отношении клеток HCC1954 и клеток Hela соответственно, они являются потенциальными и селективными противораковыми средствами и заслуживают дальнейшей разработки.

Новый класс оснований Манниха, производных 2-амино-1Н-бензимидазола, получен конденсацией оснований Шиффа или 2-бензиламинобензимидазолов с выбранными вторичными аминами: морфолином, пиперидином, N-метилпиперазином, N-фенилпиперазин, 1-(2-пиридил)пиперазин, 1(2-метоксифенил)пиперазин, 1-(2-пиримидинил)пиперазин и формальдегида в этаноле. Производные пиримидо[1,2-албензимидазола синтезированы в реакциях основания Шиффа с избранными соединениями, содержащими активную метиленовую группу: ацетилацетоном, бензоилацетоном и малонитрилом. Структуры соединений подтверждены результатами элементного анализа и их спектрами ИК, 1H - и ^{13}C -ЯМР. Продукты представляют интерес для биологических исследований и могут быть субстратами для дальнейшего синтеза. Все соединения

подвергали скринингу в отношении клеток лейкемии человека MV4-11, а затем наиболее активные из них тестировали в отношении клеток рака молочной железы человека T47D и легкого A549, а также нормальных клеток фибробласты мыши (BALB/3T3). Наиболее активным соединением в отношении линий раковых клеток оказался 4-амино-3-циано-2-(4-гидроксифенилен)-1,2-дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазол (29) (IC_{50} $0,23 \pm 0,05$ мкг)/мл против клеток MV4-11), демонстрируя при этом очень низкую цитотоксичность по отношению к фибробластам мыши. Цисплатин был контрольным препаратом. 2-а]бензимидазол (IC_{50} $0,23 \pm 0,05$ мкг/мл в отношении клеток MV4-11), демонстрирующий при этом очень низкую цитотоксичность в отношении фибробластов мыши [13].

Новое основание бис-Манниха (NC758), полученное из конъюгированного стирилкетона, продемонстрировало активность против опухолей человека и животных как *in vitro*, так и в виде ксенотрансплантатов у бестимусных мышей [14]. В этой работе изучалась токсичность этого противоопухолевого препарата-кандидата при внутрибрюшинном введении с проведением исследований LD_{50} , острой дозозависимой и временной токсичности с использованием мышей CD-1 в соответствии с рекомендациями ОЭСР. LD_{50} $46,9 \pm 1,4$ мг/кг (самцы) и $65,2 \pm 1,5$ мг/кг (самки) рассчитывали с использованием метода скользящих средних. Признаки интоксикации включали диарею, пилоэрекцию и кому. Грубые патологические находки состояли из острого фибринозного перитонита у животных, выживших за 24 часа или более до смерти. В остром исследовании доза-реакция выявила анорексию у мышей через 24 часа после приема NC758 в дозе 25 мг/кг или более. продолжительностью до 72 часов в группе, получавшей 50 мг/кг. Нейтрофилы были значительно повышены в группах 25 и 50 мг/кг в связи с наблюдаемым острым перитонитом. Эффекты лечения ($p=0,0001$), пола ($p=0,0008$) и взаимодействия лечения/пола ($p=0,0001$) наблюдались в отношении миелоидно-эритроидного отношения (MER) костного мозга. Патологические изменения включали некроз тимуса (у всех обработанных мышей) и атрофию ворсинок кишечника (у мышей, получавших 25 и 50 мг/кг). В исследованиях временной реакции патологические изменения исчезали через 14 дней, за исключением MER, который оставался ненормальным у мужчин. Был сделан вывод, что NC758 вызывает коррозию; следовательно, в будущих исследованиях следует использовать внутривенный путь введения или вводить внутрибрюшинно в виде разделенных доз.

Таким образом, из представленного обзорного материала можно заключить, что поиск новых оптимальных цитотоксических препаратов продолжает оставаться актуальным и по сегодняшний день.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bala S., Sharma N., Kajal A., Kamboi S. Mannich Bases: An Important Pharmacophore in Present Scenario // International Journal of Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 20. pp. 245–279.
2. Dimmock J.R., Kumar P., Reddy S. Anticancer and Cytotoxic Properties of Mannich Bases // ChemInform. 2010. Vol. 28, N 45. pp. 125–1152.
3. Borisova-Ivanova Y, Gerova M., Tsvetanov G., Petrov O. Synthesis and Cytotoxicity of New Mannich Bases of 6-[3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-Propenoyl]-2(3H)-Benzoxazolone // Letters in Drug Design and Discovery. 2019. Vol. 16, N 4. pp. 34–39.
4. Vedarethinam V., Dhanaraj K., Ilavenil S., Arasu M. Antitumor Effect of the Mannich Base(1,3-bis-((3-Hydroxynaphthalen-2-yl)phenylmethyl)urea) on Hepatocellular Carcinoma // Molecules. 2016. Vol. 21, N 5. pp. 632–641.
5. Yun F., Yang Y., Zhou S., Liu U. Ciprofloxacin containing Mannich base and its copper complex induce antitumor activity via different mechanism of action // Inter. Journal Oncol. 2014. Vol. 45, N 5. pp. 2092–2100.
6. Venkateshwarlu K., Chakradar Rao G., Reddy V.M., Narasimha Y. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* antitumor/anticancer activity of novel O-Mannich bases of 4,6-diaryl-3,4-

dihydropyrimidine-2(1H)-ones // Journal of the Iranian Chemical Society. 2014. Vol. 11. pp. 1619–1627.

7. Joshi S., Bilgaiyan P. Synthesis and in-vitro study of some medicinally important Mannich bases derived from 2-amino-9 [(1, 3 dihydroxy propane-2yl) oxy] methyl] 6-9 dihydro-3H-purin-6-one // Journal of the Chilean Chemical Society. 2011. Vol. 57, N 3. pp. 1277–1282.

8. Kaur R., Wakode S. Synthesis and In Vitro Evaluation of Anticancer activity of Mannich Bases of Benzimidazole Derivatives // International Journal of Science and Research. 2013. Vol. 5, N 6. pp. 2016–2024.

9. Pat. CN 101827848A. 2008 2-[(2-{phenylamino}-1H-pyrrolo [2, 3-d] pyrimidin-4-yl) amino] benzamide derivatives as iIGF-1R inhibitors for the treatment of cancer.

10. Lamia A., Khasawaeh M., Samadi A., Saadeh H. Synthesis of novel thiourea-/urea-benzimidazole derivatives as anticancer agents // Open Chemistry. 2021. Vol. 19, N 1. pp. 1062–1073.

11. Pratik N., Shukia F., Hitarthi V., Devkar R. Synthesis, characterization, DNA/BSA binding and cytotoxicity studies of Mononuclear Cu(II) and V(IV) complexes of Mannich bases derived from Lawsone // Journal of Molecular Structure. 2022. Vol. 1248, N15. pp. 131508–131512.

12. Nguyen V.S., Ling S., Wang S., An Q-W. Synthesis of Icaritin and β -anhydroicaritin Mannich Base Derivatives and Their Cytotoxic Activities on Three Human Cancer Cell Lines // Anticancer Agents Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 17, N 1. pp. 137–142.

13. Nowicka A., Liszkiewicz H., Nawrocka W., Wietrzuk J. Synthesis and in vitro antiproliferative activity of novel 2-arylidenamino-benzimidazole derivatives // Acta Pol. Pharm. 2015. Vol. 72, N 5. pp. 951–963.

14. Rousseaux C., Townsend H.C., Philips O.A., Dimmock R. Toxicologic studies on a novel antineoplastic bis-Mannich base, derived from a conjugated styryl ketone // Fundam. Appl. Toxicol. 1990. Vol. 14, N 2. pp. 318–326.

Информация об авторах

Э.Г. Мамедбейли – доктор химических наук, профессор, зав. лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений» ИНХП МНО Азербайджана;

В.Г. Бабаева – докторант лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений» ИНХП МНО Азербайджана.

Information about the authors

E.H. Mammadbayli – doctor of chemical sciences, professor, head. of laboratory "Study of antimicrobial properties and biodamages" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Education and Science of Azerbaijan;

V.H. Babayeva – doctorant of laboratory "Study of antimicrobial properties and biodamages" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Education and Science of Azerbaijan.

Парвин Шамхал гызы Мамедова¹, Лала Ашраф гызы Мехдиева², Эльбей Расим оглу Бабаев³

^{1,2,3}Институт химии присадок Министерства науки и образования Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан

*Автор, ответственный за переписку: Эльбей Расим оглу Бабаев,
elbeibabaev@yahoo.de*

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ ОСНОВАНИЙ ШИФФА

Аннотация. В представленной работе показаны результаты исследований в области изучения биологической активности комплексных соединений оснований Шиффа с различными металлами. Показано влияние ионов различных металлов на биологически активные свойства комплекса, а также исследованы их антибактериальные, антифунгальные, антираковые и другие физиологически активные свойства. Показаны перспективы применения металлокомплексных соединений оснований Шиффа в фармакохимии и фармакологии.

Ключевые слова: основания Шиффа, азометины, биологические активные свойства, антибактериальная активность, грамм-положительные и грамм-отрицательные микроорганизмы

Parvin Sh. Mammadova¹, Lala A. Mehdiyeva², Elbey R. Babayev³

^{1,2,3}Institute of Chemistry of Additives of Ministry of Science and Education of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

Correspondent author: Elbey R. Babayev, elbeibabaev@yahoo.de

BIOLOGICALLY ACTIVE METAL COMPLEXES OF SCHIFF BASES

Abstract. The presented work shows the results of studies in the field of studying the biological activity of complex compounds of Schiff bases with various metals. The effect of various metal ions on the biologically active properties of the complex was shown, and their antibacterial, antifungal, anticancer, and other physiologically active properties were studied. The prospects for the use of metal complex compounds of Schiff bases in pharmacology and pharmacology are shown.

Keywords: Schiff bases, azomethines, biologically active properties, antibacterial activity, gram-positive and gram-negative microorganisms

В последние годы лиганды оснований Шиффа вызвали значительный интерес среди многих исследователей [1]. Известно, что лиганды оснований Шиффа обладают широким спектром биологической и медицинской активности из-за присутствия донорных атомов. Они доказали исключительные фармакологические действия, такие как противомикробное, противотуберкулезное, антитромбоцитарное, противодиабетическое, противоартритное, антиоксидантное, противовоспалительное, противораковое, противовирусное, противомаларийное и обезболивающее. Было также показано, что эти биологически активные лиганды оснований Шиффа ингибируют мобилизацию ферментов и при связывании с ионом металла проявляют повышенную биологическую активность, что делает их полезными в ряде областей. В результате, металлокомплексы лигандов оснований Шиффа приобретают все большую популярность благодаря своим уникальным свойствам и функциональным возможностям. Исследования комплексов оснований Шиффа для

образовательных и промышленных целей переживают бум, и количество публикаций постепенно увеличивается. В этой книге рассматриваются структуры комплексов неблагородных металлов Шиффа, которые имеют решающее значение для оценки биологической жизнеспособности любого комплекса. В нем также подчеркивается их биологическое значение в фармацевтике и разработке лекарств, таких как антибактериальные, противогрибковые, противораковые, противовоспалительные, антиартритные, антидиабетические, антиоксидантные, антипролиферативные, противоопухолевые, противораковые, противовирусные препараты..

Основания Шиффа являются наиболее широко используемыми органическими соединениями. Было показано [2], что они проявляют широкий спектр биологической активности, включая противогрибковые, антибактериальные, противомаларийные, антипролиферативные, противовоспалительные, противовирусные и жаропонижающие свойства. В данном обзоре обобщены сведения о синтезе и биологической активности оснований Шиффа и их комплексов.

Основание Шиффа (бис-имин) 4,4'-((1E,1'E)-гидразин-1,2-диилиденбис(метанилиден)) бис(2-бром-6-метоксифенол синтезирован конденсацией бром-ванилина с гидразином гидрата [3]. Бисимины в дальнейшем использовали в качестве лиганда для синтеза комплексов с переходными металлами, такими как Cu(II), Fe(II), Zn(II), Ni(II), Co(II), Mn(II) и Cd(II). Все синтезированные металлокомплексы были охарактеризованы различными аналитическими методами и проверены на антибактериальную активность. Было обнаружено, что некоторые из производных обладают активностью от умеренной до превосходной против экранированных бактерий.

Триденатный лиганд основания Шиффа получали конденсацией 4,6-диацетилрезорцина и 1,8-нафталендиамина в молярном соотношении 1:1 по общепринятой методике [4]. Кроме того, новая серия комплексов переходных металлов Cr (III), Mn (II), Fe (III), Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II) и Cd (II). были приготовлены и полностью охарактеризованы с помощью элементного анализа, FT-IR, ¹H ЯМР, УФ-видимое излучение, измерения проводимости и магнитной восприимчивости, а также теоретически с помощью теории функции плотности (DFT). Спектральные исследования показали, что основание Шиффа координируется с ионами металлов через азотистый N, N-амин и фенольные атомы кислорода. На основании элементной, магнитной восприимчивости и спектроскопических данных было высказано предположение, что комплексы имеют октаэдрическую геометрию. Основание Шиффа и комплексы его металлов были проверены на их противомикробную активность *in vitro* и показали, что комплексы Cd(II), Cu(II) и Cr(III) обладают высокой активностью против *Escherichia coli*, в то время как Ni(II) и Cd(II) комплексы обладают наибольшей активностью в отношении *Bacillus Subtilis*, комплекс Co(II) обладает наибольшей активностью в отношении золотистого стафилококка, а комплекс Cd(II) обладает наибольшей активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, было проведено исследование молекулярного докинга для изучения возможных путей связывания с кристаллической структурой нуклеозиддифосфаткиназы *Staphylococcus aureus* в комплексе с АДФ (идентификатор PDB: 3Q8U).

В работе [5] дается представление об использовании оснований Шиффа в качестве лиганда для синтеза различных металлокомплексов. В координационной химии преобладает использование оснований Шиффа в качестве лигандов при изучении комплексов металлов. Кроме того, эти комплексы металлов широко используются в биологической области наряду со многими другими приложениями. Несколько металлических комплексов оснований Шиффа использовались в качестве противомикробных агентов, агентов, расщепляющих ДНК, в качестве сенсоров и т. д.

Применение оснований Шиффа для получения металлических комплексных соединений на их основе, а также их использование в биомедицине также сообщалось в обзорных работах [6-11].

Монография [12] посвящена синтезу и биологической активности оснований Шиффа и их комплексов переходных металлов. В частности, обсуждаются синтез и терапевтический потенциал оснований Шиффа, полученных из 4-аминоантипирин и 2-аминофенола, и их комплексов переходных металлов. Также эта книга охватывает общие аспекты координационной химии.

Сообщается [13], что основания Шиффа представляют собой соединения, содержащие иминовый фрагмент (-C=N-), обладающие полезными биологическими свойствами, такими как противораковые, антибактериальные и антиоксидантные свойства. Интерес к таким соединениям вырос, что вдохновило исследователей на разработку более активных и менее токсичных соединений. Таким образом, настоящее исследование было направлено на синтез некоторых оснований Шиффа и оценку их антибактериальной и антиоксидантной активности. На основе ортованилина методом конденсации с замещенными аминами синтезированы различные основания Шиффа и охарактеризованы методами СНН-анализа, FT-IR и ¹H-NMR. Антибактериальную активность соединений *in vitro* оценивали в отношении грамотрицательных *Escherichia coli* и грамположительных *Staphylococcus aureus* методом диффузии в лунки агар. Кроме того, антиоксидантный потенциал соединений определяли с помощью анализа DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил). Результаты показали, что все синтезированные соединения обладают значительной антибактериальной и антиоксидантной активностью. Наиболее эффективно ингибировали тест-микроорганизмы с зоной ингибирования 35 мм. По сравнению с эталонным соединением аскорбиновой кислотой (48,7%) синтезированное авторами соединение продемонстрировало более сильное подавление радикала DPPH (28%) среди иминов. Результаты этого исследования показывают, что эти имины могут иметь терапевтический потенциал, но необходимы дополнительные исследования их безопасности и эффективности *in vivo*.

Биологические основания металлокомплексов оснований Шиффа также обобщались в работах [14-19]. Установлено, что наличие высокой биоактивности оснований Шиффа и их различных комплексов обусловлено присутствием в них иминового фрагмента. Однако, интерес также вызвала природа образующего комплекс металла и в этой работе нами рассмотрены результаты исследований в области изучения влияния природы металла в составе комплекса основания Шиффа на биологически активные свойства комплексов.

1) комплексы лантанидных металлов

В работе [19] показано, что термическая конденсация 3-(2-фурил)акролеина с 2-амино-6-этоксibenзотиазолом дала новое основание Шиффа, (1E,2E)-N-(6-этоксibenзо[d]тиазол-2-ил)-3-(фуран-2-ил)проп-2-ен-1-имин (**L**) общей формулы C₁₆H₁₄N₂O₂S. Также ряд комплексов лантаноидов гадолиния, самария и неодима (**La Lc**) были синтезированы с использованием ацетонитрила в качестве растворителя и триэтиламина в качестве буфера и катализатора. На основании оценок электропроводности они являются неэлектролитами и одноатомными парамагнетиками по измерениям магнитного момента, а после термогравиметрических измерений и FTIR-анализа был обнаружен один моль решеточной воды. Таким образом, комплексы лантаноидов имеют десятикоординационную структуру с деформированной двушапочной квадратной антипризматической структурой. Основание Шиффа и его комплексы были проверены на их противомикробные, противогрибковые, антиоксидантные и противоопухолевые свойства. Их антимикробная и противогрибковая активность были сильными, а также они оказывали хорошее антиоксидантное и противоопухолевое действие.

2) комплексы хрома

Синтетические, спектроскопические и биологические исследования ряда новых комплексов хрома (III), полученных из биологически активных лигандов доноров азота, серы/кислорода 2-ацетилтиофентиосемикарбазона и 2-ацетилтиофена семикарбазона были описаны в работе [20]. Оба лиганда были получены конденсацией 2-ацетилтиофена с

тиосемикарбазидом и гидрохлоридом семикарбазида (в присутствии ацетата натрия) в этаноле с использованием микроволнового излучения, а также обычными методами. Основным преимуществом этого подхода является экономия времени. Совсем недавно также наблюдался ряд других интересных эффектов, включая более экологичный подход. Подлинность синтезированных лигандов и их комплексов установлена на основании данных элементного анализа, определения молекулярной массы, ИК-, ЭПР- и УФ-спектральных исследований. На основании этих спектральных исследований полученным комплексам была приписана октаэдрическая геометрия. Были проведены исследования по оценке сравнительного ростиингибирующего потенциала синтезированных комплексов в отношении лигандов различных штаммов грибов и бактерий. Исследования показывают, что лиганды и комплексы обладают антимикробными свойствами. Кроме того, было отмечено, что ингибирующий рост потенциал комплексов выше, чем у исходных лигандов.

3) комплексы кобальта

Новый одноядерный комплекс кобальта (III), $[\text{Co}(\text{HL}1)_2]\text{Cl}$ (1), полученный из восстановленного основания Шиффа 2,2'-((этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(метилен))дифенол (H2L1) и новый биядерный комплекс кобальта (III), $[\text{Co}_2(\text{L}2)_2]\Delta 2\text{H}_2\text{O}$ (2), полученный из восстановленного основания Шиффа 6,6'-(2-гидроксипропан-1,3-диил)бис(азандиил)бис(метилен)бис(2-бром-4-хлорфенол) (H2L2) были синтезированы и охарактеризованы методами инфракрасной и электронной спектроскопии, а также рентгеноструктурного анализа монокристаллов [21]. Сначала были синтезированы лиганды, а затем присоединены к центру Co(III). Соединение 1 содержит одноядерный катион $[\text{Co}(\text{HL}1)_2]^+$ и хлорид-анион. Катионный фрагмент обладает кристаллографической симметрией центра инверсии. Соединение 2 содержит биядерную молекулу $[\text{Co}_2(\text{L}2)_2]$ и две молекулы гидрата воды. Атомы Co в комплексах находятся в октаэдрической координации. Оба комплекса показали потенциальную противомикробную активность.

Новый комплекс кобальта(II) с основанием Шиффа $[\text{Co}(\text{L}2)]$ был получен с использованием эквивалентного молярного лиганда основания Шиффа $[\text{HL}=(\text{E})-\text{N}'-(2\text{-гидрокси-3-метоксибензилиден)изоникотиногидразид}]$ и $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [22,23]. Строение комплекса охарактеризовано методами PCA, ИК, ESI-MS, элементного анализа и методом DFT. Рентгеноструктурный анализ показал, что комплекс кристаллизовался в пространственной группе Pbc_a с двумя молекулами, независимыми от симметрии. Экспериментальные колебательные полосы (IR) были обсуждены и присвоены на основе расчетов DFT. Антибактериальная активность основания Шиффа и его комплекса в отношении *S. pombeo* оценивали биомикрокалориметрией при 32°C. Некоторые термокинетические параметры (k , Pmax , tG и Q total) были получены из кривых метаболическая мощность-время, и была проанализирована их количественная связь с концентрацией. Концентрация половинного ингибирования (IC_{50}) основания Шиффа и его комплекса была рассчитана как $1,18 \times 10^{-2}$ моль/л и $1,07 \times 10^{-3}$ моль/л, соответственно. Ингибирующий эффект комплекса оказался намного сильнее, чем у основания Шиффа.

4) комплексы серебра

Лиганды с тремя основаниями Шиффа, полученные из глицина, аспарагина и аланина L1, L2 и L3 были разработаны и использованы для синтеза их комплексов Ag(I) [24]. Методы ^1H ЯМР, FT-IR, UV-Vis и электропроводность были использованы для характеристики лигандов и их металлокомплексов. Синтезированные соединения показали антиоксидантную активность в отношении 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH). Основания Шиффа и их комплексы Ag(I) были проверены на антимикробную активность, антибактериальную активность *in vitro* в отношении трех грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Salmonella typhi* и двух грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* с помощью анализа альмарового синего на микропланшетах (MABA), а также на противогрибковую активность в отношении *Candida*

albicans и Candida glabrata по протоколу разведения в пробирке с агаром. Противовоспалительную активность *in vitro* проявляли путем индукции тепла. методом денатурации и противовоспалительную активность *in vivo* осуществляли методом индуцированного отека лапы. Цитотоксичность синтезированных соединений регистрировали в отношении циклогексамида методом МТТ-анализа. Ag(I) комплексы проявляли более значительную биологическую активность по сравнению с исходными лигандами.

5) комплексы меди

Ряд органических и металлоорганических оснований Шиффа, содержащих фенилферроцен и их шесть комплексов переходных металлов, были приготовлены и испытаны на предмет их потенциального биологического применения с использованием противогрибковой, антибактериальной, противоопухолевой активности, испытаний на токсичность в отношении артемии и анализа повреждения ДНК [25]. Комплексы меди и кобальта органического основания Шиффа показали значительную антибактериальную активность. Противогрибковая активность, протестированная против шести штаммов грибов, показала, что N-(4-гидроксibenзилиден)анилин (A5) обладает самой высокой противогрибковой активностью. Большинство этих соединений проявляли цитотоксическую активность в отношении артемии. Результаты показали, что эти соединения обладают значительной противоопухолевой активностью, до 97% в случае N-(4-хлорбензилиден)анилина (A3). Только два соединения N-(2-гидроксibenзилиден) 4-ферроцениланилин (F2) и комплекс никеля (II) с органическим основанием Шиффа обладали ДНК-повреждающей активностью в концентрации 20 мг/мл.

Сообщается [26], что комплексы неблагородных металлов Шиффа проявляют широкий спектр биологической активности. Активность лиганда основания Шиффа обычно увеличивается за счет комплексообразования с ионом металла. Медные комплексы оснований Шиффа обладают поразительными свойствами, такими как антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, противовоспалительная, противоопухолевая и цитотоксическая активность, регулятор развития растений, ферментативная активность и применение в фармацевтических областях. Двухвалентные катионы Zn^{2+} , Ca^{2+} и Mg^{2+} предотвращают цитотоксичность и *in vivo* противодействуют Cd-индуцированному канцерогенезу. Недостаток железа в организме часто встречается у больных раком и связан с осложнениями в хирургии и в экспериментах на животных. Транспорт ионов железа и других металлов плазмой крови осуществляется за счет образования белковых комплексов. Медь считается жизненно важным металлоэлементом и в первую очередь связана с медьзависимыми клеточными ферментами. Металлы также используются в качестве неорганических лекарств от многих болезней. В этом обзоре основное внимание уделяется исследованиям, проведенным для изучения биологической активности комплексов металлов Cu(II), содержащих основания Шиффа, за последние несколько десятилетий.

В работах [27, 28] синтезирован и охарактеризован микроаналитическими данными координационный комплекс Cu(II) с основанием Шиффа, полученным из салицилового альдегида с 5-хлоранилином (методы FT-IR, UV-vis, FAB-mass и рентгеновская дифракция). Кроме того, в попытке улучшить антибактериальную активность были разработаны синтетические аналоги. Методом луночной диффузии с использованием в качестве среды Nutrient Agar определяли антибактериальную активность и механизм действия этих комплексов. Для антибактериального скрининга использовали грамположительные бактерии: Bacillus subtilis, золотистый стафилококк и грамотрицательные бактерии: Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa. Синтезированные лиганды оснований Шиффа Cu(II) проявляют хорошую или умеренную антибактериальную активность.

б) комплексы олова

Показано [29], что основания Шиффа являются наиболее широко используемыми универсальными лигандами, способными координировать многие элементы и

стабилизировать их в различных степенях окисления. Недавно этот класс соединений использовался в качестве моделей биологических систем и для контроля стереохимии в шестикоординированных комплексах переходных металлов. В последнее время химия оловоорганических комплексов оснований Шиффа также связана с их противоопухолевой, антимикробной, антинематоцидной, антиинсектицидной и противовоспалительной активностью. Кроме того, оловоорганические комплексы оснований Шиффа представляют широкий спектр интересных структурных возможностей. Как алифатические, так и ароматические основания Шиффа в их нейтральной и депротонированной формах использовались для получения аддуктов и хелатов с переменной стехиометрией и различными способами координации. Этот критический обзор посвящен химическому и биологическому применению оловоорганических комплексов оснований Шиффа, о которых сообщалось за последние 15 лет. Обсуждается также термическое поведение этих комплексов.

7) комплексы железа

Четыре новых симметричных основания Шиффа, полученные из 2,2'-диамино-6,6'-дибром-4,4'-диметил-1,1'-бифенила или 2,2'-диамино-4,4'-диметил-1,1'-бифенил и 3,5-дихлор- или 5-нитросалицилового альдегида были синтезированы и подвергнуты взаимодействию с ацетатами меди, железа и цинка с образованием соответствующих комплексов [30]. Основания Шиффа и их металлокомплексы охарактеризованы с помощью ¹H-, ¹³C-ЯМР, ИК- и УФ-видимой спектроскопии и элементного анализа. Расчеты теории функционала плотности (DFT) на уровне B3LYP/6-31G(d) последних соединений были проведены для оптимизации и изучения их молекулярной геометрии. Исследовано биомедицинское применение оснований Шиффа и их комплексов в качестве противораковых или противомикробных средств.

8) комплексы палладия

Синтезированы некоторые новые координационные соединения палладия(II) взаимодействием ацетата палладия(II) с азометинами в мольном соотношении 1:2 с использованием ацетонитрила в качестве реакционной среды [31]. Используемые в этих исследованиях азометины были получены конденсацией 2-ацетилфлуорена и 4-ацетилбифенила с глицином, аланином, валином и лейцином в метаноле. Была предпринята попытка исследовать их связь и структуру на основе элементного анализа и спектральных исследований ИК, ¹H и ¹³C ЯМР. Было обнаружено, что соединения Pd (II) более активны, чем их некомплексированные лиганды, поскольку оба они были проверены на антибактериальную, противогрибковую и инсектицидную активность.

9) комплексы цинка

Было обнаружено, что переходные металлы первого ряда составляют основную часть лигандов. Никель, который является одним из переходных металлов имеет многочисленные лиганды, связанные с ним. Основания Шиффа полезны для проектирования координационных соединений с заметными структурными, магнитными, биомиметическими, электрохимическими и фотофизическими характеристиками. В этом обзоре [32] основное внимание уделяется координации катиона Ni²⁺ с производными основания Шиффа фенилендиаминового ряда, их свойствам и применений, в том числе полимеризационные, каталитические, нелинейным, оптическим (НЛО), электрохимическим, магнитным, фотофизическим и антибактериальным свойствам.

Таким образом, подавляющее большинство оснований Шиффа обладают антибактериальными, противогрибковыми и противораковыми свойствами. В большинстве экспериментальных условий лиганды оснований Шиффа могут реагировать с солями металлов с образованием комплексов металлов. Было проведено множество исследований, чтобы попытаться выяснить, как лиганды оснований Шиффа изменяют биологическую активность комплексов переходных металлов. В этой статье [33] представлен краткий обзор

биологического действия новых соединений на основе Шиффа, включающих двухвалентные переходные металлы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Pallavi J., Singh P. Structural and Biological Applications of Schiff Base Metal Complexes // in book 1-st Edition. 2023. 264 p.
2. Al-Zoubi W. Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works // International Journal of Organic Chemistry. 2013. Vol. 3. N3. pp. 73–95.
3. E;-Sonbati A.Z., Mahmoud W.H., Mohamed G., Diab M. Synthesis, characterization of Schiff base metal complexes and their biological investigation // Applied Organometallic Chemistry. 2019. Vol. 33. N9. pp. 5048–5072.
4. Ahmed Y., Mahmoud W., Omar M., Mohamed G. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Transition Metals Schiff Base Complexes Derived from 4,6-Diacetylresorcinol and 1,8-Naphthalenediamine // Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials. 2021. Vol. 31. pp. 2339–2359.
5. Kulkarni A.D. Schiff's Bases Metal complexes in Biological Applications // J Anal Pharm. Res. 2017. Vol. 5. N 1. pp. 127–162.
6. Saritha T.J., Metilda P. Synthesis, spectroscopic characterization and biological applications of some novel Schiff base transition metal (II) complexes derived from curcumin moiety // Journal of Saudi Chemical Society. 2021. Vol. 25. N 6. pp. 101245–101262.
7. Reddy N., Losetty V., Yadav C.H. Synthesis of novel Schiff base metal complexes and their spectroscopic characterization, biological activity and molecular docking investigation // Journal of Molecular Structure. 2023. Vol.1282. N1. pp. 135161–135184.
8. Khan Z. Schiff Bases and Their Transition Metal Complexes: A Review on Biological Facets // Medicinal Chemistry. 2022. Vol. 12. N 7. pp. 1–10.
9. Jorge J., Fanti K., Santos D., Timoteo F. Recent Advances on the Antimicrobial Activities of Schiff Bases and their Metal Complexes: An Updated Overview // Current Med. Chem. 2023. Vol. 23. N 2. pp. 2174–2183.
10. Meena R., Pooje M., Kumar A., Sharma N. Schiff Bases and Their Metal Complexes: Synthesis, Structural Characteristics and Applications // in book. 2023. 312 p.
11. Mishra A.P., Soni M. Synthesis, Structural, and Biological Studies of Some Schiff Bases and Their Metal Complexes // Met. Based Drugs. 2022. N 1. pp. 875410–875324.
12. Jaliani A.K., Palsamy M. Schiff bases and their transition metal complexes synthesis and biological activities. // in book. 2023. 56 p.
13. Al-Atbi H., Jarat H., Sabit A. Synthesis, Antibacterial, and Antioxidant Activities of Some Schiff Base // Tropical Journal of Natural Product Research. 2022. Vol. 6. N 12. pp. 131–145.
14. Patil R.M. Synthetic, structural and biological properties of binuclear complexes with some Schiff bases // Acta Pol. Pharm. 2007. Vol. 64. N4. Pp. 345–353.
15. Sinicropi M., Ceramella J., Jacopetta D., Catalano A. Metal Complexes with Schiff Bases: Data Collection and Recent Studies on Biological Activities // Inter. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23. N23. pp. 14840–14862.
16. Mohammed A.M., Sultan M.T. Synthesis, Characterization and Biological Activities of new Nano Schiff bases Composites // Ibn Al-Haitham Journal for Pure and Applied Science. 2020. Vol. 33. N 3. pp. 55–67.
17. Mohan B., Shaslan N. Highly Thermally Stable and Biologically Active Compounds Prepared To Be Polymer Stabilizers Consisting Of a Schiff Base and Its Complexes Derived From 2-Hydroxynaphthaldehyde // Journal of Medicinal and Chemical Sciences. 2023. Vol. 6. N2. pp. 355–364.
18. Unluer D., Unver Y., Bektas E., Direkel S. Synthesis, Biological Activities and Molecular Docking Studies of New Schiff Bases Derivatives // Gumushane Iniversitesi Fen Bilunleri Enstitusu Dergisi. 2020. Vol. 10. N 3. pp. 681–694.

