



МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ГУМАНИТАРНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО «ЮУрГПУ»)

ФАКУЛЬТЕТ ЕСТЕСТВЕННО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
КАФЕДРА ХИМИИ, ЭКОЛОГИИ И МЕТОДИКИ ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ

Подходы к синтезу ацилированных производных циклодекстринов

**Выпускная квалификационная работа по направлению
44.03.05 Педагогическое образование (с двумя профилями подготовки)**

Направленность программы бакалавриата

«Биология. Химия»

Форма обучения очная

Проверка на объем заимствований:

69,54 % авторского текста

Работа рекомендована к защите
рекомендована/не рекомендована

«24» мал 2022г.

Зав. кафедрой Химии, экологии и
методики обучения химии
(название кафедры)

С Сутягин А.А.

Выполнила:

Студентка группы ОФ-501/068-5-1
Шершнева Валерия Александровна

Шершнева

Научный руководитель:

канд. хим. наук, доцент

С Сутягин Андрей Александрович

Челябинск

2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ	6
1.1 Особенности реакций ацилирования органических соединений ..	6
1.2 Подходы к синтезу ацилированных производных циклодекстринов	12
Выводы по первой главе.....	25
ГЛАВА 2. АЦИЛИРОВАНИЕ СВОБОДНОГО β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА	27
2.1 Ацетилирование незамещенного β -циклодекстрина уксусным ангидридом.....	28
2.2 Ацилирование свободного β -циклодекстрина карбоновыми кислотами в присутствии фермента липазы.....	31
Выводы по второй главе.....	34
ГЛАВА 3. УГЛЕВОДЫ В ПРОЕКТНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ШКОЛЬНИКОВ	35
3.1 Технология проектной деятельности обучающихся	35
3.2 Сопровождение проектной деятельности обучающегося по химии	39
Выводы по третьей главе	45
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	46
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	48
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 Результат участия в III Всероссийском конкурсе курсовых работ и проектов	56
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 Проект обучающегося «Аспирин в жизни человека» ...	57
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 Оценивание проектной деятельности обучающегося ...	77

ВВЕДЕНИЕ

Циклодекстрины – это сложные природные циклические олигосахариды, в состав которых входят фрагменты D-глюкопиранозы, соединенные (1→4) гликозидными связями. Особенностью их структуры является наличие внутренней гидрофобной полости, обуславливающей способность к образованию клатратных соединений включения типа «гость-хозяин» с различными органическими субстратами. Данное свойство стало причиной выполнения множества фундаментальных и прикладных исследований в области химии циклодекстринов и их применения для различных практических задач. Наиболее широко исследованы свойства трех форм циклодекстринов (α -, β - и γ -циклодекстрины), имеющих, в своем составе 6, 7 и 8 глюкопиранозных остатков, соответственно. К определенным преимуществам циклодекстринов можно отнести их относительную нетоксичность, биоразлагаемость, близость природным углеводам, достаточную дешевизну. Благодаря этому циклодекстрины нашли широкое практическое применение в различных областях тонкого органического синтеза (в том числе, «зеленых» технологий), супрамолекулярной и биомиметической химии [17; 28; 34; 36].

Свойства циклодекстринов, такие как растворимость в воде и органических растворителях, способность к образованию соединений включения, могут быть направленно изменены путем селективной модификации их молекул. На современном этапе развития органической химии разработано множество методик синтеза линейных олигосахаридов, а также направленного модифицирования углеводов различного строения. В то же время, простой перенос методов модифицирования моносахаридов на молекулы циклодекстринов не всегда приводит к ожидаемым качественным результатам, что может быть обусловлено наличием в молекуле набора спиртовых гидроксильных групп различной природы (две вторичных и одна первичная на одно мономерное звено). Данная

структурная особенность снижает селективность процессов, приводя к образованию сложно разделяемой смеси продуктов. В связи с этим, для проведения успешного синтеза модифицированных циклодекстринов необходимо детально изучить ход реакций и поведение молекул циклодекстринов в различных условиях синтеза.

Целью работы является изучение возможностей синтеза ацилированных производных циклодекстринов.

Достижение поставленной цели реализовано через решение системы задач:

1. На основе литературного анализа рассмотреть основные методы ацилирования органических соединений, в том числе, реализуемые при модифицировании циклодекстринов.

2. Осуществить лабораторный синтез ацилированных производных β -циклодекстрина с использованием ангидрида уксусной кислоты при различных мольных соотношениях циклодекстрин : ангидрид.

3. Рассмотреть возможность ацилирования β -циклодекстрина стеариновой кислотой в присутствии фермента – липазы.

4. Разработать методическое сопровождение проектной деятельности обучающегося, связанной с изучением ацилированных органических соединений.

Объект исследования: ацилированные производные β -циклодекстрина.

Предмет исследования: реакции ацилирования с участием β -циклодекстрина.

При проведении эксперимента были использованы следующие методы исследования:

- 1) литературный поиск;
- 2) сравнительный метод;
- 3) методы органического синтеза;
- 4) титриметрический метод (алкалиметрия).

Информационная база исследования: учебники, печатные и электронные научные периодические издания, статьи.

Решение поставленных задач определило структуру данной квалификационной работы.

Во введении определяется актуальность выбранной темы, объект и предмет исследования, сформулированы цели и задачи, приведены методы и информационная база исследования.

Первая глава представляет собой литературный обзор, посвященный методам ацилирования органических соединений, в том числе, циклодекстринов.

Во второй главе приведены методики проведения исследования ацилирования циклодекстринов, предоставлены экспериментальные данные, демонстрирующий способность β -циклодекстрина образовывать ацильные производные (таблицы, математические расчеты).

Третья глава посвящена сопровождению проектной деятельности обучающихся на примере проекта с обучающимся 9 класса МБОУ «СОШ № 121 г. Челябинска» «Аспирин в жизни человека».

В заключении подводятся итоги проделанной работы, отражаются результаты, достигнутые при решении задач и проблем, поставленных для достижения цели данной работы.

Список использованных источников представлен 59 источниками.

Апробация работы. Содержание работы отражено в проекте «Реакции ацилирования для получения модифицированных циклодекстринов», представленном в рамках III Всероссийского конкурса курсовых работ и проектов, организованном Научной общественной организацией «Наука Плюс» (г. Саратов, 4.04.2022-11.04.2022), где работа удостоена диплома победителя 1 степени (приложение 1).

ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К АЦИЛИРОВАНИЮ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1.1 Особенности реакций ацилирования органических соединений

Ацилирование выступает в качестве одного из наиболее популярных приемов синтетической органической химии, позволяющих направленно изменять свойства молекул. При помощи этих реакций могут быть синтезированы различные типы органических соединений, например, сложные эфиры, первичные, вторичные и третичные амиды карбоновых кислот, алифатические и ароматические кетоны, карбоциклические системы и многие другие органические соединения [22].

Ацилированием в органическом синтезе называют реакции введения ацильной группы (RCO-) в молекулы органических соединений в результате замещения любого атома или группы атомов. В зависимости от типа атома, у которого происходит замещение на ацильную группу, различают С-ацилирование, N-ацилирование, O-ацилирование. Частные случаи ацилирования, сопровождающиеся введением в молекулу остатков конкретных карбоновых кислот, называют в соответствии с вводимыми радикалами кислоты, например:

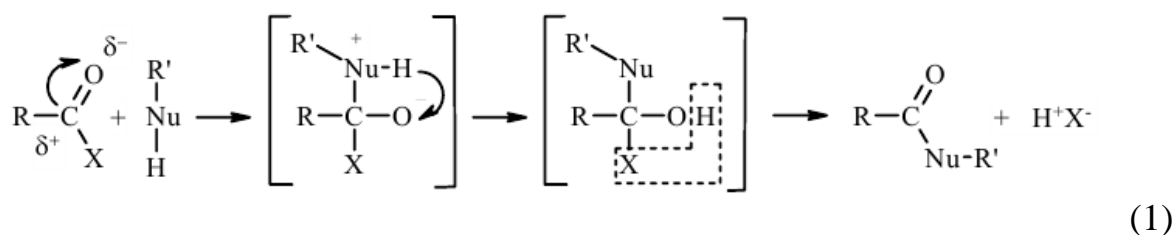
1. Ацетилирование – остаток уксусной кислоты (ацетильный радикал $\text{CH}_3\text{CO-}$).
2. Бензоилирование – остаток бензойной кислоты (бензоильный радикал $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO-}$).
3. Формилирование – остаток муравьиной кислоты (формильный радикал HCO-) [42].

Реагент, несущий в себе остаток карбоновой кислоты, атакующий субстрат и являющийся источником вводимого в молекулу ацильного радикала, называется ацилирующим реагентом. К наиболее активным ацилирующим агентам относятся хлорангидриды и ангидриды карбоновых кислот, что обуславливает популярность их использования в органическом синтезе для введения ацильных групп в молекулы.

Введение ацильных радикалов в молекулу органического соединения может осуществляться несколькими способами.

К одному из наиболее распространенных способов относится замещение атома водорода на ацильную группу при действии карбоновых кислот или их производных (ангидридов, хлорангидридов, сложных эфиров) [18].

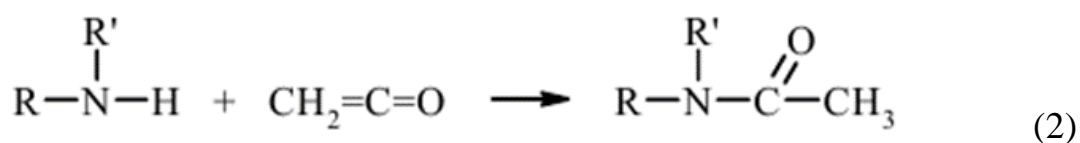
Подобное замещение может протекать как O-ацилирование (в молекулах спиртов, фенолов и т. п.), N-ацилирование (в молекулах аминов, азгетероциклов), C-ацилирование (в ароматических углеводородах, СН-кислотах, β-дикетонах, ацетоуксусном эфире и др.). В данном случае реакция протекает по механизму нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридного атома углерода ацильной группы, общая схема которого представлена в уравнении (1):



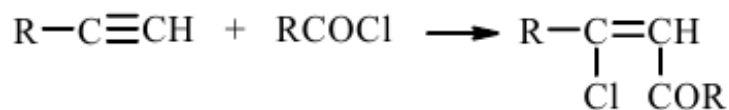
где X – OH-, -OCOR, -Cl, -OR;

Nu – O-, N-, S-, C-нуклеофил.

Другим распространенным методом является присоединение ацилирующего реагента – кетена к донору электронной пары, например, к молекуле амина. Схема данной реакции описывается уравнением (2):



Возможен также вариант присоединения ацилгалогенида по кратной углерод-углеродной связи, характеризующейся наличием в молекуле подвижного атома водорода (СН-кислота), например, к молекуле алкина. Данный вариант в общем виде описывается уравнением (3) [42]:



(3)

Ацилирование органических соединений широко используется для применения целевых продуктов органического синтеза, например, молекул, составляющих основу лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота). Другим направлением ацилирования является временное введение ацильной группы для защиты реакционноспособных центров, например, амино- или гидроксильных групп, для проведения дальнейших превращений без участия в реакции защищенных фрагментов молекулы. Дальнейшее удаление ацильной защиты позволяет получать направленно модифицированные производные со свободными реакционноспособными центрами. Кроме того, реакции ацилирования могут быть использованы в аналитических целях, например, для установления количества гидроксильных групп в многоатомных спиртах, углеводах, а также для установления структуры этих соединений [22].

По ацилирующей способности кислоты и их функциональные производные можно расположить в следующий ряд: соли карбоновых кислот < амиды карбоновых кислот < сложные эфиры < карбоновые кислоты < нитрилы карбоновых кислот < ангидриды карбоновых кислот < галогенангидриды (рисунок 1):

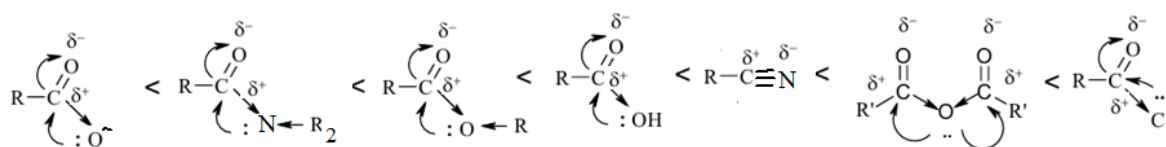


Рисунок 1 – Изменение ацилирующей способности карбоновых кислот и их функциональных производных [42]

Активность ацилирующего агента определяется электрофильностью атома углерода карбонильной группы, то есть величиной положительного заряда, возникающего на карбонильном атоме углерода в результате перераспределения электронной плотности в молекуле. В молекулах

карбонных кислот положительный заряд на карбонильном атоме углерода частично компенсируется за счет мезомерного эффекта $p\pi$ -сопряжения от связанной с ним гидроксильной группы [42].

В галогенангидридах эта компенсация значительно слабее, что связано с сильным индукционным эффектом атома галогена, который превосходит мезомерный эффект. В результате ацилирующая активность галогенангидридов (большой положительный заряд на карбонильном атоме углерода) на много превосходит ацилирующую активность карбонных кислот. При этом, ацилирующая активность возрастает от фторпроизводных к йодпроизводным, что связано с возрастанием ковалентного радиуса галогена, приводящим к снижению энергии связи с ним карбонильного атома углерода (эффект возрастания радиуса преобладает над эффектом уменьшения электроотрицательности, приводящего к снижению положительного заряда на карбонильном атоме).

В молекулах сложных эфиров предельных спиртов положительный индуктивный эффект алкильных групп оказывает еще более сильное влияние на снижение положительного заряда на карбонильном атоме углерода, что вызывает снижение ацилирующей активности сложных эфиров по сравнению с карбонными кислотами.

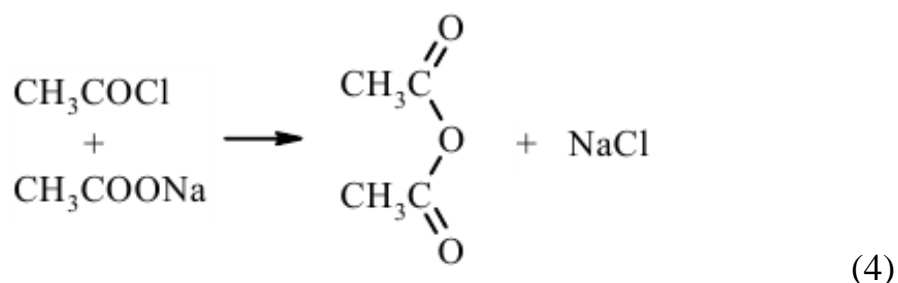
Ангидриды карбонных кислот содержат два ацильных фрагмента, из которых в реакцию ацилирования вступает только один. Его более высокая реакционная способность по сравнению с кислотами и сложными эфирами объясняется электроноакцепторным влиянием второго остатка [18].

Ацетилат-анионы не проявляют ацилирующей способности по сравнению с молекулами – нуклеофилами, так как сам анион не проявляет электрофильных свойств и является устойчивой резонансно стабилизированной структурой. В то же время, соли карбонных кислот могут выступать в качестве ацилирующих реагентов, если субстратом выступает электрофильная молекула, например, в реакциях солей щелочных металлов и карбонных кислот с алкилгалогенидами (реакция

получения сложных эфиров карбоновых кислот по Вильямсону) [42].

При всем многообразии ацилирующих реагентов выбор каждого из них определяется конкретными задачами и относительной реакционной способностью субстрата – ацилируемого соединения, что в дальнейшем определяет выбор условий проведения процесса ацилирования.

К реакциям ацилирования относятся способы получения самих ацилирующих реагентов. Например, ангидриды карбоновых кислот могут быть получены путем взаимодействия хлорангидридов и солей соответствующих кислот, что описывается уравнением (4):



В данном случае в качестве ацилирующего реагента выступает хлорангидрид карбоновой кислоты, а в качестве нуклеофила – соль карбоновой кислоты [22].

Ангидриды высших карбоновых кислот, в том числе, смешанные, могут быть получены при взаимодействии хлорангидридов, как ацилирующих реагентов, с высшими карбоновыми кислотами, протекающем по уравнению (5):

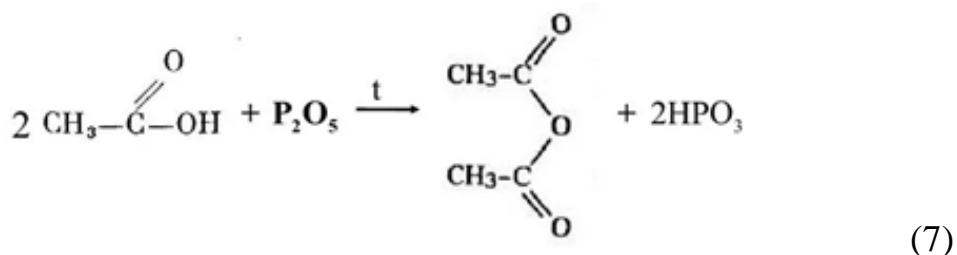


Смешанные ангидриды уксусной кислоты могут быть с высокими выходами получены при обработке карбоновых кислот кетеном. Процесс взаимодействия описывается уравнением (6):

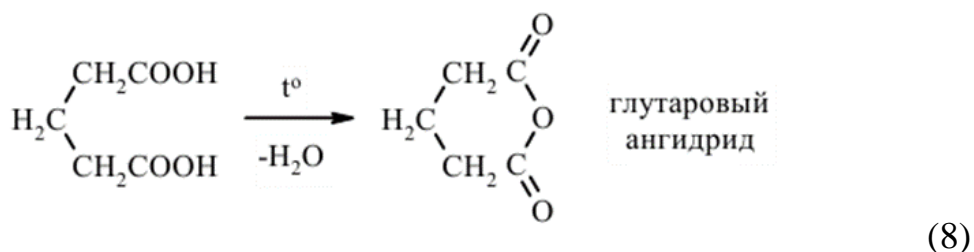


Ацилирующим реагентом в данной реакции выступает кетен, характеризующийся высоким положительным зарядом на карбонильном атоме углерода. Образующиеся смешанные эфиры при перегонке часто диспропорционируют с образованием уксусного ангидрида и ангидрида соответствующей карбоновой кислоты, при этом уксусный ангидрид легко отгоняется из системы, что позволяет отделять его из реакционной сферы и проводить процесс с высокими выходами [18].