19. Abu-Yamin A. Synthesis, Characterization and Biological Activities of New Schiff Base Compound and Its Lanthanide Complexes // *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15. N 4. Pp. 454–471.
20. Shrivastava S., Fahmi N., Singh R. Studies on biologically active schiff bases and their Chromium (III) complexes synthesized using microwave technique // *IEE Explore International Conference*. 2008. pp. 83–84.
21. Luo X-Q., Liu Q-R., Han Y-J., Xue L-W. Syntheses, X-Ray Single Crystal Structures and Biological Activities of Cobalt(III) Complexes with Reduced Schiff Base Ligands // *Acta Chim. Slov.* 2020. Vol. 67. N 1. pp. 159–166.
22. Jiang J-H., Lei Y-H., Li x., Yiyuan P. New cobalt(II) Schiff base complex: Synthesis, characterization, DFT calculation and antimicrobial activity // *Inorganic Chemical Communications*. 2021. Vol. 127. pp. 108350–108362.
23. Jagadeesh M., Raju G., Prasad M.S., Kishore Babu D. Synthesis, Characterization and Applications of cobalt Schiff base complex // *International Journal of Creative Research Thoughts*. 2018. Vol. 6. N 1. pp. 351–356.
24. Mahwidh A., Mashar N., Shah M.T., Mansoor A. Synthesis, characterization and biological evaluation of three new Schiff bases derived from aminoacids and their Ag (I) complexes // *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 2022. Vol. 36. N 1. pp. 45–56.
25. Ullah Shah F., Jamil M., Aslam J., Asghari G. Influence of ferrocene and transition metals on the biological activities of Schiff bases // *J. Chem. Soc. Pakistan*. 2016. Vol. 38. N6. pp. 1112–1120.
26. Amin Bitu M.N., Hossain M., Zahid M., Choudhury Z. Anti-pathogenic Activity of Cu(II) Complexes Incorporating Schiff Bases: A Short Review // *American Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2019. Vol. 5. N 1. pp. 11–22.
27. Shukla Sh. Synthesis and Anti-bacterial Application of Copper(II) Salicyldehyde Schiff Base Complex // *Austin J. Anal. Pharm. Chem.* 2016. Vol. 3. N 4. pp. 1077–1092.
28. Kobayashi M., Akitsu T., Furuya M., Sekiguchi T. Efficient Synthesis of a Schiff Base Copper(II) Complex Using a Microfluidic Device // *Micromachines*. 2023. Vol. 14. pp. 890–901.
29. Nath M., Saini P. Chemistry and applications of organotin(IV) complexes of Schiff bases // *Dalton Transactions*. 2011. Vol. 40. N 27. pp. 7077–7121.
30. Al-Shboul T., El-Khateeh M., Obeidat Z., Ababneh Z. Synthesis, Characterization, Computational and Biological Activity of Some Schiff Bases and Their Fe, Cu and Zn Complexes // *Inorganics*. 2022. Vol. 10. N 8. pp. 112–118.
31. Gupta M., Sihag S., Varsbney R., Sidhard V. Synthesis, Structural, and Antimicrobial Studies of Some New Coordination Compounds of Palladium(II) with Azomethines Derived from Amino Acids // *Journal of Chemistry*. 2013. Vol. 2. pp. 13–32.
32. Sahraei A., Kargar H., Hakimi M. Applications and attributes of nickel (II) schiff base complexes derived of phenylenediamine // *Bulgarian Chemical Communications*. 2016. Special issue F. pp. 33–43.
33. Pradhan R. A Short Review on Biological Evaluation of Novel Schiff Base Complexes with Divalent Transition Metals // *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2013. Vol. 17. N 2. pp. 1–14.

Информация об авторах

Л.А. Мехдиева – докторант лаборатории «Смазочно-охлаждающие композиции» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана;

П.Ш. Мамедова – доктор химических наук, заведующий лабораторией «Смазочно-охлаждающие композиции» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана;

Э.Р. Бабаев – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории «Защитные органические соединения» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана.

Information about the authors

L.A. Mehdiyeva – doctoral student of the laboratory "Lubricant-cooling compositions" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan;

P.Sh. Mammadova – doctor of chemistry, head of laboratory "Lubricant-cooling compositions" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan;

E.R. Babayev – candidate of chemical sciences, leading researcher of laboratory "Protective organic compounds" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education, elbeibabaev@yahoo.de, Azerbaijan, Baku, Institute of Chemistry of Additives.

Лала Ашраф гызы Мехдиева¹, Эльбей Расим оглу Бабаев², Парвин Шамхал гызы Мамедова³

^{1,2,3}Институт химии присадок Министерства науки и образования Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан

*Автор, ответственный за переписку: Эльбей Расим оглу Бабаев,
elbeibabaev@yahoo.de*

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЗОМЕТИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Аннотация. В данной статье рассмотрены основные области применения азометинов и их производных. Показано, что указанные соединения обладают весьма широким спектром областей применения и используются в самых различных сферах производства и бытовой деятельности человека. Среди основных областей их применения следует выделить фармакохимию и фармацевтику, применение в качестве синтонов (строительных блоков) для синтеза целого ряда карбо- и гетероциклических соединений, а также их применение в синтезе красителей, катализаторов и каталитических систем для различных химических процессов.

Ключевые слова: азометины, карбонильная группа, иминовый фрагмент, каталитические системы, азокрасители, фармакохимия

Lala Ashraf Mehdiyeva¹, Elbey R. Babayev², Parvin Shamxal Mammadova³

^{1,2,3}Institute of Chemistry of Additives of Ministry of Science and Education of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

Correspondent author: Elbey R. Babayev, elbeibabaev@yahoo.de

APPLICATIONS OF AZOMETHINE COMPOUNDS

Abstract. This article discusses the main areas of application of azomethines and their derivatives. It has been shown that these compounds have a very wide range of applications and are used in various areas of production and household activities. Among the main areas of their application, one should single out pharmacology and pharmaceuticals, their use as synthons (building blocks) for the synthesis of a number of carbo- and heterocyclic compounds, as well as their use in the synthesis of dyes, catalysts and catalytic systems for various chemical processes.

Keywords: azomethines, carbonyl group, imine fragment, catalytic systems, azo dyes, pharmacology

Азометины представляют собой соединения, содержащие в своем составе группу – R:C=N и получающиеся либо конденсацией альдегидов с первичными аминами, либо конденсацией нитрозосоединений с соединениями, имеющими метильную или метиленовую группу. Азометины находят самое широкое применение в органическом синтезе и в различных сферах производства. В этой работе нами рассмотрены наиболее основные области применения азометинов.

Азометиновые лиганды и их хелаты металлов представляют собой гибкие соединения, синтезированные в результате конденсации аминосоединения с карбонильными соединениями и широко используемые в промышленных целях, а также демонстрируют широкий спектр биологической эффективности, включая антибактериальную, противогрибковую, противовирусную, противомаларийную, антипролиферативную, противовоспалительную, противораковые, анти-ВИЧ, антигельминтные и жаропонижающие

свойства [1]. Хелаты азометиновых металлов проявляют превосходную каталитическую активность в разнообразных реакциях. За последние несколько лет появилось много сообщений об их применении в гомогенном и гетерогенном катализе. Высокая термическая и влагостойкость многих металлических хелатов азометинов оказались весьма ценными для их применения в качестве катализаторов в реакциях, протекающих при высоких температурах. Недавние исследования в области окислительного катализа были сосредоточены на том, как использовать металл-катализируемое окисление органических субстратов. Этот обзор посвящен современным разработкам в области окисления органических соединений.

Ряд спиропирролидиновых, -пирролизидиновых и -индолизидиновых гетероциклов, конденсированных с сахаром, был синтезирован с помощью уникального применения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илида к олефину, полученному из углевода. 1,3-диполи, синтезированных из вторичных α -аминокислот (саркозина, пролина или пипеколиновой кислоты) и 1,2-дикетонов (изатина или аценафтохинона), при взаимодействии с олефином.

В работе [3] были синтезированы новые азометиновые металлокомплексы, и три из них были нанесены на органические электролюминесцентные устройства в качестве синего или белого светоизлучающего слоя. В спектрах люминесценции этих комплексов наблюдались длины волн излучения в области 420–540 нм. Их ВЗМО, НСМО и ширина запрещенной зоны были исследованы с помощью циклической вольтамперометрии, и было обнаружено, что они согласуются с их спектральными данными поглощения в УФ-видимой области.

3-Амино-1-фенил-4,5-дигидро-1Н-пирозол-5-он был использован в качестве исходного материала для синтеза ряда азосоединений и азометинового производного [4]. Деблокирование этих продуктов дали новые соединения, в которых была обнаружена свободная аминогруппа. Соли диазония сочетали с несколькими фенолами с образованием ряда бисазосоединений с азометином в положении 4 и азогруппой в положении 3. Структура полученных красителей подтверждена данными элементного анализа, спектральными методами. Полученные соединения применительны к различным волокнам (шерсть, полиэстер и смесь шерсть/полиэстер) в качестве дисперсных красителей с хорошими прочностными свойствами.

Рассмотрены методы синтеза, строение, свойства и области применения полимеров, сочетающих азо- и азометиновые группы [5]. Предложена классификация азо-азометинсодержащих полимеров по способам включения хромофорных групп в основные и боковые цепи полимеров и образования сетчатых структур. Обсуждаются особенности азо-азометинсодержащих полимеров, связанные с сочетанием этих хромофорных групп в их составе.

Патент [6] относится к новым азометинам (основаниям Шиффа), в которых оба алкильных радикала представляют собой атом Н или C_{1-14} -алкильный радикал, который может быть необязательно разветвлен, или алкилзамещенный фенильный радикал. Кроме того, в патенте описан способ получения азометинов и возможность их использования для получения некоторых полиазометинов (поли-Шиффовых оснований), причем азометины реагируют с диизоцианатами или продуктами их присоединения к полиолам или продуктам их тримеризации.

В работе [7] синтез азо-азометинового лиганда 2,2'(1,2-фениленбис(азанилиден)бис(метанилиден)бис(4-фенилдиазенил)фенола осуществляли конденсацией фенил-1,2-диамина с 2-гидрокси-5-(фенилдиазенил)бензальдегидом. Проведена реакция этого лиганда с ионами никеля (II), кобальта (II) и меди (II). с использованием солей хлоридов металлов в мольном соотношении 1:1. Были получены три новых металлоорганических комплекса. Полученные соединения Cu (II) и Ni (II) представляют собой тетраординированные связи с двумя фенольными атомами кислорода и двумя

иминными атомами азота в приближенной квадратной плоской геометрии. Со (II) также координируется с использованием тех же сайтов, что и другие металлы, но дает октаэдрическую конфигурацию. Строение лиганда и его металлокомплексов установлено методом элементного анализа, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР-электронных спектров.

1,3-Диполярное циклоприсоединение представляет собой мощное средство для синтеза пятичленных гетероциклов [8]. В последнее время потенциал этой области химии был расширен за счет использования стратегий органокаталитической активации. Одна группа субстратов, а именно имины, полученные из салициловых альдегидов, особенно полезна. Дополнительная активация за счет внутримолекулярных взаимодействий Н-связей, обеспечиваемая присутствием орто-гидроксильной фенольной группы в их структуре обуславливает повышенную реакционную способность этих реагентов. Кроме того, его можно использовать в последующих реакциях, создавая химическое и стереохимическое разнообразие. В этом мини-обзоре представлен краткий обзор недавнего прогресса в этой области органокатализа и указаны другие важные применения азометинилидов, активированных гидроксильными группами, в асимметричном органокатализе.

Сообщается [9], что ионы тяжелых металлов чрезвычайно ядовиты и наносят долговременный вред живым организмам. Среди этих ионов ртуть является наиболее токсичным металлом. В связи с этим было синтезировано азометинтиазольное соединение **AM1**, которое оказалось высокочувствительным к трехфакторному обнаружению ионов ртути с пределами обнаружения $0,1126 \times 10^{-9}$ М (фл) и $0,64 \times 10^{-6}$ М (фл. УФ-вид). **AM1** подчеркнул способность обнаруживать ионы ртути с помощью колориметрического метода, флуориметрического метода и невооруженным глазом при трехстороннем обнаружении. Высокая чувствительность **AM1** к ионам Hg^{2+} была приписана механизму тушения и оценена с помощью инфракрасной Фурье-спектроскопии (FT-IR), ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР), масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), ультрафиолетового излучения – видимое (УФ-видимое) поглощение, флуоресцентное (FL) излучение и расчет DFT. Изменение цвета невооруженным глазом **AM1**растворение до желтого цвета и выключение ФЛ при добавлении иона ртути происходит за счет комплексообразования. Помимо ионов ртути датчик показал новый пик поглощения около 240 нм. Кроме того, в качестве сенсора твердой подложки используется тест-полоска с покрытием **AM1**, и в режиме реального времени проводится обнаружение ионов Hg^{2+} в клеточной линии HeLa с помощью флуоресцентной микроскопии.

Низкотемпературной конденсацией *m*-фенилендиамин и различных ароматических альдегидов (бензальдегид, *m*-, *o*- нитробензальдегид, *n*-диэтиламинобензальдегид, *o*-, *n*-гидроксибензальдегид и 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегид) в среде этилового спирта синтезированы новые азометиновые соединения [10]. С помощью спектральных методов и элементного анализа подтверждено строение полученных азометиновых соединений. Установлено, что облучение азометиновых соединений УФ-светом с длиной волны 300-330 нм приводит к их излучению. Люминесцентные свойства полученных соединений обусловлены наличием в структуре молекул хромофорных азометиновых групп. В частности, π -электроны азометиновых связей могут подвергаться облучению на разные энергетические уровни, сопровождающемуся флуоресценцией. Показано, что синтезированные азометиновые соединения способны к окислительной полимеризации. На основе азометиновых соединений в растворе соляной кислоты синтезированы полимеры с сопряженными связями, с низкими молекулярно-массовыми характеристиками. Показано, что окислительная полимеризация азометинов протекает через медленную (одноэлектронный перенос) и быструю (рекомбинация катион-радикалов) стадии.

Эффективное конструирование энантимерно обогащенных молекул из простых исходных материалов с помощью стратегий каталитического асимметричного синтеза является ключевой проблемой синтетической химии [11]. Металлированные азометин-илиды являются широко используемыми синтонами для получения N-гетероциклов и α -

аминокислот. Примечательно, что на сегодняшний день использование азометинилидов для облегчения доступа к хиральным аминам оказалось труднодостижимым. В этой работе авторы сообщают, что синергетическая каталитическая система Cu/Ir в сочетании с тщательной настройкой стерической перегрузки может быть использована для превращения сложных эфиров альдимида в различные хиральные гомоаллильные амины посредством каскадного аллилирования / перегруппировки 2-аза-Коупа.

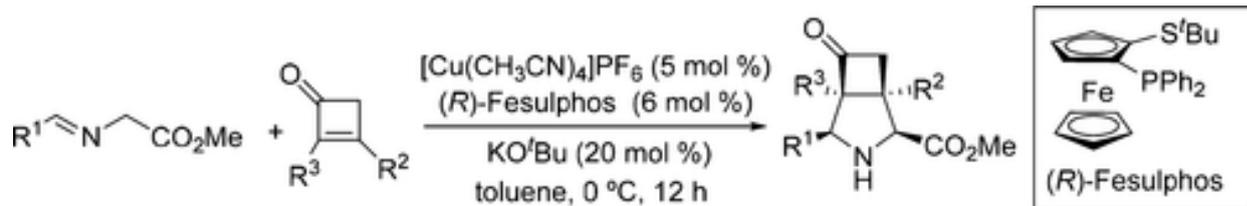
В литературе представлены систематические исследования по синтезу, характеристике и применению смесей поли(азометинового эфира)/полианилина-HCl путем анализа структурных, микроструктурных, электрических, оптических, диэлектрических и термических свойств пленок, осажденных методом литья из раствора. Изучение этих недавно синтезированных смесей поли(азометинового эфира)/полианилина-HCl доказывает их способность найти подходящее место в электронных гаджетах, газовых датчиках и тепловых детекторах [12].

В работе [13] синтезированы и исследованы три новых азометиновых соединения, полученных на основе *para*-аминофенола и его металлокомплексы были охарактеризованы методами ИК, ЯМР, ЭПР спектроскопии. Установлено, что они проявляют высокие антиоксидантные свойства и являются ингибиторами комплексного действия. Исследования показали, что исследуемые металлокомплексы являются эффективными ингибиторами окисления комплексного действия: Было обнаружено, что производные азометина являются более эффективными стандартами по сравнению с обычными оксидантами, так как процесс преимущественно влияет на общее антиоксидантное поведение.

Серия из 16 катализируемых медью реакций азометинимин-алкинового циклоприсоединения (CuAIAC) между четырьмя пиразолидинон-1-азометиниминами и четырьмя концевыми инонами дала соответствующие флуоресцентные циклоаддукты в виде аналогов бимана с очень высокими выходами [14]. Применимость CuAIAC была продемонстрирована флуоресцентным мечением функционализированного полистирола и использованием Cu-C и Cu-Fe в качестве катализаторов. Экспериментальные данные, кинетические измерения и корреляция между чистой поверхностью катализатора и скоростью реакции согласуются с гомотопной каталитической системой с каталитическим Cu^I-ацетилом, образованным из Cu⁰ путем окисления «на месте». Доступность азометиниминов, мягкие условия реакции, простота обработки и масштабируемость делают CuAIAC жизнеспособным дополнением к катализируемой медью реакции азид-алкинового циклоприсоединения в химии «клик» (щелчка).

Авторы работы [15] сообщают о новой каталитической системе, которая должна улучшить использование энантиоселективных 1,3-диполярных циклоприсоединений азометинилидов с электронно-дефицитными олефинами в расходящихся путях синтеза, ориентированного на многосторонность процесса (DOS). Лежащая в основе реакция представляет значительный интерес для DOS, поскольку ее стереоспецифичность позволяет стереохимически диверсифицировать до четырех тетраэдрических центров на пирролидиновых кольцах. Эта новая каталитическая система расширяет возможности и селективность циклоприсоединения азометинилида и совместима с реагентами, используемыми в технологической платформе с одним шариком/однокомпонентным раствором для DOS.

Каталитическое асимметричное 1,3-диполярное циклоприсоединение циклобутенонов с азометин-илидами обеспечивает прямой доступ к плотнозамещенным 3-азабицикло[3.2.0]гептанам. В присутствии Cu^I/(R)-Fесульфос в качестве каталитической системы были достигнуты высокие уровни диастереоселективности и энантиоселективности (до 98% энантиомерного избытка (ee)) [16].



Таким образом, на основе приведенных результатов научных исследований можно сделать вывод о том, что наиболее широко используемыми областями применения азометинов и их производных являются следующие области:

- применение в катализе в качестве лигандов для каталитических систем;
- в качестве биологически активных соединений в фармакохимии и фармацевтике;
- в синтезе азокрасителей;
- в синтезе функционально-замещенных полимеров;
- в асимметрическом синтезе для построения энантиомерных молекул;
- в качестве строительных блоков в органическом синтезе для получения новых карбо- и гетероциклических соединений и др.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Dief A. Azomethine Metal Chelates as an Efficient Catalyst for Oxidation of Organic Compounds // *Annals of the Chemical Sciences Research*. 2019. Vol. 1. N 3. pp. 36–45.
2. Barman P., Sanyal I., Mandal S., Kumar A. Application of Azomethine Ylides in the Synthesis of Carbohydrate-Derived Spiroheterocycles // *Synthesis*. 2021. Vol. 11. pp. 3563–3568.
3. Sung M-K., Kim J-S., Byung C-S., Young K-K. Synthesis and Application of the Aromatic Spaced Azomethine Metal Complexes for the Organic Electroluminescent Devices // *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology*. Section A. 2001. Vol. 37. N 1. pp. 321–324.
4. Rizk H.F., El-Boral M.A., El-Hefnawy G.D., El-Sayed H.F. Synthesis and Application of Some Azo and Azomethine Dyes Containing Pyrazolone Moiety // *Chinese Journal of Chemistry*. 2009. Vol. 27. N 7. pp. 1359–1364.
5. Kovalchuk A.I., Kobzar Y.L., Tkachenko L.M., Shevchenko V.V. Polymers Containing Azo and Azomethine Groups: Synthesis, Properties, and Application // *Polymer Science. Series B*. 2019. Vol. 61. pp. 109–123.
6. Pat. 0620211A1. EP. 1993. Azomethine compounds, a process for their preparation and their use as starting material for the preparation of azomethine group containing polyurethanes / Lomolder R., Paulen W., Schmitt F., Wolf E.
7. Salem Z. Synthesis and Study of an Azo-azomethine Dyes with N,O Donor Set of Atoms and Their Cu (II), Co (II) and Ni(II) Complexes // *Chemistry and Material Research*. 2017. Vol.9. N 3. pp. 10–16.
8. Przydacz A., Bojanowski J., Albrecht A., Lukasz A. Hydroxyl-group-activated azomethine ylides in organocatalytic H-bond-assisted 1,3-dipolar cycloadditions and beyond // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2021. Vol. 19. N 14. pp. 3075–3086.
9. Umabharathi P., Karpagam S. Thiazole-Formulated Azomethine Compound for Three-Way Detection of Mercury Ions in Aqueous Media and Application in Living Cells // *ACS Omega*. 2022. Vol. 7. N 28. pp. 24638–24645.
10. Borukaev T.A., Mazloeva A.M., Otarova R.M., Malkanduev Y.A. New Azomethine Compounds on the Basis m-Phenylenediamine and Substituted Benzaldehydes Capable of Oxidative Polymerization // *Open Journal of Polymer Chemistry*. 2018. Vol. 8. N 2. pp. 34–39.
11. Liang W., Zhu Q., Xiao L., Tao H-Y. Synergistic catalysis for cascade allylation and 2-aza-cope rearrangement of azomethine ylides // *Nature Communications*. 2019. Vol. 10. pp. 1594–1602.

12. Prasad B. Poly (azomethine) Ester Blends: Synthesis, Characterization and Applications // in book. 2022. 127 p.
13. Rahimova A.R., Ismailov Z.I., Ilyasly T.M. Synthesis and application of antioxidant properties of azomethines and its complexes // New Materials, Compounds and applications. 2018. Vol. 2. N 2. pp. 146–151.
14. Kirar E.P., Groselr U., Mirri G., Pozgan F. “Click” Chemistry: Application of Copper Metal in Cu-Catalyzed Azomethine Imine–Alkyne Cycloadditions // J. Org. Chem. 2016. Vol. 81. N 14. pp. 5988–5997.
15. Chen Ch., Xiaodong L. Catalytic Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides. Development of a Versatile Stepwise, Three-Component Reaction for Diversity-Oriented Synthesis // J. Amer. Chem. Soc. 2003. Vol. 125. N 34. pp. 10173–10175.
16. Corpas J., Ponce A., Adrio J., Carretero J. Cu^I-Catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides with Cyclobutenones // Org. Lett. 2018. Vol. 20. N 11. pp. 3179–3182.

Информация об авторах

Л.А. Мехдиева – докторант лаборатории «Смазочно-охлаждающие композиции» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана;

П.Ш. Мамедова – доктор химических наук, заведующая лабораторией «Смазочно-охлаждающие композиции» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана;

Э.Р. Бабаев – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории «Защитные органические соединения» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана.

Information about the authors

L.A. Mehdiyeva – doctoral student of the laboratory "Lubricant-cooling compositions" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan;

P.Sh. Mammadova – doctor of chemistry, head of laboratory "Lubricant-cooling compositions" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan;

E.R. Babayev – candidate of chemical sciences, leading researcher of laboratory "Protective organic compounds" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education, elbeibabaev@yahoo.de, Azerbaijan, Baku, Institute of Chemistry of Additives.

Мирза Мамед оглу Мовсумзаде¹, Эльбей Расим оглу Бабаев², Гюнай Вугар гызы Алишанбейли³

^{1,2,3}Институт химии присадок Министерства науки и образования Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан

*Автор, ответственный за переписку: Эльбей Расим оглу Бабаев,
elbeibabaev@yahoo.de*

ИНГИБИТОРЫ КОРРОЗИИ НА ОСНОВЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Аннотация. В представленной работе обобщены результаты исследований в области применения азотсодержащих гетероциклических соединений в качестве ингибиторов коррозии. Показаны основные факторы, оказывающие влияние на скорость коррозии, типы ингибиторов и адсорбции для азотсодержащих гетероциклических ингибиторов.

Ключевые слова: ингибиторы коррозии, азотсодержащие гетероциклы, скорость коррозии, адсорбционный процесс

Mirza M. Movsumzadeh¹, Elbey R. Babayev², Gunay V. Alishanbeyli³

^{1,2,3}Institute of Chemistry of Additives of Ministry of Science and Education of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

Correspondent author: Elbey R. Babayev, elbeibabaev@yahoo.de

CORROSION INHIBITORS BASED ON NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES

Abstract. The present work summarizes the results of studies in the field of application of nitrogen-containing heterocyclic compounds as corrosion inhibitors. The main factors influencing the corrosion rate, types of inhibitors and adsorption for nitrogen-containing heterocyclic inhibitors are shown.

Keywords: corrosion inhibitors, nitrogen-containing heterocycles, corrosion rate, adsorption process

В представленной работе рассмотрены результаты исследований в области применения азотсодержащих гетероциклических соединений в качестве ингибиторов коррозии.

Коррозия является наиболее важной и дорогостоящей причиной серьезных эксплуатационных проблем, возникающих в системах добычи нефти и газа. Это может произойти в любом месте производственной системы, от забоя нефтяной/газовой скважины до конечной передачи добытого газа или нефти на нефтеперерабатывающий завод. Внутренняя коррозия трубопроводов из углеродистой стали является распространенной и серьезной проблемой при добыче нефти и газа, которая рассчитана на длительную эксплуатацию. Он включает взаимодействие между металлической стенкой и протекающими жидкостями. Эта проблема вызвала рассмотрение многих программ борьбы с коррозией и исследований на различных нефтяных месторождениях по всему миру. Углеродистые стали повсеместно используются в качестве конструкционных материалов для труб в нефтяной и газовой промышленности. В работе [1] соединения триазолов и их производные привлекли огромное внимание из-за их простоты получения и превосходной антикоррозионной активности по отношению к мягкой стали в кислых

средах. Авторами поставлена задача осветить использование соединений триазолов и их производных для защиты стали в различных агрессивных средах.

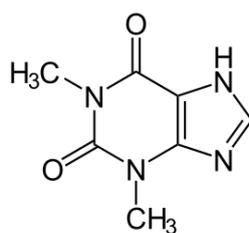
В работе [2] предложена композиция смазочного масла с улучшенными свойствами ингибирования коррозии, включающая основное количество базового компонента смазочного масла и эффективное количество комплекса выбранного гетероциклического соединения азота и металлоорганической соли жирной кислоты с числом атомов углерода от 4 до 22.

Сообщается [3], что бензимидазол, ключевой гетероцикл в терапевтической химии, и его производные недавно упоминаются в литературе в качестве ингибиторов коррозии для сталей (CS, MS), чистых металлов (Fe, Al, Cu, Zn) и сплавов. Бензимидазолы являются хорошими ингибиторами коррозии для чрезвычайно агрессивных, кислых сред, таких как 1 М HCl, 1 М HNO₃, 1,5 М H₂SO₄, основные среды, 0,1 М NaOH или растворы солей. Производные бензимидазола действуют как ингибиторы смешанного типа, оказывая более сильное ингибирующее действие на катодную реакцию, чем на анодную. В этом обзоре освещаются недавние исследования в области соединений бензимидазола, их роль в качестве ингибиторов коррозии, структура соединений, электрохимические исследования, экспериментальные условия, предлагаемые механизмы, а также квантово-теоретические исследования, которые предсказывают структуру соединений с ингибирующими свойствами.

Свойства ингибирования коррозии 2,6-дифенилпиперидин-4-она (DPP) (1A) и 2,6-дифенил-дигидро-2H-тиопиран-4(3H)-она (DPDT) (1B) для мягкой стали в 1 М фосфорной кислоты исследовали с использованием методов потери массы, потенциодинамической поляризации и спектроскопии электрохимического импеданса [4]. Исследовано влияние температуры на коррозионное поведение низкоуглеродистой стали в интервале температур 303-328 К. Эффективность ингибирования увеличивается с увеличением концентрации ингибитора, но снижается с повышением температуры. Потенциодинамические поляризационные исследования показали смешанную природу ингибиторов. Адсорбция ингибиторов на поверхности мягкой стали подчинялась изотермам адсорбции Ленгмюра. Теория функционала плотности (DFT) на уровне базисного набора B3LYP/6-31G (d) была выполнена на 1A и 1B для исследования корреляции между молекулярной структурой и соответствующей эффективностью ингибирования (%). Квантово-химические параметры, такие как ENOMO, ELUMO, энергетическая щель (ρE), твердость (η), мягкость (S), дипольный момент (μ), сродство к электрону (A), потенциал ионизации (I), абсолютная электроотрицательность (χ), рассчитаны доля переносимых электронов (ρN), индекс электрофильности (ω), обратное донорство (ρEBack-донорство) и популяционный анализ Малликена.

В работе [5] представлен дизайн и синтез ряда производных теofilлина, содержащих 1,2,3-триазольные фрагменты. Ингибиторную активность этих новых триазол-теofilлиновых соединений оценивали путем изучения коррозии стали API 5 L X52 в среде 1 М HCl. Результаты показали, что увеличение концентрации производных теofilлина-триазола также увеличивает значение сопротивления переносу заряда (R_{ct}), повышая эффективность ингибирования и уменьшая процесс коррозии. Исследования методом электрохимической импедансной спектроскопии в статических условиях показали, что наилучшую эффективность ингибирования (около 90%) при 50 ppm демонстрируют полностью замещенные соединения. Согласно изотерме Ленгмюра, проанализированные соединения проявляют процесс физисорбции-хемосорбции, за исключением водород-, бром- и йодзамещенных соединений, которые проявляют процесс хемосорбции. Коррозию при погружении стального стержня в 1 М HCl изучали с помощью СЭМ-ЭДС. Этот эксперимент показал, что процесс коррозии значительно снижается в присутствии 50 ppm органических ингибиторов. Наконец, теоретическое исследование показало корреляцию между E_{VMO} , твердостью (η), электрофильностью (W), атомным зарядом и

эффективностью ингибирования, при которой йодзамещенное соединение демонстрирует наилучшее поведение ингибитора.



теофиллин

Коррозия углеродистой стали представляет собой серьезную проблему, разрушающую металлургические предприятия мира; актуальность данной работы [6] заключается во внедрении новых гетероциклических соединений в качестве эффективных и малозатратных ингибиторов коррозии. Три соединения производных карбогидразида, а именно: 5-амино- *N'*-((2-метоксинафталин-1-ил)метил)изоксазол-4-карбогидразид (Н4), 2,4-диамино- *N'*-((2-метокси -нафталин-1-ил)метил)пиримидин-5-карбогидразид (Н5) и *N'*-((2-метоксинафталин-1-ил)метил)-7,7-диметил-2,5-диоксо-4а, 5,6,7,8,8а- гексагидро - 2*H*-хромен-3-карбогидразид (Н6) использовали для изучения эффективности коррозии углеродистой стали в 1 М растворе соляной кислоты. Эта эффективность коррозии была обнаружена с использованием различных методов, включая спектроскопию электрохимического импеданса (EIS), потенциодинамическую поляризацию (PDP), измерение потери веса (WL), анализ морфологии поверхности с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ), квантово-химические расчеты на основе теории функционала плотности (DFT) и моделирование молекулярной динамики (МД). Результаты показали, что эти соединения действуют как ингибиторы смешанного типа, т.е. снижают скорость коррозии углеродистой стали за счет образования прочной защитной пленки на поверхности металла и уменьшить катодную реакцию выделения водорода. По данным импеданса молекулы производных карбогидразида физически адсорбируются на поверхности металла, при этом более высокая коррозионная эффективность достигает (81,5–95,2%) при 20×10^{-6} концентрация при комнатной температуре. Модель изотермы Темкина является наиболее приемлемой для описания адсорбции молекул производных карбогидразида на поверхности углеродистой стали. Механизм защиты был подтвержден квантово-химическим анализом и методами моделирования методом Монте-Карло. Теоретические расчеты подтверждают полученные экспериментальные результаты. Это доказывает использование производных карбогидразидов в качестве весьма эффективных ингибиторов коррозии углеродистой стали в кислых средах.

В работе [7] описан синтез нового гетероциклического соединения с помощью одного из самых мощных методов органического синтеза, который включает образование нескольких связей в одном превращении, и все взаимодействующие материалы были объединены в одном реакторе с самого начала взаимодействия. Это соединение содержит атомы азота, кислорода и серы и представляет собой 3,5,12-третиа-1,7,14-триаза-трицикл [5.3.3.2^{7,10}]тетрадека-6(14),9-диен-8-он, и его структура была определена с использованием нескольких методов, таких как спектрофотометр ядерного магнитного резонанса для протона ¹H-ЯМР и углерода ¹³C-ЯМР, инфракрасная спектроскопия FT-IR и масс-спектрометрия MS. Последняя часть представляет собой исследование и применение соединения в качестве ингибитора коррозии трубопроводов сырой нефти (типа Н-80) в соленой воде в качестве агрессивной среды и оценивалось методом потери веса, а также оценивалось электрохимическими методами. такие как потенциодинамическая поляризация, спектроскопия электрохимического импеданса EIS и сканирующая электронная микроскопия энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия SEM/EDX. Было изучено влияние времени и концентрации на скорость коррозии, и было обнаружено, что эффективность

ингибирования увеличивалась с увеличением концентрации ингибитора, достигая максимальных значений 90,12%, 90,62%, 79,70%, 90,05% по методу потери веса, методу поляризации, импедансный метод и энергодисперсионный рентгеновский метод соответственно.

Сообщается [8], что сталь является важным материалом в промышленности. Добавление гетероциклических органических соединений оказалось очень эффективным для защиты стали. Существует эмпирическое правило, согласно которому общая тенденция эффективности ингибирования молекул, содержащих гетероатомы, такова, что $O < N < S$. Однако понимание механизма ингибирования на атомном уровне все еще отсутствует. Таким образом, в настоящей работе расчетами по теории функционала плотности исследована адсорбция трех типичных гетероциклических молекул: пиррола, фурана и тиофена на поверхности Fe(110). Подход иллюстрируется проведением геометрической оптимизации ингибиторов на стабильной и наиболее подверженной воздействию плоскости α -Fe. Были подробно описаны некоторые существенные особенности, такие как разница плотности заряда, изменение работы выхода, плотность состояний

Борьба с коррозией металлов может напрямую решить проблему отходов металла, а также загрязнения окружающей среды и истощения ресурсов, вызванных переработкой металлов, что является очень важными факторами зеленого и устойчивого развития. Добавление ингибиторов коррозии является относительно экономичным средством предотвращения коррозии. Среди них широко используются N-гетероциклы, поскольку гетероатомы содержат неподеленные пары электронов, которые могут прочно адсорбироваться на металлах, защищая их в сильно коррозионных средах при относительно низких концентрациях. Однако из-за большого разнообразия N-гетероциклов их характеристики ингибирования коррозии редко сравнивались; поэтому выбор подходящих N-гетероциклов при разработке антикоррозионных продуктов для конкретных применений был очень затруднен. В этом обзоре [9] систематически проанализировано влияние различных заместителей на характеристики ингибирования коррозии N-гетероциклов, включая различные заместители в алкильной цепи, электронодонорные и электроноакцепторные заместители и атомы галогена соответственно. Всесторонне выявлена корреляция между молекулярной структурой и коррозионно-ингибирующими характеристиками N-гетероциклов, глубоко проанализирован механизм их действия. Кроме того, кратко обсуждались токсичность и биоразлагаемость N-гетероциклов.

Коррозия повреждает все материалы, что требует замены и затрат на проверку. Таким образом, спрос на новые материалы ингибиторов коррозии увеличился. Соотношения ингибирования коррозии материалов различны, но органические соединения обладают высокой эффективностью в водном ингибировании коррозии различных сплавов и металлов. Эта эффективность может увеличиваться в присутствии O, N и S. Молекула обеспечивает сильное ингибирование при наличии атомов S и N в одном и том же соединении. В этой статье [10] исследуется молекула 1, 3, 4-тиадиазола и электронная структура нескольких органических соединений, таких как R_1 и R_2 , которые состоят из различных групп заместителей. Они были объединены в кольцо 1, 3, 4-тиадиазола, чтобы получить девять различных производных. Квантовые вычисления (теория функционала плотности, DFT) в базисном наборе 6-311G++ (d, p) и гибридном уровне трех параметров Беке (B3LYP) были выполнены с использованием программы Gaussian. Целью данного исследования является определение химического поведения нескольких гетероциклических органических соединений и понимание процесса ингибирования коррозии.

Два основания Шиффа на основе азота, а именно 2-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)имино)метил)-4-бромфенол, ГВ и 4-бром-2-((тиазол-2-илимино)метил)фенол, БТФ, синтезированы и применены в качестве ингибиторов коррозии мягкой стали, МС, в среде 0,5 М соляной кислоты на основании исследований с потерей массы, потенциодинамической

поляризацией и измерением электрохимического импеданса [11]. Исследование электрохимического импеданса показало, что в присутствии ТИБ и БТФ коррозия МС в кислой среде значительно снижается за счет механизма переноса заряда. Тафелева поляризация показала, что ТИВ и ВТР ведут себя как ингибиторы смешанного типа, преимущественно катодного типа. Поверхность МС блокируется ингибирующим действием молекул ТИБ и БТР в соответствии с изотермой адсорбции Ленгмюра. Образовавшийся защитный слой на поверхности МС проверяли методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и рентгеновской спектроскопии (ЭДРС). Кроме того, исследование с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ) показало, что современные ингибиторы повышают гладкость поверхности микрофотографий АСМ за счет адсорбции на металлической поверхности. Экспериментальные результаты показали, что оптимальная концентрация ТИВ и ВТР для покрытия поверхности МС составляет 600 мкМ и 400 мкМ соответственно. Кроме того, ТИБ является более эффективным ингибитором коррозии, чем БТР, для МС в среде 0,5 М HCl.

Основной целью работы [12] является изучение влияния некоторых азотсодержащих гетероциклических соединений, а именно 2-меркаптобензимидазола (2-МБИ), 2-меркаптобензоксазола (2-МВО) и 2-меркаптобензотиазола (2-МБТ) на ингибирование коррозии меди в 0,5 М серной кислоте. Измерения проводились в трехэлектродной ячейке, которая была подключена к системе измерения коррозии с использованием программного обеспечения для поляризации по Тафелю. Измерения импеданса проводились при потенциале холостого хода с использованием электрохимического интерфейса и анализатора частотных характеристик на частотах от 100 кГц до 10 МГц. Установлено, что для всех соединений наблюдалась последовательная тенденция увеличения эффективности ингибирования в зависимости от концентрации. Показано, что адсорбция всех соединений на поверхности меди в кислом растворе подчиняется изотерме адсорбции Ленгмюра. Также рассчитаны значения энергии активации и свободной энергии адсорбции для всех соединений. Исследования поляризации Tafel показали, что все соединения являются смешанными ингибиторами.

В патенте [13] описаны безгалогенные соли азота и/или азот-сера-содержащих гетероциклов в качестве ингибиторов коррозии для систем, содержащих нержавеющую сталь. Они более эффективны в качестве ингибиторов коррозии при использовании в сочетании с поверхностно-активными веществами, предпочтительно неионогенного типа, такими как оксиалкилаты.

Два гетероциклических соединения 5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (A1) и 5-(4-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (A2) изучались как ингибиторы коррозии металлического никеля [14]. Кинетические и термодинамические параметры коррозии определяли по поляризационным кривым и измерениям импеданса. Установлено, что поверхность никеля защищена от коррозии при увеличении концентрации ингибитора в агрессивной среде. Результаты спектроскопии электрохимического импеданса, потенциала разомкнутой цепи и линейной сканирующей вольтамперометрии показали, что скорость коррозии никеля снижается в присутствии ингибиторов в 3,5% растворе NaCl с силой ингибирования в порядке $A1 > A2$. Измерения ЭИС показали, что сопротивление переносу заряда поверхности никеля в 0,16 М A1 и A2 составляло 144,2 и 119,3 кОм·см² в 3,5% растворе NaCl соответственно. Изображения FESEM показали, что поверхность была хорошо защищена от коррозии при повышении концентрации ингибиторов до 0,3 мМ в агрессивной среде.

В работе [15] описывается синтез и характеристика изатинового основания Шиффа, а именно 2-(2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинкарботиоамида (ОНВ). Химическая структура ОНВ была выяснена с помощью протонно-ядерного магнитного резонанса (¹H-ЯМР), углеродно-ядерного магнитного резонанса (¹³C ЯМР) и методы инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FT-IR). ОНВ оценивали на его способность

ингибировать коррозию на образцах из мягкой стали в 1 М HCl с использованием гравиметрических методов и электрохимических измерений, таких как спектроскопия электрохимического импеданса (EIS) и потенциодинамических методов, дополненных микроскопическим анализом. Результаты показали, что ОНВ является ингибитором смешанного типа и показал хорошее ингибирование коррозии с максимальной эффективностью ингибирования коррозии 96,7% при концентрации 0,5 мМ и 303 К. Эффективность ингибирования увеличивалась с увеличением концентрации ОНВ и снижалась с повышением температуры. Эффективность ингибирования связывали с образованием защитной пленки на поверхности испытуемого образца из мягкой стали. Исследования электрохимического импеданса также показали, что сопротивление переносу заряда увеличивается с увеличением концентрации ОНВ. Морфологический анализ подтвердил эффективность ингибирования ОНВ, и защитная барьерная пленка соответствовала адсорбции монослоя Ленгмюра. Экспериментальные и теоретические кинетика и термодинамические параметры коррозии согласуются и показывают, что на поверхности мягкой стали образуется адсорбционная пленка координационных связей Fe-N.

Таким образом, представленный анализ результатов научных исследований в области применения азотсодержащих гетероциклов в качестве ингибиторов коррозии показывает, что эти соединения являются весьма часто используемыми ингибиторами коррозии в производственной практике. В связи с этим разработка и синтез новых азотсодержащих гетероциклов для их применения в качестве ингибиторов коррозии становятся весьма перспективными и наиболее востребованными на современном этапе.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Zaid K., Merdas S., Hayal M. Heterocyclic Compounds Containing N atoms as Corrosion Inhibitors: A review // *Journal of Bioscience and Applied Research*. 2021. Vol. 7. N 2. pp. 93–103.
2. Pat. 4501677 US. 1983. Heterocyclic nitrogen compounds-organometallic salt complexes as corrosion inhibitors in lubricating oils / Habeeb J.
3. Marinescu M. Recent advances in the use of benzimidazoles as corrosion inhibitors // *BMC Chem*. 2019. Vol. 13. N 1. pp. 136–141.
4. Kalaiselvi K., Thirumalairah B., Jaganathan M. Quantum Chemical Studies on the Corrosion Inhibition of Mild Steel by Piperidin-4-One Derivatives in 1 M H₃PO₄ // *Open Journal of Metal*. 2014. Vol. 4. N 4. pp. 73–85.
5. Espinoza-Vazquez A., Rodriguez F., Martinez-Cruz I., Beltran D. Adsorption and corrosion inhibition behaviour of new theophylline-triazole-based derivatives for steel in acidic medium // *Royal Society. Open Science*. 2019. Vol. 6. N 3. pp. 32–39.
6. Fouda A., Abd-el-Maksoud S., Sayem E., Elbaz H. Effectiveness of some novel heterocyclic compounds as corrosion inhibitors for carbon steel in 1 M HCl using practical and theoretical methods // *RSC Advances*. 2021. Vol. 11. pp. 19294–19309.
7. Meften M., Rajab N., Finjan M. Synthesis of New Heterocyclic Compound Used as Corrosion Inhibitor for Crude Oil Pipelines // *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology and Sciences*. 2017. Vol. 27. N 1. pp. 29447–29358.
8. Guo L., Obot I., Zheng X., Shen X. Theoretical insight into an empirical rule about organic corrosion inhibitors containing nitrogen, oxygen, and sulfur atoms // *Applied Surface Science*. 2017. Vol. 406. pp. 137–146.
9. Tan L., Jiusheng L., Zeng X. Revealing the Correlation between Molecular Structure and Corrosion Inhibition Characteristics of N-Heterocycles in Terms of Substituent Groups // *Materials*. 2023. Vol. 16. N 6. pp. 2148–2156.
10. Mamand D., Awia A.H., Twana M.A., Qadr H.M. Quantum chemical study of heterocyclic organic compounds on the corrosion inhibition // *Chimica Techno Acta*. 2022. Vol. 9. N 2. pp. 3–10.
11. Khanmohammadi H., Gikani Z., Hassennejad H. Azomethine-Based Nitrogen and Sulfur

Containing Inhibitors: Inhibitive Effect on Mild Steel Corrosion, Electrochemical, Sem and Afm Studies // Abstracts of Arak University. 2023. N 2. pp. 1–36.

12. Tayakoli H., Hosseini M. Corrosion inhibition of copper in sulphuric acid by some nitrogen heterocyclic compounds // Anti-Corrosion Methods and Materials. 2007. Vol. 54. N 5. pp. 308–313.

13. Pat. 4539140A US. 1984. Mixtures of non-halogen salts of nitrogen heterocyclics and nitrogen-sulfur heterocyclics / Quinlan P.

14. Gapil Sh., Ebadi M., Basirun W., Hasan A. Synthesis of Heterocyclic Compounds of 5-substituted-1,3,4-oxadiazole-2-thiols for the Prevention of Nickel Corrosion // International Journal of Electrochemical Science. 2015. Vol. 10. N 2. pp. 1543–1554.

15. Al-Amiety A., Al-Azzawi W., Isahak W. Isatin Schiff base is an effective corrosion inhibitor for mild steel in hydrochloric acid solution: gravimetric, electrochemical, and computational investigation // Scientific Reports. 2022. Vol. 12. pp. 17773–17786.

Информация об авторе

М.М. Мовсумзаде – доктор химических наук, профессор Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана;

Э.Р. Бабаев – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории «Защитные органические соединения» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана;

Г.В. Алишанбейли – докторант лаборатории «Защитные органические соединения» Института химии присадок Министерства науки и образования Азербайджана.

Information about the author

M.M. Movsumzadeh – doctor of chemical science, professor of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan;

E.R. Babayev – candidate of chemical sciences, leading researcher laboratories "Protective organic compounds" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan;

G.V. Alishanbeyli – doctoral student of the laboratory "Protective organic compounds" of the Institute of Chemistry of Additives of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan.

Ягуб Мехди оглу Нагиев¹, Эльдар Гусейнгулу оглу Мамедбейли²

¹Институт неорганической химии и катализа имени акад. М.Ф. Нагиева
Министерства науки и образования Азербайджана, Баку, Азербайджан

²Институт нефтехимических процессов имени акад. Ю.Г. Мамедалиева
Министерства науки и образования Азербайджана, Баку, Азербайджан

Автор, ответственный за переписку: Эльдар Гусейнгулу оглу Мамедбейли,
eldar_mamedbeyli@mail.ru

ДИЕНОВЫЙ СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ ЦИКЛОГЕКСАДИЕНА-1,3

Аннотация. В представленной работе показаны результаты исследований в области применения циклогексадиена-1,3 в реакции Дильса-Альдера, именуемой в научной литературе также реакцией диенового синтеза. Показаны основные факторы, оказывающие влияние на протекание реакций диенового синтеза с участием циклогексадиена-1,3, а также сообщаются основные области применения синтезированных в ходе этих реакций продуктов.

Ключевые слова: циклогексадиен-1,3, диеновый синтез, диенофилы и диены, реакция Дильса-Альдера, энантиоселективность, энантиомерная чистота

Yagub M. Nagiyev¹, Eldar H. Mammadbayli²

¹Institute of Inorganic Chemistry and Catalysis named after acad. M.F. Nagiyev of the
Ministry of Science and Education of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

²Institute of Petrochemical Processes named after acad. Y.H. Mammadaliyev of the Ministry
of Science and Education of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

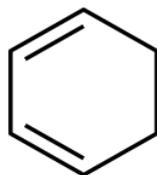
Corresponding author: Eldar Huseingulu oglu Mammadbayli,
eldar_mamedbeyli@mail.ru

DIENE SYNTHESIS BASED ON CYCLOHEXADIENE-1,3

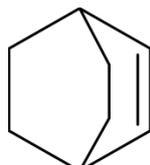
Abstract. The presented work shows the results of studies in the field of application of cyclohexadiene-1,3 in the Diels-Alder reaction, also referred to in the scientific literature as the reaction of diene synthesis. The main factors influencing the course of reactions of diene synthesis with the participation of cyclohexadiene-1,3 are shown, and the main areas of application of the products synthesized in the course of these reactions are reported.

Keywords: cyclohexadiene-1,3, diene synthesis, dienophiles and dienes, Diels-Alder reaction, enantioselectivity, enantiomeric purity

1,3-Циклогексадиен представляет собой бесцветную прозрачную жидкость с резким запахом, малорастворимую в воде, с плотностью 0,841 г/см³, температурой плавления минус 98⁰С и температурой кипения 80⁰С.

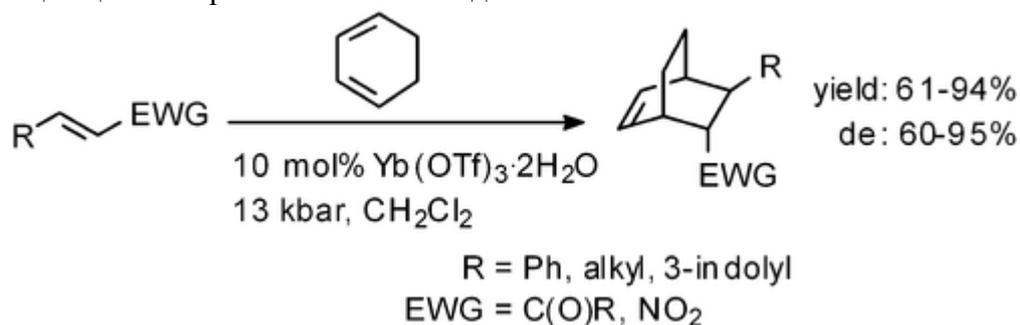


1,3-Циклогексадиен содержит сопряженные двойные связи, и имеет энергию ниже на 1,6 кДж/моль по сравнению с 1,4-циклогексадиеном, что обуславливает его высокую стабильность. Он легко вступает в реакцию диенового синтеза с образованием производных бицикло[2.2.2]-октенового ряда.



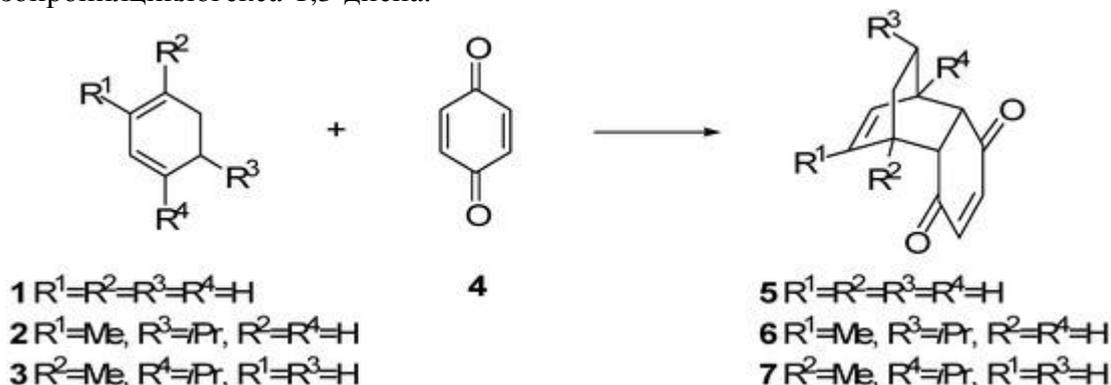
1,3-Циклогексадиен является одним из наиболее часто используемых диенов в реакции Д-А. Так, в работе [1] реакции Д-А циклопентадиена, циклогексадиена и циклогептадиена с рядом диенофилов были изучены с помощью квантово-механических расчетов (теория функционала плотности M06-2X) и проанализированы с помощью модели искажения/ взаимодействия. Плохая реакционная способность циклогексадиена и циклогептадиена с диенофилами, которые дают относительно синхронные переходные состояния, является результатом существенного искажения, необходимого для достижения переходного состояния, включающего одновременное образование двух связей диена. Однако сильно асинхронные или ступенчатые реакции приводят к меньшему искажению диена и меньшим различиям в реакционной способности разных диенов. Геометрия переходного состояния циклопентадиена менее искажена в асинхронной реакции с 1,1-дицианоэтиленом по сравнению с таковой с *цис*- и *транс*-1,2-дицианоэтиленами, которые реагируют через синхронные переходные состояния.

В работе [2] было обнаружено, что сверхвысокие давления и каталитический $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ опосредуют реакции Д-А различных электронодефицитных диенофилов с 1,3-циклогексадиеном с образованием *эндо*-бицикло[2.2.2]окт-2-енов в умеренных количествах с отличным выходом и селективностью. Описан предлагаемый полный синтез гапалиндола Q на основе конструкции бицикло[2.2.2]окт-2-ена с помощью реакции Д-А и последующего расщепления олефинов. Представлены предварительные результаты, демонстрирующие целесообразность этой методики.

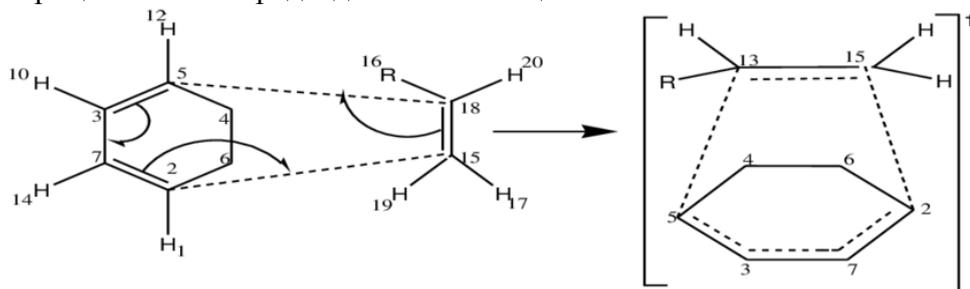


Показано [3], что молекулярный йод можно использовать для катализа реакций Д-А различных диенов с хорошим выходом и с высокой *эндо*-селективностью в очень мягких условиях. Механистические исследования показывают, что йод выступает в качестве донора галогенной связи в этих реакциях. Сравнение с типичными катализаторами на основе металлов также показывает, что йод сравним с кислотами Льюиса, такими как AlCl_3 . Авторы отмечают, что циклоприсоединение Д-А является наиболее популярной перициклической реакцией с многочисленными применениями в синтезе и катализе. Авторы демонстрируют, что можно проводить эту реакцию в мягких условиях без участия комплексов металлов, используя в качестве катализатора молекулярный йод. Циклоприсоединения циклогексадиена, циклопентадиена или изопрена с различными диенофилами можно осуществить в течение нескольких минут с выходом от среднего до хорошего и с высокой *эндо*-селективностью. Механистические исследования, включая кинетические и DFT исследования, ясно указывают на активацию галогенной связи и исключают другие способы активации. Кроме того, йод работает так же хорошо, как и типичные кислоты Льюиса, такие как AlCl_3 , SnCl_4 или TiCl_4 .

Различие в реакционной способности, основанное на положении заместителей в циклогекса-1,3-диене, наблюдали для реакции Д-А с 1,4-бензохиноном [4]. Действие воды как растворителя было более отчетливым для 1-метил-4-изопропилциклогекса-1,3-диена, чем для 2-метил-5-изопропилциклогекса-1,3-диена или незамещенного циклогекса-1,3-диена. Влияние NaCl (высаливание) и хлорида гуанидия (всаливание) также велико для 1-метил-4-изопропилциклогекса-1,3-диена.



Кинетика и термодинамика реакции Д-А 1,3-циклогексадиена и замещенного этена были смоделированы с использованием теории функционала плотности (DFT) на уровне B3LYP с базисным набором 6-311++G (2df, 2P) [5]. Электроноакцепторная и электронодонорная группы были заменены на водород в этилене (диенофиле). Рассчитаны геометрические, кинетические, термодинамические параметры и энергетическая щель ВЗМО/НСМО. Полученные значения изменения длины связи (Δd) в переходном состоянии и реагентах показали, что реакция является асинхронной, а полученная энергия образования подтверждает экзотермичность реакции с использованием постулата Хаммонда. Полученный результат показал, что данная электроноакцепторная группа (NO_2 -замещенный диенофил) снижает активационные параметры ΔH^* (89,744 кДж/моль); E_a (92,22 кДж/моль); ΔG^* (93,916 кДж/моль) и тем самым увеличивая скорость реакции, что наблюдается при более низком значении константы скорости k ($2,17 \times 10$ моль т) по сравнению с незамещенным и OH-замещенным диенофилом (ΔH^* 109,794, 121,768 кДж/моль) E_a (112,273; 124,247 кДж/моль) и ΔG^* (115,158, 128,324 кДж/моль) соответственно. Значение ρ , рассчитанное для описания чувствительности реакций к действию заместителей для OH (-1,777), показало, что реакция создает положительный заряд, а для NO_2 (+0,223 эВ) указывает на накопление отрицательного заряда для стабилизации.



Отмечается [6], что реакция циклоприсоединения Д-А полезна для получения ковалентных производных фуллеренов. Реакции Д-А C_{70} и диенов обычно происходят на углерод-углеродной связи, которая имеет короткую длину связи в C_{70} , в то время как связи с большой длиной, как правило, неактивны. В данной работе авторы исследовали реакционную способность $Li^+@C_{70}$ и $Li@C_{70}$ к реакциям Д-А с циклогексадиеном с помощью расчетов теории функционала плотности. Обнаружено, что термодинамическая и кинетическая реактивность фуллереновой клетки значительно изменяются после инкапсуляции иона или атома лития. Инкапсулированный ион лития вызывает заметное снижение барьера активации реакции циклоприсоединения, что можно приписать

усиленному орбитальному взаимодействию между циклогексадиеном и фуллереновой клеткой. Нереакционноспособная связь большой длины в C_{70} эффективно активируется после инкапсуляции атома лития. Согласно анализу модели активации-деформации, повышенная реакционная способность длинной связи связана с малой энергией деформации и большой энергией взаимодействия реагентов. В отличие от обычных реакций Д-А, протекающих по согласованному механизму, реакция $Li@C_{70}$ и циклогексадиена протекает по необычному ступенчатому механизму из-за открытой электронной структуры $Li@C_{70}$.

В работе [7] изучен эффект растворителя в реакции Д-А 1,3-циклогексадиена с фуллереном C_{60} на основе оценки зависимости линейной свободной энергии $\log k_2$ от параметров полярности и основности эмпирического растворителя E_T (30) и D_π соответственно.

Геометрия и электронная структура тетрацикло[6.2.2.1(3,6).0(2,7)]тридека-4,9,11-триен-9,10-дикарбонового ангидрида (ТТДА) исследовали методами DFT/B3LYP и /B3PW91 с использованием 6-базисных наборов 311G(d,p) и 6-31+G(d,p) [8]. Ангидридная двойная связь молекулы ТТДА антипирамидализирована. Поверхность потенциальной энергии реакции присоединения 1,3-циклогексадиена к молекуле ТТДА (*син,эндо*-, *син,экзо*-, *анти,эндо*- и *анти,экзо*-присоединение) рассчитана по формуле B3LYP/6-31+G(d,p). Определены метод и конфигурации (переходные состояния и произведения), соответствующие стационарным точкам (седловым точкам и минимумам). Также рассчитаны кинетические и термодинамические параметры реакций циклоприсоединения. Реакции *син*-присоединения имеют более низкие энергии активации, энтальпии, энтропии и свободные энергии, чем реакции *анти*-присоединения. По результатам теоретических расчетов ожидается протекание реакций *син*-присоединения. Наиболее устойчивым продуктом реакции является реакция *син,эндо*-присоединения. Существует корреляция между *син*-пигранной селективностью реакции циклоприсоединения и пирамидализацией ангидридной двойной связи молекулы ТТДА.

Сравнительные исследования диенов 2-(триметилсилокси)-1,3-циклогексадиена, 6,6-диметил-2-(триметилсилокси)-1,3-циклогексадиена и 5,5-диметил-2-(триметилсилокси)-1,3-циклогексадиена как с симметричными, так и с несимметричными диенофилами проведены в работе [9]. Показано, что циклоприсоединение 6,6-диметил-2-(триметилсилокси)-1,3-циклогексадиена с симметричными диенофилами протекает примерно с такими же скоростями, как и для 5,5-диметил-2-(триметилсилокси)-1,3-циклогексадиена, что позволяет предположить, что реакция была не только согласованной, но и синхронной.

В работе [10] 2,6-циклогептадиенон подвергается последовательным реакциям Д-А в присутствии $AlCl_3$ с циклогексадиеном и циклопентадиеном с образованием бис-аддуктов, которые в дальнейшем подвергали окислительному расщеплению с образованием трициклических систем.

Реакция Д-А 1,1-дизамещенных олефинов с циклогексадиеном и циклопентадиеном и окислительное декарбоксилирование некоторых бициклических кислот тетраацетатом свинца исследованы в работе [11].

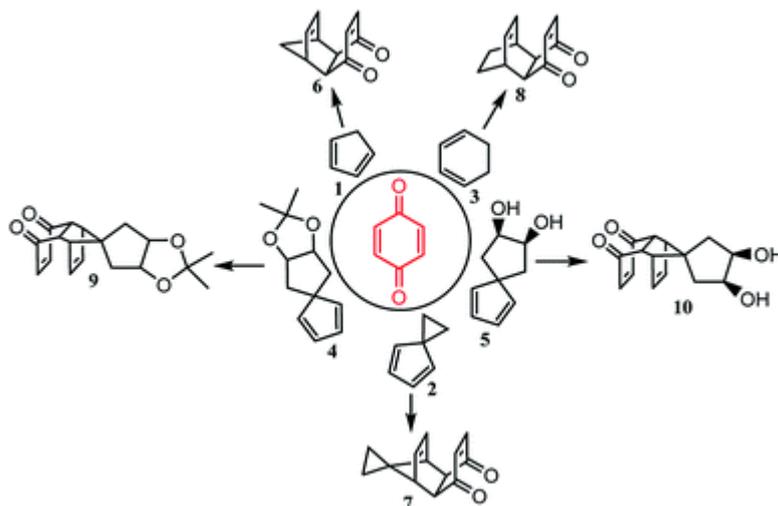
Обработка 3,3-диметоксипропаналя (ацетилметил)трифенилфосфораном дает (E)-6,6-диметокси-3-гексен-2-он, который в дальнейшем реагирует с циклопентадиеном, 1,3-циклогексадиеном, антраценом и 1,3-дифенилизобензофураном с образованием аддуктов Д-А, которые при гидролизе превращаются в соответствующие кетоальдегиды. Попытки воздействовать на внутримолекулярную альдольную конденсацию последних не увенчались успехом [12].

Изучена реакция 1,3-циклогексадиена и диметил-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилата как без катализатора, так и с различными катализаторами, как в атмосферном, так и при высоком давлении, в течение 20 дней [13]. В конце реакции образуются различные продукты (ретропродукт присоединения Д-А и продукт присоединения Д-А) с разными выходами. Авторы отмечают, что выход продукта реакции

при высоком давлении в воде является наиболее высоким. Структуры всех продуктов охарактеризованы методами ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР, МС и ИК-спектроскопии.

В работе [14] показано, что реакция 1,3-циклопентадиена с 1,3-циклогексадиеном, проводимая при 94–118°C в течение 5–7 часов, дает трицикло[4.4.0.12,5]ундека-3,7-диен, а не трицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундека-3,8-диен.

Реакции Д-А между аналогами циклопентадиена и *n*-бензохиноном были исследованы в воде и дали 83–97% продукта, что выше, чем результаты, полученные в воде с катализатором или мицеллами бромида цетримония (ЦТАБ). Среди таких аналогов был также использован циклогексадиен-1,3 [15].