Популярным способом ацилирования, сопровождающимся образованием ангидридов, является межмолекулярная дегидратация карбоновых кислот в присутствии сильных водоотнимающих средств, таких как фосфорный ангидрид или концентрированная серная кислота. Процесс дегидратации описывается уравнением (7):

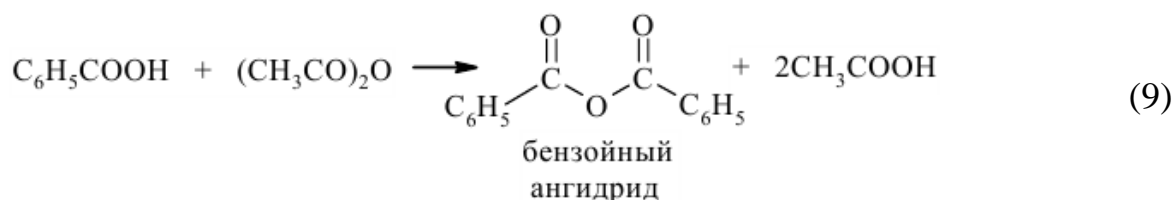


К образованию внутренних ангидридов приводит термическая внутримолекулярная дегидратация дикарбоновых кислот со сближенными в пространстве карбоксильными группами, пример которой может быть описан уравнением (8):



Данный процесс активизируется в присутствии ацетилхлорида, хлорокси фосфора, тионилхлорида или ангидрида уксусной кислоты, которые выступают в качестве средств, связывающих воду [22].

Взаимодействие свободных карбоновых кислот с уксусным ангидридом или хлористым ацетилом также приводит к образованию ангидридов соответствующих карбоновых кислот, описываемому уравнением (9).



Если в качестве ацилирующих реагентов по отношению к спиртам выступают смешанные ангидриды карбоновых кислот, то в качестве продуктов ацилирования выступает сложный эфир, образованный более слабой кислотой. Это связано с тем, что сложные эфиры сильных кислот выступают в качестве активных ацилирующих реагентов по отношению к воде, то есть легко вступают в реакции гидролиза: чем легче образуется сложный эфир, тем легче он гидролизуется. Таким образом, в процессе ацилирования спиртов смешанными ангидридами будет образовываться более устойчивый сложный эфир слабой кислоты [42].

Реакции ацилирования имеют большое значение в биологических системах. При этом, распространенными ацилирующими соединениями являются амиды и сложные эфиры карбоновых кислот. Кроме них к биологически важным ацилирующим реагентам относятся сложные тиоэфиры, способные ацилировать амины, спирты и фенолы, ацетилкофермент А, выступающий в качестве основного ацетилирующего реагента в живых организмах, а также ацилфосфаты, выступающие в живых системах как наиболее активные ацилирующие реагенты [14].

1.2 Подходы к синтезу ацилированных циклодекстринов и их производных

Циклодекстрины представляют собой полиоксисоединения, состоящие из остатков глюкопиранозных фрагментов, связанных в олигоциклическую систему α -(1 \rightarrow 4)-гликозидными связями [49]. Каждый

глюкопиранозный остаток содержит в своем составе одну первичную гидроксильную группу в положении 6, и две вторичные гидроксильные группы в положениях 2,3 (рисунок 2) [39; 43]:

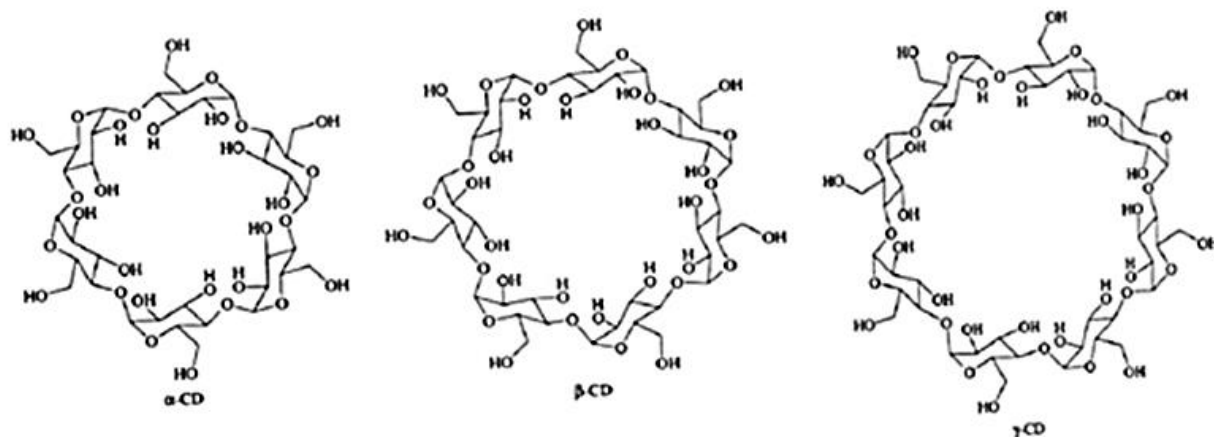


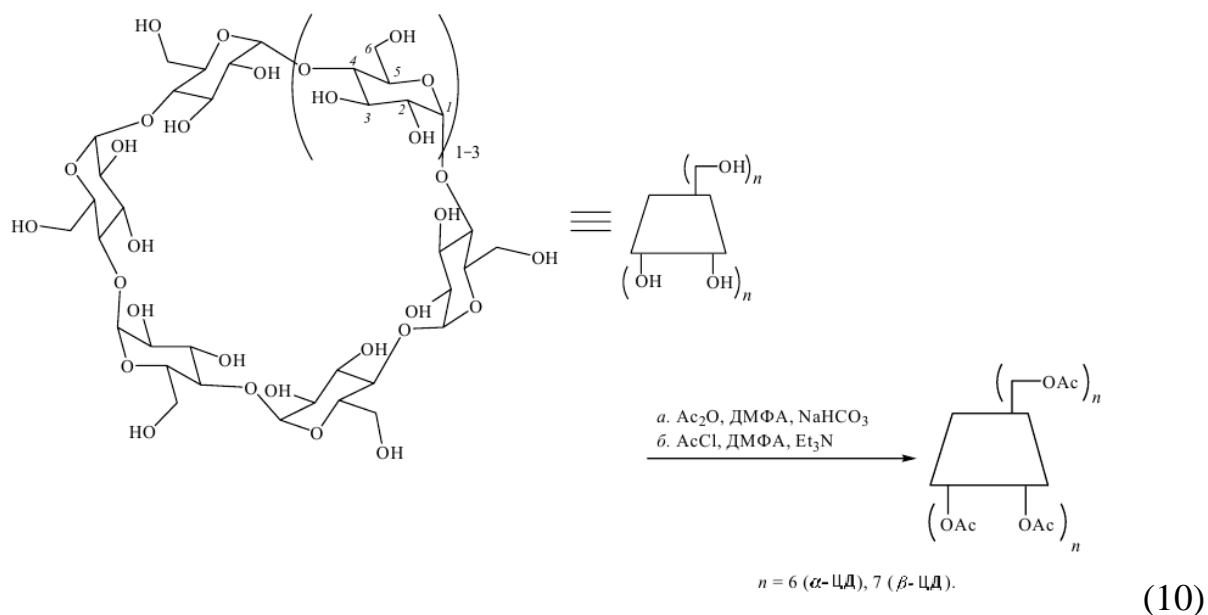
Рисунок 2 – Химическая структура циклодекстринов [20]

Модификация гидроксильных групп циклодекстринов различными фрагментами выступает в качестве одного из приемов направленного изменения свойств циклодекстриновой молекулы, а также изменения размеров циклодекстриновой полости и жесткости циклодекстринового каркаса, что является существенным при дальнейшем получении соединений включений [19; 6; 24; 27]. Так, известно, что ацилирование циклодекстриновой молекулы приводит к существенному повышению водорастворимости соединения, что является важным условием при инкапсуляции лекарственных препаратов для улучшения их фармакологических характеристик [8].

Ацетилированные производные циклодекстринов обычно получают обработкой уксусным ангидридом в пиридине. Выбор растворителя в данном случае обусловлен хорошей растворимостью в нем циклодекстрина, что обуславливает повышение выхода за счет создания гомогенной среды. В то же время, несмотря на различия в реакционной способности первичных и вторичных гидроксильных групп, такой способ не является региональным по причине высокой ацилирующей способности

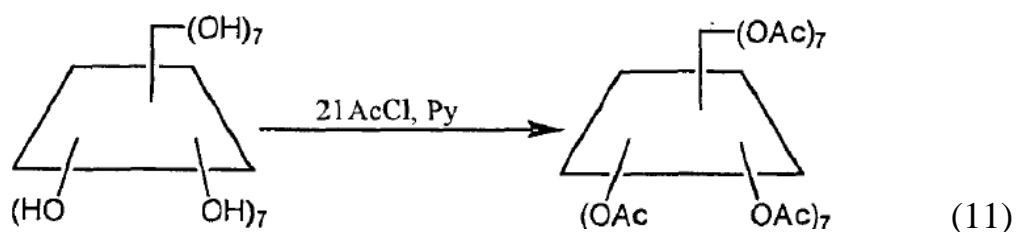
реагента. В связи с этим, его применяют для исчерпывающего ацилирования всех свободных гидроксильных групп в молекуле [5; 32].

Исчерпывающее ацетилирование α - и β -циклодекстринов проводят уксусным ангидридом и хлорангидридом уксусной кислоты. При использовании ангидрида процесс проводят в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии гидрокарбоната натрия, что позволяет проводить процесс в мягких условиях. Ацетилирование хлорангидридом проводят в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии триэтиламина как акцептора выделяющегося хлороводорода, что предотвращает деструкцию образующихся эфиров. Как в первом, так и во втором случае, процесс проводится при значительном мольном избытке ацетилирующего реагента. Процесс схематично описывается уравнением (10).



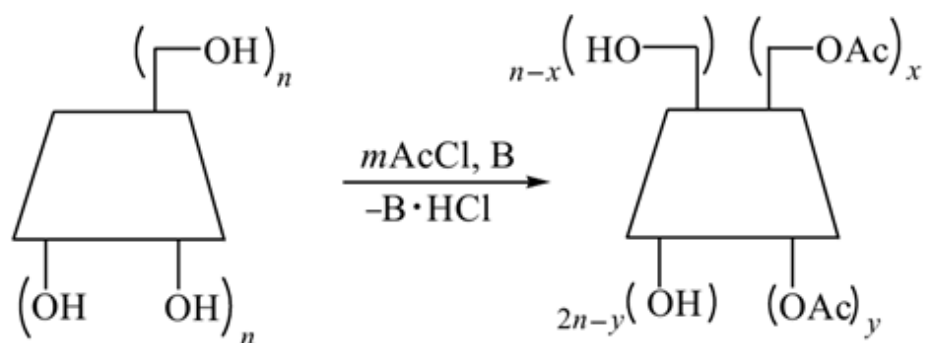
Ацетилированные производные α - и β -циклодекстринов были выделены с выходами 90 % при использовании ангидридного метода и 78 % при использовании хлорангидридов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на лучшую ацилирующую способность хлорангидридов, применение ангидридов карбоновых кислот при перацелировании более предпочтительно, так как протекает в более мягких условиях и не сопровождается выделением деструктора – хлороводорода [54].

Исчерпывающее ацелирование β -циклодекстрина с двадцатью одним эквивалентом ацетилхлорида в пиридине приводит к полному ацилированию, с образованием пер-2,3,6-0,0,0-ацетил- β -циклодекстрина, что описывается уравнением (11). При этом пиридин выполняет функцию как растворителя, так и акцептора хлороводорода. Повышение выхода продукта при использовании данного растворителя подтверждает деструктивную роль хлороводорода: избыток пиридина способствует его связыванию, при этом повышается выход перацелированного производного, что не наблюдается в случае проведения процесса путем гомогенизации системы с помощью ДМФА.



В практическом отношении важно, что в данном случае увеличение количества ацетильных групп приводит к резкому ухудшению водо- и увеличению органорастворимости [23].

Возможность регионаправленной модификации циклодекстринов предполагает использование ацилирующего агента – хлористого ацетила в присутствии пространственно затрудненного амина (N,N-диметиланилина, диизопропилэтиламина), выполняющего функцию активатора спиртовых гидроксидов и акцептора хлористого водорода. При этом важно, что даже небольшая степень ацелирования резко увеличивает водорастворимость циклодекстринов. Реакцию проводили как в диметилформамиде, так и в пиридине, в которых растворимы исходные циклодекстрины. Процесс описывается уравнением (12).



$$n = 6 (\alpha\text{-ЦД}), 7 (\beta\text{-ЦД})$$

(12)

Реакция протекает при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, при постепенном прибавлении к раствору циклодекстрина раствора хлористого ацетила, что способствует началу процесса ацилирования. Дальнейшее проведение реакции протекает при комнатной температуре. Для обеспечения регионаправленности ацилирования хлористый ацетил используется в недостатке по отношению к гидроксильным группам циклодекстринов (мольные соотношения 1 : 5 для α -циклодекстрина и 1 : 6 – для β -циклодекстрина).

Среднюю степень ацилирования оценивали по данным спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^1H по отношению интегральных интенсивностей сигналов протонов метильных групп ацетильных радикалов (1,85–2,10 м.д.) к сигналам протонов циклодекстринового каркаса в области 3,80–4,95 м.д. [35]. Для α -циклодекстрина степень ацилирования составляла около 3 при использовании пиридина, как растворителя и акцептора, в ДМФА в присутствии пиридина и в ДМФА в присутствии диметиланилана. При проведении же процесса в ДМФА в присутствии пиридина как акцептора, степень ацилирования снижалась до 2 (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты ацелирования α -циклодекстрина хлорангидридом уксусной кислоты

Растворитель	В (основание)	Средняя степень замещения (положение замещения)	% (метод)
Пиридин	пиридин	3 (C ⁶)	67 (в)
ДМФА	Et ₃ N	3 (C ⁶)	52 (а)
ДМФА	пиридин	2 (C ^{2(3),6})	70
ДМФА	Me ₂ NPh	3 (C ⁶)	52 (б)

В случае же β -циклодекстрина при любом варианте использования пиридина степень ацилирования составляла 6, в то время, как при использовании других акцепторов хлороводорода она не превышала 3 (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты ацелирования β -циклодекстрина хлорангидридом уксусной кислоты

Растворитель	В (основание)	Средняя степень замещения (положение замещения)	% (метод)
Пиридин	пиридин	6 (C ⁶)	81 (б)
ДМФА	Et ₃ N	3 (C ^{2(3),6})	59 (а)
ДМФА	пиридин	6 (C ⁶)	75 (а)
ДМФА	Me ₂ NPh	3 (C ^{2(3),6})	55 (б)

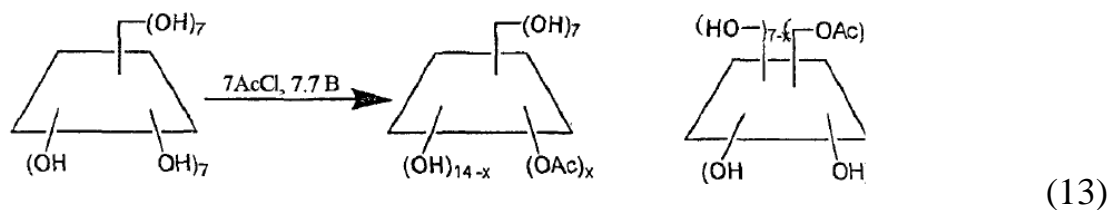
Попытки доацилирования полученных продуктов не приводили к повышению степени ацилирования, а лишь увеличивали содержание побочных продуктов [45].

Помимо перечисленных акцепторов хлороводорода в ряде работ для этих целей использовали пространственно затрудненные амины, обеспечивающие регионаправленность ацелирования с ацетилхлоридом: диизопропилэтиламин, диметилбензиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) [3]. Процесс проводимый как в ДМФА, так и в пиридине, описывается уравнением (13). Для сравнительной оценки регионаправленности ацелирования все эксперименты проводились в двух параллельных сериях:

а) мольные соотношения β -циклодекстрин : хлористый ацетил : акцептор 1 : 7 : 7,7 при $-30\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч с последующим выдерживанием при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в течении 14 ч;

б) аналогичный синтез при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 15 ч.