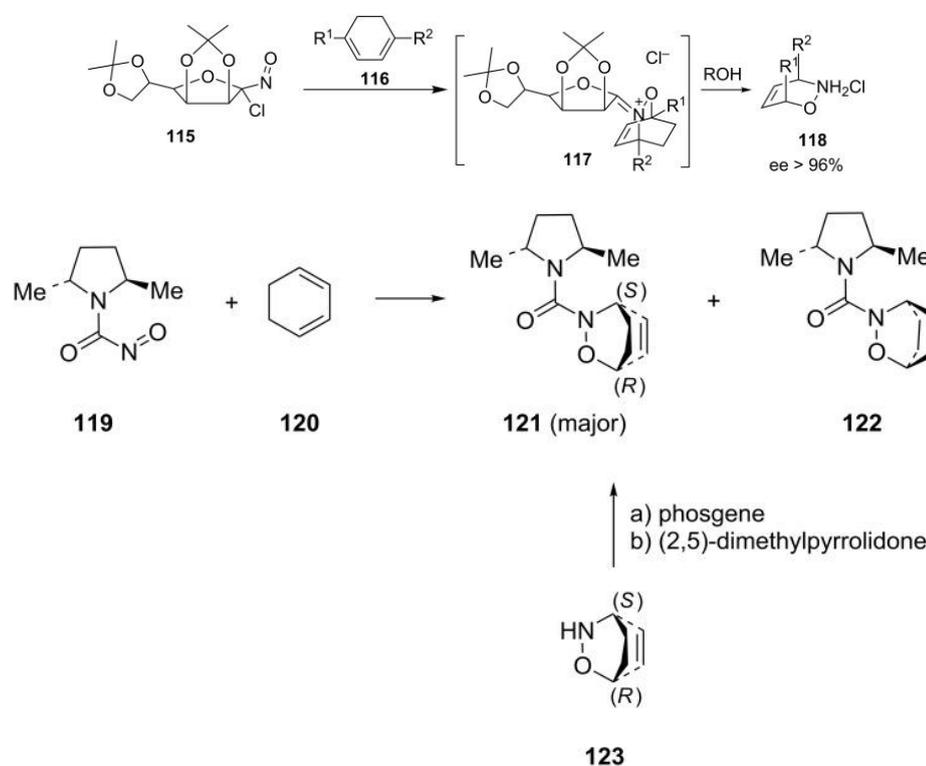


Константы скорости реакции Д-А метилвинилкетона с циклопентадиеном и циклогексадиена в присутствии нового вольфраморганического катализатора $[\text{P}(2\text{-ru})_3\text{W}(\text{CO})(\text{NO})_2]_2^+$ были измерены экспериментально и теоретически смоделированы при нескольких температурах [16]. Константы реакций для некатализируемых систем также изучались для прямого сравнения. При наличии 0,0022 М катализатора и комнатной температуре константы скорости оказались примерно в 5,3 и 5300 раз выше, чем соответствующие некаталитические реакции для циклопентадиеновой и циклогексадиеновой систем соответственно. Экспериментальные данные показали, что катализатор снижает энергию активации на 5-10 ккал/час. Однако предэкспоненциальные множители показали снижение более чем на 3 порядка при катализе за счет энтропийных эффектов. Энергетические барьеры и константы скорости некаталитических систем были точно смоделированы коррелированной электронной структурой и двухуровневым расчетом теории вариационного переходного состояния. Рассчитанная *эндо*-селективность находится в хорошем согласии с наблюдаемым распределением продукта. Теоретический расчет также предполагал механизм катализируемых реакций, протекающих крайне асинхронно или даже ступенчато.

Для оценки значения гидрофобности различных частей диена и диенофила на водное ускорение реакций Д-А определены константы скорости второго порядка реакций циклопентадиена, 2,3-диметил-1,3-бутадиена и 1,3-циклогексадиена с *N*-метил-, *N*-этил-, *N*-пропил- и *N*-бутилмалеимидом в разных растворителях [17]. Все эти реакции ускоряются в воде по сравнению с органическими растворителями в результате усиления водородных связей и усиления гидрофобных взаимодействий в процессе активации. Благоприятное влияние воды по сравнению с 1-пропанолом на скорость реакции Д-А линейно возрастает с увеличением длины алкильной цепи. Определены энергии Гиббса переноса исходного состояния и активированного комплекса исследуемых реакций Д-А. Как и следовало ожидать, для всех реакций исходное состояние в воде дестабилизируется по сравнению с 1-пропанолом. Эта дестабилизация становится более выраженной, когда увеличивается неполярный характер диена (близко к реакционному центру) или диенофила (удалено от

реакционного центра). Точно так же увеличение неполярности диена приводит к дестабилизации активированного комплекса. Напротив, присоединение метильных или метиленовых звеньев к диену не сопровождается существенной дестабилизацией активированного комплекса в воде по сравнению с 1-пропанолом.

В работе [18] изучена реакция циклогексадиена-1,3 и его производных с различными диенофилами:



Таким образом, представленный обзор результатов научных исследований в области применения циклогексадиена-1,3 в реакции Дильса-Альдера показывает, что этот диен по-прежнему является одним из наиболее часто используемых диенов в реакции диенового синтеза. Несмотря на то, что циклогексадиен-1,3 был одним из первых диенов, использованных в реакции диенового синтеза более века назад, интерес к этим исследованиям не теряет своей актуальности и по сегодняшний день. Более того, поиск новых областей применения синтезированных на основе этих реакций аддуктов и разработка новых методик проведения этих реакций создают хорошие перспективы для проведения систематических исследований в этой области.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Levandowski B., Houk K.N. Theoretical Analysis of Reactivity Patterns in Diels–Alder Reactions of Cyclopentadiene, Cyclohexadiene, and Cycloheptadiene with Symmetrical and Unsymmetrical Dienophiles // *J. Org. Chem.*, 2015, Vol. 80, N 7, pp. 3530–3537.
2. Kinsman A.C., Kerr M.A. Highly Selective Diels–Alder Reactions of Dienophiles with 1,3-Cyclohexadiene Mediated by Yb(OTf)₃·2H₂O and Ultrahigh Pressures // *Org. Lett.*, 2000, Vol. 2, N 22, pp. 3517–3520.
3. Arndt T., Wagner Ph., Koenig J. Iodine-Catalyzed Diels-Alder Reactions // *ChemCatChem*, 2021, Vol. 13, N 12, pp. 2922–2930.
4. Sunakawa T., Kuroda Ch. Substrate Dependence in Aqueous Diels-Alder Reactions of Cyclohexadiene Derivatives with 1,4-Benzoquinone // *Molecules*, 2005, Vol. 10, N 1, pp. 244–250.

5. Adeboye O., Adejoro I.A., Olatunde A.M. Computational modelling of the kinetics and thermodynamics of Diels-Alder reaction: 1, 3-cyclohexadiene and substituted ethene // *Leonardo Electronic Journal of Practices and Technologies*, 2018, n 33, pp. 207–218.
6. Zisheng L., Yuhang J., Yabei W., Zhiyong W. Activation of the Unreactive Bond in C₇₀ Fullerene toward Diels-Alder Reaction by Encapsulation of a Lithium Atom // *Asian Journal of Chemistry*, 2020, Vol. 15, N 19, pp. 3096–3103.
7. Oshima T., Tsubasa M., Ikuma N., Yakuma H. First kinetic evidence for the CH/ π and π/π solute-solvent interaction of C₆₀ in the Diels-Alder reaction with cyclohexadiene // *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2012, Vol. 10, N 9, pp. 1730–1734.
8. Abbasoglu R., Atalay A. DFT investigation of Diels-Alder reaction of 1,3-cyclohexadiene with tetracyclo[6.2.2.1(3,6).0(2,7)]trideca-4,9,11-triene-9, 10-dicarboxylic anhydride dienophile // *Indian Journal of Chemistry Section*, 2015, Vol. 54, N 7, pp. 877–882.
9. Pei-Ying L. Investigations on the mechanism of the Diels-Alder reaction and synthetic studies on the Prezizaene sesquiterpenes // *Doctoral thesis*, 1992, Memorial University of Newfoundland, Canada, 291 p.
10. Karthikevan M., Sridar V., Reddy B.S.R. Synthesis of Fused Tricyclic Systems from Cycloalkadienones via Diels-Alder Reaction: Sharpless Oxidation of bis Adducts // *Synthetic Communications*, 2007, Vol. 37, N 5, pp. 775–781.
11. Cantello B.C. The Diels-Alder reaction of 1,1-disubstituted olefins with cyclohexadiene and cyclopentadiene and lead tetra-acetate oxidative decarboxylations of some bicyclic acids // *Doctoral thesis*, 1969, University of Southampton, Great Britain, 176 p.
12. Yates P., Douglas S.P. Synthesis and Diels-Alder reactions of (E)-6,6-dimethoxy-3-hexen-2-one // *Canadian Journal of Chemistry*, 1982, Vol. 60, pp. 2760–2765.
13. Yilmaz O., Kus N.Sh. An intermolecular Diels-Alder cycloaddition under various condition between 1,3-cyclohexadiene and 7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate // *Org. Communications*, 2017, Vol. 10, N 4, pp. 273–279.
14. Terunobu M., Sawako H., Masaya O. On the Mechanism of the Diels-Alder Reaction between 1,3-Cyclopentadiene and 1,3-Cyclohexadiene // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1975, Vol. 48, N 2, pp. 733–734.
15. Yijun S., Xuejing L., Han Y., Peng Y. Diels-Alder reactions between cyclopentadiene analogs and benzoquinone in water and their application in the synthesis of polycyclic cage compounds // *RSC Advances*, 2020, Vol. 10, pp. 739–745.
16. Yaw Sh., Tsai S-C., Huang C-H., Yen S. Kinetics Study and Theoretical Modeling of the Diels-Alder Reactions of Cyclopentadiene and Cyclohexadiene with Methyl Vinyl Ketone. The Effects of a Novel Organotungsten Catalyst // *J. Org. Chem.*, 2003, Vol. 68, pp. 3068–3077.
17. Meijer A., Otto S., Engberts J. Effects of the Hydrophobicity of the Reactants on Diels-Alder Reactions in Water // *J. Org. Chem.*, 1998, Vol. 63, N 24, pp. 8989–8994.
18. Brulikova L., Harison A., Miller M., Hjavac J. Stereo- and regioselectivity of the hetero-Diels-Alder reaction of nitroso derivatives with conjugated dienes // *Beilstein Journal of Org. Chem.*, 2016, Vol. 12, pp. 1949–1980.

Информация об авторе

Я.М. Нагиев – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Института неорганической химии и катализа имени акад. М.Ф. Нагиева МНО Азербайджана;
Э.Г. Мамедбейли – доктор химических наук, профессор, зав. лаборатории «Исследования антимикробных соединений и биоповреждений» Института Нефтехимических процессов имени акад. Ю.Г. Мамедалиева МНО Азербайджана.

Information about the author

Ya.M. Nagiyev – Ph.D. leading researcher of the. Institute of Inorganic Chemistry and Catalysis named after acad. M.F. Nagiyev Ministry of Education and Sciences of Azerbaijan;

E.H. Mammadbayli – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of laboratory "Research of antimicrobial compounds and biodamages" of the Institute of Petrochemical Processes named after acad. Y.H. Mammadaliev of Ministry of Education and Sciences of Azerbaijan.

Айгуль Рашитовна Сагитова¹, Анфиса Владимировна Шакирова², Яудат Талгатович Султанаев³

¹Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

²Уфимский колледж радиоэлектроники, телекоммуникаций и безопасности

³Башкирский государственный педагогический университет им. М.Акмиллы, Уфа, Россия

¹ Sagitova-AR21@yandex.ru

² anfisashak@yandex.ru

³ sultanaevYT@gmail.com

ОБ АСИМПТОТИЧЕСКОМ ПОВЕДЕНИИ РЕШЕНИЙ УРАВНЕНИЯ ШТУРМА-ЛИУВИЛЛЯ С ОСЦИЛЛИРУЮЩИМ КОЭФФИЦИЕНТОМ

Аннотация. В этой статье мы рассматриваем уравнение Штурма-Лиувилля $-y'' + (q(x) + h(x))y = 0$, $0 \leq x < +\infty$, где $q(x)$ - монотонно возрастающая на бесконечности и $h(x)$ - быстроосциллирующая функция. Найдены достаточные условия, при которых асимптоты решений уравнения определяются исключительно функцией $q(x)$. Предложен новый метод получения асимптотических формул для решений, состоящий в стандартной замене уравнения системой уравнений первого порядка, за которой следует применение тождества Хаусдорфа. [1]

Ключевые слова: уравнение Штурма-Лиувилля, асимптотические решения, осциллирующий коэффициент, тождество Хаусдорфа

Aigul R. Sagitova¹, Anfisa V. Shakirova², Yaudat T. Sultanaev³

¹ Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

² Ufa College of Radioelectronics, Telecommunications and Security

³ Akhmulla Bashkir State Pedagogical University, Ufa, Russia

¹ Sagitova-AR21@yandex.ru

² anfisashak@yandex.ru

³ sultanaevYT@gmail.com

ON THE ASYMPTOTIC BEHAVIOR OF SOLUTIONS OF THE STURM-LIOUVILLE EQUATION WITH AN OSCILLATING POTENTIAL

Abstract. In the article we consider the Sturm-Liouville equation $-y'' + (q(x) + h(x))y = 0$, $0 \leq x < +\infty$, where $q(x)$ satisfies the conditions of regularity of growth at infinity and $h(x)$ is a fast-oscillating function. Sufficient conditions are found under which the asymptotics of solutions of the equation is determined only by the function $q(x)$. A new method for obtaining asymptotic formulas for solutions is proposed, consisting in the standard replacement of the equation by a system of first-order equations followed by the application of the Hausdorff identity [1].

Keywords: Sturm-Liouville equation, asymptotics of solutions, oscillating potential, Hausdorff identity

Данная статья предлагает новый подход к изучению асимптотического поведения решений дифференциального уравнения Штурма-Лиувилля

$$-y' + (q(x) + h(x))y = 0 \quad (1)$$

Известно, что функция $q(x)$ монотонно возрастает на бесконечности: $q'(x)$ и $q''(x)$ не меняет знака при достаточно больших x и $q(x) \rightarrow +\infty$, $q'(x) = o(q^\alpha(x))$, $0 < \alpha < \frac{3}{2}$ для $x \rightarrow +\infty$, тогда уравнение $-y' + q(x)y = 0$ имеет два линейно независимых решения, для которых применимы формулы квазиклассического приближения:

$$y_{1,2}(x) \sim \frac{1}{\sqrt[4]{q^*(x)}} e^{\pm \int_0^x \sqrt{q^*(t)} dt}, \quad x \rightarrow +\infty \quad (2)$$

Главная цель статьи состоит в том, чтобы расширить класс уравнений Штурма-Лиувилля с осциллирующим коэффициентом, для решений которых можно выписать асимптотические формулы для $x \rightarrow +\infty$.

Давайте рассмотрим уравнение (1). Мы обращаем его в систему линейных уравнений первого порядка, вводя векторный столбец $Y = (y, y')$. Затем уравнение (1) приравнивается к следующей системе дифференциальных уравнений первого порядка

$$Y' = (A_0 + A_1)Y, \quad (3)$$

где

$$A_0(x) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ q(x) & 0 \end{pmatrix}$$

$$A_1(x) = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ h(x) & 0 \end{pmatrix}$$

Чтобы построить приближение системы решений уравнения (3), мы приводим его к почти диагональной форме. Собственные значения матрицы $A_0(x)$ обозначены как $\lambda_1(x)$ и $\lambda_2(x)$. Далее $\lambda_1(x) = \mu(x)$, $\lambda_2(x) = -\mu(x)$, где $\mu(x) = \frac{1}{q^2(x)}$.

Пусть

$$T(x) = \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu} & -\frac{1}{\mu} \\ 1 & 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{\mu} \begin{pmatrix} 1 & -1 \\ \mu & \mu \end{pmatrix}$$

Тогда матрица $T(x)$ приводит матрицу $A_0(x)$ к диагональной форме:

$$T^{-1}A_0T = \lambda(x)$$

где $\lambda(x) = \begin{pmatrix} \mu & 0 \\ 0 & -\mu \end{pmatrix} = \mu\lambda_0$, $\lambda_0 = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$

Сделаем замену, предположив

$$Y = T \cdot Z, \quad Z = \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \end{pmatrix}.$$

Тогда система (3) примет вид:

$$Z'(x) = \left(\lambda + \frac{h(x)}{2\sqrt{q(x)}} G_0 - \frac{q'(x)}{4q(x)} F_0 \right) Z(x),$$

где

$$\frac{h(x)}{2\sqrt{q(x)}} G_0 = T^{-1}A_1T, \quad \frac{q'(x)}{4q(x)} F_0 = T^{-1}T',$$

$$G_0 = \begin{pmatrix} 1 & -1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix}, F_0 = \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix}.$$

Мы переходим к новым переменным, заменяя независимую переменную x и неизвестную векторную функцию $Z(x)$:

$$\xi = \int_0^1 q^{\frac{1}{2}}(t) dt, \quad x = \varphi(\xi), \quad Z(x) = U(\xi).$$

Затем если обозначить

$$\alpha(\xi) = \frac{h(x)}{2\sqrt{q(x)}}, \quad \beta(\xi) = \frac{q'(x)}{4q(x)},$$

мы получаем систему:

$$U'(\xi) = (\lambda_0 + \alpha(\xi)G_0 - \beta(\xi)F_0) U(x).$$

На функцию $\alpha(\xi)$ накладываем условие:

$$\left| \int_{\xi}^{\infty} \alpha(\xi) d\xi \right| < \infty, \forall \xi > 0, \quad (4)$$

и введем в рассмотрение функцию:

$$\alpha_1(\xi) = \int_{\xi}^{\infty} \alpha(\xi) d\xi.$$

При этом несобственные интегралы понимаются в смысле условной сходимости. Сделаем еще одну замену, используя матричную экспоненту:

$$U(\xi) = e^{-\alpha_1(\xi)G_0} \cdot V(\xi).$$

Мы получаем систему:

$$V'(\xi) = (e^{\alpha_1(\xi)G_0} \lambda_0 e^{-\alpha_1(\xi)G_0} - \beta(\xi) e^{\alpha_1(\xi)G_0} F_0 e^{-\alpha_1(\xi)G_0}) V(\xi). \quad (5)$$

Затем используем формулу Хаусдорфа

$$e^{\xi A} B e^{-\xi A} = B + \xi [A, B] + \frac{\xi^2}{2!} [A, [A, B]] + \dots$$

Поскольку $G_0^2 = 0$, бесконечные ряды обрываются, и мы приходим к системе

$$V'(\xi) = (\lambda_0 - \alpha(\xi)G_{11} - \beta(\xi)F_0 + \beta(\xi)\alpha_1(\xi)F_{11}) V(\xi), \quad (6)$$

где

$$G_{11} = \begin{pmatrix} 0 & 2 \\ 2 & 0 \end{pmatrix}, F_{11} = \begin{pmatrix} -2 & 2 \\ -2 & 2 \end{pmatrix} = -2G_0$$

Нам потребуется соблюдение следующих условий:

$$\left| \int_{\xi}^{\infty} \alpha_1(t) dt \right| < \infty, \xi > 0, \quad (7)$$

$$\beta(\xi)\alpha_1(\xi) \in L_1(0, \infty). \quad (8)$$

Перепишем $\lambda_0 - \beta(\xi)F_0$ в форме:

$$\lambda_0 - \beta(\xi)F_0 = \widetilde{\lambda}_0 - \beta(\xi)\widetilde{F}_0,$$

$$\widetilde{\lambda}_0 = \begin{pmatrix} 1 + \frac{q'}{4q} & 0 \\ 0 & -1 + \frac{q'}{4q} \end{pmatrix}, \widetilde{F}_0 = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} = F_0 - \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$$

Система (6) примет вид:

$$V'(\xi) = \left(\widetilde{\lambda}_0 - \beta(\xi)\widetilde{F}_0 + F_2(\xi) \right) V(\xi),$$

где $F_2(\xi) = -\alpha_1(\xi)G_{11} + \beta(\xi)\alpha_1(\xi)F_{11}$.

Введем в рассмотрение матрицу T_1 , для которой истинно:

$$V = (I + T_1)P, \quad T_1\widetilde{\lambda}_0 = \widetilde{\lambda}_0T_1 - \beta(\xi)\widetilde{F}_0$$

$$T_1(\xi) = \beta(\xi) \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{2} \\ -\frac{1}{2} & 0 \end{pmatrix}.$$

Мы приходим к системе:

$$P' = \left(\widetilde{\lambda}_0 - (I + T_1)^{-1}T_1' + (I + T_1)^{-1}F_2(I + T_1) \right) P. \quad (9)$$

По условиям (4), (7), (8) система (9) имеет L-диагональную форму, матрица коэффициентов в правой части отличается от диагональной матрицы \square_0 на суммируемую матрицу. Тогда мы можем применить к системе теорему Левинсона (9). Таким образом, решение системы дифференциальных уравнений (9) для $\square \rightarrow +\infty$ имеет следующую асимптотику:

$$P(\xi) = e^{\int_0^\xi \widetilde{\lambda}_0(t)dt} \cdot (I + C + o(1)),$$

где матрица C имеет вид:

$$C = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}$$

Таким образом, мы получаем следующую теорему.

Теорема. Допустим, что $q(x)$ удовлетворяет условию монотонного возрастания на бесконечности и условия (4), (7) и (8) удовлетворены. Тогда для фундаментальной системы решений уравнения (1) для $x \rightarrow +\infty$ действительны асимптотические формулы (2).

Пример 1. Пусть $q(x) = x^\alpha$, $\alpha > 0$, $h(x) = x^\alpha \sin x^\beta$. Тогда простые расчеты с интегрированием по частям показывают, что условия (4), (7) и (8) удовлетворены если $\beta > \frac{\alpha}{2} + 1$.

Пример 2. Пусть $q(x) = x^\alpha$, $\alpha > 0$, $h(x) = x^\alpha \sin e^x$. Тогда условия (4), (7) и (8) удовлетворены.

Таким образом, в обоих примерах $h(x)$ не затрагивает асимптотику решений уравнения (1).

Замечание 1. Ранее аналогичные исследования проводились другими методами в [2]

и [3]. В [2] асимптотика решений искалась с помощью преобразования Лиувилля. При этом на функцию $h(x)$ налагались более жесткие условия по сравнению с нашими. В [3] исследование уравнения Штурма-Лиувилля было сведено к изучению уравнения Риккати. Результат, полученный в [3] для примера 1, повторяет наш результат, но в общей ситуации наши результаты носят более общий характер.

Замечание 2. Интересно отметить, что если потенциал $q(x)$ является нерегулярной функцией, то наш метод позволяет в некоторых случаях заменить $q(x)$ усредненной функцией М.Отелбаева или усреднением Стеклова.

Замечание 3. Заметим, что наш метод может применяться без существенных изменений в случае, когда $q(x) \rightarrow -\infty$ при $x \rightarrow +\infty$ и удовлетворяет условию монотонного возрастания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Богаевский В.Н., Повзнер А.Я. Алгебраические методы в нелинейной теории возмущений. Москва. Наука. Главная редакция физико-математической литературы. 1987. 255 с.
2. Муртазин Х.Х., Султанаев Я.Т. К формулам распределения естественных чисел неполуограниченного оператора Штурма-Лиувилля. // Матем. заметки. 1980. 28:4. С. 545–553.
3. Валеев Н.Ф., Султанаев Я.Т., Назирова Э.А. Спектральные свойства дифференциальных операторов с осциллирующими коэффициентами. // Тр. ММО, 2019. 80:2. С. 179–195.

REFERENCES

1. Bogaevsky V.N., Povzner A.Y. Algebraic methods in nonlinear perturbation theory. Russia: "Science", The main editorial office of the physical and mathematical literature, 1987.
2. Murtazin H. H., Sultanaev Ya. T. On formulas for the distribution of eigenvalues of a non-bounded Sturm-Liouville operator. // Math. Notes. 1980. Vol. 28. N. 4. pp. 545–553.
3. Valeev N. F., Sultanaev Ya. T., Nazirova E. A. Spectral properties of differential operators with oscillating coefficients. // Tr.MMO, 2019. Vol. 80. N. 2. pp. 179–195.

Информация об авторах

А.Р. Сагитова – кандидат физико-математических наук;

А.В. Шакирова – ассистент;

Я.Т. Султанаев – профессор, доктор физико-математических наук.

Information about the authors

A.R. Sagitova – Candidate of Physical and Mathematical Sciences;

A.V. Shakirova – assistant;

Ya.T. Sultanaev – Doctor of Science Physical and Mathematical Sciences, Professor.

Эльмира Исмаил гызы Сулейманова

*Азербайджанский государственный университет нефти и промышленности, Баку,
Азербайджан, suleymanova1944@mail.ru*

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛИЦИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Аннотация. Глицин, который также называют аминокислотой, является простейшей алифатической аминокислотой и единственной протеиногенной аминокислотой, не имеющей оптических изомеров. Название глицина происходит от др.-греч. слова γλυκύς, glycys сладкий, из-за сладковатого вкуса аминокислоты. Он широко применяется в медицине в качестве ноотропного лекарственного средства. Глицин имеет важное фармакологическое и биологическое значение, поэтому разработка новых эффективных и усовершенствование старых методик его определения является весьма актуальной задачей аналитиков на современном этапе развития химической науки.

Ключевые слова: глицин, спектрофотометрия, инфра-красная спектроскопия, комплексы глицина, биологические объекты, биообразцы

Elmira I. Suleymanova

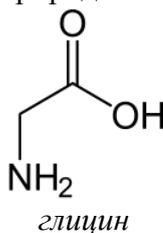
*Azerbaijan State University of Oil and Industry, Baku, Azerbaijan,
suleymanova1944@mail.ru*

PHYSICO-CHEMICAL METHODS FOR THE DETERMINATION OF GLYCINE AND ITS DERIVATIVES

Annotation. Glycine, also called aminoacetic acid, is the simplest aliphatic amino acid and the only proteinogenic amino acid that does not have optical isomers. The name glycine comes from other Greek. the words γλυκύς, glycys-sweet, because of the sweetish taste of the amino acid. It is widely used in medicine as a nootropic drug. Glycine has an important pharmacological and biological significance, therefore, the development of new effective methods and the improvement of old methods for its determination is a very urgent task for analysts at the present stage of the development of chemical science.

Keywords: glycine, spectrophotometry, infrared spectroscopy, glycine complexes, biological objects, biosamples

Глицин представляет собой простейшую алифатическую аминокислоту и входит в состав многих белков и биологически активных соединений. Из глицина в живых организмах синтезируются порфирины и пуриновые основания. Глициновые рецепторы имеются во многих участках головного мозга и спинного мозга. Он является нейромедиаторной аминокислотой, обладающей двойственной природой.



Фармакологические препараты глицина оказывают успокаивающее слабое противотревожное и антидепрессивное действие, являются антипсихотическими

препаратами (нейролептики), входят в состав спотворных и противосудорожных средств. Кроме того, глицин является регулятором обмена веществ, нормализует и активирует процессы защитного торможения в центральной нервной системе, уменьшает психоэмоциональное напряжение, повышает умственную работоспособность.

Учитывая высокое биологическое значение глицина, необходима разработка новых эффективных методов определения его производных в биологических объектах. В этой связи в представленной работе нами рассмотрены результаты исследований в области поределения глицина и его производных в различных биообразцах. Так, цветная реакция между глицином, хлорформиаом и пиридином была исследована в качестве реакции для количественного колориметрического определения глицина [1]. Этот метод может быть использован для определения глицина в присутствии других аминокислот и кислотных гидролизатах. Метод является количественным для определения глицина, гидрохлорида глицина и глицината натрия. Метод прост и не требует дополнительного технологического оснащения.

В работе [2] разработан простой и чувствительный метод колориметрии для определения аминокислот глицина, аланина и изолейцина. Аминокислоты дериватизировали дихлоном в присутствии бикарбоната натрия. Аминокислоты показали максимальное поглощение при 470 нм. Метод был валидирован с точки зрения линейности (5–25 мкг/мл для глицина, аланина и изолейцина), прецизионности (колебания в течение дня 0,13–0,78, 0,22–1,29, 0,58–2,52% и колебания между днями 0,52–2,49). 0,43–3,12, 0,58–4,48% для глицина, аланина и изолейцина соответственно), точность (91,43–98,86, 96,26–105,99 и 95,73–104,82 для глицина, аланина и изолейцина соответственно), предел обнаружения (0,6, 1 и 1 мкг/ мл для глицина, аланина и изолейцина соответственно) и предел количественного определения (5 мкг/мл для глицина, аланина и изолейцина). Метод оказался простым и чувствительным.

Глицинбетаин представляет собой амфифильное соединение с двумя концами: гидрофобным положительным концом и гидрофильным отрицательным концом [3]. Глицин бетаин электрически нейтрален в широком диапазоне значений рН. Соединение глицина-бетаина является наиболее эффективным раствором для улучшения устойчивости высших растений к засухе и засолению. Глицин бетаин противодействует неблагоприятным последствиям воздействия абиотических элементов, денатурации и инактивации белков. Глицин-бетаин представляет собой соединение четвертичного аммония, которое накапливается у большого количества видов животных в ответ на различные виды стресса [4]. Глицинбетаин противодействует неблагоприятным воздействиям, вызванным абиотическими факторами, предотвращая денатурацию и инактивацию белков. Таким образом, его определение важно, особенно для ученых, занимающихся изучением структурных, биохимических, физиологических и/или молекулярных реакций на состояние воды в растениях. В текущей работе авторы оптимизировали метод периодаида для определения уровней глицина-бетаина. Эта модификация позволила получить большое количество образцов, взятых из хлорофильной клеточной линии травы *Bouteloua gracilis*.и проанализировать его. Кинетику роста оценивали с использованием хлорофильной суспензии для определения уровней глицина-бетаина в контрольных (без стресса) клетках и клетках, подвергнутых осмотическому стрессу 14 или 21% полиэтиленгликоля 8000. После экстракции глицином различные длины волн и время считывания оценивали на спектрофотометре для определения оптимальных условий количественного определения этого осомолита. Оптимальные результаты были получены при снятии показаний при длине волны 290 нм через 48 ч после растворения кристаллов глицина-бетаина в дихлорэтано. Авторы считают, что эта модификация обеспечит простой, быстрый, надежный и дешевый метод определения глицина-бетаина в образцах растений и культурах клеточных суспензий.

В работе [5] изучено спектрофотометрическое определение глицина с помощью 2,4,6-трихлор-S-тирозина, а в работе [6] исследовано спектрофотометрическое определение гидроксилamina, глицина и метионина. Высокая молярная абсорбция исследованных аминокислот или комплексов гидроксилamin-нитропруссид при оптимальных условиях указывает на то, что концентрации 10^{-4} - 10^{-3} М этих соединений могут быть определены спектрофотометрически с достаточной точностью. Было изучено влияние pH, и было выбрано оптимальное значение pH, обеспечивающее наибольшую чувствительность. Обоснованность этого метода подтверждается постоянством абсорбционной способности исследуемых соединений и статистическими данными регрессионного анализа.

Сообщается [7], что глицин определяют различными методами, включая титриметрические методы и спектрофотометрию VIS. Одни из предложенных методов требуют недоступных реагентов, другие – сложны в исполнении или предлагаются только для веществ. Поэтому не вызывает сомнений целесообразность разработки новых, простых, валидных методов количественного определения глицина в лекарственных формах. В данной статье представлен новый, простой и точный спектрофотометрический метод VIS для определения глицина в фармацевтическом препарате с использованием 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона в качестве реагента.

Константу образования комплекса железа(III) с лигандом глицина (Gly) в водно-кислой среде (0,2 М HNO₃, I = 0,2 М при $28 \pm 1^\circ\text{C}$) определяли спектрофотометрически, в котором конкурирует цветная реакция между Fe(III) и в качестве индикаторной реакции использовали SCN⁻. В указанных условиях Fe(III) образует комплексы 1:1 [Fe(SCN)]²⁺ и [Fe(Gly)]²⁺ с обоими этими лигандами. Молярный коэффициент поглощения и константа образования комплекса [Fe(SCN)]²⁺ определялись графически, а также путем динамической оптимизации шести параллельных уравнений с помощью инструмента Solver в Excel. Полученные таким образом значения впоследствии использовались для расчета концентраций некоординированного железа (III) и глицина в растворе смешанного лиганда [8].

Предложен точный метод определения общих констант устойчивости ионов кальция (II) с глицином, L-метионином и L-триптофаном в водном растворе при 298,15 К путем регистрации спектров смесей кальция (II) и аминокислот различных концентраций в диапазоне $\lambda=190\text{--}370$ нм с последующей их обработкой методом множественной линейной регрессии. Установлены различия в полученных константах устойчивости комплексов аминокислот с кальцием (II) и выявлены факторы, влияющие на их устойчивость. Полученные результаты расширили базу данных по взаимодействию кальция (II) с аминокислотами и могут быть использованы при изучении различных процессов биоминералообразования в организме человека, а также при разработке целевых препаратов [9].

Разработан, апробирован и использован простой спектрофотометрический метод определения N-ацетил-L-цистеина (NAC) и N-(2-меркаптопропионил)глицина (MPG) в фармацевтических препаратах [10]. Предлагаемый метод равновесия основан на сопряженной двухстадийной реакции окисления-восстановления и комплексообразования.

На первом этапе Fe(III) восстанавливается до Fe(II) с помощью NAC или MPG. Впоследствии Fe (II) образует комплекс с 2,4,6-трипиридил-s-триазином (TPTZ). Некоторые аналитические параметры метода были оптимизированы для анализа NAC и MPG в диапазоне концентраций от 1,0 мкМ до 100,0 мкМ. Регрессионный анализ калибровочных данных показал хороший коэффициент корреляции (0,9999). Предел обнаружения метода составил 0,14 мкМ для NAC и 0,13 мкМ для MPG. Метод был успешно применен для количественного определения NAC и MPG в фармацевтических препаратах. Никаких помех от обычных фармацевтических наполнителей не наблюдалось.

Для синтеза наночастиц оксида цинка, легированных оксидом железа ($\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{ZnO}$ NPs), был использован простой и надежный мокрый химический метод при низкой температуре в щелочной среде [11]. Электрохимические характеристики $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{ZnO}$ NP были исследованы с использованием различных электрохимических методов, таких как УФ-видимая область, FTIR, XRD, FESEM, XEDS и XPS. Сенсор изготавливали путем нанесения тонкого покрытия НЧ $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{ZnO}$ на плоский высушенный стеклоуглеродный электрод (СУЭ) с полимерной матрицей с проводящими характеристиками (Nafion, Nf). L-аспарагиновую кислоту и глицин определяли одновременно с использованием модифицированного СУЭ/ Fe_3O_4 Датчик $@ \text{ZnO}$ NPs/Nf в бесферментных условиях. Калибровочные кривые оказались линейными для L-аспарагиновой кислоты ($R^2 = 0,9593$) и глицина ($R^2 = 0,8617$) в широком диапазоне детектируемых концентраций биомолекул (от 100,0 пМ до 100,0 мМ). Были рассчитаны аналитические параметры датчика, например, чувствительность, линейный динамический диапазон (LDR), предел обнаружения (LOD) и предел количественного определения (LOQ) предлагаемого датчика (GCE/ $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{ZnO}$ NPs/Nf). при двух потенциалах (+0,4 В и +0,7 В) из калибровочного графика для L-аспарагиновой кислоты (126,58 пМ $\text{мкМ}^{-1} \text{см}^2$, от 100,0 пМ до 10,0 мкМ, $\approx 97,5$ пМ и 325,0 мМ) и глицин (316,46 пМ $\text{мкМ}^{-1} \text{см}^2$, от 1,0 мкМ до 1,0 мМ, $\approx 13,5$ пМ и 450,0 мМ), соответственно, с использованием надежного вольтамперного ($I - V$) техника. Синтез НЧ $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{ZnO}$ с помощью мокрого химического метода является хорошим шагом вперед в разработке сенсоров на основе легированных наноматериалов с точки зрения бесферментного обнаружения биологических молекул в медицинских учреждениях. Этот предложенный датчик GCE/ $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{ZnO}$ NPs/Nf был использован для конкретного обнаружения L-аспарагиновой кислоты и глицина в реальных образцах (человеческая и кроличья сыворотка и моча) и, как было установлено, дает приемлемые результаты.

В патенте [12] раскрывается способ обнаружения глицина и его примесей с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Способ включает использование по объему 80-99% ацетонитрила и 1-20% воды в качестве первой подвижной фазы; использование по объему 80-99% 5-30 ммоль/л раствора дигидрофосфата калия и 1-10% метилового спирта в качестве второй подвижной фазы; определение глицина на жидкостном хроматографе с хроматографической колонкой C18. Метод позволяет хорошо отделить все примеси глицина, особенно гидантоин, гидантоиновую кислоту и гли-гли-гли, и обладает хорошей воспроизводимостью. Преимущество способа по сравнению с предшествующим уровнем техники состоит в том, что способ позволяет точно определять содержание глицина в маточных растворах глицина, синтезированных основными промышленными методами производства (аммонолиз хлоруксусной кислоты).

Спектрофотометрическим методом изучены сложные равновесия между ионами щелочноземельных и щелочных металлов с глицином [13]. Были найдены следующие значения константы стабильности (концентрации), действительные при 25° и ионной силе 1,0 M: $K_{\text{NL}} = 10^{9,57}$, $K_{\text{LiL}} = 10^{-1,2}$, $K_{\text{BaL}} = 10^{-0,40}$, $K_{\text{SrL}} = 10^{0,14}$, $K_{\text{CaL}} = 10^{0,55}$, $K_{\text{MgL}} = 10^{1,17}$.

В работе [14] был разработан простой анализ для определения конъюгированных с глицином желчных кислот. Образцы, содержащие конъюгированные с глицином желчные кислоты в диапазоне от 15 до 250 нмоль подкисляли HCl и экстрагировали этилацетатом, содержащим этанол (50 мл/л). Аликвоту органической фазы упаривали досуха, высушенный остаток обрабатывали для придания окраски добавлением уксусного ангидрида, пиридина и следовых количеств фосфорной кислоты. Поглощение измеряли при 429 или 456 нм после реакции при 50°C в течение 2 часов. Закон Бера соблюдался от 12,5 до 200 нмоль в кювете. Извлечение конъюгатов из желчи желчного пузыря кролика и гомогената печени было удовлетворительным. Этот метод не требует стадии гидролиза и применим для определения конъюгированных с глицином желчных кислот в желчи, дуоденального аспирата и гомогената печени.

В исследовании [15] была разработана ферментативная процедура определения глицина (Gly) с использованием колонки, содержащей иммобилизованную глутаматдегидрогеназу (GDH) на гранулах глиоксаль-агарозы. Аммиак образуется в результате ферментативных реакций между Gly и GDH с NAD(+) в фосфатной буферной среде. Метод индофенолового синего использовали для обнаружения аммиака на основе спектрофотометрических измерений синего продукта, поглощающего при 640 нм. Градуировочный график имеет линейный характер в диапазоне концентраций Gly 0,1–10 мМ. Изучено влияние pH, температуры и временного интервала для определения стабильности колонки, а также исследовано интерференционное влияние других аминокислот. Взаимодействие между GDH и гранулами глиоксаль-агарозы анализировали с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR). Морфологию иммобилизованных и неиммобилизованных агарозных шариков охарактеризовали с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ).

Превращение нейтрального глицина в цвиттерионный комплекс изучено с помощью инфракрасной спектроскопии с точки зрения взаимодействия этой молекулы с полярным (вода) и неполярным (CO₂, CH₄) окружением [16]. Такие среды можно найти на астрономической или астрофизической материи. Образцы готовят осаждением из паровой фазы на холодную подложку (25 К), а затем нагревают до температуры сублимации совместно осажденных частиц. При 25 К нейтральные частицы предпочтительнее цвиттерионной формы в неполярных средах, тогда как для чистого глицина или в смесях глицин/вода доминирует последняя форма. За преобразованием легко следует ослабление двух инфракрасных полос в среднем ИК-диапазоне, связанных с нейтральной структурой. Теоретические расчеты выполнены на кристаллическом глицине и на молекулярном глицине, как изолированном, так и окруженном водой. Спектры, предсказанные на основе этих расчетов, находятся в разумном согласии с экспериментальными спектрами и служат основой для присвоений. В качестве проб на наличие глицина в астрофизических средах предлагаются различные спектральные характеристики в зависимости от его формы (нейтральная или цвиттерионная), их температуры и состава.

Сыворотка является важным кандидатом для протеомного анализа, поскольку она потенциально несет ключевые маркеры состояния здоровья и прогрессирования заболевания. Однако несколько важных диагностических маркеров, обнаруженных в циркулирующем протеоме и низкомолекулярном (LMW) пептидоме, стали сложными для анализа из-за высокого динамического диапазона концентраций составляющих видов белков/пептидов в сыворотке [17]. В этой работе авторы предлагают новый подход к улучшению предела обнаружения (LoD) аминокислот LMW путем объединения данных спектроскопии среднего ИК-диапазона (MIR) и ближнего ИК-диапазона с использованием глицина в качестве модельного аналита LMW. Это первый пример применения спектроскопии в ближней ИК области для выяснения предела обнаружения низкомолекулярных компонентов в сыворотке; кроме того, это первое в своем роде исследование, объединяющее средний инфракрасный диапазон (25–2,5 мкм) и ближний инфракрасный диапазон (2500–800 нм) для обнаружения аналита в сыворотке. Впервые авторы оценили производительность модели прогнозирования индивидуально с помощью спектроскопических методов MIR (ATR-FTIR) и NIR с использованием анализа частичной регрессии наименьших квадратов (PLS-R). Было обнаружено, что LoD составляет 0,26 мг/мл с помощью НПВО-спектроскопии и 0,22 мг/мл с помощью БИК-спектроскопии. Во-вторых, авторы исследовали способность комбинированных областей спектра повышать предел обнаружения низкомолекулярных аминокислот в сыворотке крови.

В работе [18] глицин (Gly) используется в качестве модельной системы для оценки способности сверхбыстрой двумерной инфракрасной (2D-ИК) спектроскопии обнаруживать и количественно определять низкомолекулярные белковые компоненты сыворотки крови. Комбинирование схем сбора данных для подавления полос поглощения H₂O, которые

перекрываются с полосой амида белка I, с анализом пиков, появляющихся в недиагональной области 2D-ИК-спектра, позволяет отделить спектральную сигнатуру Gly от сигнатуры доминирующей белковой фракции сыворотки в режиме пропускания 2D- ИК-измерение без каких-либо манипуляций с образцом, например фильтрации или сушки. Были получены 2D-ИК-спектры образцов сыворотки крови, дополненных различными концентрациями Gly, и проведено сравнение ряда методов анализа данных, что привело к пределу обнаружения Gly ~3 мг/мл. Представленная методология обеспечивает платформу для критической оценки чувствительности 2D-IR для измерения концентраций аминокислот, пептидов и низкомолекулярных белков, присутствующих в образцах сыворотки.

Таким образом, представленный анализ результатов исследований в области разработки методов определения глицина и его функционально-замещенных производных показывает, что среди основных используемых методов можно выделить спектрофотометрический и ИК-спектроскопический анализы. Однако поиск и разработка новых эффективных методик определения глицина и его производных являются перспективным направлением в совершенствовании методик определения аминокислотных молекул, в том числе и глицина.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Jewell J.P., Norris M.J., Sublett R.L. Colorimetric Quantitative Method for Determining Glycine in Presence of Other Amino Acids // *Anal. Chem.* 1965. Vol. 37. N 8. pp. 1034–1035.
2. Shan S.A., Rathod I.S., Kanakia D. Colorimetry method for estimation of glycine, alanine and isoleucine // *Indian J Pharm Sci.* 2007. Vol. 69. N 3. pp. 462–464.
3. Senthikumar M., Amaresan N., Sankaranarayanan A. Determination of Glycine Betaine by Periodide Method // *Plant-Microbe Interactions.* 2020. pp. 99–100.
4. Valadez-Bustos M.G., Aquado-Santacruz G., Favier A., Paz R. A reliable method for spectrophotometric determination of glycine betaine in cell suspension and other systems // *Anal. Biochem.* 2016. Vol. 498. N 1. pp. 47–52.
5. Suzuki Sh., Hachimori Y., Yaceda U. Spectrophotometric determination of glycine with 2,4,6-trichloro-s-triazine // *Anal. Chem.* 1970. Vol. 42. N 1. pp. 101–103.
6. Ahmed Y.Z., Abd Ei-Kader A.K. Spectrophotometric Determination of Hydroxylamine, Glycine and Methionine by Using Sodium Nitroprusside as a Complexing Agent // *Analytical Letters.* 1984. Vol. 17. N 19. pp. 2251–2258.
7. Porina K.P., Vasyuk S.O. Quantitative determination of glycine in pharmaceutical formulations by reaction with 2,3-dichlor-1,4-naphthoquinone reagent // *Farmatsevychnyi zhurnal.* 2015. N 3. pp. 78–83.
8. Prasad R., Surendra P. Spectrophotometric determination of iron(III)-glycine formation constant in aqueous medium using competitive ligand binding // *Journal of Chemical Education.* 2009. Vol. 86. N 4. pp. 494–497.
9. Tomashevskiy I.A., Golovanova O.A. Spectrophotometric determination the overall stability constants of complexes of calcium (II) ions with glycine, L-methionine and L-tryprophan using the multiple linear regression method // *Zhurnal Prikladnoy Spektroskopii.* 2021. Vol. 88. N 1. pp. 5–10.
10. Lea K-M., Njeqomir R. Spectrophotometric Determination of N-Acetyl-L-Cysteine and N-(2-Mercaptopropionyl)-Glycine in Pharmaceutical Preparations // *International Journal of Analytical Chemistry.* 2011. N 1. pp. 1–6.
11. Musarraf M.H., Asiri A., Rahman M. Simultaneous detection of L-aspartic acid and glycine using wet-chemically prepared Fe₃O₄@ZnO nanoparticles: real sample analysis // *RSC Adv.* 2020. Vol. 10. pp. 129376–129289.
12. Pat. CN 106596799A. 2017 Method for detecting glycine and impurities thereof through high-performance liquid chromatography.

13. Harju L. Determination of stability constants for alkaline-earth and alkali metal ion complexes of glycine by spectrophotometry // *Talanta*. 1987. Vol. 34. N 9. pp. 817–820.
14. Ikeda M., Nanba M., Hayakawa S., Ohmori S. Colorimetric Determination of Glycine Conjugates of Bile Acids // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1980. Vol. 18. pp. 407–411.
15. Keskin Y., Semra K., Serkan C. Quantitative Determination of Glycine in Aqueous Solution Using Glutamate Dehydrogenase-Immobilized Glyoxal Agarose Beads // *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2014. Vol. 172. pp. 289–297.
16. Mate B., Rodriguez Y., Galvez O., Tannaro I. An infrared study of solid glycine in environments of astrophysical relevance // *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2011. Vol. 13. N 26. pp. 12268–12276.
17. Veetil T.C., Wood B.R. A Combined Near-Infrared and Mid-Infrared Spectroscopic Approach for the Detection and Quantification of Glycine in Human Serum // *Sensors*. 2022. Vol. 22. N 12. pp. 4528–4535.
18. Rutherford S., Greetham G., Donaldson P., Towrie M. Detection of Glycine as a Model Protein in Blood Serum Using 2D-IR Spectroscopy // *Anal. Chem.* 2021. Vol. 93. N 2. pp. 920–927.

Информация об авторе

Э.И. Сулейманова – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры «Химия и технология неорганических веществ» Азербайджанского государственного университета нефти и промышленности.

Information about the author

E.I. Suleymanova – candidate of chemical sciences, senior lecturer at the Department of Chemistry and Technology of Inorganic Substances, Azerbaijan State University of Oil and Industry.

Камаля Муса гызы Эфендиева

*Институт нефтехимических процессов Министерства науки и образования
Азербайджана, Баку, Азербайджан, kama.babayeva83@mail.ru*

ОСНОВАНИЯ МАННИХА В КАЧЕСТВЕ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Аннотация. Ноотропные вещества представляют собой нейрометаболические стимуляторы, которые оказывают положительное действие на сложноорганизованные психофизиологические процессы. Механизм их действия связан с восстановлением биоэнергетических и метаболических функций нейрона, а также нейромедиаторных систем головного мозга. Принцип работы ноотропных препаратов направлен на улучшение работы отделов головного мозга, которые отвечают за обучение, память, внимание и иные когнитивные функции. В представленной работе обобщены результаты исследований в области применения оснований Манниха в качестве ноотропных препаратов.

Ключевые слова: основания Манниха, ноотропные препараты, психотропные вещества, аминометилированные производные

Kamala Musa Efendiyeva

*Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan,
Baku, Azerbaijan, kama.babayeva83@mail.ru*

MANNICH BASES AS NOOTROPIC DRUGS

Abstract. Nootropic substances are neurometabolic stimulants that have a positive effect on complex psychophysiological processes. The mechanism of their action is associated with the restoration of the bioenergetic and metabolic functions of the neuron, as well as the neurotransmitter systems of the brain. The principle of operation of nootropic drugs is aimed at improving the functioning of the parts of the brain that are responsible for learning, memory, attention and other cognitive functions. The presented work summarizes the results of studies in the field of application of Mannich bases as nootropic drugs.

Keywords: Mannich bases, nootropic drugs, psychotropic substances, aminomethylated derivatives

Ноотропные препараты представляют собой лекарственные средства, предназначенные для оказания специфического воздействия на высшие психические функции [1,2]. Их также называют нейрометаболическими стимуляторами. Считается, что ноотропы способны стимулировать умственную деятельность, активизировать когнитивные функции, улучшать память и увеличивать способность к обучению. Предполагается, что ноотропы увеличивают устойчивость мозга к разнообразным вредным воздействиям, таким как чрезмерные нагрузки или гипоксия. Термин «ноотропный» составлен из греч. νοῦς – разум и τροπή – ворочу, мешаю, изменяю. Его ввели в 1972 году для описания влияния на сенситивно-когнитивную сферу эффектов пираретама. Позже похожие эффекты были замечены и в других веществах или комплексах веществ. Основными механизмами действия ноотропных средств считаются влияние на метаболические и биоэнергетические процессы в нервной клетке и взаимодействие с нейромедиаторными системами мозга.

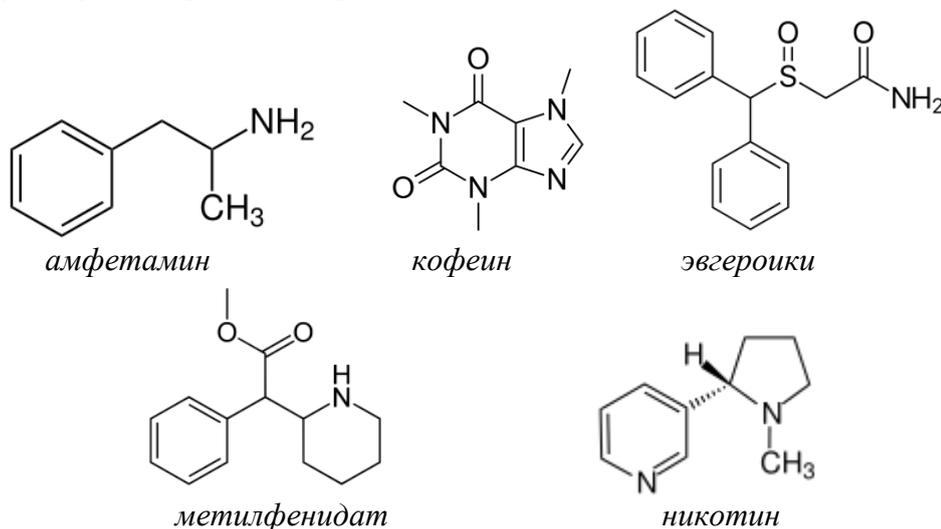
Первоначально ноотропы использовались в основном при лечении нарушений функций головного мозга у пожилых пациентов с органическим мозговым синдромом. В последние годы их стали широко применять в разных областях медицины и хирургии, в том

числе в гериатрической, акушерской и педиатрической практике, неврологии, психиатрии и наркологии. Ноотропные средства применяются при следующих состояниях:

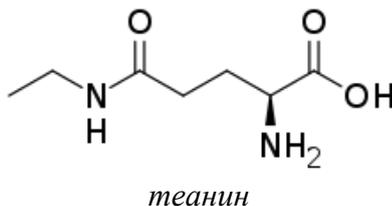
- деменции различного генеза (сосудистой, сенильной, при болезни Альцгеймера),
- хронической цереброваскулярной недостаточности,
- психоорганическом синдроме,
- при последствиях нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы,
- интоксикации,
- нейроинфекции,
- интеллектуально-мнестических расстройствах (нарушение памяти, концентрации внимания, мышления), астеническом, астено-депрессивном и депрессивном синдроме,
- невротическом и неврозоподобном расстройстве,
- вегетососудистой дистонии,
- хроническом алкоголизме (энцефалопатия, психоорганический синдром, абстиненция),
- для улучшения умственной работоспособности.

Ноотропные вещества по своей химической природе подразделяются на несколько типов:

1) Стимуляторы центральной нервной системы

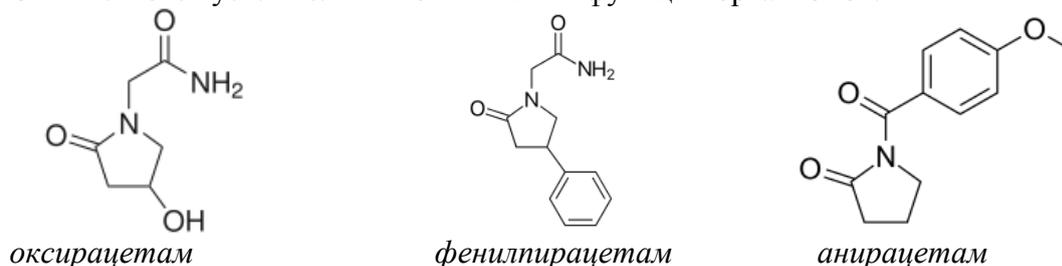


2) Аминокислоты



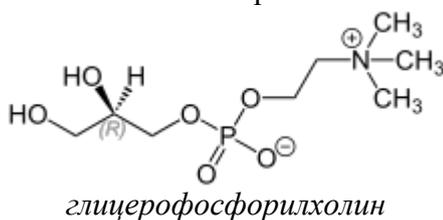
3) Рацетамы

Они являются усилителями когнитивных функций организмов.

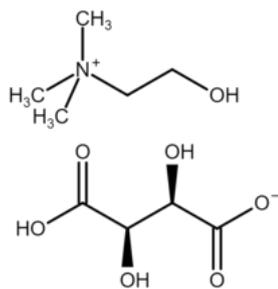


4) Холинергические препараты

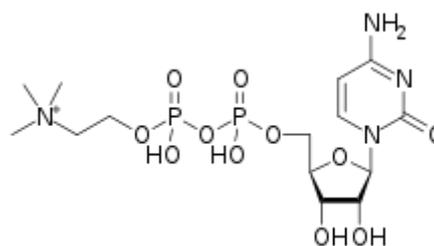
Одними из наиболее широко используемых ноотропных веществ являются холинергические средства. Обычно это соединения и аналоги холина, который является важным питательным веществом, необходимым для синтеза ацетилхолина (нейромедиатора) и фосфатидилхолина (структурный компонент мембран клеток головного мозга).



глицерофосфорилхолин



битартрат холина



цитиколин

Ранее сообщалось о наличии высокой биологической активности оснований Манниха и их применении в различных областях фармакохимии и фармакологии [3,4]. В этой работе нами рассмотрены результаты исследований в области использования аминотетильных производных (оснований Манниха) в качестве ноотропных и психотропных препаратов.

Так, в работе [5] представлено исследование психо- и нейротропных свойств новых 3-(NR,R'-аминотетиль)-2-метил-1Н-хинолин-4-онов *in vivo*. Исследование проводили с помощью тестов открытого поля, приподнятого крестообразного лабиринта, теста с вращающимся стержнем, теста подвешивания за хвост, теста пассивного избегания после скополамин-индуцированной амнезии и острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией. В результате были найдены два перспективных вещества. По нашим данным, 3-[[[(4-метоксифенил)амино]метил]-2-метил-1Н-хинолин-4-он в дозе 10 мг/кг проявляет специфический седативный эффект и значительную антиамнестическую активность. Наиболее интересный N-[(2-метил-4-оксо-1Н-хинолин-3-ил)метил]-N-фенилбензамид (100 мг/кг) сочетает в себе мощное противотревожное действие, антиамнестическое действие и значительный антигипоксический эффект. Они представляют интерес для дальнейшего углубленного изучения как перспективные психоактивные соединения.

Восстановительным алкилированием 3-амино-12-N-метилцитизина ароматическими альдегидами синтезирован ряд вторичных аминов [6]. Ноотропную активность синтезированных соединений изучали *in vivo* (мнестические и антигипоксические свойства) и *in vitro* (антирадикальные свойства и способность влиять на ДНК-связывающую активность фактора транскрипции NIF-1). Оценена цитотоксичность синтезированных соединений.

Влияние 4-аминотетиль-1-бензилпирролидин-2-он-гемифумарата (WEB 1881 FU), нового ноотропного пирролидинона, на ацетилхолиновые (АХ) рецепторы и адренорецепторы исследовали с использованием неочищенных мембран головного мозга крыс [7]. Порядок аффинности WEB 1881 FU был следующим: M1-мускариновый (m) рецептор АСh больше, чем M2-рецептор mАСh больше, чем альфа-2-адренорецептор больше, чем бета-адренорецептор больше, чем альфа-1-адренорецептор больше, чем никотиновый рецептор АСh. Конкурентная кривая WEB 1881 FU за связывание

[3H]пирензепина в мембранах гиппокампа была смещена вправо под действием гамма-S GTP; такое же поведение наблюдалось и в случае оксотреморина, но не скополамина. Эффекты длительного введения WEB 1881 FU (30 мг/кг/день, внутрибрюшинно) в течение 21 дня приводило к значительному снижению B_{max} связывания [3H]хинуклидинилбензилата в коре головного мозга, гиппокампе и стриатуме. Кроме того, B_{max} связывания [3H]пирензепина с мембранами гиппокампа и полосатого тела и связывания [3H]AF-DX 116 с мембранами мозжечка также значительно снижались. Исходя из этих результатов, WEB 1881 FU, по-видимому, действует на рецепторы M1-mACh, и его длительное введение, вероятно, вызывает подавление рецепторов mACh, в основном рецепторов M1-mACh в гиппокампе и стриатуме и рецепторов M2-mACh в мозжечке.

В похожей работе [8] распределение подтипов мускаринового рецептора в гомогенатах мозга крыс исследовали путем измерения конкурентного ингибирования связывания [3H]N-метилскополамина пирензепином и AF-DX 116 (11[[2-[(диэтиламино)метил]-1-пиперидинил]ацетил]-5,11-дигидро-6H-пиридо[2,3-b][1,4]бензодиазепин-6-он)ом. В большинстве областей мозга кривые конкурентного связывания AF-DX 116 и пирензепина соответствовали модели с двумя сайтами. Константа диссоциации пирензепина для его высокоаффинного сайта (рецептор M1) составляла примерно 10^{-8} M, тогда как константа диссоциации AF-DX 116 для его высокоаффинного сайта (рецептор M2) составляла примерно 10^{-7} M. Во многих областях, особенно в переднем мозге, сумма плотностей сайтов связывания M1 и M2 была значительно меньше, чем 100% от общего числа сайтов, что указывает на существование третьей популяции сайтов, не обладающих высокой аффинностью как к пирензепину, так и к AF-DX 116. Авторы обозначили эти последние сайты как не-M1, не-M2 мускариновые рецепторы. В целом, плотность сайтов связывания M1 и не-M1, не-M2 была самой высокой в коре головного мозга, полосатом теле и гиппокампе, промежуточной в таламусе и гипоталамусе и самой низкой в среднем мозге, продолговатом мозге и мозжечке, тогда как связывание M2 сайт имел относительно низкую, равномерную плотность по всему мозгу. Связывающая способность [3H]N-метилхинуклидинилбензилата оценивалась на 20-30% ниже, чем у [3H]хинуклидинилбензилата в различных областях переднего мозга, но не в более каудальных областях мозга, где два радиолиганда имели приблизительно одинаковые связывающие способности.

В патенте [9] описан новый класс 4-циано-, 4-амино- и 4-аминометильных производных пиразоло[1,5-а]пиридина, пиразоло[1,5-с]пиримидина и 2H- Соединения индазола и 5-циано-, 5-амино- и 5-аминометилпроизводные имидазо[1,2-а]пиридина и имидазо[1,5-а]пиразина как ингибиторы циклинзависимых киназ, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько таких соединений, способы приготовления фармацевтических композиций, содержащих одно или несколько таких соединений, и способы лечения, предотвращения, ингибирования или облегчения одного или нескольких заболеваний, связанных с CDK, с использованием таких соединений или фармацевтических композиций.

Модуляция эндоканнабиноидной системы становится жизнеспособным средством лечения нейродегенерации, участвуя в нейрозащитных и противовоспалительных процессах. В частности, косвенное усиление передачи сигналов эндоканнабиноидов до терапевтических уровней посредством ингибирования FAAH может быть полезным при нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера, эффективно предотвращая или замедляя прогрессирование заболевания. Следовательно, в поисках более эффективного лечения болезни Альцгеймера в этой статье парадигма многоцелевого лиганда была применена к дизайну карбаматов, способных одновременно воздействовать на недавно предложенную эндоканнабиноидную систему и классическую холинэстеразную систему и достигать эффективного двойного действия. Среди двух серий синтезированных

соединений в то время как некоторые производные оказались чрезвычайно эффективными в отношении одной мишени, соединения 9 и 19 были идентифицированы как эффективные двойные ингибиторы ГААН/ChE с хорошо сбалансированной наномолярной активностью. Таким образом, 9 и 19 можно рассматривать как новые многообещающие кандидаты для лечения болезни Альцгеймера.

В работе [11] описаны ноотропные свойства бициклических оснований Манниха на примере 2-(4-арил-1-пиперазинил)бицикло[3.3.1]-нонан-9-онов и его производных и показана их психотропная активность.

Было показано [12], что соединения, противодействующие действию стрихнина, обладают анксиолитическими свойствами, поэтому торы этой работы синтезировали сукцинимидные основания Манниха для изучения депрессивного потенциала ЦНС. Двенадцать сукцинимидных оснований Манниха были синтезированы и охарактеризованы с помощью физических и спектроскопических методов. Соединения проверяли на противосудорожную активность при MES, MMS и судорогах, индуцированных стрихнином. Четыре соединения из числа синтезированных сукцинимидных оснований Манниха были проверены на анксиолитическую и антипсихотическую активность. Соединения также подвергали скринингу для оценки общего поведения ЦНС с помощью общего поведения ЦНС, теста с вращающимся стержнем для координации движений; Пентобарбитал вызывал гипноз и двигательную активность. Немногие из соединений продемонстрировали значительную защиту от судорог, вызванных стрихнином, и, таким образом, были приняты для скрининга активности ЦНС.

Таким образом, из представленного обзора результатов научных исследований в области применения оснований Манниха в качестве ноотропных препаратов можно заключить, что подобные исследования находятся на начальной стадии и исследования в этой области продолжают интенсивно развиваться. Синтез новых представителей оснований Манниха и поиск новых областей их применения в медицинской практике создает хорошие предпосылки для проведения систематических исследований в этой области.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Malik M., Tlustos P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs // *Nutrients*. 2022. Vol. 14. N 16. pp. 3367-3372.
2. Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A., Voronina T.A., Seredenin S.B. The original novel nootropic and neuroprotective agent noopept // *Eksp. Klin. Farmakol.* 2002. Vol. 65. N 5. Pp. 66-72
3. Roman G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 89. N 1. pp. 743-816.
4. Bala S., Kajal A., Kambol S., Saini V. Mannich Bases: An Important Pharmacophore in Present Scenario // *International Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. N 1. pp. 1-16.
5. Podolsky I.M., Shtrygol S.Yu., Zubkov V.O. The psycho- and neurotropic profiling of novel 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones *in vivo* // *Saudi Pharm. J.* 2018. Vol. 26. N 1. pp. 107-114.
6. Tsypysheva I.P., Kovalskaya A.V., Lobov A.N., Makara N.S. Synthesis and Nootropic Activity of new 3-Amino-12-N-Methylcytisine Derivatives // *Chemistry of Natural Compounds*. 2015. Vol. 51. pp. 910-915.
7. Kitamura Y., Hayashi S., Nomura Y. Effects of WEB 1881 FU, a novel nootropic, on cholinergic and adrenergic receptors in the rat brain: action on M1-muscarinic receptors // *Japan J. Pharmacol.* 1990. Vol. 52. N 4. pp. 597-607.
8. Ehlert F.J., Tran I.P. Regional distribution of M1, M2 and non-M1, non-M2 subtypes of muscarinic binding sites in rat brain // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990. Vol. 255. N 3. pp. 1148-1157.
9. Pat. 20100143384. US. 2010. New 4-cyano, 4-amino and 4-aminomethyl derivatives of pyrazolo[1,5-a]pyridines, pyrazolo[1,5-c]pyrimidines and 2H-indazole compounds and 5-cyano, 5-

amino and 5-aminomethyl derivatives of imidazo[1,2-a]pyridinen and imidazo[1,5-a]pyrazin compounds as inhibitors of cycline dependent kinase / Mallams A., Madison V., Paruch K.

10. Montanari S., Scalvini L., Bartolini M., Belluti F. Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH), Acetylcholinesterase (AChE), and Butyrylcholinesterase (BuChE): Networked Targets for the Development of Carbamates as Potential Anti-Alzheimer's Disease Agents // J. Med. Chem. 2016. Vol. 59. N 13. pp. 6387-6406.

11. Schut R.N., Ward F.E., Rodriguez R. Bicyclic Mannich bases. 1. Psychotropic activity of 2-(4-aryl-1-piperazinyl)bicyclo(3.3.1)nonan-9-ones and derivatives // J. Med. Chem. 1972. Vol. 15. N 3. pp. 301-304.

12. Duraipandi S., Santani D., Sehakumar V. Synthesis and Psychopharmacological activities of some Succinimide Mannich bases // Journal of Pharmacy Research. 2011. Vol. 4. N 9. pp. 3168-3170.