Образующиеся продукты ацетилирования выделяли из реакционной массы осаждением хлористым метиленом.

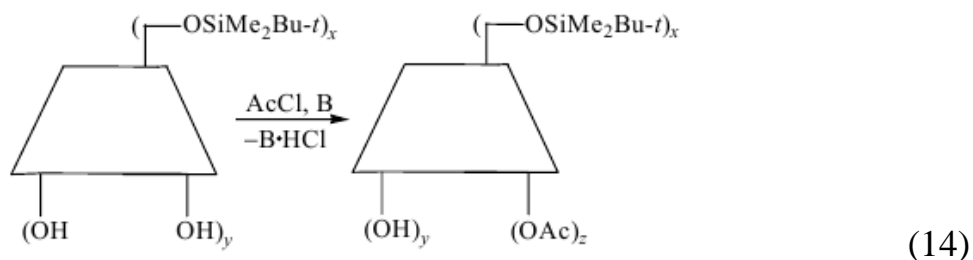


Данные опыты показали, что в ДМФА селективное ацетилирование по первичным гидроксильным группам протекает только в присутствии пространственно затрудненного диизопропилэтиламина, при этом ацетилирование при первичном охлаждении приводит к замещению всех первичных гидроксильных групп, а при комнатной температуре степень ацетилирования не превышает 2,2. При использовании же остальных оснований реакция протекает только по вторичным гидроксильным группам, не затрагивая первичных, при этом степень замещения не превышает 4. В присутствии же диметилбензиламина и диметиланилина при комнатной температуре ацетилирование вообще не протекает. Ацетилирование без акцептора хлористого водорода в условиях его отдувки приводит к гептаацетилированию, но при этом наблюдается приблизительно равное распределение заместителей по первичным и вторичным гидроксильным группам.

Контроль за ходом ацетилирования проводился методом спектроскопии ЯМР на ядре ^1H : сигналы протонов ацетильных групп, находящихся при первичных атомах углерода C^6 проявляются в области 1,20–1,26 м.д., в то время как сигналы протонов этих групп, находящиеся при вторичных C^2 , C^3 проявляются в области 1,63–2,13 м.д. [8].

Селективная модификация свободных циклодекстринов представляет собой сложную в экспериментальном отношении задачу, связанную с наличием большого количества разных по природе гидроксильных групп – первичных в положениях C⁶ и двух наборов вторичных гидроксильных групп в положениях C² и C³ углеводных фрагментов [13]. Решение этой задачи, особенно при необходимости получения производных, селективно замещенных по вторичным гидроксилам, реализуется через защиту первичных гидроксильных групп с последующим удалением защит после требуемой модификации вторичных гидроксильных групп. Специфической трудностью, которую необходимо учитывать при регионаправленной модификации циклодекстринов, является статистическое и стерическое затруднение: если первые группы вводятся в молекулу циклодекстрина легко, то последующие введения затруднены, что связано с растущей стерической загруженностью при последовательном введении функциональных групп [12; 33]. В связи с этим в литературе, несмотря на обилие работ, посвященных синтезу модифицированных циклодекстринов, отсутствуют единые рекомендации, и в каждом конкретном случае требуется индивидуальный подход к выбору методики синтеза.

В литературе описано ацетилирование вторичных гидроксильных групп трет-бутил-диметилсилильных производных α - и β -циклодекстринов хлорангидридом уксусной кислоты в присутствии различных по природе оснований и растворителей, протекающее по уравнению реакции (14). Последующее удаление силильных защит приводит к получению ацетильных производных циклодекстринов, несущих свободные первичные гидроксилы [41]. Оказалось, что степень ацетилирования существенно зависит от природы основания и растворителя, при этом, путем постановки силильных защит проводилось ацилирование гидроксильных групп β -циклодекстрина хлорангидридами кислот с более длинной цепью, чем уксусная, например, валерилхлоридом [37].



Среднюю степень ацетилирования оценивали, анализируя спектры ЯМР ^1H по отношению интегральных интенсивностей сигналов протонов ацетильных групп при атомах C^2 и C^3 в области 1,85–2,30 м.д. к сигналам метильных протонов трет-бутильных групп при атоме кремния в области 0,60–1,00 м.д. Оказалось, что у силильного производного α -циклодекстрина только в ДМФА в присутствии N,N-диметиланилина проходило исчерпывающее ацетилирование всех гидроксильных групп (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты ацетилирования пер-6-О-(трет-бутил)(диметил)-силил- α -циклодекстрина хлорангидридом уксусной кислоты

Растворитель	Амин	Средняя степень замещения (z)	Выход, %
C_6H_6	NEt_3	9	59
C_6H_6	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	9	82
C_6H_6	$\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_5$	9	73
ДМФА	NEt_3	9	69
ДМФА	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	9	73
ДМФА	$\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_5$	12	59
$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	9	61

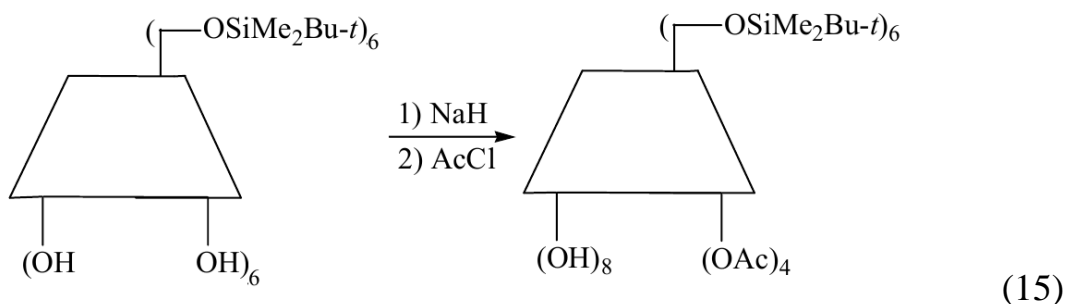
У соответствующего производного β -циклодекстрина полное ацетилирование проходило в ДМФА в присутствии N,N-диметиланилина и пиридина (таблица 4). Во всех других случаях степень замещения составляла 50–75 % для силильного производного α -циклодекстрина и 43–86 % – для производного β -циклодекстрина. Более длительное выдерживание реакционной массы не приводило к увеличению степени

ацетилирования, а сопровождалось лишь накоплением побочных продуктов деструкции [9].

Таблица 4 – Условия ацетилирования пер-6-О-(трет-бутил)(диметил)-силил-β-циклодекстрина хлорангидридом уксусной кислоты

Растворитель	Амин	Средняя степень замещения (z)	Выход, %
C ₆ H ₆	NEt ₃	10	69
C ₆ H ₆	C ₅ H ₅ N	12	77
C ₆ H ₆	Me ₂ NC ₆ H ₅	6	85
ДМФА	NEt ₃	6	84
ДМФА	C ₅ H ₅ N	14	59
ДМФА	Me ₂ NC ₆ H ₅	14	58
C ₅ H ₅ N	C ₅ H ₅ N	8	93

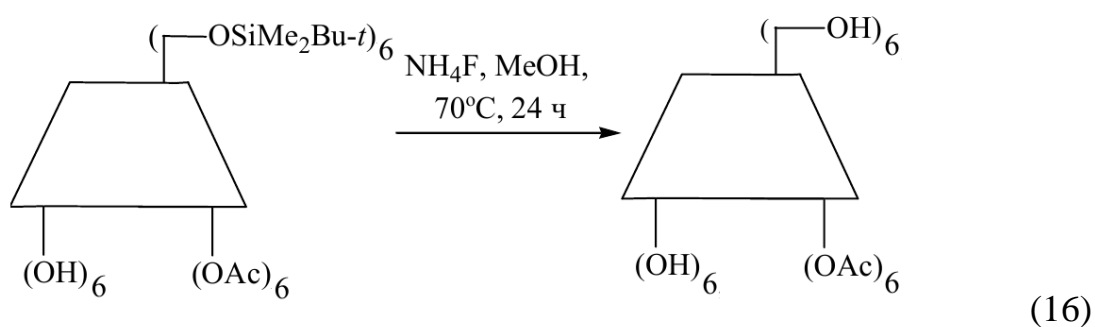
В другом эксперименте трет-бутилдиметилсилильное производное для проведения ацилирования ацетилхлоридом было предварительно обработано гидридом натрия. Реакция описывается уравнением (15). Показано, что в данном случае происходит ацилирование по вторичным гидроксильным группам при степени ацилирования, равной 4.



Известно, что при обработке циклодекстрина гидридом натрия, в первую очередь, депротонируются с образованием соответствующих алкоксианионов гидроксильные группы положений C² из-за их большей кислотности и стабильности образующихся алкокси-анионов, которые затем преимущественно атакуют электрофильный реагент.

Дальнейшее удаление силильных защит приводит к получению соответствующих производных, содержащих свободные первичные

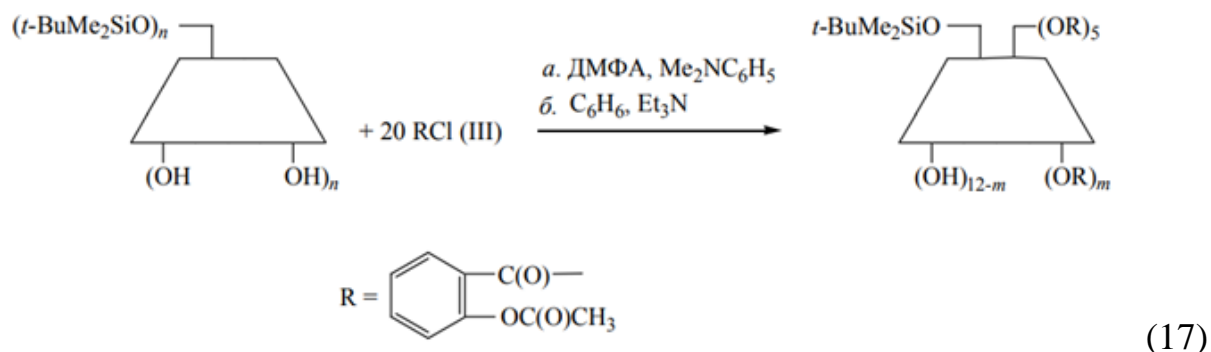
гидроксильные группы. Такие соединения могут представлять самостоятельный интерес, например, в качестве потенциальных хозяев, несущих гидрофильные гидроксилы на «узкой» стороне циклодекстринового каркаса и обладающих повышенной водорастворимостью. Вместе с тем, они вызывают интерес в связи с их возможной легкой дальнейшей функционализацией по первичным гидроксилам [44; 46; 47]. Для десилилирования могут быть использованы тетрабутиламмонийфторид в тетрагидрофуране или эфират трехфтористого бора в дихлорметане. Еще более удобным реагентом для удаления силильной защиты является фторид аммония в метаноле, использование которого сопровождается реакцией, описываемой уравнением (16).



Десилилирование протекает с высокими выходами и с сохранением имеющихся ацетильных групп, что подтверждается спектрами ЯМР ^1H продуктов реакций.

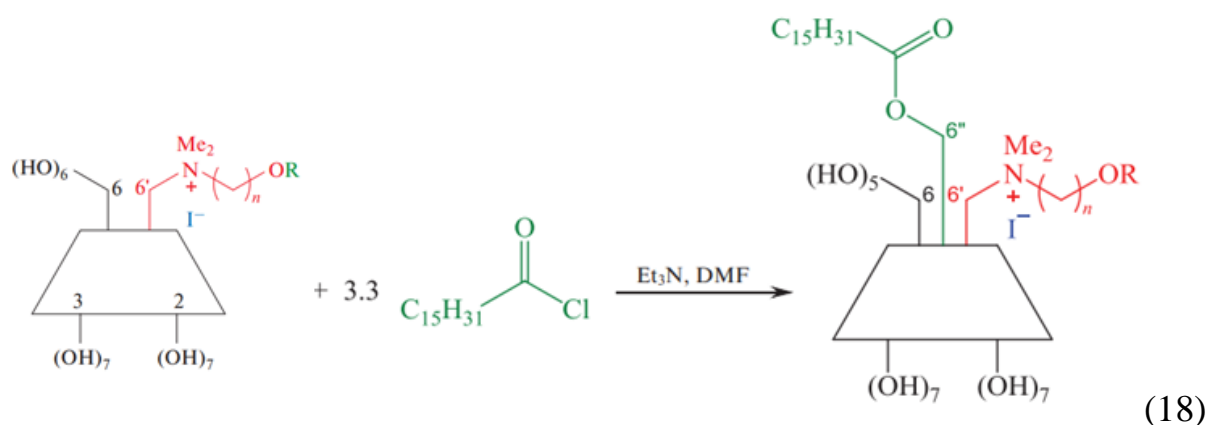
Трет-бутилдиметилсилильные производные использованы для получения путем реакций ацилирования нативных циклодекстринов, модифицированных остатками лекарственных средств, например, ацетилсалициловой кислоты [55; 56]. Так, при обработке производных α - и β -циклодекстринов, полностью силилированных по первичным гидроксильным группам, хлорангидридом ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в ДМФА в присутствии N,N-диметиланилина или гетерогенно в бензоле в присутствии триэтиламина, наблюдаются неожиданные результаты: реакция сопровождается как ацилированием по незащищенным вторичным гидроксильным группам, так и одновременным практически полным

удалением силильных защит с последующим ацилированием по освободившимся первичным гидроксильным группам. Процесс описывается уравнением реакции (17):



При этом, ацилирование по вторичным гидроксильным группам может как не протекать совсем, так и достигать степени ацилирования, равной 8. Стоит отметить, что эффект одновременного десилилирования при проведении ацилирования хлорангидридами в растворе пиридина не наблюдается. Авторы объясняют возникновение данного эффекта возможным супрамолекулярным эффектом внутренней циклодекстриновой полости, связанным с протеканием ацилирования через образование комплекса включения циклодекстрин : хлорангидрид [25].

В литературе описан ряд синтезов, связанных с применением в качестве ацилирующих реагентов галогенангидридов высших жирных кислот [26; 30]. Например, для ацилирования катионных производных β -циклодекстрина, частично замещенных по первичным гидроксильным группам, проводили ацилирование хлорангидридом пальмитиновой кислоты. Реакцию проводили в ДМФА в присутствии акцептора хлороводорода – триэтиламина. Ацилирование проводили при мольных соотношениях циклодекстрин : хлорангидрид 1 : 3,3, при этом показано, что протекает регионаправленное моноацилирование по первичной гидроксильной группе. Реакция описывается уравнением реакции (18):



Степень ацилирования определялась путем сравнения интегральных площадей пиков метильных протонов в спектрах ЯМР ^1H (δ 0,80–0,81 м.д.) с интегральными интенсивностями сигналов протонов циклодекстринового остова $\text{H}^2\text{--H}^6$ (δ 3,25–3,70 м.д.). Направленность ацилирования по первичным гидроксильным группам подтверждалась на основании данных спектроскопии ЯМР ^{13}C по разделению сигналов атомов углерода C^6 в спектрах ЯМР ^{13}C : сигнал ядер атома углерода при замещенной гидроксильной группе смещается в слабополюсную область δ 63,8 м.д. по сравнению с сигналами углерода при незамещенной гидроксильной группе δ 60,4 м.д. При этом разделения сигналов ядер атомов C^2 и C^3 не наблюдается, что доказывает протекание регионаправленного замещения только по первичным группам.

В дальнейшем авторами проведено регионаправленное ацилирование пальмитоилхлоридом по гидроксильной группе положения C^2 . При этом необходима дополнительная активация данного положения, которая достигается его депротонированием с помощью гидроксида натрия. Гидроксильные группы при атоме C^2 характеризуются большей кислотностью, что обусловлено стабилизацией образующегося гидроксид-аниона водородными связями с гидроксильной группой положения C^3 и электроноакцепторным влиянием ацетальной функции. В результате ацилирование при соотношениях циклодекстрин : хлорангидрид 1 : 7 в данных условиях приводит к монозамещению по гидроксильной группе положения C^2 , что описывается уравнением реакции (19):



Направленность замещения, как и в предыдущем случае, доказывалась на основе спектроскопии ЯМР ^{13}C : в спектрах полученных соединений происходило смещение сигнала ядер атомов C^2 при замещенной гидроксильной группе в сильнополюную область δ 69,4 м.д. по сравнению с сигналами соответствующих ядер при незамещенных гидроксильных группах δ 72,9 м.д. [10].

Выводы по первой главе

1. Ацилирование выступает в качестве одного из распространенных приемов модификаций молекул в процессе органического синтеза. В качестве ацилирующих агентов могут быть использованы карбоновые кислоты и их производные, кетены, а выбор ацилирующего реагента и его активность определяется величиной положительного заряда на карбонильном атоме углерода.

2. Ацилирование является приемом модификации молекулы циклодекстринов, позволяющим направленно изменять его свойства (водо- и органорастворимость), а также жесткость циклодекстринового каркаса и размер циклодекстриновой полости. В качестве основных ацилирующих реагентов выступают ангидриды и галогенангидриды карбоновых кислот, при этом протекает перацилирование, либо частичное неселективное ацилирование.