Информация об авторе

К.М. Эфендиева – старший научный сотрудник лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений» ИНХП МНО Азербайджана.

Information about the author

К.М. Efendiyeva – main researcher of laboratory "Study of antimicrobial properties and biodamages" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Education and Science of Azerbaijan.

Надежда Анатольевна Антонова

Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет,
Челябинск, Россия, in-nadya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3823-270X>

Автор, ответственный за переписку: Надежда Анатольевна Антонова,
in-nadya@mail.ru

КОМПЛЕКТ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ОЦЕНКИ УРОВНЯ МЕТОДИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ УЧИТЕЛЕЙ ФИЗИКИ ПО ФОРМИРОВАНИЮ ЧИТАТЕЛЬСКОЙ ГРАМОТНОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ

Аннотация. В статье приводятся примеры различного рода задания составленные автором, входящие в комплект диагностических средств для оценки уровня методической подготовки учителей физики по формированию читательской грамотности обучающихся, которые используются в рамках курсов повышения квалификаций и на методических дисциплинах у студентов бакалавров, магистратуры по направлению подготовки «Педагогическое образование» будущих учителей физики. Выделены знания и умения, которыми должны владеть учителя физики при формировании читательских умений.

Ключевые слова: читательская грамотность, обучение физике, учителя физики, методическая подготовка

Благодарности: работа выполнена при поддержке ФГБОУ ВО «Шадринский государственный педагогический университет» по договору на выполнение научно-исследовательских работ от 14.06.2023 г. № 16-441 по теме «Адаптивная направленность методики обучения дисциплине "Элементарная физика" студентов педагогического вуза»/№ШК-04-2023/1 от 20.04.2023 г.

Nadezhda A. Antonova

South Ural State University of Humanities and Pedagogy, Chelyabinsk, Russia
in-nadya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3823-270X>

Corresponding author: Nadezhda A. Antonova, in-nadya@mail.ru

A SET OF DIAGNOSTIC TOOLS FOR ASSESSING THE LEVEL OF METHODOLOGICAL TRAINING OF PHYSICS TEACHERS ON THE FORMATION OF STUDENTS' READING LITERACY

Abstract. The article provides examples of various tasks compiled by the author, included in a set of diagnostic tools for assessing the level of methodological training of physics teachers on the formation of students' reading literacy, which are used in the framework of advanced training courses and methodological disciplines for bachelor's and master's students in the field of «Pedagogical Education» future physics teachers. The knowledge and skills that physics teachers should possess when forming reading skills are highlighted.

Keywords: reader's literacy, teaching physics, physics teachers, methodical training

Acknowledgments: the work was carried out with the support of the Shadrinsky State Pedagogical University under the contract for the performance of research works dated 06/14/2023 No. 16-441 on the topic "Adaptive orientation of the methodology of teaching the discipline "Elementary Physics" to students of a pedagogical university"/No.SHK-04-2023/1 dated 04/20/223.

грамотности школьников начинается у учителей в процессе освоения ими дисциплин методического цикла при обучении в педагогическом вузе, а затем продолжается в рамках самообразования и на курсах повышения квалификации.

Анализ профессионального стандарта педагога, требований ФГОС ВО по направлению подготовки «Педагогическое образование», фундаментального ядра образования, ФГОС ООО и ФГОС ОСО, а также публикаций по формированию готовности и способности будущих учителей физики к осуществлению профессиональной деятельности, направленной на формирование читательской грамотности школьников, показал какими знаниями и умениями они должны владеть:

1. Знать особенности владения обучающимися умением смыслового чтения и формирования читательской грамотности при обучении физике в условиях отсроченного контроля (специфика, цели, требования к содержанию образования, методические приемы).

2. Осуществлять отбор учебного материала, позволяющего обучающимся достигать метапредметные результаты обучения связанные с тем, что ученик «должен осуществлять самостоятельный поиск информации естественнонаучного содержания с использованием различных источников (учебных текстов, справочных и научно-популярных изданий, компьютерных баз данных, ресурсов Интернета), ее обработку и представление в разных формах (словесно, с помощью графиков, математических символов, рисунков и структурных схем)» [6].

3. Подбирать и конструировать задания разного типа к текстам физического содержания, например, «прочитайте текст и вставьте вместо пропусков слова (словосочетания) из предложенного списка...», «прочитайте текст и выполните задания...» и т.д., учитывая требования к сформированности читательской грамотности, предъявляемые в процедурах отсроченного контроля.

4. Формировать у обучающихся умение извлекать информацию из текста, применять ее для объяснения процессов и решения учебно-практических задач, формулировать выводы на основе информации из текста, устанавливать причинно-следственные связи, преобразовывать информацию из текста в график или схему и обратно. Понимая, что эти умения лежат в основе смыслового чтения и имеют свои особенности, обусловленные системообразующей функцией операций, лежащие в основе структуры деятельности по работе с текстами физического содержания:-

– определять темы разделов школьного курса физики, при работе с текстами физического содержания;

– определять содержание материала из выделенных разделов школьного курса физики, при работе с текстами физического содержания;

– знать особенности методики работы с текстами физического содержания и методики формирования читательской грамотности при организации учебно-познавательной деятельности обучающихся с таким текстом по всем разделам школьного курса физики;

– формировать у обучающихся структуру деятельности по работе с текстами физического содержания по всем разделам школьного курса физики;

– формировать у обучающихся умение самостоятельно работать с текстами физического содержания по всем разделам школьного курса физики;

– определять уровень сформированности читательской грамотности каждого обучающегося в процессе обучения физике.-

5. Формировать у обучающихся универсальные учебные действия, необходимые для формирования читательской грамотности при выполнении заданий к текстам физического содержания [1; 7; 8; 9].

Учитывая знания и умения, которыми должны владеть учителя физики и на основе описанной методике Т.Н. Лебедевой и О.Р. Шефер [5] создания комплекта диагностических средств, мы разработали комплект диагностических средств для оценки уровня методической подготовки учителей физики по формированию читательской грамотности

обучающихся в рамках курса повышения квалификации «Формирование читательской грамотности при обучении физики» [1;2;3].

В виде входного контроля, промежуточного контроля, итоговой аттестации в форме итогового тестирования и практико-ориентированного задания.

1. Входной контроль. Входная диагностика «Роль и значимость читательской грамотности». Форма анкетирования. Описание, требования к выполнению: задания с кратким ответом. Время 10 минут.

2. Промежуточный контроль. По каждой теме обучающийся самостоятельно выполняет внеаудиторное задание. Задания типологически разнообразны. Примеры заданий:

Пример 1. Подберите подборку вебинаров по теме «Читательская грамотность школьников».

Таблица

Вебинары по теме «Читательская грамотность школьников»

№	Название	Особенности	Ссылка

Пример 2. Опишите структуру и содержания контрольных измерительных материалов, сформированных на базе банка заданий для оценки читательской грамотности

<https://fipi.ru/otkrytyy-bank-zadani-chitatelskoi-gramotnosti>

Заполните таблицу к варианту проверочной работы

№ задания	Вид задания	Тип задания	Планируемые результаты	
			Предметные	Метапредметные

Пример 3. Сконструируйте 2 текста физического содержания и задания на дополнение текста из предложенного списка по разделу «Механические явления» используя параграфы учебника из УМК по которому Вы работаете. Выделите планируемые результаты обучения, достигаемые обучающимися при выполнении этих заданий.

3. Итоговое тестирование. Итоговое тестирование состоит из 2 частей (100 вопросов). В первой части представлены общие вопросы, по теории читательской грамотности, во второй части частные вопросы из предметной области «Физика». Время итогового тестирования 1 час. Критерии оценивания: правильный ответ оценивается в 1 бал. Максимальное количество баллов 100 баллов. Тест считается успешно пройденным, если не менее 80% правильных ответов. Приведем примеры таких заданий.

1 часть общие вопросы по теории читательской грамотности.

Задание на установление соответствия.

Пример 4. Анализ текстов, с которыми обучающиеся знакомятся на уроках физики, показывает, что их можно поделить на две большие группы: сплошные тексты и не сплошные тексты. Установите соответствие между видом текста и их примерами.

ПРИМЕР ТЕКСТОВ

ВИДЫ ТЕКСТОВ

- А) Описание (художественное и техническое) и 1) не сплошные
и 2) сплошные
- Б) Информационные листы (расписания, каталоги и др.).
- В) Объяснение (рассуждение, резюме, интерпретация)
- Г) Таблицы и графики, списки, карты
- Д) Инструкция (указание к выполнению работы, правила, уставы, законы)
- Е) Призывы и объявления (приглашения, телеграммы и др.)
- Ж) Повествование (рассказ, отчет, репортаж)
- З) Аргументация (научный комментарий, обоснование)
- И) Расписки (билеты, накладные, квитанции)

Запишите в таблицу выбранные цифры под соответствующими буквами.

Ответ:

А	Б	В	Г	Д	Е	Ж	З	И

Задание на восстановление последовательности.

Пример 5. Установите правильную последовательность алгоритма выполнения задания на дополнение текста словами из предложенного списка. Впишите ответ в виде последовательности цифр без запятых и пробелов, например, 1234567.

1. Вставить необходимые пропущенные слова и заново прочитать текст, но уже полностью
2. Проанализировать текст: что вам известно, все ли понятно, о каком явлении идет речь и т.д.
3. Внимательно прочитать слова и словосочетания, представленные в задании
4. Внимательно прочитать представленный текст
5. Обратит внимание на рисунок или схему, представленные в задании
6. **ВНИМАТЕЛЬНО** перенести получившуюся комбинацию цифр в бланк ответа
7. Оценить какие из представленных вариантов наиболее подходят по смыслу к «окнам» в тексте

Ответ: _____

Пример 6. Установите правильную последовательность алгоритма работы с текстом физического содержания. Впишите ответ в виде последовательности цифр без запятых и пробелов, например, 123456.

1. Начните читать текст физического содержания по абзацам. После прочтения абзаца, выделите его главную мысль
2. Прочитайте текст физического содержания
3. Прочитайте вопросы, на которые необходимо будет ответить
4. Определите главную мысль текста (о каком физическом явлении, законе, приборе или ученом идет речь в данном тексте)
5. Выполните пункты алгоритма 4-5 до тех пор, пока не ответите на все вопросы к тексту физического содержания

6. Посмотрите вопросы к тексту и определите можно ли ответить на какой-нибудь вопрос после прочтения данного абзаца

Ответ: _____

Задание на дополнение текста словами из предложенного списка.

Пример 7. Прочитайте текст и вставьте на места пропусков слова (словосочетания) из приведённого списка.

Любая задача по физике требует навыков А) _____. Процесс решения задачи: Б) _____ из одной формы представления — вербальной (словесной), графической (схема, чертёж, график, диаграмма и т.д.), аналитической (алгебраические уравнения, тригонометрические соотношения и т.д.) — в другую; В) _____ текста, рисунка, схемы, графика, диаграммы и перевод в цепочку символов и наоборот; на основе анализа информации Г) _____.

Список слов и словосочетаний:

- 1) анализ
- 2) смысловое чтение
- 3) создание физической модели
- 4) перевод информации

Запишите в таблицу выбранные цифры под соответствующими буквами.

Ответ:

А	Б	В	Г

Задание с выбором одного ответа.

Пример 8. Читательская грамотность это ...

- А) умение читать, анализировать, извлекать необходимую информацию
- Б) умение читать, анализировать, оценивать, интерпретировать и обобщать представленной в них информации; извлекать необходимую информацию для ее преобразования в соответствии с учебной задачей; ориентироваться с помощью различной текстовой информации в жизненных ситуациях
- В) умение читать и отвечать на вопросы по прочитанному материалу
- Г) умение читать, понимать прочитанное и отвечать на вопросы по прочитанному материалу

Пример 9. Цель программы сохранение лидирующих мест в мировом рейтинге читательских способностей школьников и вхождение в топ-10 достижений школьников PISA. Каким нормативным документом определяется данная программа?

- А) Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2017 №1642 государственная программа «Развитие образования» на 2018 2025 гг.
- Б) Распоряжение Правительства РФ от 3 июня 2017 № 1155-р «Об утверждении Концепции программы поддержки детского и юношеского чтения в Российской Федерации»
- В) Распоряжение Правительства РФ от 1 июня 2017 № 1155-р «Об утверждении Концепции программы поддержки детского и юношеского чтения в Российской Федерации»
- Г) Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2020 №1642 государственная программа «Развитие образования» на 2018 2025 гг.

Пример 10. Текст физического содержания это

- А) описание некоторой ситуации (физического явления (процесса), технического устройства)

на естественнонаучном языке

Б) описание некоторой ситуации

В) описание некоторой ситуации (физического явления (процесса))

Г) описание некоторой ситуации на естественнонаучном языке

Задания с множественным выбором ответа.

Пример 11. Этапы работы с заданиями к тексту физического содержания:

А) Анализ текста

Б) Поиск способа выполнения заданий, предложенных к тексту

В) Осуществление плана

Г) Анализ найденных или сконструированных по материалам текста ответов к заданиям

Задание на дополнения (задачи с ограничением на ответы).

Пример 12. В таблице представлена матрица электронной формы учебника (ЭФУ, цифровые образовательные ресурсы). Соотнесите примеры с типом восприятия информации и основным видом коммуникативной деятельности.

Типы восприятия информации/ основные виды коммуникативной деятельности	Визуализация	Аудирование	Кинестетика
Слушание			
Говорение			
Чтение			
Письмо			

1) презентации, видеотрегменты

2) аудиоприложение, тексты для прослушивания

3) описание фрагментов картин, фотографий, иллюстраций

4) отработка артикуляции по образцам

5) чтение схем, таблиц, тестов

6) аудиокниги

7) конструирование текстов и заполнение таблиц

8) работа с перфорированными текстами

9) запись прослушанных текстов, краткий пересказ

10) задание на сопоставление фрагментов схем

Задание свободного изложения (свободного конструирования) ответа.

Пример 13. Предложите фрагмент одного из этапа урока (вхождения, изучения, закрепления) по теме «Теплопроводность» иллюстрирующий прием работы с текстом физического содержания и задания к нему. Выделите планируемые результаты освоения материала.

Пример 14. Разработайте задания на дополнение текста словами из предложенного списка на основе текстов из параграфов учебника 8 класса УМК А.В. Перышкина по формированию читательской грамотности на уроках физике.

2 часть вопросов частные вопросы из предметной области «Физика».

Формат учебников не предполагает наличия в нем большого количества дополнительных тематических текстов необходимых для успешного формирования читательской грамотности обучающихся. На помощь в достижении данного планируемого результата обучения приходят рабочие тетради на печатной основе, где есть в наличии учебный текст и задания к нему [7; 9]. Но не все учителя их используют в учебном процессе по физике (нехватка времени, не владение методикой применения в учебном процессе

тетрадей на печатной основе, отсутствие тетради у части обучающихся).

Выход из создавшейся ситуации мы видим в применении заданий к учебным текстам, модель которых впервые появилась в демонстрационной версии КИМ ОГЭ по физике в 2020 году (задание 4) [2; 3; 4]. Нами были разработаны на основе основных текстов параграфов учебника физики для 7, 8 и 9 классов из УМК А.В. Перышкина учебно-методические пособия «Физика: Задания на дополнение текста словами из предложенного списка» и «Физика: Тексты физического содержания и задания к ним». Приведем примеры таких заданий вошедшие в комплект диагностических средств для оценки уровня методической подготовки учителей физики, по формированию читательской грамотности обучающихся.

Пример 15. Описание физического прибора.



На практике массу тела можно измерить с помощью А) _____. Они бывают различного типа: учебные, медицинские, электронные и т.д. На рисунке изображены Б) _____. Главной частью является В) _____ (1). К ее середине прикреплена стрелка Г) _____ (2), которая движется вправо или влево, а к концам подвешены Д) _____ (3).

Список слов и словосочетаний:

- 1) весы
- 2) электронные весы
- 3) учебные весы
- 4) коромысло
- 5) указатель
- 6) чашки

Запишите в таблицу выбранные цифры под соответствующими буквами.

Ответ:

А	Б	В	Г	Д

Пример 16. Исторического содержания.

Английский ученый Исаак Ньютон первым установил закон А) _____. Согласно этому закону, силы притяжения между телами тем больше, чем Б) _____ массы этих тел. Силы притяжения между телами уменьшаются, если В) _____ расстояние между ними.

Сила, с которой Земля притягивает к себе тело, называется Г) _____. Она всегда направлена вертикально вниз.

Список слов и словосочетаний:

- 1) больше
- 2) меньше
- 3) всемирное тяготение
- 4) уменьшается
- 5) увеличивается
- 6) сила тяжести

- 7) сила трения
- 8) сила упругости

Запишите в таблицу выбранные цифры под соответствующими буквами.

Ответ:

А	Б	В	Г

Пример 17. Жизненная ситуация.

Часто бывает необходимо сохранить пищу горячей или холодной. Чтобы помешать телу



охладиться или нагреться, нужно А) _____ теплопередачу. При этом нужно сделать так, чтобы энергия не передавалась ни одним видом теплопередачи. В этих целях используют Б) _____ (см. рис.). Он состоит из В) _____ 4 с двойными стенками. Внутренняя поверхность стенок покрыта блестящим металлическим слоем, а из пространства между стенками сосуда выкачан воздух. Лишенное воздуха пространство между стенками почти не проводит тепло. Металлический слой, отражая, препятствует передаче энергии Г) _____. Чтобы защитить стекло от повреждений, его помещают в специальный металлический или пластмассовый Д) _____ 3. Сосуд закупоривается Е) _____ 2, а сверху навинчивается Ж) _____ 1.

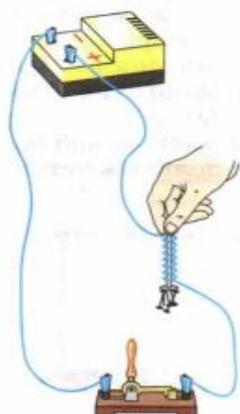
Список слов и словосочетаний:

- 1) увеличить
- 2) уменьшить
- 3) излучение
- 4) термос
- 5) стеклянный сосуд
- 6) колпачок
- 7) футляр
- 8) пробка
- 9) жидкость
- 10) сосуд

Запишите в таблицу выбранные цифры под соответствующими буквами.

Ответ:

А	Б	В	Г	Д	Е	Ж



Пример 18. Описание опыта.

А) _____ действие тока можно наблюдать на опыте, например, для этого медный провод, покрытый изоляционным материалом, нужно намотать на железный гвоздь, а концы провода соединить с источником тока (см. рис). Когда цепь замкнута, гвоздь становится Б) _____ (намагничивается) и В) _____ небольшие железные предметы: гвоздики, железные стружки,

металлические опилки. С исчезновением тока в обмотке (при размыкании цепи) гвоздь Г)
_____.

Список слов и словосочетаний:

- 1) тепловое
- 2) магнитное
- 3) химическое
- 4) размагничивается
- 5) магнит
- 6) притягивает
- 7) отталкивает

Запишите в таблицу выбранные цифры под соответствующими буквами.

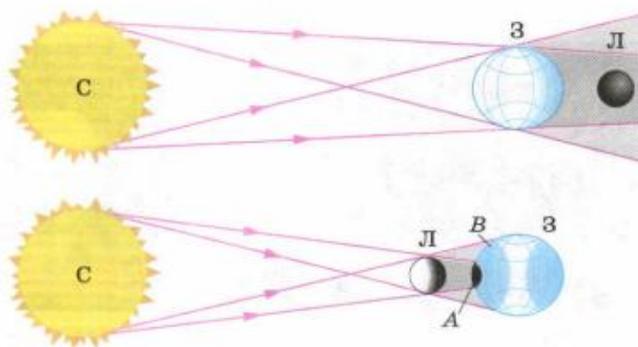
Ответ:

А	Б	В	Г

Пример 19. *Астрономического содержания.*

А) _____ это та область пространства, в которую не попадает свет от источника. Б) _____ это та область, в которую попадает свет от части источника света.

При движении вокруг Земли Луна может оказаться между Землей и Солнцем наблюдается В) _____. Или Земля между Луной и Солнцем Г) _____.



Список слов и словосочетаний:

- 1) полутень
- 2) тень
- 3) солнечное затмение
- 4) затмение
- 5) лунное затмение

Запишите в таблицу выбранные цифры под соответствующими буквами.

Ответ:

А	Б	В	Г

Выполнение этого задания способствует достижению:

– предметных результатов обучения способности распознавать тепловые явления и объяснять на основе имеющихся знаний основные свойства или условия протекания этих явлений (в данном случае явления конвекции);

– метапредметных результатов обучения овладение умениями строить логическое рассуждение и делать выводы на основе текстовой информации.

Опишем методику создания и выполнения задания на дополнение текста словами из предложенного списка.

Алгоритм конструирования задания на дополнение текста словами из предложенного списка

1. Из текста физического содержания выберите абзац, содержащий материал, законченный по смыслу.

2. Обратите внимание на наличие рисунков, схем поясняющих информацию выбранного вами абзаца текста.

3. Проанализируйте текст выбранного абзаца с точки зрения описания явления, технического процесса, технического устройства, объектов и т.д., представленных в нем.

4. Определитесь по смыслу, где в материале выбранного вами абзаца можно будет сделать 3 или 4 пропуска слов или словосочетания без искажения информации.

5. Впишите эти слова или словосочетание в список, который вы приведете после текста.

6. Смоделируйте окончательный вариант задания на дополнение текста словами из предложенного списка и выделите достигаемые при его выполнении планируемые результаты обучения.

Управление процессом формирования умения выполнять задания на дополнение текста словами из предложенного списка базируется на понимании учителем того, какими знаниями, действиями и операциями, обеспечивающими успешное их выполнение должны владеть обучающиеся, а именно:

I. Знания о задании на дополнение текста словами из предложенного списка как объекте управления:

– понятия «задание на дополнение текста словами из предложенного списка»;

– структуру заданий на дополнение текста словами из предложенного списка, представленных как в сборниках по физике, в КИМ ОГЭ и ВПР по физике;

– содержания задачной системы (предмет и требование) задания на дополнение текста словами из предложенного списка;

– содержания решающей системы (методы, способы и средства выполнения) задания на дополнение текста словами из предложенного списка.

II. Действия при выполнении задания на дополнение текста словами из предложенного списка:

– выявить явление или процесс, представленный в тексте;

– вспомнить теорию, лежащую в основе явления или процесс, представленный в тексте;

– проанализировать список слов и словосочетаний, выбрать наиболее подходящие из них к пропускам под соответствующими буквами (А Б, В, Г и т.д.).

III. Операции и рациональная последовательность их реализации в процессе выполнения задания на дополнение текста словами из предложенного списка:

1) чтение условия (анализ рисунков, графиков, диаграмм) задания на дополнение текста словами из предложенного списка;

2) выделение и анализ явлений, процессов, свойств тел, описанных в задании на дополнение текста словами из предложенного списка;

3) чтение слов или словосочетаний из предложенного к заданию списка;

4) оценка наиболее подходящих по смыслу к «окнам» в тексте слов или словосочетаний из предложенного к заданию списка;

5) постановка пропущенных слов или словосочетаний из предложенного к заданию списка в текст;

6) чтение полностью дополненного словами или словосочетаниями из предложенного

к заданию списка текста;

7) перенос получившуюся в ходе дополнения текста словами из предложенного списка комбинацию цифр в бланк ответа.

Как видно из вышеприведённого описания знания, действия и операции, лежащие в основе читательской грамотности и применяемые обучающимися при выполнении задания на дополнение текста словами из предложенного списка очень объёмные и сложные. А значит, сформировать их при редком использовании в учебном процессе заданий на дополнение текста словами из предложенного списка задача не простая.

Выход из создавшегося положения мы видим:

– в знакомстве обучающихся с действиями и операциями, лежащими в основе выполнения заданий на дополнение текста словами из предложенного списка, алгоритмом их конструирования;

– во включении в различные этапы учебных занятий и домашнюю работу задания на дополнение текста словами из предложенного списка.

4. Выходная диагностика «Роль и значимость читательской грамотности». Форма анкетирования. Описание, требования к выполнению: задания с кратким ответом. Время 10 минут.

5. Практико-ориентированное итоговое задание. Разработайте конспект урока, цель которого формирование читательской грамотности у обучающихся основной школы, используя ваш опыт и материалы лекций и практических работ курса «Формирование читательской грамотности при обучении физике».

Выступите с фрагментом разработанного Вами урока (до 10 мин) иллюстрирующий пример методического приема, направленный на формирование читательской грамотности.

Обсуждение проектирования учебного процесса, направленного на формирование читательской грамотности при обучении физике.

Схема анализа результативности методического приема, представленного во фрагменте учебного занятия.

№	Критерии оценивания	Баллы
1	Преобразование информации текста физического содержания согласно условию задания	
2	Обобщение информации представленной в тексте физического содержания в задании требующего полного ответа	
3	Ориентация в жизненных и профессиональных ситуациях представленных в текстовом формате	

0 баллов отсутствие данных по критерию оценивания

1 балл данные по критерию оценивания представлены не полностью

2 балла данные по критерию оценивания представлены полностью

«Зачтено» ставится в том случае, если по двум из трех критериев задание выполнено на оценку «отлично», «хорошо» и «удовлетворительно».

«Не зачтено» если по одному и более критериям задание выполнено на «неудовлетворительно».

Таким образом, комплект диагностических средств для оценки уровня методической подготовки учителей физике по формированию читательской грамотности обучающихся проверяет:

- работу с нормативными документами;
- знание видов текстов физического содержания и различных форм заданий к ним;
- методику организации учебно-познавательной деятельности обучающихся при работе с текстами физического содержания;
- особенности оценивания сформированности читательской грамотности школьников в различных процедурах отсроченного контроля.

В ходе выполнения заданий, будущие учителя познакомятся с информацией, которая размещена в аналитических отчетах международных исследований (PIRLS, PISA, PIAAC) и отечественных ученых по формированию читательской грамотности при обучении физики и сформируют представление об их применении в практике школьного обучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Антонова Н.А. Организационно-методическая работа с учителями физики по формированию читательской грамотности обучающихся / Н.А. Антонова // Профессиональное образование в России и за рубежом. 2022. № 2 (46). С. 134-141.
2. Антонова Н.А. Формирование читательской грамотности как педагогическая проблема / Н.А. Антонова // Инновации в образовании. 2023. № 2. С. 12-27.
3. Антонова Н.А. Формирование читательской грамотности при обучении физике в рамках подготовки к PISA / Н.А. Антонова // Физика в школе. 2022. № 7. С. 19-27.
4. Демидова М.Ю. Перспективная модель КИМ ОГЭ по физике / М.Ю. Демидова, Е.Е. Камзеева // Педагогические измерения. 2019. № 1. С. 28-36.
5. Лебедева Т.Н. Комплект диагностических средств для оценки уровня сформированности компетенций бакалавров педагогического образования / Т.Н. Лебедева, О.Р. Шефер // Инновации в образовании. 2017. № 1. С. 30-46.
6. Примерная основная образовательная программа образовательного учреждения. Основная школа / [сост. Е.С. Савинов]. М.: Просвещение, 2011. 342 с. (Стандарты второго поколения).
7. Шефер О.Р. Особенности работы с различными видами текстов физического содержания / О.Р. Шефер, В.В. Шахматова, Е.П. Вихарева. // Физика в школе. 2012. № 2. С. 9-16.
8. Шефер О.Р. Подходы к психологическому исследованию формирования учебно-профессиональной мотивации высшего образования / О.Р. Шефер, С.В. Крайнева // Психология обучения. 2017. №12. С. 82-94.
9. Шефер О.Р. Тексты физического содержания как средство формирования у учащихся умения работать с научно-популярной информацией / О.Р. Шефер, Е.П. Вихарева: монография. Челябинск: Край Ра, 2015. 148 с.

REFERENCES

1. Antonova N.A. Organizational and methodological work with physics teachers on the formation of students' reading literacy / N.A. Antonova // Vocational education in Russia and abroad. 2022. No. 2 (46). pp. 134–141.
2. Antonova N.A. Formation of reader's literacy as a pedagogical problem / N.A. Antonova // Innovations in education. – 2023. No.2. pp. 12–27.
3. Antonova N.A. Formation of reader's literacy in teaching physics in preparation for PISA / N.A. Antonova // Physics at school. 2022. No. 7. pp. 19–27.
4. Demidova M.Y. Perspective model of KIM OGE in physics / M.Y. Demidova, E.E. Kamzееva // Pedagogical measurements. 2019. No. 1. pp. 28–36.
5. Lebedeva T.N. A set of diagnostic tools for assessing the level of competence formation of bachelors of pedagogical education / T.N. Lebedeva, O.R. Shefer // Innovations in education. 2017. No. 1. pp. 30–46.
6. Approximate basic educational program of an educational institution. Basic school / [comp. E.S. Savinov]. M.: Enlightenment, 2011. 342 p. (Standards of the second generation).
7. Schaefer O.R. Features of working with various types of texts of physical content / O.R. Schaefer, V.V. Shakhmatova, E.P. Vikhareva. // Physics at school. – 2012. No. 2. pp. 9–16.
8. Shefer O.R. Approaches to the psychological study of the formation of educational and professional motivation of higher education / O.R. Shefer, S.V. Kraineva // Psychology of learning. 2017. No. 12. pp. 82–94.

9. Shefer O.R. Texts of physical content as a means of forming students' ability to work with popular science information / O.R. Shefer, E.P. Vikhareva: monograph. Chelyabinsk: Kraj Ra, 2015. 148 p.

Информация об авторах

Н.А. Антонова – преподаватель кафедры ФиМОФ.

Information about the authors

N.A. Antonova – teacher of the Department of FiMOF.

Галина Михайловна Кулаева¹, Мария Игоревна Жулева²

^{1,2} *Оренбургский государственный педагогический университет, Оренбург, Россия*

¹ *galina-kulaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2371-8579>*

² *zhuleva.mariya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2203-2559>*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОПРОСУ ПОПУЛЯРИЗАЦИИ ФИЛОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ В ПЕДАГОГИЧЕСКОМ ВУЗЕ

Аннотация. Статья посвящена одному из актуальных направлений работы современного вуза популяризации научного знания в университете. Авторы обращаются к требованиям, предъявляемым к популяризатору и особенностям преподнесения научного знания в широкой аудитории. На основе исследования, проведенного со студентами филологического факультета, предлагаются пути совершенствования подходов к популяризации филологической науки в университете с применением возможностей педагогического технопарка.

Ключевые слова: популяризация, наука, научное знание, исследовательская деятельность, филологическое знание, лекторий

Благодарности: статья выполнена в рамках научного исследования по проекту «Педагогическое сопровождение учителя будущего в сфере популяризации науки» в соответствии с Соглашением о предоставлении субсидии из федерального бюджета на финансовое обеспечение выполнения государственного задания (2023 г.).

Kulaeva Galina Mikhailovna¹, Zhuleva Maria Igorevna²

^{1,2} *Orenburg State Pedagogical University, Orenburg, Russia*

¹ *galina-kulaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2371-8579>*

² *zhuleva.mariya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2203-2559>*

MODERN APPROACHES TO THE ISSUE OF POPULARIZATION OF PHILOLOGICAL SCIENCE IN A PEDAGOGICAL UNIVERSITY

Abstract. The article is devoted to one of the current areas of work of a modern university the popularization of scientific knowledge at the university. The authors address the requirements for a popularizer and the peculiarities of presenting scientific knowledge to a wide audience. Based on observations and research conducted with students of the Faculty of Philology, ways to improve approaches to the popularization of philological science at a pedagogical university using the capabilities of a pedagogical technology park are proposed.

Keywords: popularization, popular science, scientific knowledge, research activity, philological knowledge, lecture hall

Acknowledgments: the article was written as part of a scientific research project on "Pedagogical Support for the Teacher of the Future in the Field of Popularization of Science" in accordance with the Agreement on the Provision of Subsidies from the Federal Budget for Financial Support of the Implementation of the State Assignment (2023).

В современных условиях перед российскими вузами стоит множество различных задач, одна из которых популяризация научного знания в среде обучающихся, которую принято рассматривать в качестве просветительской деятельности. В октябре 2023 года по инициативе Министерства науки и высшего образования РФ в рамках исполнения поручения Президента РФ В.В. Путина, стартовал проект «Популяризация науки и технологий»,

который получил одобрение и широкую поддержку со стороны органов исполнительной власти, научных, общественных объединений и многих других организаций [4]. В качестве основных целей проекта заявлены: обеспечение открытости, доступности науки для общества, формирование у молодежи интереса к наукам, вовлечение талантливой молодежи в исследовательскую деятельность, а также информирование общественности о государственных инициативах в сфере науки и технологий.

По мысли Т.Ю. Васильевой, задача популяризации заключается в демонстрации широкой публике назначения науки, осознанию ее роли в общественной жизни, и, как следствие, изменению мышления общественных масс [1, с. 458]. Отметим, что федеральный проект стремится доступным языком популяризировать достижения отечественной науки, сообщить о прогрессивных исследованиях, проводимых российскими учеными.

Рассматривая проблему популяризации науки в целом, Е. С. Поданева выделяет два типа популяризаторов [6, с. 55]. Во-первых, это журналисты, которые испытывают интерес к науке и самостоятельно обращаются к исследованиям. Во-вторых, ученые, занимающиеся научной деятельностью, которые стремятся доступным языком рассказать о собственных достижениях и открытиях не только подготовленным слушателям, но и тем, кто далек от науки. Существуют такие инструменты передачи научной информации, как СМИ, научно-популярные лекции, научно-популярная литература, интернет [7, с. 18]. При этом с распространением и повсеместным использованием информационных технологий, внедрением их практически во все сферы общества, стало возможным совмещение первых трех инструментов в четвертом. Так, в интернете мы можем найти новостные заметки, интернет-журналы и иные материалы, относящиеся к какой-либо области науки, прослушать и просмотреть в удобное время лекции ведущих исследователей, ознакомиться с научно-популярной литературой. Все это позволяет говорить о том, что интернет раскрыл глубочайшие возможности для популяризации научного знания в широких массах, независимо от места проживания, уровня образования и других показателей заинтересованных лиц тех, кто обращается к познавательной информации, и, в свою очередь, становится адресатом, слушателем.

В то же время нужно отметить, что интернет не смог вытеснить и полностью заменить собой очные формы взаимодействия по-прежнему активно проводятся научно-популярные лекции, как для отдельных групп, так и для всех желающих. Как показывают наблюдения, в российских вузах распространение получил опыт популяризации различных наук посредством организации выступлений преподавателей местных университетов. Например, Оренбургский педагогический университет на протяжении нескольких лет (с 2017 года) реализует просветительский проект лекторий «Просвещение», который со временем получил статус межвузовского, т.е. в его работе принимают участие лекторы не только из одного вуза, но и из других образовательных организаций Оренбурга.

В русле решения указанной задачи, обеспечения продуктивной работы лектория, достаточно серьезной, значимой проблемой для лекторов-популяризаторов становится поиск эффективных путей формирования, развития познавательного интереса у студентов к науке. Для этого популяризатору (преподавателю, ученому, исследователю) недостаточно выступать в качестве транслятора информации, необходимо еще и оказывать влияние на формирование у аудитории (слушателей), научного мировоззрения, становления собственного взгляда на рассматриваемую проблему, который будет складываться, в том числе на основе доводов и доказательств, приводимых лектором во время выступления.

Обращаясь к вопросу популяризации научного знания, нужно остановиться на особенности его преподнесения в широкой аудитории. Высокие требования предъявляются как к популяризатору, который должен владеть ораторским мастерством, ярко и образно изъясняться живым языком, так и к знанию, которое может быть представлено по-разному, в зависимости от особенностей аудитории. Чтобы знание стало доступным и интересным неподготовленному слушателю, популяризатору приходится не брать во внимание, даже

опускать многие детали, зато становится важным умение выделять главное, умение подбирать яркие и понятные для понимания аудитории примеры [1, с. 459].

В то же время важно учитывать проблемы, возникающие в процессе популяризации научных знаний, которые упомянуты Н. В. Сухенко [7, с. 20]. Значимые научные мероприятия, как правило, проводятся в столичном регионе или городах-миллионниках, остальные, менее крупные, остаются в стороне. Еще одним препятствием для популяризатора является наличие у аудитории ошибочных убеждений, порожденных на основе научных мифов. Ярким примером влияния массовой культуры на общественное сознание может выступать распространение литературы о тайне имени, когда на основе всего лишь одного показателя, личного имени человека, дается полная характеристика и описание носителя имени, предсказывается его жизненный путь. Все эти заблуждения возникают по причине того, что в далеком прошлом считалось, что личное имя способно оказывать влияние на судьбу носителя, но на сегодняшний день подобные утверждения следует рассматривать как глубокое заблуждение [3, с. 11].

Известный исследователь Я. И. Перельман указывает на тот факт, что очень нелегко вызвать интерес адресата к явлениям, которые принято считать хорошо известными, поэтому популяризатор вынужден применять приемы, которые не свойственны деловому изложению, а скорее близки к области искусства [5, с. 123]. Важно подчеркнуть, что в условиях постиндустриального общества это замечание не утратило актуальности: по-прежнему крайне востребованы нестандартные приемы популяризации науки, которые позволят привлечь внимание аудитории к более чем достаточно изученным предметам и явлениям, и с легкой руки популяризатора взглянуть на них по-новому, с другого ракурса.

Значимым событием для Оренбургского педуниверситета стало учреждение и открытие педагогического технопарка и кванториума [8]. На наш взгляд, потенциал технопарка может быть раскрыт на лектории «Просвещение»: наличие высококлассного современного оборудования, возможность разнообразных способов организации рабочего пространства все это позволяет вывести лекторий на новый, более высокий уровень. Учитывая современную тенденцию рассматривать научно-популярную информацию как инструмент развлечения, где для облегчения понимания популяризируемым идеям придается увлекательный и занимательный характер, осознается необходимость проведения мероприятий именно на базе технопарка [2, с. 95].

Ознакомившись с пожеланиями и рекомендациями по развитию и совершенствованию работы лектория, полученными от студентов филологического факультета участников научно-популярных лекций, нами вносятся следующие предложения:

1. Выбор площадки для проведения мероприятия. Педагогический технопарк существенно расширяет возможности включения студентов в деятельность, позволяет организовать работу в различных современных формах популяризации (кружки и клубы, научное кафе и др.) [2, с. 95]. Применение мультимедийных технологий на мероприятии будет способствовать разнообразию форм работы с аудиторией, позволит поддерживать внимание слушателей, позволит избежать монотонного чтения лекции, к которой, как показывает опыт, быстро теряется интерес.

2. Тема выступления. Выбор темы должен быть обусловлен, в первую очередь, ее актуальностью, востребованностью для слушателей. Возможно, для привлечения внимания к мероприятию могут быть сформулированы темы в виде вопроса или дилеммы. Мы полагаем, что в названии темы не должно быть утверждения, а необходима лишь постановка вопроса, обозначение некой проблемы, поиск решения которой будет осуществляться вместе с аудиторией. Так, формулировки мероприятия, на котором будет обращение к разным аспектам филологической науки, можно назвать «Языкознание увлекательная наука», «Заемствованные слова в современном употреблении: за и против», «Культура речевого общения в социальных сетях».

3. Уровень знаний, компетентность приглашенной аудитории. Мы считаем, что

необходимо ввести практику, когда вместо традиционных лекционных или практических занятий, проводится тематическое мероприятие на базе технопарка. Например, при освоении дисциплины по выбору «Ономастика», изучаемой студентами, обучающимися по профилю Педагогическое образование (с двумя профилями подготовки) Русский язык и Литература в 7 семестре, может быть проведено мероприятие, на котором будут развеяны мифы о сакральном значении имени, проведено знакомство с антропонимиконами, и проведен обзор научной литературы, посвященной ономастическим исследованиям.

Следует отметить, что в студенческой среде филологического факультета наблюдается заинтересованность в регионально ориентированном материале: студенты проявляют живой интерес к урбанонимам (наименованиям улиц), и в рамках учебной практики выполняют топонимические исследования, поэтому темы, связанные с городскими наименованиями (урбанонимами, эргонимами и др.) найдут отклик в студенческой аудитории. Перспективной идеей представляется проведение не лекции в традиционном понимании, а тематического междисциплинарного квеста «История Оренбурга в названиях улиц», находящегося на пересечении двух наук истории и филологии, стать участниками которого смогут еще и студенты исторического факультета.

4. Использование современных технологий на научно-популярном мероприятии. Постепенно популяризаторы должны осваивать оборудование педагогического технопарка и разрабатывать увлекательные материалы для слушателей, которые можно будет продемонстрировать на занятии.

Подводя итог, отметим, что популяризация научного знания провозглашается государством в качестве одной из важных задач для достижения технологического суверенитета нашей страны, поэтому российскими университетами ведется поиск эффективных путей взаимодействия с молодежью, привлечения их в сферу фундаментальных и прикладных исследований. Несмотря на то, что информационные технологии играют значимую роль в жизни современного человека, для популяризации нередко применяются очные формы работы с аудиторией, которые в связи с общественным развитием, должны постоянно совершенствоваться.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Васильева, Т.Ю. Задачи популяризации науки, инновационного и технологического развития, программы продвижения экспертных знаний в средства массовой информации / Т.Ю. Васильева // Россия: тенденции и перспективы развития. – 2015. № 10–2. С. 458–461.
2. Дивеева, Н.В. Рекреативная функция популяризации науки и формы её реализации / Н.В. Дивеева // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Общественные науки. Ростов-на-Дону, 2014. № 2. С. 95–101.
3. Матвеев, А.К. Апология имени / А.К. Матвеев // Вопросы ономастики (Екатеринбург). 2004. № 1. С. 7–13.
4. Новый федеральный проект по популяризации науки и технологий поддержало экспертное сообщество [Электронный ресурс] // Министерство науки и высшего образования Российской Федерации. URL: <https://www.minobrnauki.gov.ru/press-center/news/novosti-ministerstva/59406/> (дата обращения: 08.10.2023).
5. Перельман, Я.И. К методике научной популяризации / Я.И. Перельман; подгот. В.М. Бусев // Вестник Московского университета. Сер. 20. Педагогическое образование. 2008. № 3. С. 122–126. (Слово мэтра).
6. Поданева, Е.С. Научная популяризация в интернете: эксперименты с новыми форматами (опыт создания видеопроектов о науке) / Е.С. Поданева // Журналистский ежегодник. 2017. № 6. С. 54–58.
7. Сухенко, Н.В. Специфика популяризации науки в России / Н.В. Сухенко // Вестник НГТУ им. Р.Е. Алексеева. Управление в социальных системах. Коммуникативные

технологии. 2016. № 4. С. 18–22.

8. Технопарк универсальных педагогических компетенций [Электронный ресурс] // Официальный сайт ФГБОУ ВО «ОГПУ». URL: <https://ospu.ru/technopark/> (дата обращения: 08.10.2023).

REFERENCES

1. Vasilyeva, T.Yu. Tasks of popularization of science, innovative and technological development, programs for promoting expert knowledge in the media / T. Yu. Vasilyeva // Russia: trends and development prospects. 2015. № 10–2. pp. 458–461.

2. Diveeva, N.V. Recreational function of science popularization and forms of its implementation / N.V. Diveeva // News of universities. North Caucasus region. Social Sciences. Rostov-on-Don, 2014. № 2. pp. 95–101.

3. Matveev, A.K. Apology of the name / A. K. Matveev // Questions of onomastics (Ekaterinburg). 2004. № 1. pp. 7–13.

4. A new federal project to popularize science and technology was supported by the expert community [Electronic resource] // Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. URL: <https://www.minobrnauki.gov.ru/press-center/news/novosti-ministerstva/59406/> (access date: 10/08/2023).

5. Perelman, Ya.I. Towards the methodology of scientific popularization / Ya. I. Perelman; prepared V.M. Busev // Bulletin of Moscow University. Ser. 20. Pedagogical education. 2008. № 3. pp. 122–126. (Master's word).

6. Podaneva, E.S. Scientific popularization on the Internet: experiments with new formats (experience of creating video projects about science) / E.S. Podaneva // Journalist Yearbook. 2017. № 6. pp. 54–58.

7. Sukhenko, N.V. Specifics of popularization of science in Russia / N. V. Sukhenko // Bulletin of NSTU im. R.E. Alekseeva. Management in social systems. Communication technologies. 2016. № 4. pp. 18–22.

8. Technopark of universal pedagogical competencies [Electronic resource] // Official website of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "OSPU". URL: <https://ospu.ru/technopark/> (access date: 10/08/2023).

Информация об авторах

Г.М. Кулаева – доктор педагогических наук, доцент, заведующий кафедрой русского языка и методики преподавания русского языка Оренбургского государственного педагогического университета.

М.И. Жулева – студентка Оренбургского государственного педагогического университета.

Information about the authors

G.M. Kulaeva – Doctor of Pedagogical Sciences, Head of the Department of Russian Language and Russian Language Teaching Methods of Orenburg State Pedagogical University.

M.I. Zhuleva – student of Orenburg State Pedagogical University.

Ирма Рашитовна Тагариева¹, Дина Раульевна Фатхулова², Фанис Фуатович Худайдатов³

^{1,2}*Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы, Уфа, Россия*

³*МОБУ гимназия с. Кармаскалы Республики Башкортостан*

¹*irma_levina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1648720X>*

²*dina_fdr@mail.ru, <https://0000-0002-5566-1864>*

³*school-3-kar@mail.ru*

ИЗ ОПЫТА ПОДГОТОВКИ И СОПРОВОЖДЕНИЯ РАБОТЫ С НАСТАВНИКАМИ В ЦИФРОВОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ СЕЛЬСКОЙ ШКОЛЫ

Аннотация. В статье описывается опыт Научно-исследовательского института стратегии развития образования Башкирского государственного педагогического университета им.М. Акмуллы в области подготовки и работы с наставниками в цифровой образовательной среде для учителей сельских и малокомплектных школ. Работа проводилась в рамках государственного задания Министерства Просвещения в области цифровизации.

Ключевые слова: Цифровая образовательная среда, цифровой наставник, учителя сельских и малокомплектных школ

Irma Rashitovna Tagarievna¹, Fatkhulova Dina Raulievna², Fanis Fuatovich Khudaidatov³

^{1,2}*Bashkir State Pedagogical University n.a. M. Akmulla, Ufa, Russia*

³*gymnasium of Karmaskaly village of the Republic of Bashkortostan*

¹*irma_levina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1648720X>*

²*dina_fdr@mail.ru, <https://0000-0002-5566-1864>*

³*school-3-kar@mail.ru*

FROM THE EXPERIENCE OF PREPARING AND SUPPORTING WORK WITH MENTORS IN THE DIGITAL EDUCATIONAL ENVIRONMENT OF A RURAL SCHOOL

Abstract. The article describes the experience of the Research Institute of Education Development Strategy of the Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla in the field of training and working with mentors in a digital educational environment for teachers of rural and small-scale schools. The work was carried out as part of the state task of the Ministry of Education in the field of digitalization.

Keywords: digital educational environment, digital mentor, teachers of rural and small-scale schools

Проблема подготовки и сопровождения деятельности наставников на сегодняшний день не только не имеет готового решения, но даже не достигла уровня согласованного отношения к ней в коллегиальном поле представителей профессионально педагогического сообщества. С одной стороны, в той части, которая составляет анализ и описание наставничества как явления в социально-педагогическом и научно-педагогическом его понимании, она представляется нам относительно знакомой, имеющей историю собственного развития, вполне поддающейся инновационному преобразованию. С другой

стороны, речь идет о цифровом наставничестве важной инновационной составляющей работы всех школ сегодня.

В настоящее время система образования претерпевает большие изменения. Меняется классическая методологическая база преподавания, что ведет к появлению новых форм и технологий обучения, и обусловлено активным применением цифровых и интернет технологий в школе. Сельская школа в условиях модернизации образовательной сферы столкнулась с целым комплексом трудноразрешимых проблем, обусловленных спецификой сельского социума, социально-экономическим укладом жизни села, изменением ценностных ориентиров, приоритетов и недостаточностью современных образовательных ресурсов. Изменения коснулись и области цифровой образовательной среды школы. Многие исследователи отмечают, что «прослеживается прямая зависимости цифровой компетентности учителя и многих аспектов образовательного процесса- мотивации учения, современности и научности содержания преподавания, эффективности коммуникации и др» [1, с. 24].

В связи с этим появились и проблемы освоения цифровых и интернет технологий учителями, поэтому и сегодня появляется потребность в цифровом наставнике, который бы постоянно присутствовал рядом или онлайн и оказывал консультативную помощь по любому вопросу цифровой образовательной среды, особенно в сельской школе.

«В целом образовательная система страны пока не обладает большим опытом исследования наставничества среди сельских учителей в области цифровой образовательной среды» [2, с.460].

В ходе реализации проекта по выполнения Государственного задания Министерства Просвещения была собрана информация и проведен опрос учителей сельских и малокомплектных школ в рамках тематики проекта. Результаты опроса отражены в итоговых отчетах наставников, содержащих сведения о педагоге-наставнике и сведения об учителях школ Республики Башкортостан (фамилия, имя, отчество; уровень образования с указанием учебного заведения, годом окончания и специальностью; место работы, должность, квалификационная категория; учебная нагрузка с указание классов, в которых работает учитель).

Целью работы с наставниками было создание организационно-методических условий для успешного освоения современных цифровых и интернет технологий учителями сельских и малокомплектных школ Республики Башкортостан в условиях современной школы и организация помощи в профессиональной деятельности в условиях цифровой образовательной среды. Среди приоритетных задач проекта можно выделить следующие:

- 1) оказание методической помощи учителю в области цифровых и интернет технологий;
- 2) определение уровня профессиональной готовности сельского учителя к работе в цифровой образовательной среде;
- 3) выявление затруднений в педагогической практике и оказание методической помощи;
- 4) создание условий для развития профессиональных навыков в области цифровых и интернет технологий, в том числе навыков применения различных средств, форм обучения и воспитания в области IT технологий;
- 5) развитие потребности у учителя сельской школы к самообразованию и профессиональному самосовершенствованию.

В работу наставников проекта входили нижеперечисленные виды работ:

- изучение нормативно-правовой документации в области цифровых и интернет технологий;
- диагностика затруднений и выбор форм оказания помощи на основе анализа его потребностей;
- планирование работы и анализ прохождения курсов сельскими учителями;

- проведение организационного и итогового вебинаров с закрепленной группой сельских учителей;
- методическая помощь учителям в повышении эффективности прохождения курсов повышения квалификации;
- проведение онлайн консультаций с сельскими учителями (по запросу);
- предоставление результатов анкетирования с закрепленной группой сельских учителей (таблица прохождения модулей КПК выполнение итогового задания);
- создание группы в WhatsApp для координации работы с сельскими учителями и методического сопровождения КПК;
- сопровождение обучения сельских учителей в Телеграмм канале, содержащем методические рекомендации по всем разделам курса для взаимодействия членов ВТК проекта с наставниками и сельскими учителями;
- формулировка результатов о проделанной работе в виде письменного отчета с предоставлением скриншотов и таблиц.

То есть, в работу каждого наставника входило: сопровождение и мониторинг закрепленной за ним группы сельских учителей для координации прохождения курса повышения квалификации; проведение организационного и итогового вебинаров; индивидуальное консультирование сельских учителей по вопросам цифровых ресурсов в созданной наставником группе WhatsApp.

По результатам анализа итоговых отчетов наставников были выявлены проблемы и трудности, с которыми сталкивались сельские учителя при прохождении курса, а именно:

- в закрепленной за наставником группе из 40 учителей разный уровень подготовки в области цифровых технологий;
- в группе имеются слушатели с плохой работой сети Интернет в месте проживания и работы;
- практически у каждого слушателя имеется два номера телефона, что затрудняет координацию с наставником;
- практически все слушатели отметили, что не видят необходимости использовать Телеграмм-канал.

В качестве ожидаемых результатов по проекту с участием наставников были определены такие как усиление уверенности педагогов в собственных силах и развитие личного, творческого и педагогического потенциала;- повышение уровня образовательной подготовки и комфортности психологического климата в школе; создание благоприятной психолого-педагогической атмосферы для разрешения ситуаций профессионального роста; получение учителями- наставниками необходимых компетенций для профессиональной реализации, а также стимула и ресурсов для комфортного становления и последующего развития в своей образовательной организации.

В целом, по итогам работы наставников можно отметить высокую заинтересованность сельских учителей в повышении квалификации, сопровождаемом наставником, консультирующем учителей по всем техническим и методическим вопросам, удобство общения и оперативность решения затруднений учителей в ходе прохождения обучения. Также работа наставников выявила следующие преимуществ и возможности и прохождении курсов повышения квалификации учителями сельских и малокомплектных школ, которые имеют существенные отличия в силу удаленности и ряда особенностей в техническом оснащении школ и качества доступа к сети Интернет среди которых:

- преобразование педагогической деятельности (пересмотр традиционных установок обучения, поиск и выбор педагогических технологий, адекватных ИКТ, переход к личностно-ориентированному обучению, культивирование педагогической рефлексии);
- обеспечение непрерывности процесса повышения квалификации преподавателей в области ИКТ (обучение в индивидуальном режиме);
- формирование нового типа мышления (самоорганизующий, общественный,

экологичный);

- сетевое взаимодействие на основе обмена знаниями;
- непрерывное консультирование методическое сопровождение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Амирова Л.А., Левина И.Р., Фатхулова Д.Р. Цифровая компетентность сельского учителя как фактор качества образования / Л. А. Амирова, И. Р. Левина, Д. Р. Фатхулова // Современное педагогическое образование. 2021. №12. С. 24–28.
2. Тагариева И.Р., Шакурова Ш.Р. Реализация программы наставничества для учителей сельских и малокомплектных школ республики башкортостан в целях формирования профессиональных компетенций в области IT// Бизнес. Образование. Право. 2022. №4 (61). С. 458–463.

REFERENCES

1. Amirova L.A., Levina I.R., Fatxulova D.R. Cifrovaya kompetentnost` sel`skogo uchitelya kak faktor kachestva obrazovaniya / L.A. Amirova, I.R. Levina, D. R. Fatxulova // Sovremennoe pedagogicheskoe obrazovanie. 2021. № 12. S. 24–28.
2. Tagarieva I.R., Shakurova Sh.R. Realizaciya programmy` nastavnichestva dlya uchitelej sel`skix i malokomplektny`x shkol respubliki bashkortostan v celyax formirovaniya professional`ny`x kompetencij v oblasti IT// Biznes. Obrazovanie. Pravo. 2022. № 4 (61). S. 458–463.

Информация об авторах

И.Р. Тагариева – доктор педагогических наук, доцент;
Д.Р. Фатхулова – кандидат филологических наук, доцент.

Information about the authors

I.R. Tagarieva – Doctor of Pedagogical Sciences, Associate Professor;
D.R. Fathulova – Candidate of Philological Sciences, associate Professor.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

Алия Хамитьяновна Хазгалиева¹, Гульнара Мавлитовна Гафарова², Ильмира Равильевна Грищенко³

¹*Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы, Уфа, Россия*

²*Средняя общеобразовательная школа № 2, Иглино, Россия*

³*Средняя общеобразовательная школа № 3, Иглино, Россия*

¹*enigma999@list.ru*

²*granatca@mail.ru*

³*ilmira-pochta@mail.ru*

СПЕЦИФИКА ОРГАНИЗАЦИИ ПРОЕКТНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДЕТЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ

Аннотация. В представленной статье, авторами рассматривается проблема организации проектной деятельности детей с ограниченными возможностями здоровья. Авторы сосредоточились на изучении различных моделей, средств, инструментов и эффективности проектной деятельности. В статье анализируются различные модели организации проектной деятельности, такие как совместные и инклюзивные. В том числе исследуются материалы и инструменты, используемые в проектных занятиях, и оценивается, насколько они подходят и работают для удовлетворения особых потребностей детей с ограниченными возможностями здоровья.

Ключевые слова: проектная деятельность, модель, инструменты, средства, эффективность

Aliya H. Khazgalieva¹, Gulnara M. Gafarova², Ilmira R. Grishenko³

¹*Bashkir State Pedagogical University named after M.Akmulla, Ufa, Russia*

²*General secondary school № 2, Iglino, Russia*

³*General secondary school № 3, Iglino, Russia*

¹*enigma999@list.ru*

²*granatca@mail.ru*

³*ilmira-pochta@mail.ru*

SPECIFICS OF THE ORGANIZATION PROJECT ACTIVITIES FOR CHILDREN WITH DISABILITIES

Abstract. In the presented article, the authors consider the problem of organizing project activities for children with disabilities. The authors focused on studying various models, tools, instruments and the effectiveness of project activities. The article analyzes various models of organizing project activities, such as joint and inclusive. This includes examining the materials and tools used in project-based activities and assessing how appropriate and effective they are to meet the special needs of children with disabilities.

Keywords: project activities, model, tools, means, efficiency

В настоящее время все больше внимания уделяется обучению и развитию детей с ограниченными возможностями здоровья. Проектная деятельность является одним из наиболее эффективных методов работы с такими детьми. Он развивает их творческие и познавательные способности, а также способствует социальной адаптации. Тем не менее, организация проектной деятельности для детей с ОВЗ требует особого подхода и учета различных психофизиологических и возрастных особенностей.

Дети с ограниченными возможностями здоровья нуждаются в особом внимании и поддержке во всех аспектах своей жизни, включая обучение и развитие. Специально разработанная и организованная для них эффективная проектная деятельность имеет решающее значение для удовлетворения их особых потребностей и расширения их возможностей. Целью этой статьи является изучение модели, характеристик, методов и средств организации проектной деятельности для детей с ограниченными возможностями здоровья. Кроме того, раскрытие вышеупомянутых составляющих подчеркнет важность данного исследования в создании инклюзивной среды.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых также подтверждают значимость изучения этой проблематики. Например, Г. С. Кожухарь в своих исследованиях подчеркивает важность создания благоприятного окружения, адаптации учебной деятельности к потребностям каждого ребенка и стимулирования социального взаимодействия, помощи детям с инвалидностью и без нее [5]. Ш. Хэнли-Максвелл работала в этом же направлении. Она изучала специальные методы занятий спортом и отдыха для детей с ограниченными возможностями здоровья. Также, по ее мнению, проектная деятельность должна быть адаптирована, чтобы дети с ограниченными возможностями здоровья могли участвовать в ней [2].

В работах Е.Р. Ярской-Смирновой, известной российской исследовательницы, изучающей проектное обучение в области инклюзивного образования, утверждается, что интеграция детей с ОВЗ в основные проектные задачи требует индивидуального подхода, сотрудничества педагогов и специалистов [8]. Профессор Канзасского университета М. Вехмайер провел обширные исследования в области самоопределения и инклюзивной практики для людей с ограниченными возможностями, включая детей, продолжая расширять исследования в области применения индивидуального подхода. Он сосредоточен на том, чтобы помочь людям с ограниченными возможностями участвовать в проектной деятельности [4].

Американские ученые Э. Картер и Э. Тернбулл отмечают, что детям с ограниченными возможностями здоровья необходимо участие в общественной жизни класса и поддержка со стороны сверстников и взрослых. Э. Картер изучал методы и разнообразные способы, участия детей с ограниченными возможностями здоровья в проектной деятельности, подчеркивая важность сотрудничества и поддержки со стороны сверстников и взрослых. В своих работах Э. Тернбулл отмечает, что семьи должны участвовать в проектной деятельности, поскольку они выступают в качестве защитников и партнеров, помогающих своим детям в обучении [1, 3].

Некоторыми исследователями указывается на использование ассистивных технологий и специальных инклюзивных методик в проектной деятельности для детей с ограниченными возможностями здоровья. Роль новых цифровых и информационных технологий в повышении доступности проектной деятельности и расширении участия в ней. Также специальная подготовка учителей, сотрудничество с родителями и специалистами являются важными факторами успешности обучения детей с ограниченными возможностями здоровья [7].

Основываясь на фундаментальных исследованиях ученых в области обучения детей с ОВЗ, можно описать модель организации проектной деятельности, которая по большому счету сводится к двум основным подходам: индивидуальному и ориентированному на инклюзивность (см. рис. 1).

Согласно индивидуальному подходу, прежде всего, занятия тщательно разрабатываются с учетом специфических потребностей и возможностей каждого ребенка. Разработка может включать в себя модификацию заданий, предоставление дополнительной поддержки или ресурсов, а также создание альтернативных способов вовлечения ребенка в проектную деятельность. Учитывая способности, ограничения и предпочтения ребенка, учитель может создать такие условия, что проектная деятельность будет инклюзивной и

значимой для каждого ребенка [6].



Рис. 1. Модель организации проектной деятельности детей с ОВЗ

Помимо этого, эти проектная деятельность не ограничиваются только участием. Она направлена на содействие личностному росту и развитию каждого ребенка. Это означает, что данный процесс строится таким образом, чтобы стимулировать ребенка к освоению новых навыков, укреплению уверенности и развитию самостоятельности. Ставя перед ребенком достижимые цели и соответствующие задачи, учитель помогает ему развить свои сильные стороны и преодолеть все препятствия, с которыми он может столкнуться [7].

Чтобы обеспечить всестороннюю поддержку, необходимо привлекать к процессу организации проектной деятельности родителей, учителей и воспитателей. Их вклад и сотрудничество неоценимы для понимания потребностей, предпочтений и прогресса ребенка. Совместная работа позволяет создать благоприятную, образовательную среду, максимально раскрывающую потенциал ребенка. Такой подход создает такие условия, что каждый ребенок получит необходимую поддержку и возможности для успешного развития и полного раскрытия своего потенциала.

Говоря об инклюзивном подходе к организации проектной деятельности для детей с ограниченными возможностями здоровья можно утверждать, что он направлен на создание образовательной среды, в которой все дети могут участвовать, взаимодействовать и сотрудничать независимо от их способностей. Данный подход включает в себя несколько ключевых элементов, обеспечивающих равные возможности для всех детей [7].

Во-первых, в рамках такого подхода поощряется участие детей с ОВЗ во всех видах деятельности, в том числе и проектной. Вместо того чтобы выделять их в отдельные группы или давать отдельные задания, организуются условия по включению их в ту же деятельность, что и у их сверстников без каких-либо ограничений. Это способствует развитию чувства сопричастности и социальной интеграции, позволяя детям с ограниченными возможностями здоровья развивать отношения и связи со сверстниками.

Во-вторых, в особое внимание уделяется развитию взаимодействия и сотрудничества между детьми с ОВЗ и их одноклассниками. Этого можно достичь с помощью различных методик, таких как групповые проекты, мероприятия по формированию команды или совместные задания. Поощряя общение, сопереживание и понимание, дети с ОВЗ могут активно взаимодействовать со своими сверстниками, что способствует развитию чувства единства и взаимной поддержки.

Наконец, инклюзивный подход обеспечивает необходимый процесс приспособления и

поддержку детей с ОВЗ. Это может включать в себя физическую адаптацию к образовательной среде, предоставление дополнительных специализированных устройств или технологий, а также выделение дополнительного персонала, если это необходимо. Целью таких мероприятий является устранение барьеров и создание инклюзивной образовательной среды, в которой все дети смогут полноценно участвовать и получать пользу от процесса обучения.

Реализуя этот подход, учителя, организующие проектную деятельность, могут создать инклюзивную образовательную среду, способствующую равным возможностям для детей с ОВЗ.

Говоря об эффективности проектной деятельности для детей с ОВЗ, следует выделить основные функции, которые обеспечивают данную эффективность [4]:

1. Доступность:

- Обеспечение доступности физической среды и материалов для всех детей;
- Использование вспомогательных технологий, когда это необходимо;
- Создание адаптивных методик обучения для детей с физическими ограничениями.

2. Мультисенсорное взаимодействие:

- Включение разнообразных сенсорных ощущений (визуальных, слуховых, тактильных);
- Использование инструментов и ресурсов, стимулирующих различные органы восприятия;
- Адаптация методики для привлечения детей с сенсорной чувствительностью.

Таким образом, функция доступности обеспечивает полноценное участие детей с ОВЗ в проектной деятельности. Устраняя физические, когнитивные или сенсорные барьеры, создается инклюзивная образовательная среда, в которой все дети могут участвовать и получать пользу от процесса обучения. Для этого могут быть предусмотрены применение цифровых и информационных технологий для тех, кто испытывает трудности в общении, адаптация материалов для удовлетворения различных сенсорных потребностей. Мультисенсорное взаимодействие играет важнейшую роль в вовлечении детей с ОВЗ и повышении эффективности их обучения. Многие дети с ОВЗ опираются на многочисленные органы чувств, чтобы обрабатывать информацию и взаимодействовать с окружающим миром. Включая в занятия различные сенсорные дополнения, такие как визуализацию, звук и анимацию, удовлетворяются их разнообразные потребности и предпочтения. Такой мультисенсорный подход не только делает занятия более увлекательными и приятными, но и способствует лучшему пониманию и запоминанию информации. Он позволяет детям исследовать и взаимодействовать с предметами и информацией, таким образом, который соответствует их особенностям здоровья.

Кроме того, мультисенсорное взаимодействие способствует развитию социального взаимодействия и коммуникации между детьми. Оно дает им возможность общаться со сверстниками, обмениваться опытом и совместно работать над проектами. Создавая насыщенную интерактивную образовательную среду, учителя способствуют социализации, работе в команде и развитию важных социальных навыков.