3. Ненаправленное ацилирование галогенангидридами требует использования акцептора хлороводорода, а ацилирование ангидридами

протекает в более мягких условиях. В качестве растворителей, обеспечивающих гомогенность процесса, выступают ДМФА и пиридин, который также выступает в качестве акцептора хлороводорода.

4. Направленное ацилирование циклодекстринов осложнено большим набором гидроксильных групп различной природы, что вызывает снижение селективности, обусловленной большей активностью первичных гидроксильных групп. Региоселективность достигается использованием пространственно затрудненных аминов как акцепторов хлороводорода, либо предварительной защитой первичных гидроксильных групп, а также путем подбора селективных растворителей.

5. Ангидриды высших кислот селективно ацилируют циклодекстрины по первичным гидроксильным группам. Ацилирование по вторичным гидроксильным группам селективно протекает при их активации, например, депротонированием с гидридом натрия.

ГЛАВА 2. АЦИЛИРОВАНИЕ НЕЗАМЕЩЕННОГО β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА

Как было показано в литературном обзоре, реакции ацилирования широко используются в тонком органическом синтезе как способ модификации циклодекстриновой молекулы для направленного изменения ее свойств, например, растворимости в воде или в органических растворителях. Так, показано, что введение в циклодекстриновую молекулу небольшого количества ацильных остатков (5–7, особенно ацетильных) приводит к значительному повышению водорастворимости β-циклодекстрина, в то время, как дальнейшее ацилирование сопровождается понижением водорастворимости, но увеличением органорастворимости, например, в хлоралканах и кетонах [21].

Целью данной работы явилось проведение ацилирования незамещенного β-циклодекстрина.

Для выполнения работы использовался β-циклодекстрин фирмы «Sigma». Препарат был предварительно высушенный в пистолете Фишера при пониженном давлении с P_2O_5 в течении 1 недели.

В качестве растворителя для ацилирования выбран диметилсульфоксид (ДМСО), как полярный апротонный растворитель, в котором хорошо растворим циклодекстрин, и который хорошо зарекомендовал себя в ряде работ, направленных на модифицирование циклодекстринового каркаса. Данный растворитель хорошо смешивается с водой, а также может накапливать примеси, образующиеся при окислении на воздухе, например, диметилсульфон. Для очистки растворитель выдерживали в течение суток над оксидом алюминия и перегоняли над гидроксидом натрия. Хранили растворитель над молекулярными ситами [8].

Используемый в качестве ацилирующего реагента уксусный ангидрид предварительно перегнан с P_2O_5 при атмосферном давлении, при перегонке отбиралась фракция, кипящая при температуре 140 °С.

2.1 Ацетилирование незамещенного β -циклодекстрина уксусным ангидридом

Уксусный ангидрид выступает в качестве одного из самых популярных ацилирующих реагентов, широко используемых в органическом синтезе. Данный реагент, как уже указывалось, нашел применение для ацетилирования циклодекстринов, при этом степень ацетилирования связана как с мольными соотношениями реагентов, так и с температурой процесса.

Нами проведено ацетилирование уксусным ангидридом при смешивании растворов β -циклодекстрина и уксусного ангидрида в ДМСО при комнатной температуре в мольных соотношениях циклодекстрин: ангидрид 1 : 7 (1 вариант), 1 : 14 (2 вариант) и 1 : 21 (3 вариант). Контроль за ходом ацетилирования проводили методом кислотно-основного титрования в варианте алкалиметрии.

Для проведения эксперимента по первому варианту к раствору 0,1 г (0,088 ммоль) β -циклодекстрина в 5 мл ДМСО прибавили 0,6 мл раствора уксусного ангидрида в ДМСО с содержанием ангидрида 0,11 г/мл (0,645 ммоль). Раствор перемешивали в течении 1 часа и оставили на неделю при комнатной температуре. К полученному раствору прибавили 10 мл ацетона, при этом образовалась двухфазная система, которая при встряхивании вновь становилась однородной. От полученного раствора отбирали аликвоту 5 мл, прибавляли 2 капли фенолфталеина и титровали 0,1 Н раствором щелочи до появления слабо-розовой окраски.

Эксперимент по вариантам 2 и 3 проводили в аналогичных условиях, используя для ацетилирования 1,2 мл (1,29 ммоль) и 1,8 мл (1,935 ммоль) раствора уксусного ангидрида в ДМСО, соответственно. В случае проведения ацетилирования по варианту 2 также, как и в первом варианте, при добавлении ацетона наблюдалось образование неустойчивой двухфазной системы, легко гомогенизирующейся при встряхивании.

В случае эксперимента по третьему варианту разделения фаз не наблюдалось, что может свидетельствовать о повышении растворимости получаемого продукта в ацетоне.

Для проведения расчетов по определению степени ацетилирования по результатам титрования проведен контрольный эксперимент, демонстрирующий расход щелочи на реакцию со свободным ангидридом, а также примесей, содержащихся в растворителях. Для этого к 0,6 мл раствора уксусного ангидрида в ДМСО с содержанием ангидрида 0,11 г/мл прибавили 5 мл ДМСО и 10 мл ацетона и титровали аликвоту полученного раствора объемом 5 мл раствором гидроксида натрия с концентрацией 0,1 Н до слабо-розовой окраски в присутствии фенолфталеина.

Принимая, что уксусный ангидрид в щелочной среде подвергается гидролизу по уравнению (20).



На титрование 1 моль свободного ангидрида затрачивается 2 моль щелочи, что соответствует (при взятом количестве ангидрида) объему 4,3 мл. На титрование в контрольном опыте затрачен объем 7,3 мл. Остальное количество щелочи (3 мл) затрачивается на титрование кислотных примесей, которые могут содержаться в системе растворителей. Так как объем данной системы постоянен во всех вариантах проведения ацетилирования, то объем щелочи, затраченный на титрование примесей, остается постоянным, и его вычитание позволяет получить объем щелочи, затраченный на титрование непрореагировавшего ангидрида и выделившейся при ацетилировании уксусной кислоты.

Приведем пример расчета степени ацетилирования для первого варианта эксперимента при мольных соотношениях циклодекстрин : ангидрид 1 : 7.

Для титрования использована аликвота раствора 5 мл, что составляет 1/3 часть от исходного раствора. Тогда:

$$n(\text{циклодекстрина}) = 0,088 \text{ ммоль} : 3 = 0,029 \text{ ммоль};$$

$$n[(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}] = 0,645 \text{ ммоль} : 3 = 0,215 \text{ ммоль}.$$

На титрование системы затрачен объем щелочи 5,4 мл. Тогда объем щелочи, затраченный на титрование остатка ангидрида и выделившейся кислоты, составляет 2,4 мл, что соответствует количеству вещества щелочи 0,24 ммоль.

Учитывая, что 1 моль остатка уксусной кислоты затрачивается на ацетилирование одной гидроксильной группы циклодекстрина, при этом в раствор выделяется 1 моль уксусной кислоты:

$$n[(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}]_{\text{на ацилирование}} = n(\text{CH}_3\text{COOH}) = x \text{ моль};$$

$$n[(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}]_{\text{непрор}} = (0,215 - x) \text{ моль};$$

$$n(\text{NaOH}) = x + 0,43 - 2x = 0,24 \text{ ммоль};$$

$$x = 0,19 \text{ ммоль}$$

$$n(\text{OH})_{\text{прор}} = 0,19 : 0,029 = 6,5$$

Аналогичные расчеты проведены для второго (мольные соотношения циклодекстрин : ангидрид 1 : 14) и третьего (мольные соотношения циклодекстрин : ангидрид 1 : 21) вариантов эксперимента. Результаты приведены в таблице 5:

Таблица 5 – Результаты экспериментальных и контрольного титрований и степень ацетилирования β -циклодекстрина

№ опыта	V (NaOH), мл	V (NaOH) без учета примесей, мл	n(NaOH) на реакцию с кислотой и ангидридом, ммоль	Число ацетилированных гидроксильных групп	Степень ацетилирования
1	5,4	2,4	0,24	6,5	0,94
2	9,3	6,3	0,63	8	0,57
3	13	10	1	10	0,48

Результаты эксперимента показывают, что практически полное участие ацетилирующего реагента в реакции наблюдается только при

мольных соотношениях циклодекстрина : ангидрид 1 : 7, соответствующих эквимольным соотношениям ацилирующего реагента и первичных гидроксильных групп в молекуле циклодекстрина. При дальнейшем увеличении количества ацилирующего реагента степень ацетилирования начинает снижаться относительно числа гидроксильных групп, которые теоретически могут вступить в реакцию. Даже при мольном соотношении 1 : 21 степень ацилирования в условиях эксперимента не превышает 10. Такой эффект может быть связан с увеличением вклада стерического фактора при пространственной загруженности каркаса циклодекстрина, а также с меньшей реакционной способностью вторичных гидроксильных групп по сравнению с первичными.

Визуальные наблюдения показывают, что при возрастании степени ацетилирования происходит увеличение органорастворимости производного циклодекстрина в ацетоне.

2.2 Ацилирование свободного β -циклодекстрина карбоновыми кислотами в присутствии фермента липазы

Важнейшей составляющей органического синтеза, особенно технологического, выступает ферментативный катализ. К его преимуществам относятся:

- 1) возможность осуществления широкого диапазона химических реакций;
- 2) снижение количества стадий процесса, в том числе, за счет исключения протекции функциональных групп;
- 3) проведение реакций с участием сложных молекул в мягких условиях;
- 4) использование низких концентраций катализатора при обеспечении его высокой активности;
- 5) легкость биодеструкции фермента при поступлении в окружающую среду, его безопасность;

б) резкое снижение возможности протекания побочных реакций [14].

Особую роль применение ферментов играет при необходимости модификации сложных органических соединений, содержащих набор функциональных групп, близких по реакционной способности, что представляет важную задачу тонкого органического синтеза [40]. Следует также отметить, что включение ферментативного катализа в процессы синтеза относится к области «зеленых» технологий, позволяя проводить процесс в более мягких условиях, с большей селективностью процессов и при повышении коэффициента использования сырья.

Одним из наиболее распространенных ферментов, применяемых в органическом синтезе, выступает липаза, коммерческие препараты которой могут быть использованы как биокатализаторы, особенно при разложении триглицеридов (реакция ацилирования, в которой в качестве ацилирующего реагента выступают сложные эфиры). В то же время известно, что в системах с низкой активностью воды липазы катализируют не процесс гидролиза эфиров, а процесс их образования – реакцию этерификации. Преимуществом применения липазы является то, что она сохраняет свою стабильность и активность в органических растворителях, не требует кофактора, практически не имеет побочных продуктов реакции, а также имеет низкую себестоимость при получении путем микробиологического синтеза. В отличие от многих ферментов, она обладает чрезвычайно широкой субстратной специфичностью и способностью к восприятию широкого спектра структурно разнообразных сложных жиров, спиртов и карбоновых кислот в качестве субстратов [1].

В связи с этим, нами рассмотрена возможность использования липазы в качестве фермента для катализа ацилирования незамещенного β -циклодекстрина карбоновыми кислотами, выступающими в качестве слабых ацилирующих реагентов при модифицировании циклодекстринов [7; 11].

На первом этапе эксперимента в качестве ацилирующего реагента использовали стеариновую кислоту. Ацилирование проводили в ДМСО с

прибавлением небольшого количества воды для активации липазы. Определение степени ацилирования проводили методом алкалиметрического титрования.

Навески стеариновой кислоты 0,01 г (0,035 ммоль) стеариновой кислоты и 0,04 г циклодекстрина (0,035 ммоль) растворили в 10 мл ДМСО, добавили 2 мл воды и 0,004 г липазы. Смесь перемешивали в течении 1 ч и оставляли при комнатной температуре на 3 дня. К полученному раствору добавляли 10 мл ацетона и 1 мл воды. Из фильтрата отбирали аликвоту объемом 5 мл и титровали раствором гидроксида натрия с концентрацией 0,01 Н.

Параллельно проводили несколько контрольных опытов с системой реактивов, взятых в аналогичных количествах:

- 1) стеариновая кислота, ДМСО, вода, ацетон (контроль 1);
- 2) циклодекстрин, ДМСО, вода, ацетон (контроль 2);
- 3) ДМСО, вода, ацетон (контроль 3).

Полученные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты титрования системы после ацилирования стеариновой кислотой и в контрольных экспериментах

Состав анализируемой смеси	V (NaOH), мл	V (NaOH) на определенные компоненты, мл
Ацилируемая система	4,0	0,5 – на циклодекстрин + 1 – на примеси в растворителях + 2,5 – на стеариновую кислоту
Контроль 1	3,7	2,7 – на стеариновую кислоту + 1 – на примеси в растворителях
Контроль 2	1,5	0,5 – на циклодекстрин + 1 – на примеси в растворителях
Контроль 3	1,0	1 – на примеси в растворителях

Результаты эксперимента показывают, что по итогам ацилирования стеариновой кислотой в присутствии липазы количество прореагировавшей кислоты составляет:

$$n(C_{17}H_{35}COOH) = (2,7 - 2,5) \text{ мл} \times 0,01 \text{ ммоль/мл} \times 23 \text{ мл} : 5 \text{ мл} = 0,0092 \text{ ммоль.}$$

Таким образом, степень гидроксильных групп, подвергшихся ацилированию составляет:

$$\alpha_{\text{ацилирования}} = 0,0092 : 0,035 = 0,26.$$

Таким образом, ацилирование стеариновой кислотой свободного β -циклодекстрина в присутствии липазы практически не происходит. Данный факт может быть объяснен крайне низкой реакционной способностью стеариновой кислоты как ацилирующего реагента, которая даже в условиях ферментативного катализа крайне слабо вступает в реакцию.

Выводы по второй главе

1. Уксусный ангидрид может выступать в качестве удобного агента, позволяющего проводить ацетилирование циклодекстринов в мягких условиях.

2. При мольных соотношениях циклодекстрин : ангидрид 1 : 7, соответствующих эквимольным соотношениям ацилирующего реагента и первичных гидроксильных групп в молекуле циклодекстрина, ацилирующий реагент принимает практически полное участие в реакции.

3. При увеличении количества ацилирующего реагента наблюдается снижение степени ацетилирования относительно потенциально возможной, при мольном соотношении 1 : 21 количество проацилированных гидроксильных групп не превышает 10, что соответствует степени ацетилирования 0,48.

4. Попытка ацилирования стеариновой кислотой свободного β -циклодекстрина в условиях ферментативного катализа липазой не приводят к ожидаемому эффекту ацилирования, что можно объяснить низкой активностью ацилирующего агента.

ГЛАВА 3. РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ В ПРОЕКТНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ШКОЛЬНИКОВ

3.1 Технология проектной деятельности обучающихся

На основе закона «Об образовании в Российской Федерации» от 29 декабря 2012 года № 273, с 1 сентября 2013 г. были утверждены Федеральные государственные образовательные стандарты нового поколения [38].

Для того, чтобы перейти к изучению проектной деятельности и ее применению, необходимо определить, какое место занимает проектная деятельность в реализации ФГОС.

Стандарт основного общего образования нацелен на получение личностных, предметных и метапредметных результатов, которые возможно достигнуть благодаря регулятивным, познавательным и коммуникативным универсальным учебным действиям [48].

Согласно Стандартам, системно-деятельностный подход, как основа ФГОС, служит основой формирования УУД. При данном подходе ученик получает знания в процессе собственной учебно-познавательной деятельности, действия целеполагания, планирование решений, решение задач и рефлексивно-оценочные действия. Одним из методов реализации данного подхода является проектная деятельность [38].

Проектная деятельность обучающегося – это совместная учебно-познавательная деятельность обучающихся, имеющая общую цель, согласованные методы, способы деятельности, направленная на достижение общего результата деятельности. При разработке проекта необходимо наличие заранее выработанных представлений о конечном продукте деятельности, этапов проектирования и реализация проекта, включая его осмысление и рефлексию результатов деятельности [15].

В мировой педагогике метод проектной деятельности возник в начале XX века. Основателями данного метода являются американские ученые

Килпатрик и Дьюи. Ученые придерживались позиции, в которой процесс обучения осуществлялся через практическую деятельность, которая ориентировалась на личные интересы обучающегося, а также на востребованность приобретенных знаний в дальнейшей жизни.

Проектная деятельность обеспечивает целостность педагогического процесса, позволяет в единстве осуществлять обучение, развитие и воспитание обучающихся. Данный подход становится актуальным в современной педагогике и наиболее важными задачами образования становятся формирование у учащихся преобразующего мышления, развитие творческих способностей, воспитание познавательной активности, готовности к постоянному профессиональному образованию [57].

Для осуществления проектной деятельности обучающихся необходимо ознакомиться с задачами метода:

- 1) обучение планированию (обучающийся должен уметь четко определить цель, описать этапы достижения поставленной цели);
- 2) обучение методам творческого решения проектных задач;
- 3) овладение приемами работы с неструктурированной информацией (сбор и обработка, анализ, интерпретация и оценка достоверности) и простыми формами анализа данных;
- 4) формирование умений предоставления отчетности в вариативных формах [51].

Важным является то, что при выполнении всех указанных разделов обучающийся должен проявлять высокую степень самостоятельности, когда руководитель проекта выполняет функцию наставника, регулирующего выполнение проекта. При этом его роль – это не сторонний пассивный наблюдатель, а активный участник, сопровождающий выполнение проекта на всех стадиях от выбора актуальной темы до представления результатов проектной деятельности. В связи с этим важной задачей является разработка особых приемов сопровождения проектной деятельности наставником, направленных на обеспечение грамотной и

рациональной самостоятельной деятельности обучающегося и способствующих достижению основной цели проекта [50].

При выполнении поставленных задач результатом проектной деятельности служит проект. Многообразие способов выполнения, содержания и организации проектной деятельности привели к появлению различных классификаций проектов. Классификацию типов проектов можно представить в виде схемы. Основным критерием классификации может служить доминирующий принцип в проекте (рисунок 3).

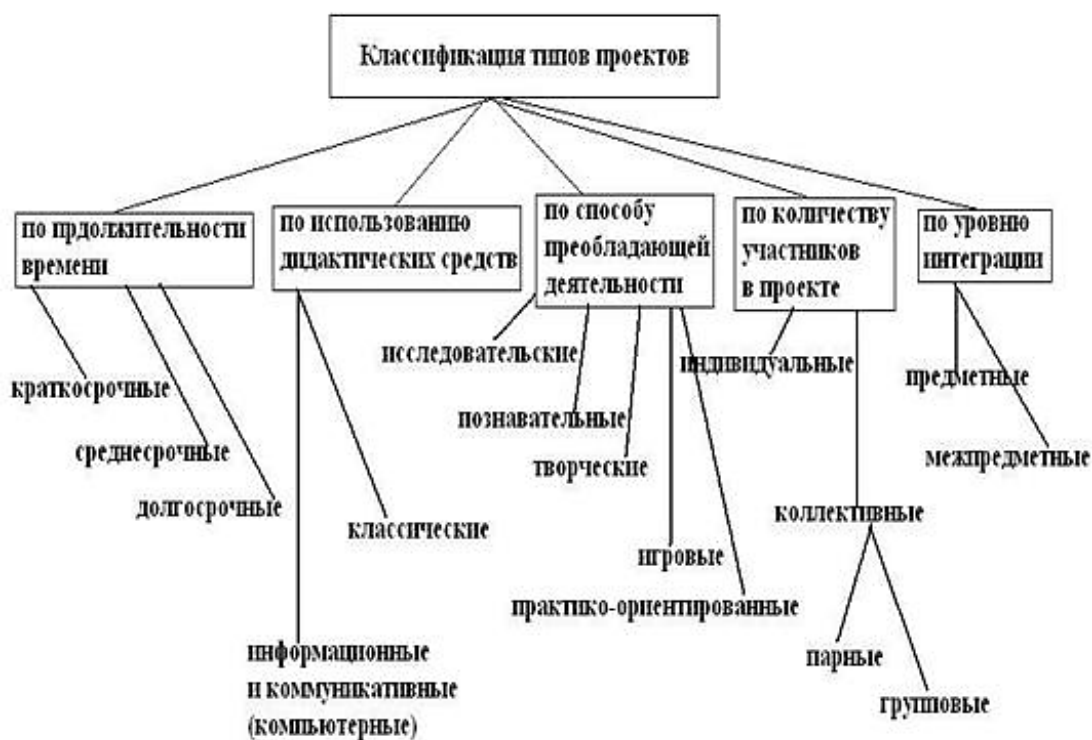


Рисунок 3 – Классификация типов проектов [57]

Благодаря проектной деятельности обучающиеся научатся не только самостоятельно получать новые знания по теме проекта, но и использовать их для решения практических задач. В процессе деятельности, обучающиеся могут познать самого себя и определить свои способности, научиться коммуникативному общению, смотреть на мир в глобальном аспекте.

В школьном курсе химии реакциям ацилирования уделяется недостаточное внимание. Они рассматриваются в темах курса органической

химии 10 класса «Спирты» и «Карбоновые кислоты» на примере реакций этерификации (взаимодействие спиртов с карбоновыми кислотами), а также при достаточно кратком изучении свойств сложных эфиров, как производных карбоновых кислот, и жиров, как представителей биологически важных сложных эфиров. При этом, практически не уделяется внимания другим производным карбоновых кислот (ангидридов, галогенангидридов, амидов, нитрилов), имеющих важную роль в практической деятельности человека [2; 3; 4]. Изучение этих вопросов может быть успешно расширено в рамках реализации проектной деятельности обучающихся.

Так, на примере реакций ацилирования может быть расширено представление об использовании принципа смещения химического равновесия Ле-Шателье-Брауна. Данный принцип школьники обычно подробно рассматривают на примере взаимодействия неорганических соединений, например, в синтезе аммиака. Его применение в процессах с участием органических соединений практически не рассматривается, хотя имеет важное значение как в промышленных процессах, так и при протекании реакций в живом организме. Примером реализации данного направления проектной деятельности может являться подбор условий для получения эфиров карбоновых кислот с наибольшими выходами целевого продукта. Реализация данной цели потребует от ученика анализа теоретического содержания, связанного с определением механизмов реакции ацилирования, а также понимания условий протекания процесса, способствующих повышению выхода продукта.

Другим актуальным вопросом является применение реакции ацилирования для получения лекарственных препаратов. При работе в данной области ученику необходимо проанализировать научные статьи и работы по данной тематике, адаптируя содержание материала к условиям школьной лаборатории. Например, в качестве объекта исследования может быть использован аспирин – популярное лекарственное средство,

представляющее собой ацетилированную форму салициловой кислоты. Перед учеником может быть поставлена цель провести количественное исследование содержания ацетилсалициловой кислоты в лекарственном препарате. Для этого ему потребуется достаточно детально разобраться в вопросах синтеза данного соединения, его структуре и химических свойствах. Для подобного анализа можно использовать ряд других лекарственных препаратов, содержащих в своем составе ацильные фрагменты [14].

3.2 Сопровождение проектной деятельности обучающегося по химии

Во время прохождения педагогической практики в МБОУ «СОШ № 121 г. Челябинска» было осуществлено сопровождение проектной деятельности обучающегося 9 класса по теме: «Аспирин в жизни человека» (приложение 2). В данном проекте были рассмотрены возможные способы использования аспирина в быту, установлены условия гидролиза ацетилсалициловой кислоты и осуществлено качественное доказательство образования фенольного соединения в результате гидролиза аспирина.

Написание проектной работы включает в себя 3 основных этапа: подготовительный, технологический и заключительный.

Цель подготовительного этапа: выявить индивидуальные интересы, знания и умения ученика, планирование дальнейшей деятельности.

Для выбора темы проекта, постановки цели и задач возможно использование метода решения ситуационных задач. По мере решения поставленной задачи обучающийся анализирует ситуацию, подбирает пути решения, моделирует предполагаемые результаты [29; 52; 53].

На начальном этапе осуществляются следующие виды деятельности:

1. Выбор тематики проектной деятельности.

Для выбора темы проекта обучающемуся были предложены следующие ситуационные задачи.

Задача 1.

Подаренный букет цветов всегда поднимает настроение и украшает интерьер, но уже через некоторое время цветы вянут и теряют свой эстетичный вид. Предложите способ продления свежести букета цветов.

Задача 2.

Возбудители грибковых заболеваний могут погубить все растения за несколько суток. Для благоприятного развития посадок предварительно проводят обеззараживание почвы. Предложите способ обеззараживания низкокислотной почвы от возбудителей грибковых заболеваний.

Задача 3.

Для очистки ванн часто используют жесткие абразивные средства. В некоторых случаях это может привести к изнашиванию покрытия. Предложите альтернативный способ очистки ванны.

Задача 4.

В походе часто возникает проблема экологичного мытья посуды. Использование моющих средств вредит экосистеме. Предложите способ очистки посуды в походе, не используя специализированных моющих средств.

При решении данных задач обучающаяся предложила использовать аспирин.

2. Постановка цели и задач.

Для постановки цели и задач обучающейся были предложены следующие ситуационные задачи.

Задача 1.

Для консервации апельсинов был использован аспирин. Докажите антибактериальные свойства аспирина.

Решение.

Обучающийся предлагает провести эксперимент. Воссоздать условия данной задачи. В две чашки Петри помещают дольки апельсина. В одной

чашке дольку апельсина помещают в воду, а в другой – в раствор ацетилсалициловой кислоты. Опыт длится 7 дней. В результате эксперимента, ученица заметила, что на дольке апельсина, находящейся в воде, появились грибковая колония. В чашке Петри с раствором ацетилсалициловой кислоты признаков грибковых колоний не обнаружилось.

Задача 2.

При консервации апельсинов высокой температурой использовали аспирин. Предположите, какие процессы происходят при консервации апельсинов, какие вещества могут образоваться при данной реакции, как доказать продукты реакции.

Решение.

Для решения данной задачи, ученица обратилась к литературным источникам. Изучила формулу ацетилсалициловой кислоты, ее химические свойства. Обучающаяся предположила о протекающем гидролизе при консервации апельсинов. Продуктами реакции будут являться салициловая и уксусная кислоты. Для доказательства процесса гидролиза ученица предложила провести нагревание раствора аспирина и проверить рН среду до эксперимента и после. рН раствора после нагревания стала меньше. Для качественного определения фенолпроизводных использовался хлорид железа (III). В результате проведенного опыта раствор окрасился в сине-фиолетовый цвет.

На основе данных ситуационных задач обучающийся сформулировал тему проекта в виде: «Аспирин в жизни человека».

На основе решенных ситуационных задач было решено провести исследование, демонстрирующее негативное и позитивное влияние ацетилсалициловой кислоты в бытовой деятельности. Для достижения цели были поставлены следующие задачи: анализ литературных источников по методам синтеза, свойствам лекарственного препарата, доказательство антибактериальных свойств ацетилсалициловой кислоты, установление условий образования фенол производного соединения в результате гидролиза аспирина.

3. Определение актуальности исследования. Актуальность заключается в повышении грамотности применения аспирина в быту для того, чтобы обезопасить людей от неблагоприятных последствий.

4. Выдвижение гипотезы. В процессе решения ситуационной задачи ученица узнала, что при гидролизе аспирина образуется фенол производное соединение. На основе данной информации, нами было предположено, что использование аспирина не по назначению, а также неграмотное использование препарата в быту, может нести вред здоровью человека.

5. Планирование технологического этапа (подбор методик для проведения эксперимента). Для подтверждения или опровержения выдвинутой гипотезы необходимо провести эксперимент, который демонстрирует гидролиз аспирина до салициловой кислоты. Помимо данного эксперимента был проведен опыт с доказательством антибактериальных свойств препарата. С помощью литературных источников и ресурсов сети Интернет совместно с ученицей были подобраны методики определения салициловой кислоты в растворе. Проведены различные опыты, выявляющие химические свойства аспирина.

6. Ознакомление со структурой исследовательской работы (титульный лист, оглавление, введение, литературный обзор, практическая часть, заключение, список литературы).

7. Составление индивидуального плана работы (таблица 7).

Таблица 7 – Планирование индивидуальной работы по осуществлению проектной деятельности обучающегося 9 класса

Сроки	Развитие общеучебных умений	Специальные знания и умения	Информационная компетентность	Формы работы
1	2	3	4	5
1 неделя	Реферативные формы работы. Выбор темы проекта	Выбор тематики проекта «Аспирин в жизни человека»	Базы данных	Индивидуальные консультации
	Формулирование научной гипотезы	Выдвижение и формулировка рабочих гипотез	Работа со справочными поисковыми системами	Индивидуальная работа

Окончание таблицы 7

1	2	3	4	5
2 неделя	Отбор методов исследования. Анализ химических методов, используемых для качественного определения салициловой кислоты. Установление химических экспериментов для определения химических свойств аспирина.	Выбор методики проведения эксперимента	Хранение и анализ информации	Индивидуальная работа
	Учебное проектирование	Разработка плана эксперимента	Форматирование фотографий	Индивидуальная работа
3 неделя	Проведение эксперимента	Определение химических свойств аспирина (реакции с NaOH, NaHCO ₃ при комнатной температуре и при нагревании, панкреатином)	Техника безопасности при работе с реактивами	Работа в образовательном учреждении
		Определение фенол производного соединения в проведенных опытах	Техника безопасности при работе с реактивами	Работа в образовательном учреждении
4 неделя	Проведение эксперимента	Определение антибактериальных свойств ацетилсалициловой кислоты	Форматирование фотографий	Работа в образовательном учреждении
	Обработка данных	Составление таблиц	Работа в Excel	Индивидуальная работа
	Оформление результатов проекта	Обработка литературных источников, оформление результатов, подведение итогов работы	Критерии оценки выступления и рефлексивный анализ	Оформление отчета

Целью технологического этапа является содействовать будущему развитию и реализации умений и навыков обучающегося при проведении

лабораторных экспериментов, а также углубление его теоретических знаний. На этом этапе вместе с учащимся были проделаны следующие формы работы:

1. Подбор необходимого оборудования и реактивов, приготовление необходимых растворов.

2. Проведение экспериментальной части исследования (определение фенол производного соединения в проведенных опытах). Был проведен инструктаж по технике безопасности выполнения химического эксперимента, знакомство с лабораторным оборудованием, помощь в проведении эксперимента.

3. Анализ литературных источников. Были проведены консультации для учащейся, на которых рассмотрены синтез ацетилсалициловой кислоты, реакция гидролиза аспирина.

Целью заключительного этапа является содействовать развитию умений обучающегося обобщать, выделять главное, грамотно формулировать свои мысли. На этом этапе были реализованы следующие виды деятельности:

1. Анализ полученных результатов. По результатам проведенных исследований совместно с ученицей была построена диаграмма опроса.

2. Подведение итогов работы. Была оказана помощь обучающемуся в формулировке выводов по работе и их оформлению.

3. Оформление исследовательской работы.

Таким образом, были рассмотрены антибактериальные свойства аспирина, а также условия протекания гидролиза ацетилсалициловой кислоты с образованием производных фенола. Проведено знакомство с лабораторным оборудованием и техникой безопасности при работе с химическими реактивами.

Проектная работа была защищена на школьном уровне. Оценка проекта приведена в приложении 3.

Выводы по третьей главе

В результате проделанной работы были раскрыты основные этапы проектной деятельности. Было осуществлено сопровождение проектной деятельности обучающегося по химии. Выбор темы, цели и задач проекта осуществлялся с помощью методики решения ситуационных задач. Использование ситуационных задач в образовательном процессе повышает мотивацию к учебной деятельности, актуализирует предметные знания и умения, а также способствует формированию метапредметных связей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проделанной работы теоретически рассмотрены методы ацилирования органических соединений с использованием различных ацилирующих реагентов, показаны преимущества и недостатки данных реагентов, а также возможности их использования для направленного и ненаправленного ацилирования циклодекстринов.

Проведено ацилирование незамещенного β -циклодекстрина с использованием уксусного ангидрида при различных мольных соотношениях циклодекстрина : уксусный ангидрид, и определена степень ацетилирования.

Проведены попытки ацилирования незамещенного β -циклодекстрина стеариновой кислотой в присутствии фермента – липазы, катализирующего при недостатке воды процесс этерификации.

Разработаны приемы и реализовано сопровождение проектной деятельности обучающегося.

По результатам работы можно сделать ряд выводов.

1. Анализ литературного материала показал, что в качестве наиболее удобных ацилирующих средств для решения задач органического синтеза выступают галогенангидриды и ангидриды карбоновых кислот, активность которых связана с высоким положительным зарядом на карбонильном атоме углерода. Преимуществом применения ангидридов является реализация процессов в мягких условиях без использования акцептора галогеноводорода.

2. При ацилировании циклодекстринов наибольшую активность проявляют первичные гидроксильные группы, но селективность нарушается по причине большого количества вторичных гидроксиллов. Направленное ацилирование осложнено и возможно при применении специальных приемов: специфичные акцепторы хлороводорода, протекция

гидроксильных групп, направленное депротонирование гидроксильных групп.

3. Максимальная степень использования ацилирующего реагента – уксусного ангидрида достигается при мольных соотношениях циклодекстрин: ангидрид 1 : 7. Дальнейшее увеличение количества ангидрида снижает степень использования, и даже при мольном соотношении 1 : 21 количество ацелированных гидроксильных групп не превышает 10.

4. Попытки ацилирования свободного β -циклодекстрина стеариновой кислотой в присутствии липазы не приводят к удовлетворительным результатам. При мольных соотношениях циклодекстрин : кислота 1 : 1 степень ацилирования не превышает 0,26.