При организации проектной деятельности детей с ОВЗ, можно использовать несколько средств и инструментов для обеспечения успешного процесса обучения. В данный перечень входят [4]:

1. Адаптивное оборудование и вспомогательные технологии. Данные средства предназначены для оказания помощи детям с ОВЗ в участии в проектной деятельности. В качестве примера можно привести специализированные сиденья, коммуникационные устройства, сенсорные приборы и приспособления для передвижения. Предоставление необходимого оборудования, даёт детям возможность активно участвовать в различных видах проектной деятельности.

2. Визуальная поддержка. Визуальные средства поддержки, такие как визуальные

расписания, социальные истории и визуализированные подсказки, могут быть полезны для детей с ОВЗ. Эти средства предоставляют наглядные пособия, которые помогают детям понимать и выполнять инструкции, ориентироваться в распорядке дня и эффективно общаться.

3. Коммуникация и системы дополняющей и альтернативной коммуникации (ДАК). Для детей с трудностями в общении можно использовать системы ДАК для поддержки их экспрессивной и рецептивной коммуникации. Эти системы могут включать язык жестов, доски для общения с картинками, устройства, генерирующие речь, или приложения. Использование систем ДАК позволяет обеспечить эффективную коммуникацию в ходе проектной деятельности.

4. Техники сенсорной интеграции. Многие дети с ограниченными возможностями могут иметь проблемы с сенсорной обработкой. Применение методов сенсорной интеграции, таких как организация сенсорных пауз, использование успокаивающих стратегий или адаптация среды для снижения сенсорной перегрузки, может помочь создать более инклюзивную и комфортную обстановку для детей с сенсорной чувствительностью.

6. Сотрудничество со специалистами. При организации проектной деятельности детям с ОВЗ необходимо сотрудничать со специалистами, такими как дефектологи, логопеды и преподаватели специальных дисциплин. Их опыт и знания могут дать ценные советы и рекомендации по адаптации мероприятий, удовлетворению специфических потребностей и обеспечению общего успеха проекта [6].

В заключение следует отметить, что в рамках статьи рассмотрены эффективность, средства, инструменты и модель организации проектной деятельности для детей с ограниченными возможностями здоровья. В результате комплексного исследования и анализа было установлено, что реализация проектной деятельности может значительно улучшить общее развитие и освоение учебных предметов детей с ОВЗ. Использование соответствующих инструментов и ресурсов, учитывающих специфические потребности каждого ребенка, оказалось решающим в достижении положительных результатов. Кроме того, для успешной реализации проектной деятельности необходимо использовать хорошо структурированную и инклюзивную модель организации, предполагающую сотрудничество педагогов, дефектологов и родителей. Полученные результаты подчеркивают важность внедрения проектной деятельности в образовательные и терапевтические мероприятия для детей с ограниченными возможностями здоровья, что в конечном итоге способствует их общему развитию и интеграции в общество.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Carter, E.W. Effects of a Collaborative Planning and Consultation Framework to Increase Participation of Students with Severe Disabilities in General Education Classes / E.W. Carter, E.M. Kuntz // *Research and Practice for Persons with Severe Disabilities*. 2021, 46(1). pp. 35-52.

2. Hanley-Maxwell, C. “Spirituality? It’s the Core of my Leadership”: Empowering Leadership in an Inclusive Elementary School / C. Hanley-Maxwell, M.W. Keyes, C.A. Capper // *Educational Administration Quarterly*. 1999. 35(2). pp. 203-237.

3. Turnbull, A.P. Reconceptualizing Family-Professional Partnership for Inclusive Schools: A Call to Action / A.P. Turnbull; G.L. Francis, S.J. Haines, T.G. Mueller, C.Y. Chiu, M.M. Burke, K. Kyzar, K.G. Shepherd, N. Holdren, H.M. Aldersey // *Inclusion* 1 December 2017; 5 (4). pp. 234–247.

4. Интегрированное обучение детей с ограниченными возможностями в обществе здоровых детей / Ф.Л. Ратнер, А. Ю. Юсупов. Москва: ВЛАДОС, 2006. 175 с.

5. Кожухарь, Г.С. Проблема толерантности в межличностном общении [Текст] / Г.С. Кожухарь // *Вопросы психологии*. 2006. № 2. С. 3–12.

6. Лебедева, Ю.И. К вопросу о развитии проектной компетентности педагога инклюзивного образования // *Ученые записки Орловского государственного университета*.

Серия: Гуманитарные и социальные науки. Орел: Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева. 2019. №1. С. 283-285.

7. Яковлева, Н.Ф. Проектная деятельность в образовательном учреждении [Электронный ресурс] учеб. пособие. 2-е изд., стер. М.: ФЛИНТА, 2014. 144 с.

8. Ярская-Смирнова, Е.Р. Инклюзивное образование детей-инвалидов / Е. Р. Ярская-Смирнова, И. И. Лошакова // Социологические исследования. 2003. №5. С.100-106.

REFERENCES

1. Carter, E.W. Effects of a Collaborative Planning and Consultation Framework to Increase Participation of Students with Severe Disabilities in General Education Classes / E.W. Carter, E.M. Kuntz // Research and Practice for Persons with Severe Disabilities. 2021, 46(1). pp. 35-52.

2. Hanley-Maxwell, C. "Spirituality? It's the Core of my Leadership": Empowering Leadership in an Inclusive Elementary School / C. Hanley-Maxwell, M.W. Keyes, C.A. Capper // Educational Administration Quarterly. 1999. 35(2). pp. 203-237.

3. Turnbull, A.P. Reconceptualizing Family-Professional Partnership for Inclusive Schools: A Call to Action / A.P. Turnbull; G.L. Francis, S.J. Haines, T.G. Mueller, C.Y. Chiu, M.M. Burke, K. Kyzar, K.G. Shepherd, N. Holdren, H.M. Aldersey // Inclusion 1 December 2017; 5 (4). pp. 234-247.

4. Integrirovannoe obuchenie detej s ogranichenny`mi vozmozhnostyami v obshhestve zdorovy`x detej / F. L. Ratner, A. Yu. Yusupov. Moskva: VLADOS, 2006. 175 s.

5. Kozhuxar`, G.S. Problema tolerantnosti v mezhlchnostnom obshhenii [Tekst] / G.S. Kozhuxar` // Voprosy` psixologii. 2006. № 2. S. 3-12.

6. Lebedeva, Yu.I. K voprosu o razvitii proektnoj kompetentnosti pedagoga inklyuzivnogo obrazovaniya // Ucheny`e zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Gumanitarny`e i social`ny`e nauki. Орел: Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева. 2019. №1. С. 283-285.

7. Yakovleva, N.F. Proektnaya deyatel`nost` v obrazovatel`nom uchrezhdenii [E`lektronny`j resurs] учеб. пособие. 2-е изд., стер. М.: FLINTA, 2014. 144 с.

8. Yarskaya-Smirnova, E.R. Inklyuzivnoe obrazovanie detej-invalidov / E. R. Yarskaya-Smirnova, I. I. Loshakova // Sociologicheskie issledovaniya. 2003. №5. S.100-106.

Информация об авторах

А.Х. Хазгалиева – магистрант;

Г.М. Гафарова – учитель;

И.Р. Грищенко – учитель.

Information about the authors

A.H. Khazgalieva – master's student;

G.M. Gafarova – teacher;

I.R. Grishenko – teacher.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

При подготовке статей в журнал
просим руководствоваться следующими правилами

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Научный журнал «Вестник БГПУ им. М. Акмуллы» публикует статьи по следующим разделам:

- Достижения науки. Известные учёные. Хроника.
- Фундаментальные и прикладные исследования:
 - гуманитарные науки;
 - естественно-математические;
 - психолого-педагогические.
- Искусство и культура.
- Дискуссии и обсуждения.
- Книговедение.
- Из опыта работы экспериментальных площадок и лабораторий.
- Слово молодым исследователям.

Основным требованием к публикуемому материалу является соответствие его высоким научным критериям (актуальность, научная новизна и другое).

Авторский материал может быть представлен как:

- обзор (до 16 стр.);
- оригинальная статья (до 8 стр.);
- краткое сообщение (до 2 стр.).

Работы сопровождаются *аннотацией и ключевыми словами*. К статье молодых исследователей (студентов, магистрантов, аспирантов) следует приложить заключение научного руководителя о возможности опубликования её в открытой печати.

Все принятые к работе оригиналы проходят проверку с помощью программы «Антиплагиат».

Всем авторам необходимо предоставить в редакцию отдельным файлом:

а) персональные данные по предложенной форме:

Фамилия Имя Отчество	
Место учебы / работы	
Должность	
Учёная степень	
Почтовый адрес (домашний)	
Факультет, курс, специальность	
Тел.: рабочий / мобил., дом.	
E-mail	
Тема работы	
Рубрика для публикации	

б) согласие на обработку персональных данных по форме (<https://bspu.ru/unit/251/docs>);

в) оформленная строго по требованиям научная статья;

г) заключение научного руководителя (студентам и аспирантам).

Название файла и письма должны соответствовать фамилии автора/ авторов.

Материалы отправляются по электронному адресу: vestnik.bspu@yandex.ru

РЕКОМЕНДУЕМАЯ СТРУКТУРА ПУБЛИКАЦИЙ

В начале статьи в левом верхнем углу на отдельной строке ставится индекс УДК.

Далее на первой странице данные идут в следующей последовательности:

1. Фамилия и инициалы (полностью), наименование, адрес организации, где выполнена работа, электронный адрес
2. Полное название статьи (прописными буквами по центру)
3. Аннотация (содержит основные цели предмета исследования, главные результаты и выводы объемом не более 8 строк)
4. Ключевые слова (не более 10)
5. Текст публикации
6. Список источников (по центру), оформленная в соответствии с требованиями.

Далее пункты 1,2,3,4 дублируются на английском языке.

Список источников в конце статьи представляется в транслитерации.

Основные сведения об авторе содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- наименование организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.);
- адрес организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (город и страна);
- электронный адрес автора (e-mail);
- открытый идентификатор учёного (Open Researcher and Contributor ID – ORCID) (при наличии).

Адрес организации (учреждения), где работает или учится автор, может быть указан в полной форме.

Электронный адрес автора приводят без слова “e-mail”, после электронного адреса точку не ставят.

ORCID приводят в форме электронного адреса в сети «Интернет». В конце ORCID точку не ставят.

Наименование организации (учреждения), её адрес, электронный адрес и ORCID автора отделяют друг от друга запятыми.

Пример –

Сергей Юрьевич Глазьев

Финансовый университет, Москва, Россия, serg1784@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0003-4616-0758>

1. В случае, когда автор работает (учится) в нескольких организациях (учреждениях), сведения о каждом месте работы (учёбы), указывают после имени автора на разных строках и связывают с именем с помощью надстрочных цифровых обозначений.

Пример –

Арник Ашотовна Асратян^{1, 2}

¹*Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, zasratyan@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-1288-7561>*

²*Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

2. Если у статьи несколько авторов, то сведения о них приводят с учётом нижеследующих правил.

Имена авторов приводят в принятой ими последовательности.

Сведения о месте работы (учёбы), электронные адреса, ORCID авторов указывают после имён авторов на разных строках и связывают с именами с помощью надстрочных цифровых обозначений ¹⁾.

Пример –

Пётр Анатольевич Коротков¹, Алексей Борисович Трубянов², Екатерина Андреевна Загайнова³

¹*Поволжский государственный технологический университет, Йошкар-Ола, Россия, korotr@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0340-074X>*

²*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия, true47@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2342-9355>*

³*Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия, e.zagaynova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5432-7231>*

3. Если у авторов одно и то же место работы, учёбы, то эти сведения приводят один раз.

Пример –

Юлия Альбертовна Зубок¹, Владимир Ильич Чупров²

^{1, 2}*Институт социально-политических исследований, Федеральный научно-исследовательский социологический центр, Российская академия наук, Москва, Россия*

¹*uzubok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3108-261>*

²*chuprov443@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7881-9388>*

После сведений обо всех авторах на отдельной строке в начале статьи.

Пример –

Автор, ответственный за переписку: Иван Васильевич Перов, ivp@mail.ru

Corresponding author: Ivan V. Perov, ivp@mail.ru

4. Когда приводят электронный адрес только одного автора или данный автор указан отдельно как ответственный за переписку, электронные адреса других авторов приводят в дополнительных сведениях об авторах в конце статьи.

5. Сведения об авторе (авторах) повторяют на английском языке после заглавия статьи на английском языке. Имя и фамилию автора (авторов) приводят в транслитерированной форме на латинице полностью, отчество сокращают до одной буквы (в отдельных случаях, обусловленных особенностями транслитерации, до двух букв).

Пример –

Sergey Yu. Glaz'ev

Financial University, Moscow, Russia, serg1784@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0003-4616-0758>

6. Дополнительные сведения об авторе (авторах) могут содержать:
- полные имена, отчества и фамилии, электронные адреса и ORCID авторов, если они не указаны на первой полосе статьи (см. 4.9.2.2);
 - учёные звания;
 - учёные степени;
 - другие, кроме ORCID, международные идентификационные номера авторов.

Дополнительные сведения об авторе (авторах) приводят с предшествующими словами «Информация об авторе (авторах)» (“Information about the author (authors)”) и указывают в конце статьи после «Списка источников».

Пример –

Информация об авторах

***Ю.А. Zubok доктор социологических наук, профессор;
В.И. Чупров доктор социологических наук, профессор.***

Information about the authors

***Ju.A. Zubok Doctor of Science (Sociology), Professor;
V.I. Chuprov Doctor of Science (Sociology), Professor.***

Пример

Информация об авторе

С. Ю. Глазьев д-р экон. наук, проф., акад. Рос. акад. наук.

Information about the author

S. Yu. Glaz'ev Dr. Sci. (Econ.), Prof., Acad. of the Russ. Acad. of Sciences.

7. Аннотацию формируют по ГОСТ Р 7.0.99. Объем аннотации не превышает 250 слов. Перед аннотацией приводят слово «Аннотация» (“Abstract”).

Вместо аннотации может быть приведено резюме. Объем резюме обычно не превышает 250–300 слов.

8. Ключевые слова (словосочетания) должны соответствовать теме статьи и отражать её предметную, терминологическую область. Не используют обобщённые и многозначные слова, а также словосочетания, содержащие причастные обороты.

Количество ключевых слов (словосочетаний) не должно быть меньше 3 и больше 15 слов (словосочетаний). Их приводят, предваряя словами «Ключевые слова:» (“Keywords:”), и отделяют друг от друга запятыми. После ключевых слов точку не ставят.

Пример –

Книгоиздание России в 2019 г.

Галина Викторовна Перова¹, Константин Михайлович Сухоруков²

^{1, 2}Российская книжная палата, Москва, Россия

¹perova_g@tass.ru

²a-bibliograf@mail.ru

Аннотация. Авторы приводят основные статистические показатели отечественного книгоиздания за 2019 г., анализируя состояние выпуска печатных изданий и тенденции развития издательского дела в России.

Ключевые слова: издательское дело, статистика книгоиздания, Российская книжная

Publishing in Russia in 2019

Galina V. Perova¹, Konstantin M. Sukhorukov²

^{1, 2}Russian Book Chamber, Moscow, Russia

¹perova_g@tass.ru

²a-bibliograf@mail.ru

Abstract. *The authors provide the main statistics of the Russian book publishing in 2019, analyzing the output indicators of printed publications and trends in the publishing industry in Russia.*

Keywords: *publishing, publishing statistics, Russian Book Chamber, Russia.*

9. После ключевых слов приводят слова благодарности организациям (учреждениям), научным руководителям и другим лицам, оказавшим помощь в подготовке статьи, сведения о грантах, финансировании подготовки и публикации статьи, проектах, научно-исследовательских работах, в рамках или по результатам которых опубликована статья.

Эти сведения приводят с предшествующим словом «Благодарности:». На английском языке слова благодарности приводят после ключевых слов на английском языке с предшествующим словом “Acknowledgments:”.

Пример –

Благодарности: *работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 17-77-3019; авторы выражают благодарность Алексею Вадимовичу Зимину за предоставление данных о донной топографии в Белом море.*

Acknowledgments: *the work was supported by the Russian Science Foundation, Project № 17-77-300; the authors are grateful to Aleksey V. Zimin for providing the bottom topography data of the White Sea.*

10. Знак охраны авторского права приводят по ГОСТ Р 7.0.1 внизу первой полосы статьи с указанием фамилии и инициалов автора (-ов) или других правообладателей и года публикации статьи.

Знак охраны авторского права приводят внизу первой полосы статьи с указанием фамилий и инициалов авторов и года публикации статьи.

© Олесова Е.И., 2022

или

© Левитская Н.Г., Бойкова О.Ф., Киян Л.Н., 2022.

11. Перечень затекстовых библиографических ссылок помещают после основного текста статьи с предшествующими словами «СПИСОК ИСТОЧНИКОВ». Использование слов «Библиографический список», «Библиография» не рекомендуется.

12. В перечень затекстовых библиографических ссылок включают записи только на ресурсы, которые упомянуты или цитируются в основном тексте статьи.

Библиографическую запись для перечня затекстовых библиографических ссылок составляют по ГОСТ Р 7.0.5.

13. Отсылки на затекстовые библиографические ссылки оформляют по ГОСТ Р 7.0.5.

14. Библиографические записи в перечне затекстовых библиографических ссылок

нумеруют и располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи.

15. Дополнительно приводят перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице (“**REFERENCES**”) согласно выбранному стилю оформления перечня затекстовых библиографических ссылок, принятому в зарубежных изданиях: Harvard, Vancouver, Chicago, ACS (American Chemical Society), AMS (American Mathematical Society), APA (American Psychological Association) и др. (см. Приложение). Нумерация записей в дополнительном перечне затекстовых библиографических ссылок должна совпадать с нумерацией записей в основном перечне затекстовых библиографических ссылок.

16. Пристатейный библиографический список помещают после перечня затекстовых ссылок с предшествующими словами «Библиографический список».

17. В пристатейный библиографический список включают записи на ресурсы по теме статьи, на которые не даны ссылки, а также записи на произведения лиц, которым посвящена статья.

Библиографическую запись для пристатейного библиографического списка составляют по ГОСТ 7.80, ГОСТ Р 7.0.100.

18. Библиографические записи в пристатейном библиографическом списке нумеруют и располагают в алфавитном или хронологическом порядке.

19. Приложение (приложения) к статье публикуют с собственным заглавием. В заглавии или подзаголовочных данных приложения приводят сведения о том, что данная публикация является приложением к основной статье.

При наличии двух и более приложений их нумеруют.

20. В статье могут быть внутритекстовые, подстрочные и затекстовые примечания.

21. Внутритекстовые примечания помещают внутри основного текста статьи в круглых скобках.

22. Подстрочные примечания помещают внизу соответствующей страницы текста статьи.

22. Затекстовые примечания помещают после основного текста статьи перед «Списком источников» с предшествующим словом «Примечания».

23. Затекстовые и подстрочные примечания связывают с текстом, к которому они относятся, знаками выноски или отсылки.

24. Внутритекстовые и подстрочные примечания, содержащие библиографические ссылки, составляют по ГОСТ Р 7.0.5.

25. При публикации статьи, переведённой с языка народов Российской Федерации или иностранного языка, а также при перепечатке статьи из другого источника в подстрочном примечании на первой полосе статьи приводят библиографическую запись на оригинальную статью по ГОСТ 7.80, ГОСТ Р 7.0.100.

26. Сведения о вкладе каждого автора, если статья имеет несколько авторов, приводят в конце статьи после «Информации об авторах». Этим сведениям предшествуют слова «Вклад авторов:» (“Contribution of the authors:”). После фамилии и инициалов автора в краткой форме описывается его личный вклад в написание статьи (идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи, научное редактирование текста и т. д.).

Пример –

Вклад авторов:

Артемяева С. С. научное руководство; концепция исследования; развитие методологии; участие в разработке учебных программ и их реализации; написание исходного текста; итоговые выводы.

Митрохин В. В. участие в разработке учебных программ и их реализации; доработка текста; итоговые выводы.

Contribution of the authors:

Artemyeva S. S. scientific management; research concept; methodology development; participation in development of curricula and their implementation; writing the draft; final conclusions.

Mitrokhin V. V. participation in development of curricula and their implementation; follow-on revision of the text; final conclusions.

27. Сведения об отсутствии или наличии конфликта интересов и детализацию такого конфликта в случае его наличия приводят в конце статьи после «Информации об авторах». Если в статье приводят данные о вкладе каждого автора, то сведения об отсутствии или наличии конфликта интересов указывают после них.

Пример –

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

ТРЕБОВАНИЯ К ТЕКСТОВОЙ ЧАСТИ СТАТЬИ

Текст статьи предоставляется в редакцию в виде файла с названием, соответствующим фамилии первого автора статьи в формате.doc (текстовый редактор Microsoft Word 6.0 и выше), и должен отвечать нижеприведенным требованиям.

Компьютерную подготовку статей следует проводить посредством текстовых редакторов, использующих стандартный код ASCII (Multi-Edit, Norton-Edit, Lexicon), MS Word for Windows или (предпочтительно) любой из версий пакета TeX.

- Параметры страницы: формат А4; ориентация книжная; поля: верхнее 2 см, нижнее 2 см, левое 2 см, правое 2 см.

- Шрифт Times New Roman; размер шрифта 12 pt; межстрочный интервал 1; отступ (абзац) 1,25.

Следует различать дефис (-) и тире (–). Дефис не отделяется пробелами, а перед тире и после ставится пробел.

Перед знаком пунктуации пробел не ставится.

Кавычки типа « » используются в русском тексте, в иностранном “ ”.

Кавычки и скобки не отделяются пробелами от заключенных в них слов, например: (при 300 К).

Все сокращения должны быть расшифрованы.

Подписи к таблицам и схемам должны предшествовать последним. Подписи к рисункам располагаются под ними и должны содержать четкие пояснения, обозначения, номера кривых и диаграмм. На таблицы и рисунки должны быть ссылки в тексте, при этом не допускается дублирование информации таблиц, рисунков и схем в тексте. Рисунки и фотографии должны быть предельно четкими (по возможности цветными, но без потери смыслового наполнения при переводе их в черно-белый режим) и представлены в формате *.jpg, *.eps, *.tif, *.psd, *.psx. Желательно, чтобы рисунки и таблицы были как можно компактнее, но без потери качества. В таблице границы ячеек обозначаются только в «шапке». Каждому столбцу присваивается номер, который используется при переносе таблицы на следующую страницу. Перед началом следующей части в правом верхнем углу курсивом следует написать «Продолжение табл. ...» с указанием ее номера. Сложные схемы, рисунки, таблицы формулы желательно привести на отдельном листе. Не допускается создание макросов Microsoft Word для создания графиков и диаграмм.

Расстояние между строками формул должно быть не менее 1 см. Следует четко различать написание букв n , h и u ; g и q ; a и d ; U и V ; ξ и ζ ; v , ϑ и ν и т.д. Прописные и строчные буквы, различающиеся только своими размерами (C и c , K и k , S и s , O и o , Z и z и др.), подчеркиваются карандашом двумя чертами: прописные снизу, строчные сверху (\underline{P} , \overline{p} ; \underline{S} , \overline{s}). Латинские буквы подчеркиваются волнистой чертой снизу, греческие – красным цветом, полужирные символы – синим.

Индексы и показатели степени следует писать четко, ниже или выше строки, и отчеркивать дужкой (\frown для нижних индексов и \smile для верхних) карандашом. Цифра 0 (ноль), а также сокращения слов в индексах подчеркиваются прямой скобкой $_$.

Употребление в формулах специальных, в частности, готических и русских букв, а также символов (например, \mathcal{L} , \mathcal{P} , \mathcal{A} , \mathcal{D} , \mathcal{M} , \mathcal{G} , \mathcal{F} , \mathcal{Z} , \mathcal{P} , \mathcal{R} , ∇ , \oplus , \exists и др.) следует особо отмечать на полях рукописи.

Нумерация математических формул приводится справа от формулы курсивом в круглых скобках. Для удобства форматирования следует использовать таблицы из двух столбцов, но без границ. В левом столбце приводится формула, в правом номер формулы.

Ссылки на математические формулы приводятся в круглых скобках курсивом и сопровождаются определяющим словом. Например: ... согласно уравнению (2) ...

Транскрипцию фамилий и имен, встречающихся в ссылке, необходимо по возможности представлять на оригинальном языке (преднамеренно не русифицируя), либо приводить в скобках иноязычный вариант транскрипции фамилии.

Список источников литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.0.5 в порядке цитирования. Литературный источник в списке литературы указывается один раз (ему присваивается уникальный номер, который используется по всему тексту публикации).

ОБРАЗЦЫ ОФОРМЛЕНИЯ ССЫЛОК НА ЛИТЕРАТУРУ

Общая схема библиографического описания:

КНИГА С ОДНИМ, ДВУМЯ или ТРЕМЯ АВТОРАМИ:

ЗАГОЛОВОК (фамилия, инициалы авторов) ОСНОВНОЕ ЗАГЛАВИЕ

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ (учеб. пособие)

СВЕДЕНИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ (И.О. Фамилия редактора, составителя; университет)

СВЕДЕНИЯ ОБ ИЗДАНИИ (2-е изд., перераб. и доп.)

МЕСТО ИЗДАНИЯ (Москва, Новосибирск)
ИЗДАТЕЛЬСТВО
ГОД ИЗДАНИЯ.
КОЛИЧЕСТВО СТРАНИЦ.

Если нет какой-либо области описания пропускаем.

Примеры:

Книга с одним автором:

Росляков А. В. ОКС №7: архитектура, протоколы, применение. Москва: ЭкоТрендз, 2010. 315 с.

Книга с двумя авторами:

Ручкин В. Н., Фулин В. А. Архитектура компьютерных сетей. Москва: ДИАЛОГ-МИФИ, 2010. 238 с.

Книга с тремя авторами:

Тарасевич Л. С., Гребенников П. И., Леусский А. И. Макроэкономика: учебник. Москва: Высш. образование, 2011. 658с.

Максименко В. Н., Афанасьев В. В., Волков Н. В. Защита информации в сетях сотовой подвижной связи / под ред. О. Б. Макаревича. Москва: Горячая линия-Телеком, 2009. 360 с.

Книга с четырьмя и более авторами: Описание начинается с ОСНОВНОГО ЗАГЛАВИЯ. В сведениях об ответственности указываются либо все авторы, либо первый автор с добавлением в квадратных скобках сокращения "и другие" [и др.]

1. История России в новейшее время: учебник / А. Б. Безбородов, Н. В. Елисеева, Т. Ю. Красовицкая, О. В. Павленко. Москва: Проспект, 2014. 440с.

или

1. История России в новейшее время: учебник / А. Б. Безбородов [и др.]. Москва: Проспект, 2014. 440 с.

Книга без автора:

Страхование: учебник / под ред. Т. А. Федоровой. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: Магистр, 2011. 106 с.

Многотомное издание:

Экономическая история мира. Европа. Т. 3 / под общ. ред. М. В. Конотопова. Москва: Издат.-торг. корпорация «Дашков и К», 2012. 350 с.

Учебное пособие вуза:

Заславский К. Е. Оптические волокна для систем связи : учеб. пособие / Сиб. гос. ун-т телекоммуникаций и информатики. Новосибирск, 2008. 96 с.

или

Заславский К. Е. Оптические волокна для систем связи: учеб. пособие. Новосибирск: СибГУТИ, 2008. 96 с.

Нормативные документы:

Типовая инструкция по охране труда для пользователей персональными электронно-

вычислительными машинами (ПЭВМ) в электроэнергетике: РД153-34.0-03.298-2001. Введ. с 01.05.2001. М., 2002. 91с.

ГОСТ 7.80-2000. Библиографическая запись. Заголовок. Общие требования и правила составления. Введ. 2001-07-01. М., 2000. 7с.

Общая схема описания статей из журналов:

Фамилия И. О. автора статьи. Название статьи // Название журнала. Год. №. С.

Статья с одним автором:

Волков А. А. Метод принудительного деления полосы частот речевого сигнала // Электросвязь. 2010. № 11. С. 48-49.

Статья с тремя авторами:

Росляков А., Абубакиров Т., Росляков Ал. Системы поддержки операционной деятельности провайдеров услуг VPN // Технологии и средства связи. 2011. № 2. С. 60-62.

Статья с четырьмя и более авторами:

Сверхширокополосные сигналы для беспроводной связи / Ю. В. Андреев, А. С. Дмитриев, Л. В. Кузьмин, Т. И. Мохсени // Радиотехника. 2011. № 8. С. 83-90.

Общая схема описания электронного документа:

ЗАГОЛОВОК (фамилия, инициалы авторов)ОСНОВНОЕ ЗАГЛАВИЕ

ОБЩЕЕ ОБОЗНАЧЕНИЕ МАТЕРИАЛА [Электронный ресурс]

СВЕДЕНИЯ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ЗАГЛАВИЮ : справочник

СВЕДЕНИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ / под ред. И.И. Бун

МЕСТО ИЗДАНИЯ ГОРОД

ИМЯ ИЗДАТЕЛЯ

ДАТА ИЗДАНИЯ

ПРИМЕЧАНИЯ

1. Смирнов А.И. Информационная глобализация и Россия [Электронный ресурс]: вызовы и возможности. М., 2005. 1 CD-ROM.

Описание ресурсов удаленного доступа (интернет-ресурсы)описание сайта:

Название сайта [Электронный ресурс]: сведения, относящиеся к заглавию / сведения об ответственности (это данные о составителях сайта). Город: Имя (наименование) издателя или распространителя, год. URL: <http://www>. (дата обращения: __.)

Пример:

1. Российская государственная библиотека [Электронный ресурс] / Центр информ. технологий РГБ; ред. Т. В. Власенко ; Web-мастер Н. В. Козлова. Москва: Рос. гос. б-ка, 1997. URL : <http://www.rsl.ru>. (дата обращения: 11.12.13)

2. Исследовано в России [Электронный ресурс] : научный журнал / Моск. физ.- техн. ин-т. Долгопрудный : МФТИ, 1998. URL: <http://zhurnal.mipt.rssi.ru>. (дата обращения: 11.12.13)

Материал (текст, статья), расположенный на сайте:

Образец:

УДК 547.541.2.

Иван Иванович Иванов¹, Иван Иванович Сидоров²

^{1,2}*Башкирский государственный педагогический университет им. М.Акмиллы, Уфа, Россия*

¹*Институт нефтехимических процессов Национальной академии наук Азербайджана, Баку, Азербайджан*

¹*ivanov@mail.ru*

²*nova8@mail.ru*

Автор, ответственный за переписку: Иван Иванович Иванов, ivanov@mail.ru

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИОНОВ НЕКОТОРЫХ МЕТАЛЛОВ МЕТОДОМ ЭКСТРАКТИВНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Аннотация. Представлены результаты исследований в области экстрактивного спектрофотометрического определения ионов некоторых металлов, в частности железа, меди и кобальта в аналитической химии. Показаны основные экстрагенты, используемые для экстрагирования ионов ряда металлов с последующим определением полученного комплекса спектрофотометрическим методом.

Ключевые слова: экстракция, спектрофотометрия, ионы металлов, экстрагенты, лиганды, комплексные соединения

Ivan I.Ivanov¹, Ivan I.Sidorov²

^{1,2}*Bashkir State Pedagogical University n.a. M. Akmulla, Ufa, Russia*

¹*Institute of petrochemical processes of the National academy of sciences of Azerbaijan, Baku*

¹*ivanov@mail.ru*

²*nova8@mail.ru*

Corresponding author: Ivan I.Ivanov, ivanov@mail.ru

DETERMINATION OF SOME METAL IONS BY EXTRACTIVE SPECTROPHOTOMETRY

Abstract. The results of studies in the field of extractive spectrophotometric determination of ions of some metals are presented. The main extractants used for the extraction of ions of a number of metals are shown, followed by the determination of the obtained complex by the spectrophotometric method.

Keywords: extraction, spectrophotometry, metal ions, extractants, ligands, complex compounds

Текст
Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст
Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст
Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст
Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст
Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст
Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст
Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст
Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст
Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст
Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст Текст

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

(прописными буквами по центру), оформленная в соответствии с требованиями (даны в конце Правил).

REFERENCES

(транслитерация).

Информация об авторах

И.И. Иванов доктор социологических наук, профессор;
И.И. Сидоров доктор социологических наук, профессор.

Information about the authors

I.I. Ivanov Doctor of Science (Sociology), Professor;
I.I. Sidorov Doctor of Science (Sociology), Professor.

**ВЕСТНИК
БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
им. М. АКМУЛЛЫ**

**16 +
№3 (71) 2023**

**Редакция не всегда разделяет
мнение авторов.
Статьи публикуются в авторской редакции.**

Лиц. на издат. деят. Б848421 от 03.11.2000 г.
Компьютерный набор.
Гарнитура Times.