5. Разработанное методическое сопровождение проектной деятельности обучающегося по теме «Аспирин в жизни человека» может быть рассмотрено в качестве приема, направленного на повышение самостоятельной активности обучающегося при выполнении проектной деятельности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Безбородов А. М. Липазы в реакциях катализа в органическом синтезе (обзор) / А. М. Безбородов, Н. А. Загустина // Прикладная биохимия и микробиология. – 2014. – Т. 50. – № 4. – С. 347–373.
2. Габриелян О. С. Химия. 10 класс. Базовый уровень : учебник / О. С. Габриелян. – Москва : Дрофа, 2015. – 195 с. – ISBN 978-5-358-15383-7.
3. Габриелян О. С. Химия. 10 класс. Углубленный уровень : учебник / О. С. Габриелян, И. Г. Остроумов, С. Ю. Пономарев. – 2-е изд., стереотип. – Москва : Дрофа, 2015. – 366 с. – ISBN 978-5-358-14071-4.
4. Габриелян О. С. Химия. Примерные рабочие программы. Предметная линия учебников О. С. Габриеляна, И. Г. Остроумова, С. А. Сладкова. 10-11 классы : учеб. пособие для общеобразоват. организаций : базовый уровень / О. С. Габриелян, С. А. Сладков. – 2-е изд. – Москва : Просвещение, 2021 – 64 с. – ISBN 978-5-09-078328-6.
5. Глазырин А. Е. Необычное региоселективное ацилирование первичных гидроксильных групп β -циклодекстрина / А. Е. Глазырин, А. Н. Сырцев, Г. И. Курочкина [и др.] // Известия Академии Наук. Серия химическая. – 2003. – Т. 1. – С. 225–234.
6. Глазырин А. Е. Соединения включения с фенолфталеином на основе некоторых водорастворимых производных β -циклодекстрина / А. Е. Глазырин, М. К. Грачев, Г. И. Курочкина, Э. Е. Нифантьев // Журнал общей химии. – 2004. – Т. 74. – № 12. – С. 2034–2037.
7. Грачев М. К. Амфифильные производные α -циклодекстрина, содержащие остатки фармакологически важных кислот / М. К. Грачев, А. В. Едунов, Г. И. Курочкина [и др.] // Известия Академии Наук. Серия химическая. – 2012. – Т. 1. – С. 178–184.
8. Грачев М. К. Ацетилирование α - и β -циклодекстринов / М. К. Грачев, А. В. Едунов, Г. И. Курочкина [и др.] // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – Вып. 2. – С. 290–295.

9. Грачев М. К. Ацетилирование вторичных гидроксильных групп силильных производных α - и β -циклодекстринов / М. К. Грачев, А. В. Едунов, Г. И. Курочкина [и др.] // Журнал общей химии. – 2011. – Т. 81. – Вып. 2. – С. 222–229.
10. Грачев М. К. Подход к синтезу катионных производных β -циклодекстрина / М. К. Грачев, С. В. Сипин, Г. И. Курочкина, Э. Е. Нифантьев // Журнал общей химии. – 2006. – Вып. 76. – Т. 6. – С. 1048–1049.
11. Грачев М. К. Синтез амфифильных гликофосфолипидов на основе β -циклодекстрина / М. К. Грачев, С. В. Сипин, Л. О. Кононов, Э. Е. Нифантьев // Известия Академии Наук. Серия химическая. – 2009. – Т. 1. – С. 221–227.
12. Грачев М. К. Фосфорилирование пер-6-бром-пер-6-дезоксид- β -циклодекстрина / М. К. Грачев, И. Г. Мустафин, Э. Е. Нифантьев // Журнал органической химии. – 1998. – Вып. 68. – Т. 9. – С. 1519–1523.
13. Грачев М. К. Фосфорсодержащие производные циклодекстринов. Особенности синтеза и химического поведения / М. К. Грачев // Успехи химии. – 2013. – Вып. 82. – Т. 11. – С. 1034–1046.
14. Грачева И. М. Биотехнология биологически активных веществ : учебное пособие для студентов высших учебных заведений / И. М. Грачева, Л. А. Иванова. – Москва : Элевар, 2006. – 453 с.
15. Гузеев В. В. Метод проектов как частный случай интегративной технологии обучения / В. В. Гузеев // Директор школы. – 1995. – № 6. – С. 39–48.
16. Едунов А. В. Соединения α -циклодекстрина, содержащие остатки бензойной, ацетилсалициловой и 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислот / А. В. Едунов, Г. И. Курочкина, М. К. Грачев [и др.] // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – № 7. – С. 968–974.
17. Зоркий П. М. Супрамолекулярная химия: возникновение, развитие, перспективы / П. М. Зоркий, И. Е. Лубнина // Вестник Московского университета. – Серия 2. Химия. – 1999. – №2. – С. 300–307.

18. Иванов В. Г. Органическая химия: учеб. пос. для студ. вузов / В. Г. Иванов, В. А. Горленко, О. Н. Гева. – 6-е изд., стер. – Москва : Академия, 2010. – 408 с.

19. Иванова Л. А. Циклодекстрины и комплексы включения на их основе / Л. А. Иванова, Л. И. Войно, Д. Г. Шипарева // Международный журнал экспериментального образования. – 2011. – С. 94–95.

20. Капустин М. А. Методы получения наноконплексов биологически активных веществ с циклическими олигосахаридами, анализ их физико-химических свойств и использование в пищевом производстве / М. А. Капустин, А. С. Чубарова, Т. Н. Головач [и др.] // Труды БГУ – 2016. – Минск. – 2016. – Т. 11. – Ч. 1. – С. 73–100.

21. Кедик С. А. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств / Кедик С. А., Панов А. В., Тюкова В. С., Золотарева М. С. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3. – С. 68–75.

22. Коптева Н. И. Методы органического синтеза : алкилирование, ацилирование : учебно-методическое пособие для вузов / Н. И. Коптева, С. М. Медведева. – Воронеж : Издательство ВГУ, 2008. – 34 с.

23. Курочкина Г. И. Исследование ацилирования бета-циклодекстрина и его силильного производного хлорангидридами бензойной и ацетилсалициловой кислот / Г. И. Курочкина, Н. А. Кудрявцева, М. К. Грачев [и др.] // Журнал общей химии – 2007. – Т. 77. – Вып. 3. – С. 485–493.

24. Курочкина Г. И. Комплексы включения β -циклодекстрина с некоторыми дикарбоновыми кислотами / Г. И. Курочкина, Д. А. Шипилов, Т. Н. Попкова [и др.] // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – № 7. – С. 939–941.

25. Курочкина Г. И. Особенности ацилирования пер-6-о-(трет-бутил)(диметил)силил- α -циклодекстрина хлорангидридом ацетилсалициловой кислоты / Г. И. Курочкина, А. В. Попков, Е. Н. Расакина [и др.] // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84. – Вып. 8. – С. 402–403.

26. Курочкина Г. И. Особенности синтеза и химического поведения некоторых силильных производных β -циклодекстрина / Г. И. Курочкина, А. В. Едунов, А. Г. Астахова [и др.] // Журнал общей химии. – 2013. – Вып. 83. – Т. 2. – С. 299–304.

27. Лапшова М. С. Некоторые аспекты синтеза комплексов включения β -циклодекстрина и эфиров каротиноидов / М. С. Лапшова, Е. В. Захаренко, В. И. Дейнека [и др.] // Научные ведомости. Серия Естественные науки. – 2012. – № 15 (134). – Вып. 20. – С. 129–134.

28. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы / Ж.-М. Лен; Пер. с англ. – Новосибирск : Наука. Сиб. Предприятие РАН, 1998. – 334 с.

29. Лисичкин Г. В. Химики изобретают : кн. для учащихся / Г. В. Лисичкин, В. И. Бетанели. – Москва : Просвещение, 1990. – 112 с.

30. Маленковская М. А. Амфифильные конъюгаты β -циклодекстринов с ацетилсалициловой и 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотами / М. А. Маленковская, М. К. Грачев, И. И. Левина, Э. Е. Нифантьев // Журнал органической химии. – 2013. – Вып. 49. – Т. 12. – С. 1796–1801.

31. Маленковская М. А. Амфифильные катионные производные β -циклодекстрина, содержащие остатки 2-(4-изобутилфенил)- и 2-(3-бензоилфенил)пропионой кислоты / М. А. Маленковская, Д. А. Шипилов, М. К. Грачев // Биоорганическая химия. – 2020. – Т. 46. – №1. – С. 79–85.

32. Маленковская М. А. Синтез 6-моноальдегида β -циклодекстрина и иминопроизводных на его основе / М. А. Маленковская, Д. А. Шипилов, Л. К. Васянина, М. К. Грачев // Журнал общей химии. – 2016. – Вып. 86. – Т. 12. – С. 2093–2095.

33. Маленковская М. А. Синтез и комплексообразующая способность мономерных и димерных амфифильных производных β -циклодекстрина / М. А. Маленковская, И. И. Левина, М. К. Грачев // Журнал органической химии. – 2014. – Вып. 50. – Т. 8. – С. 1211–1215.

34. Никитин Н. А. Циклодекстрины и их комплексы включения (обзор литературы) / Н. А. Никитин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №6. – С. 2–11.

35. Пат. 2 099 354 Российская Федерация, МПК C08B 37/16, A61K 31/724. Приемопередающее устройство / Валентино Стелла, Роджер Раджевски ; заявитель и патентообладатель Дзе Университи оф Канзас. – № 5052811/04; заявл. 1992.07.22; опубл. 1997.12.20

36. Пожарский А. Ф. Супрамолекулярная химия / А. Ф. Пожарский // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – № 9. – С. 32–40.

37. Попков А. В. Синтез амфифильных конъюгатов на основе кремнийсодержащего β -циклодекстрина и фармакологически важных кислот / А. В. Попков, Г. И. Курочкина, А. А. Сергиевич, М. К. Грачев // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89. – № 5. – С. 756–765.

38. Приказ Минобрнауки России от 17.05.2012 № 413 (ред. от 11.12.2020) «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта среднего общего образования» (Зарегистрировано в Минюсте России 07.06.2012 №24480) // Консультант-плюс : [сайт]. – URL : http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131131/f09facf766fbec182d89af9e7628dab70844966/ (дата обращения 15.04.2022).

39. Семчиков Ю. Д. Высокомолекулярные соединения : учеб. для вузов / Ю. Д. Семчиков. – 3-е изд. – Москва : Издательский центр «Академия», 2006. – 368 с.

40. Серкова А. Н. Наноструктуры, включающие пероксидазу редьки черной, антибиотики и циклодекстрины для создания различных фармацевтических композиций / А. Н. Серкова, Н. В. Глазова, Н. В. Заинкова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2 (часть 3). – С. 518–522.

41. Сипин С. В. Получение 6-бром-6-дезоксид-β-циклодекстрина с использованием его силильных и тозилльных производных / С. В. Сипин, М. К. Грачев, Л. К. Васянина, Э. Е. Нифантьев // Журнал общей химии. – 2006. – Вып. 76. – Т. 12. – С. 2047–2048.
42. Скоморохов М. Ю. Ацилирование / М. Ю. Скоморохов, А. К. Ширяев, Ю. Н. Климочкин. – Самара : СГТУ, 2005. – 44 с.
43. Сид Дж. В. Супрамолекулярная химия. в 2 т. Т. 2. / Дж. В. Сид, Дж. Л. Этвуд. Пер. с англ. – Москва : Академкнига, 2007. – 416 с.
44. Сутягин А. А. Комплексообразование циклодекстринов с аминокислотами / А. А. Сутягин, Н. В. Кутяшева // Актуальные проблемы науки, производства и химического образования: Сборник материалов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Астрахань : Издательский дом «Астраханский университет», 2019. – С. 48–49.
45. Сутягин А. А. Региоселективное ацилирование β-циклодекстрина / А. А. Сутягин, А. Е. Глазырин, Г. И. Курочкина [и др.] // Журнал общей химии – Т. 72. – Вып. 1. – 2002. – С. 156–159.
46. Тарасова Ю. В. Получение и свойства клатратов циклодекстрина с эфирным маслом мускатного ореха / Ю. В. Тарасова, С. В. Лодыгина, А. Д. Лодыгин [и др.] // Молекулярно-генетические и биотехнологические основы получения и применения синтетических и природных биологически активных веществ (Нарочанские чтения – 11): Материалы Международной научно-практической конференции (20-23 сентября 2017 года). – Ставрополь : СКФУ. – С. 133–139.
47. Терехова И. В. Калориметрическое исследование комплексообразования циклодекстринов с никотиновой и нифлумовой кислотами в водном растворе / И. В. Терехова // Российский химический журнал. – 2015. – Т. 59. – № 1-2. – С. 42–46.

48. Федеральный закон от 29.12.2012 № 273 – ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об образовании в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015) // Консультант-плюс : [сайт]. – URL :http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/ (дата обращения 12.04.2022).

49. Фёдорова О. А. Супрамолекулярная химия / О. А. Фёдорова. – Москва : Издательство РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2010. – 204 с.

50. Чечель И. Д. Метод проектов или попытка избавить учителя от обязанностей всезнающего оракула / И. Д. Чечель // Директор школы. – 1998. – № 3. – С. 11–16.

51. Чечель И. Д. Управление исследовательской деятельностью педагога и учащегося в современной школе / И. Д. Чечель ; Отв. ред. М. А. Ушакова. – Москва : Издательская фирма "Сентябрь", 1998. – 143 с.

52. Шабанова И. А. Ситуационные задачи по химии как один из компонентов практико-ориентированного обучения / И. А. Шабанова // Научно-педагогическое обозрение. – 2017. – № 2. – С. 80–87.

53. Шарыпова Н. В. Ситуационные задачи как один из методов формирования ключевых компетенций школьников на уроках / Н. В. Шарыпова, Г. В. Чекалина // Научно-педагогическое обозрение. – 2017. – С. 236–237.

54. Шипилов А. Д. Прямая этерификация первичных гидроксильных групп β -циклодекстрина некоторыми ароматическими монокарбоновыми кислотами / А. Д. Шипилов, Г. И. Курочкина, Е. Н. Расадкина [и др.] // Журнал общей химии. – 2015. – Вып. 85. – Т. 11. – С. 1864–1867.

55. Шипилов Д. А. Синтез монокатионных производных β -циклодекстрина / Д. А. Шипилов, Г. И. Курочкина, И. И. Левина [и др.] // Журнал органической химии. – 2017. – Вып. 53. – Т. 2. – С. 290–294.

56. Шипилов Д. А. Этерификация 2-гидроксипропильного производного β -циклодекстрина некоторыми ароматическими монокарбоновыми кислотами / Д. А. Шипилов, Г. И. Курочкина, И. И. Левина, М. К. Грачев // Журнал органической химии. – 2015. – Вып. 51. – Т. 10. – С. 1426–1429.

57. Яковлева Н. Ф. Проектная деятельность в образовательном учреждении : учеб. пособие / Н. Ф. Яковлева. – 2-е изд., стер. – Москва : Флинта, 2014. – 144 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Результат участия в III Всероссийском конкурсе курсовых работ и проектов



НАУКАПЛЮС

Диплом

Победителя I степени

Шершнева Валерия Александровна

**В III Всероссийском конкурсе
курсовых работ и проектов**

Номинация: Курсовая работа

Уровень обучения: Бакалавриат

Направление: Химические науки

Название работы: «Реакции ацилирования для получения модифицированных циклодекстринов»

Научный руководитель:

Сутягин Андрей Александрович

РУКОВОДИТЕЛЬ
НОО «Наука Плюс»



СМИРНОВА Ю. В

г. Саратов

11.04.2022

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Проект обучающегося «Аспирин в жизни человека»

**МУНИЦИПАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«СРЕДНЯЯ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ШКОЛА №121 Г. ЧЕЛЯБИНСКА»**

**Аспирин в жизни человека
Тип проекта: исследовательский**

**Челябинск
2022**

ВВЕДЕНИЕ

Аспирин – известный медицинский препарат, который используются как жаропонижающее, болеутоляющее, противовоспалительное средство. Многим кажется, что небольшая белая таблетка – практически панацея от всех болезненных и неприятных симптомов. Средство входит в список важнейших лекарств Всемирной организации здравоохранения, а также в перечень жизненно необходимых препаратов Минздрава России. Аспирин – лекарство с вековой историей, проверенное временем и опытом. Его часто применяют при простудах, вирусных инфекциях и других болезнях, сопровождаемых головными болями, повышением температуры тела и воспалительными процессами. Ацетилсалициловая кислота помогает предотвратить потенциально летальные состояния у людей с больным сердцем и сосудами. Но польза препарата актуальна не для всех, и его нельзя назвать полностью безопасным. Однако, аспирин имеет огромное распространение во всём мире и, конечно, он есть в любой домашней аптечке. Кроме того, некоторые домохозяйки нашли ему применение в быту, например, во время уборки, косметических процедур, и даже для приготовления заготовок на зиму [3].

Цель исследования: изучение свойств ацетилсалициловой кислоты.

Задачи исследования:

- 1) на основе литературных источников познакомиться со свойствами аспирина, методами его синтеза;
- 2) изучить роль аспирина в жизни человека;
- 3) апробировать на практике возможности использования аспирина в быту.

Объект исследования: ацетилсалициловая кислота.

Предмет исследования: достижения химической и биологических наук в области создания аспирина как лекарственного средства и вспомогательного вещества в быту человека.

Методы исследования: теоретический метод, анализ и синтез, анкетирование, эксперимент, сравнение, наблюдение и описание.

Гипотеза исследования: использование аспирина возможно не только в лечебных целях, но и в быту.

Практическое значение: ознакомление со свойствами ацетилсалициловой кислоты обеспечит более грамотное применение аспирина, что может обезопасить людей от неблагоприятных последствий.

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АСПИРИНЕ

1.1. История аспирина

Аспирин – разговорное название ацетилсалициловой кислоты. Сегодня этот препарат можно найти в любом доме, он применяется во всём мире и является необходимым лекарственным средством.

В «доаспириновую» эпоху большая часть болезней не имела лечения и зачастую именовалась одним словом – «жар», а облегчить страдания и избавиться от боли могли только не всегда эффективные и далеко не быстродействующие отвары из трав и дорогостоящие опиаты. В конце XVIII века был открыт салицин – элемент, ответственный за лечебное воздействие отвара ивовой коры, который обладал мощнейшим жаропонижающим действием. Но и салицин стоил дорого из-за сложности производства, а салициловая кислота действовала хуже и имела сильный побочный эффект – разрушала желудочно-кишечный тракт больного.

Таким образом, перед учёными стояла задача создания универсального средства от жара и боли, стоимость которого была бы доступна многим [2].

Ацетилсалициловая кислота впервые была синтезирована французским учёным Шарлем Фредериком Жераром в 1853 г., основой служила всё та же кора дерева ивы. Но ацетилсалициловую кислоту в форме, пригодной для медицинского применения, создали в лабораториях компании Bayer. 10 августа 1897 г. немецкий химик Феликс Хаффманн сообщил своим коллегам – Артуру Эйхенгрюну, доктору Карлу Дуйсбергу и профессору Генриху Дрезеру, который возглавлял исследовательский департамент компании, – о том, что ему удалось получить ацетилсалициловую кислоту.

Клинические испытания продолжались полтора года. Фактически аспирин стал официальной торговой маркой компании Bayer 6 марта 1899 г.

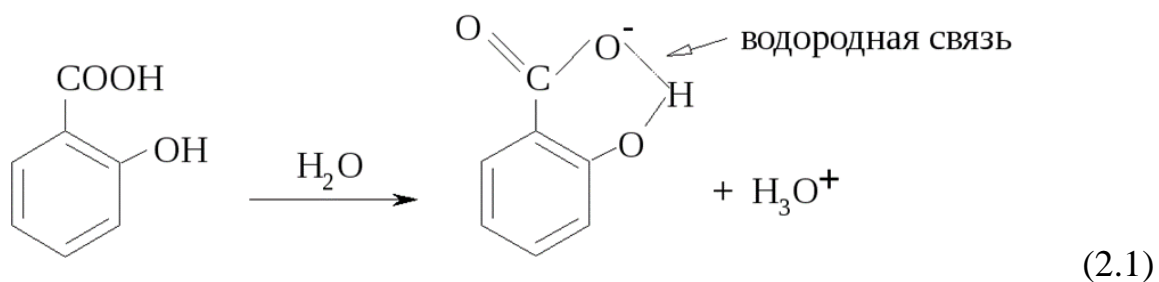
Согласно законам Германской империи того времени, химические соединения не подлежали патентованию, но можно было зарегистрировать уникальный товарный знак. Поэтому для именованя нового препарата придумали слово «аспирин». «А» взяли от «ацетила», «spirin» – от латинского названия травы лабазник – *spirea*, богатой салицином, «in» – как типичное окончание для слова, обозначающего лекарственный препарат.

Сначала аспирин продавался в виде порошка, а с 1904 г. – уже в форме таблеток, а с 1915 г. – без рецепта. Аспирин, будучи недорогим, эффективным и относительно безвредным, быстро стал самым популярным обезболивающим [1].

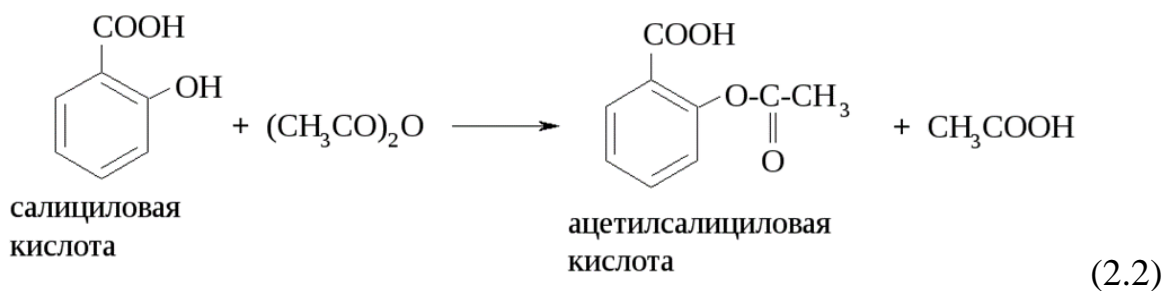
1.2. Синтез ацетилсалициловой кислоты

Аспирин получают путём ацилирования салициловой кислоты. Салициловая (окси-бензойная кислота) проявляет свойства карбоновых кислот и фенолов. Салициловая кислота проявляет жаропонижающий и анти-ревматический (иммунодепрессивный, обезболивающий и противовоспалительный) эффект, но как сильная кислота обладает раздражающим действием на ЖКТ и не используется для внутреннего употребления.

Повышенные кислотные свойства салициловой кислоты связаны с устойчивостью ее аниона, стабилизированного за счет образования внутримолекулярной водородной связи (2.1):



Ацетилсалициловая кислота – это сложный эфир салициловой кислоты по фенольному гидроксилу. Ее получают ацилированием салициловой кислоты уксусным ангидридом (2.2):



Реакции ацилирования органических соединений являются важнейшими методами современной синтетической органической химии. При помощи этих реакций могут быть синтезированы различные типы органических соединений. Ацилированием в органическом синтезе называют реакции введения ацильной группы (RCO-) в молекулы органических соединений путем замещения атома водорода. В более широком смысле ацилированием называют замещение любого атома или группы атомов на ацильную группу. Реакция, происходящая с салициловой кислотой при введении ацетильной группы (CH₃CO-), называется ацетилизацией. Полученная в ходе реакции ацетилсалициловая кислота также обладает жаропонижающим и противовоспалительным действием. Однако, в отличие от салициловой кислоты, не раздражает слизистую ЖКТ и не обладает ulcerогенным действием (побочным действием лекарственных средств, выражающееся в образовании дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, или же провоцирующим рецидивы уже имеющейся язвенной болезни).

При неправильном хранении (повышенная влажность и температура) ацетилсалициловая кислота способна гидролизаться, т.е. в препарате появляется примесь свободной салициловой кислоты. Такой препарат не годен к применению. Определить доброкачественность ацетилсалициловой кислоты (т.е. отсутствие в ней примеси салициловой кислоты) можно, используя качественную реакцию на фенольный гидроксил. Если при взаимодействии с хлоридом железа (III) появилось фиолетовое окрашивание, препарат недоброкачественный [7].

1.3. Биохимические свойства ацетилсалициловой кислоты

Аспирин – препарат, подавляющий основные признаки воспаления. Механизм противовоспалительного действия основан на ингибировании фермента циклооксигеназы. В этом случае происходит уменьшение синтеза медиаторов, что способствует снижению воспалительного процесса. Циклооксигеназа необратимо ингибируется путем ацетилирования серина. В результате химической реакции ацетильный остаток аспирина присоединяется к свободной концевой ОН-группе серина циклооксигеназы. Однако, эффект действия аспирина непродолжителен, что связано с тем, что экспрессия гена этого фермента не нарушается и продуцируются новые молекулы фермента [6].

1.4. Лекарственное действие аспирина

Ацетилсалициловая кислота представляет собой белые мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса. Мало растворим в воде при комнатной температуре, растворим в горячей воде, легко растворим в этаноле, растворах едких и углекислых щелочей [2].

Итак, как же действует одно из самых распространенных средств современности? Один из наиболее известных эффектов – способность подавлять воспалительный процесс. Происходит это, главным образом, за счет уменьшения избыточного кровенаполнения сосудов, отека, проницаемости капилляров. Аспирин эффективен при лихорадке. Он воздействует на центры терморегуляции в головном мозге, что приводит к расширению сосудов кожи, усилению потоотделения и в результате – снижению температуры тела. Аспирин снимает боль. Это происходит за счет влияния на центры боли в мозге, периферического противовоспалительного действия и способности салицилатов ослаблять воздействие вещества брадикинина. И, наконец, аспирин обладает так

называемым антиагрегационным (антиагрегантным) действием. При попадании в кровь он «блокирует» способность тромбоцитов склеиваться друг с другом и с поврежденной поверхностью сосуда, что предотвращает образование тромбов [5].

Любое, сколько-нибудь стоящее новое изобретение со временем обогащается данными о нем. Иногда они положительные, иногда – нет. Что же нового узнали об аспирине со дня его создания? Каково его влияние на организм? Сначала, как и водится, о хорошем.

Аспирин, сосуды, сердце и мозг. Здоровые сосуды – одна из главных составляющих здоровья органов. К сожалению, сосудистая патология в виде инфарктов и инсультов продолжает удерживать лидирующие места в списке основных причин смертности. Основной причиной возникновения этих недугов является атеросклероз. Если упрощенно: образующаяся атеросклеротическая бляшка сужает изнутри просвет кровеносного сосуда и меняет в этом месте его свойства. В результате кровь, а именно тромбоциты, начинают «прилипать» к измененному участку сосуда и склеиваться друг с другом. В итоге образуется тромб, который еще больше закрывает просвет сосуда, вызывая существенное уменьшение поступления крови в ткани и, как следствие, развивается инфаркт или инсульт. Аспирин ослабляет способность тромбоцитов к склеиванию и, таким образом, препятствует образованию тромбов, в связи с чем используется для профилактики тромбообразования в сосудистой системе жизненно важных органов [4].

Аспирин и рак. Как оказалось, ацетилсалициловая кислота в малых дозах способна уменьшать риск развития ряда разновидностей раковых опухолей. К таким выводам пришли исследователи из Оксфордского университета. Наиболее выраженную защиту аспирин показал в отношении возникновения рака желудочно-кишечного тракта.

Пожалуй, трудно назвать явление, где не было бы обратной стороны. В отношении же медикаментов эта сторона, по-видимому, уже

аксиоматична: в большей или меньшей степени побочные действия присущи большинству лекарственных препаратов. Вред от приема аспирина возможен в следующих случаях.

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а именно при хронических гастритах и язвенной болезни желудка, что может осложниться желудочно-кишечным кровотечением. При вирусных заболеваниях (ОРВИ, грипп, ветряная оспа, герпес-вирусные инфекции, корь, инфекционный мононуклеоз и другие) в качестве жаропонижающего средства использовать аспирин нельзя, так как это может привести к синдрому Рея, который характеризуется прогрессирующим отеком мозга и печеночной недостаточностью, вплоть до летального исхода, особенно у детей. Употребление аспирина во время беременности может привести к нарушению развития плода. У людей, страдающих бронхиальной астмой, прием аспирина может ухудшить течение болезни и вызвать астматический статус.

На сегодняшний день аспирин и другие препараты ацетилсалициловой кислоты по праву занимают достойное место в арсенале медицины. Если вы задумались о систематическом его приеме - в частности для профилактики тромбообразования – обязательно проконсультируйтесь с вашим врачом. Принимая его, прислушивайтесь к своим ощущениям, и сообщайте врачу о любых их изменениях [5].

1.5. Применение аспирина в быту

Ацетилсалициловая кислота или аспирин широко известен своими лечебными свойствами при приеме внутрь, но это далеко не все. Опытные хозяйки его используют в быту для решения различных сложностей. Аспирин также поможет поддержать красоту и избавиться от ряда проблем.

Ниже приведены уникальные советы нестандартного использования известного препарата.

Если укусило какое-то насекомое, то именно аспирин способен отлично облегчить все неприятные ощущения, связанные с этим. Припухлость и нестерпимый зуд уменьшатся. Для этого таблетку аспирина, предварительно измельчив в порошок, нужно растворить в небольшом количестве воды. Можно наносить на место укуса насекомыми несколько раз в день. Облегчение непременно наступит.

Придать волосам блеск и шелковистость поможет аспирин. Нужно взять 6 таблеток аспирина и измельчить в порошок. Затем растворить его в литре теплой воды. Волосы тщательно промывают раствором, затем вымывают голову шампунем.

Многие сталкивались с тем, что на одежде остаются пятна после пота. Такие пятна не уходят сразу после стирки, а вещь выглядит неэстетично. С такими пятнами от пота легко может справиться аспирин. Для этого 2 таблетки аспирина, предварительно измельчив в порошок, нужно растворить в 70 – 100 мл теплой воды. Полученную смесь наносят на пятна и оставляют на 12 часов. После этого нужно постирать вещь, и проблема решена.

Подаренные живые цветы всегда радуют и поднимают настроение. Но вот огорчает то, что они стоят в вазе недолго. Благодаря аспирину можно продлить им жизнь. Они будут выглядеть свежими и продолжать приносить радость. Нужно взять таблетку аспирина, предварительно измельчив в порошок, и добавить в вазу с цветами. Аспирин добавляется каждый раз, когда происходит смена воды в вазе.

Если продолжать тему флоры и влияния на нее аспирина, то с помощью изобретенного лекарства, можно улучшать структуру почвы. А если подробнее, то зараженную грибом низкокислотную почву можно «излечить» аспирином. Достаточно растворить таблетку на литр воды и полить ей «проблемную» грядку.

Ванна иногда начинает выглядеть тусклой, а слишком усердное использование чересчур жестких абразивных средств в некоторых случаях

вредит покрытию. Попробуйте набрызгать из пульверизатора раствор аспирина с водой, подождать полчаса и как следует отполировать ванну мягкой салфеткой. Результат вас точно поразит: ванна будет блестеть как новая.

Способ подходит для использования в холодной воде – например, в походе или на даче. Чистящая паста для посуды состоит из нескольких таблеток размолотого аспирина и небольшого количества воды. Достаточно как следует потереть посуду любой салфеткой или тканью после того, как нанесенный состав какое-то время пробудет на ней. От жира и грязи не останется и следа.

Аспирин может применяться как консервант. Некоторые хозяйки используют аспирин при консервации огурцов, помидоров и других продуктов. Такой способ консервации был очень распространён во времена Советского Союза. Но заготовки, содержащие аспирин, могут быть опасны для здоровья.

Стоит напомнить, что применять лекарственное средство в быту следует с особой осторожностью [1].

ГЛАВА 2. ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ АСПИРИНА

2.1 Социологический опрос

Для выяснения, в каких целях может быть применён аспирин, я провела опрос среди учащихся 9 классов. Опрос включал в себя всего 1 вопрос с возможностью выбрать несколько вариантов ответа. В опросе приняли участие 60 человек.

Вопрос: В каких целях может быть использован аспирин?

Варианты ответа:

- 1) при лечении простудных заболеваний;
- 2) для профилактики образования тромбов;
- 3) для снятия воспалений кожи;
- 4) для ухода за волосами;
- 5) для удаления пятен с одежды;
- 6) для улучшения структуры почвы;
- 7) для удаления налёта с поверхностей;
- 8) при консервации заготовок на зиму.

Полученные результаты представлены в виде диаграммы на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 – Результаты социологического опроса

По результатам опроса: наибольшее количество респондентов считают, что аспирин принимают при простудных заболеваниях (90 %); менее половины опрошенных выбрали ответ «для профилактики образования тромбов», который стал вторым по популярности (38 %); за вариант «для ухода за волосами» проголосовало наименьшее количество человек (20 %).

Таким образом, в результате опроса выяснилось, насколько учащиеся 9 классов знакомы с различными областями применения аспирина.

2.2 Исследование качественного состава и свойств ацетилсалициловой кислоты

Для определения биохимических свойств и состава ацетилсалициловой кислоты был проведён эксперимент на выявление качественных реакций.

Ход работы: В ступке растереть несколько таблеток аспирина. Всыпать получившийся порошок в 100 миллилитровую колбу и залить дистиллированной водой. Разлить раствор аспирина в 6 пробирок. В 5 из 6 пробирок влить HCl , FeCl_3 , NaHCO_3 , NaOH и измельченную в ступке таблетку панкреатина (ферменты) по одному веществу в разные пробирки. Далее все пробирки прогреваются на грелке. Фиксируются изменения в растворах.

Наблюдения: при смешивании порошка аспирина с дистиллированной водой образуется смесь, растворение не наблюдается. Для проверки рН среды в смесь ацетилсалициловой кислоты с водой было добавлено несколько капель индикатора лакмуса, жидкость приобрела розовое окрашивание, что доказывает слабокислую среду.

При добавлении к смеси аспирина с водой 0,1 М раствора FeCl_3 не наблюдается фиолетового окрашивания и это закономерно подтверждает строение ацетилсалициловой кислоты. Проведенные эксперименты доказывают, что ацетилсалициловая кислота гидролизу не подвергается при

комнатной температуре. Слабокислая среда объясняется наличием карбоксильной группы при ароматическом кольце.

Аналогичные эксперименты, проведенные в горячей дистиллированной воде, показали, что при $t = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ аспирин практически полностью растворяется в воде, лакмус приобретает красное окрашивание в растворе аспирина, а при добавлении FeCl_3 бесцветному раствору ацетилсалициловой кислоты появляется сине-фиолетовое окрашивание (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Качественная реакция на фенолы

Проведенные эксперименты доказывают гидролиз ацетилсалициловой кислоты в горячей воде. Так как одним из продуктов гидролиза ацетилсалициловой кислоты является салициловая кислота, рассмотрим её свойства. При добавлении хлорида железа (III) к образовавшейся в результате гидролиза салициловой кислоте, мы можем наблюдать сине-фиолетовое окрашивание, что свидетельствует об образовании фенолпроизводных соединений. Фенолы представляют собой летучие соединения с ядовитыми парами. Таким образом, гипотеза о возможном вреде при использовании аспирина не по назначению подтвердилась.

2.3 Определение антибактериальных свойств ацетилсалициловой кислоты

Как выяснилось, многие используют аспирин для консервации продуктов. С целью проверки бактерицидных свойств аспирина мною проведен опыт с дольками мандарина.

Для проведения опыта, я взяла две пластиковые крышки и выложила на них дольки свежего мандарина. Одну дольку залила водой, а вторую – раствором аспирина (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Постановка эксперимента

Спустя 7 дней было обнаружено, что в крышке, где не была добавлена ацетилсалициловая кислота, долька мандарина сгнила, приобрела коричневатый оттенок и характерный запах. Однако, в той крышке, куда был залит ацетилсалициловый раствор, долька лишь потеряла свою форму, характерных признаков гниения не обнаружено (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Окончание эксперимента

Ацетилсалициловая кислота уже в незначительной концентрации препятствует росту дрожжевых и плесневых грибков, а также некоторых бактерий. Именно поэтому её используют для консервирования. Но, как выяснилось в предыдущем опыте, такой консервант выделяет фенол-производные, что может пагубно отразиться на человеческом здоровье.

2.4 Использование аспирина в бытовых целях

Известно, что многие хозяйки нашли применение аспирину даже во время уборки. Проведём опыт, чтобы узнать, насколько эффективен аспирин при очищении загрязнённых поверхностей.

Взяли алюминиевый ситейник, покрытый налётом. Такой налёт нельзя удалить водой или мыльным средством. Залили дно ситейника водой, растворили 2 таблетки аспирина, выждала несколько минут, а затем протёрла дно ситейника губкой для мытья посуды. Потом слили раствор и тщательно ополоснула ситейник водой (рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 – Проведение очистки сотейника

Был получен заметный результат. Сотейник стал намного чище, обрёл металлический блеск. Значит, ацетилсалициловую кислоту можно применять при удалении налёта с загрязнённых поверхностей.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Памятка «Использование аспирина в бытовых условиях»

1. Удаление ржавчину

Для этого вам необходимо взять шипучую таблетку, которая растворяется в жидкости сама, добавить немного воды и размять до состояния мягкой пасты. Полученную смесь нанесите на ржавчину и оставьте на несколько часов. Затем потрите эти места губкой и удалите остатки пятен.

2. Выведение пятен

Чтобы получить отличный результат, выберите препарат с максимальной дозировкой 500 мг. Чтобы он быстрее растворился, растолките таблетки (необходимо взять не меньше 5 штук). Растолченную смесь добавьте в таз с горячей водой. Положите в него на ночь грязные вещи. Утром замоченное белье переместите в стиральную машинку, к средству для стирки добавьте еще 5 растолчённых таблеток и запустите обычный режим. Пятна должны исчезнуть с одежды.

3. Консервирование

Уложите в сухие чистые банки подготовленные для консервации продукты и бросьте в каждую банку таблетки аспирина – в расчете 1 таблетка на 1 литр банки. Залейте маринадом.

4. Уход за кожей лица

Водный раствор лекарства поможет очистить поры и придать лицу здоровый, естественный цвет. Нужно растворить одну таблетку в стакане воды, отлично подойдет шипучий вариант.

5. Уход за волосами

После мытья головы обычным шампунем нужно нанести на подсушенные полотенцем волосы теплый водный раствор аспирина. Оставить его на 15 минут – в это время можно, например, сделать педикюр – и смыть обычной водой. Волосы будут красиво блестеть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования была рассмотрена научная литература, изучены история появления, методы синтеза ацетилсалициловой кислоты и ее биохимическое действие. Подтверждена гипотеза о том, что аспирин может быть использован не только в лечебных целях, но и в бытовых.

По результатам работы можно сделать ряд выводов:

1. Ацетилсалициловая кислота или аспирин широко известен своими лечебными свойствами. Кроме того, препарат может быть использован в быту для решения различных сложностей.

2. Большинство учащихся (90 %) знает только о лечебных свойствах аспирина, лишь 20 % знает о его использовании не по назначению.

3. Экспериментальным путем определен качественный состав и свойства ацетилсалициловой кислоты. Доказано применение аспирина в быту для консервации и в качестве чистящего средства.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Гиляров М. Ю. Ацетилсалициловая кислота: нестареющий ветеран / М. Ю. Гиляров // Клиницист. – 2006. – Т. 1. – № 4 – С. 60–68.
2. Данилов А. И. Золотой фонд фармакологии (к 120-летию открытия ацетилсалициловой кислоты) / А. И. Данилов, А. В. Литвинов / Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 1. – № 4. – С. 136–142.
3. Лисицина С. В. Исследование жаропонижающей активности новых производных салициловой кислоты / С. В. Лисина, А. К. Брель, Л. С. Мазанова Л.С. [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – Т. 2. – № 22. – С.67–70.
4. Рафаэльский В. В. Изучение фармацевтических свойств низкодозовой кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты / В. В. Рафаэльский, А. Н. Кисилева, А. В. Крикова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 15. – № 1. – С. 73–76.
5. Рафаэльский В. В. Низкодозовый аспирин: разнообразие лекарственных форм / В. В. Рафаэльский, А. В. Крикова, Н. А. Павлюченкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 68–75.
6. Черетаев И. В. Анальгетические и противовоспалительные эффекты ацетилсалициловой кислоты. Физиологические механизмы / И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов, Е. Н. Чуян [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2020. – Т. 6. – № 1. – С. 194 –214.
7. Ярославцева Е. А. Получение рабочего стандартного образца ацетилсалициловой кислоты / Е. А. Ярославцева, В. А. Захарьян // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8. – № 5. – С. 187–189.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Оценивание проектной деятельности обучающегося

Тип проекта: исследовательский

Таблица 3.1 – Оценочный лист наставника

Этапы	Код	Критерии	Макс. балл	Оценка от наставника
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
1. Организационный			19	
1.1. Определе- ние темы проекта	2.1.1	<ul style="list-style-type: none"> – не анализирует существующие и не планирует будущие образовательные результаты; – анализирует существующие и планирует будущие образовательные результаты с помощью наставника; – анализирует существующие и планирует будущие образовательные результаты самостоятельно 	0 1 2	2
	2.1.5	<ul style="list-style-type: none"> – не формулирует учебные задачи как шаги достижения поставленной цели; – формулирует учебные задачи как шаги достижения поставленной цели с помощью наставника; – формулирует учебные задачи как шаги достижения поставленной цели самостоятельно 	0 1 2	1
1.2. Поиск и анализ проблемы	2.1.2	<ul style="list-style-type: none"> – не идентифицирует собственные проблемы и не определяет главную проблему; – идентифицирует собственные проблемы и определяет главную проблему с помощью наставника; – идентифицирует собственные проблемы и определяет главную проблему самостоятельно 	0 1 2	1
	2.1.3	<ul style="list-style-type: none"> – не выдвигает версии решения проблемы, не формулирует гипотезы, – выдвигает версии решения проблемы, формулирует гипотезы с помощью наставника; – выдвигает версии решения проблемы, формулирует гипотезы, предвосхищает конечный результат самостоятельно 	0 1 2	2

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5
	2.1.4	<ul style="list-style-type: none"> – не ставит цель деятельности на основе определенной проблемы и существующих возможностей; – ставит цель деятельности на основе определенной проблемы и существующих возможностей с помощью наставника – ставит цель деятельности на основе определенной проблемы и существующих возможностей самостоятельно 	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p>	2
1.3. Поста- новка цели проекта	2.2.2	<ul style="list-style-type: none"> – не обосновывает и не осуществляет выбор наиболее эффективных способов решения учебных и познавательных задач; – обосновывает и осуществляет выбор наиболее эффективных способов решения учебных и познавательных задач с помощью наставника; – обосновывает и осуществляет выбор наиболее эффективных способов решения учебных и познавательных задач самостоятельно 	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p>	1
	2.2.3	<ul style="list-style-type: none"> – не определяет/не находит, в том числе из предложенных вариантов, условия для выполнения учебной и познавательной задачи; – определяет/находит, в том числе из предложенных вариантов, условия для выполнения учебной и познавательной задачи с помощью наставника; – определяет/находит, в том числе из предложенных вариантов, условия для выполнения учебной и познавательной задачи самостоятельно 	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p>	2
	3.1.1	<ul style="list-style-type: none"> – не определяет свою роль в деятельности; – определяет свою роль в деятельности с помощью наставника; – определяет свою роль в деятельности самостоятельно; 	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p>	2
	3.1.5	<ul style="list-style-type: none"> – не строит позитивные отношения в процессе учебной и познавательной деятельности; – строит позитивные отношения в процессе учебной и познавательной деятельности с помощью наставника; – строит позитивные отношения в процессе учебной и познавательной деятельности самостоятельно 	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p>	2

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5
	3.1.7	<ul style="list-style-type: none"> – не умеет критически относиться к собственному мнению, с достоинством признавать ошибочность своего мнения (если оно таково) и корректировать его; – критически относится к собственному мнению, с достоинством признает ошибочность своего мнения (если оно таково) и корректирует его 	0 1	1
2. Выполнение проекта			38	
2.1. Анализ имеющейся информации	1.1.2	<ul style="list-style-type: none"> – не находит в тексте требуемую информацию (в соответствии с целями своей деятельности); – находит в тексте требуемую информацию (в соответствии с целями своей деятельности) с помощью наставника; – находит в тексте требуемую информацию (в соответствии с целями своей деятельности) самостоятельно 	0 1 2	2
	1.1.3	<ul style="list-style-type: none"> – не создает структурированные тексты; – создает структурированные тексты с помощью наставника; – создает структурированные тексты самостоятельно 	0 1 2	2
	1.1.5	<ul style="list-style-type: none"> – не устанавливает взаимосвязь описанных в тексте событий, явлений, процессов; – устанавливает взаимосвязь описанных в тексте событий, явлений, процессов с помощью наставника; – устанавливает взаимосвязь описанных в тексте событий, явлений, процессов самостоятельно 	0 1 2	2
2.2. Сбор и изучение информации	1.2.3	<ul style="list-style-type: none"> – не преобразовывает модели и схемы для решения задач; – преобразовывает модели и схемы для решения задач с помощью наставника; – преобразовывает модели и схемы для решения задач самостоятельно 	0 1 2	1
	1.2.4	<ul style="list-style-type: none"> – не обозначает символом и знаком предмет и/или явление; – обозначает символом и знаком предмет и/или явление с помощью наставника; – обозначает символом и знаком предмет и/или явление самостоятельно 	0 1 2	2

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5
	1.2.5	<p>– не определяет логические связи между предметами и/или явлениями, не обозначает данные логические связи с помощью знаков в схеме;</p> <p>– определяет логические связи между предметами и/или явлениями, обозначает данные логические связи с помощью знаков в схеме с помощью наставника;</p> <p>– определяет логические связи между предметами и/или явлениями, обозначает данные логические связи с помощью знаков в схеме самостоятельно</p>	0 1 2	2
	1.2.8	<p>– не переводит сложную по составу (многоаспектную) информацию из графического или формализованного (символьного) представления в текстовое, и наоборот;</p> <p>– переводит сложную по составу (многоаспектную) информацию из графического или формализованного (символьного) представления в текстовое, и наоборот, с помощью наставника;</p> <p>– переводит сложную по составу (многоаспектную) информацию из графического или формализованного (символьного) представления в текстовое, и наоборот, самостоятельно</p>	0 1 2	2
2.3. Построение алгоритма деятельности	2.2.1	<p>– не определяет необходимые действия в соответствии с учебной и познавательной задачей и не составляет алгоритм их выполнения;</p> <p>– определяет необходимые действия в соответствии с учебной и познавательной задачей и составляет алгоритм их выполнения с помощью наставника;</p> <p>– определяет необходимые действия в соответствии с учебной и познавательной задачей и составляет алгоритм их выполнения самостоятельно</p>	0 1 2	2

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5
	2.2.4	<ul style="list-style-type: none"> – не выстраивает жизненные планы на краткосрочное будущее (не заявляет целевые ориентиры, не ставит адекватные им задачи и не предлагает действия); – выстраивает жизненные планы на краткосрочное будущее (заявляет целевые ориентиры, ставит адекватные им задачи и предлагает действия, указывая и обосновывая логическую последовательность шагов) с помощью наставника; – выстраивает жизненные планы на краткосрочное будущее (заявляет целевые ориентиры, ставит адекватные им задачи и предлагает действия, указывая и обосновывая логическую последовательность шагов) самостоятельно 	0 1 2	2
	2.2.5	<ul style="list-style-type: none"> – не выбирает из предложенных вариантов и не ищет средства/ресурсы для решения задачи/ достижения цели; – выбирает из предложенных вариантов и ищет средства/ ресурсы для решения задачи/достижения цели с помощью наставника; – выбирает из предложенных вариантов и самостоятельно ищет средства/ресурсы для решения задачи/достижения цели 	0 1 2	2
	2.2.6	<ul style="list-style-type: none"> – не составляет план решения проблемы (выполнения проекта); – составляет план решения проблемы (выполнения проекта) с помощью наставника; – составляет план решения проблемы (выполнения проекта, проведения исследования) самостоятельно 	0 1 2	2
	2.2.7	<ul style="list-style-type: none"> – не определяет потенциальных затруднений при решении учебной и познавательной задачи и не находит средства для их устранения; – определяет потенциальные затруднения при решении учебной и познавательной задачи и находит средства для их устранения с помощью наставника; – определяет потенциальные затруднения при решении учебной и познавательной задачи и находит средства для их устранения самостоятельно 	0 1 2	1

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5
2.4. Выполнение плана работы над индивидуальным учебным проектом	2.3.2	<ul style="list-style-type: none"> – не систематизирует критерии планируемых результатов и оценки своей деятельности; – систематизирует критерии планируемых результатов и оценки своей деятельности с помощью наставника; – систематизирует критерии планируемых результатов и оценки своей деятельности самостоятельно 	0 1 2	2
	2.3.4	<ul style="list-style-type: none"> – не оценивает свою деятельность, аргументируя причины достижения или отсутствия планируемого результата; – оценивает свою деятельность, аргументируя причины достижения или отсутствия планируемого результата 	0 1	1
	2.3.5	<ul style="list-style-type: none"> – не находит достаточные средства для выполнения учебных действий в изменяющейся ситуации и/или при отсутствии планируемого результата; – находит достаточные средства для выполнения учебных действий в изменяющейся ситуации и/или при отсутствии планируемого результата 	0 1	1
	2.3.6	<ul style="list-style-type: none"> – работает по своему плану, вносит коррективы в текущую деятельность на основе анализа изменений ситуации для получения запланированных характеристик продукта/результата с помощью наставника; – работает по своему плану, вносит коррективы в текущую деятельность на основе анализа изменений ситуации для получения запланированных характеристик продукта/результата самостоятельно 	1 2	2
2.5. Внесение (по необходимости) изменений в проект	2.4.3	<ul style="list-style-type: none"> – пользуется выработанными критериями оценки и самооценки, исходя из цели и имеющихся средств, различая результат и способы действий с помощью наставника; – свободно пользуется выработанными критериями оценки и самооценки, исходя из цели и имеющихся средств, различая результат и способы действий 	1 2	2 5
	2.4.4	<ul style="list-style-type: none"> – не оценивает продукт своей деятельности по заданным критериям в соответствии с целью деятельности; – оценивает продукт своей деятельности по заданным и/или самостоятельно определенным критериям в соответствии с целью деятельности 	0 1	1

Окончание таблицы 3.1

1	2	3	4	5
	2.4.5	<ul style="list-style-type: none"> – не обосновывает достижимость цели выбранным способом на основе оценки своих внутренних ресурсов и доступных внешних ресурсов; – обосновывает достижимость цели выбранным способом на основе оценки своих внутренних ресурсов и доступных внешних ресурсов 	0 1	1
	2.4.6	<ul style="list-style-type: none"> – не фиксирует динамику собственных образовательных результатов; – фиксирует и анализирует динамику собственных образовательных результатов самостоятельно 	0 1	1
	3.2.3	<ul style="list-style-type: none"> – не представляет в устной или письменной форме развернутый план собственной деятельности; – представляет в устной или письменной форме развернутый план собственной деятельности 	0 1	1
	3.2.8	<ul style="list-style-type: none"> – не использует вербальные средства (средства логической связи) для выделения смысловых блоков своего выступления; – использует вербальные средства (средства логической связи) для выделения смысловых блоков своего выступления 	0 1	1
	3.2.9	<ul style="list-style-type: none"> – не использует невербальные средства или наглядные материалы, подготовленные /отобранные под руководством наставника; – использует невербальные средства или наглядные материалы, подготовленные/отобранные под руководством наставника 	0 1	1
Итого:			57	54
Обучающийся получил 54 балла из 57. Это свидетельствует о высоком уровне подготовки				