

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКИЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ Д. И. МЕНДЕЛЕЕВА

*УСПЕХИ*  
*В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ*  
*ТЕХНОЛОГИИ*

**Том XXXVI**

**№ 8**

Москва  
2022

УДК 66.01-52  
ББК 24. 35  
У78

Рецензент:  
Российский химико-технологический университет  
имени Д. И. Менделеева

**Успехи в химии и химической технологии:** сб. науч. тр. Том XXXVI,  
У78 № 8 (257). – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2022. – 159 с.

В сборник вошли статьи по актуальным вопросам в области теоретической и экспериментальной химии.

Материалы сборника представлены для широкого обсуждения на XVIII Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «УСChT-2022», XXXVI Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2022», ряде международных и российских конференций, симпозиумов и конкурсов, а также на интернет-сайтах.

Сборник представляет интерес для научно-технических работников, преподавателей, аспирантов и студентов химико-технологических вузов.

УДК 66.01-52  
ББК 24. 35

## Содержание

### Теоретическая и экспериментальная химия (органическая, общая и неорганическая, аналитическая, физическая, коллоидная и др.)

Аракчеев А.В., Куцыбала Д.С., Мартынов А.Г., Селектор С.Л.

**ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОРИЕНТАЦИЕЙ МОЛЕКУЛ РЕДОКС-ИЗОМЕРНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ БИС-ФТАЛОЦИАНИНАТА САМАРИЯ В МОНОСЛОЯХ ЛЕНГМЮРА.....8**

Бовыка В.Е., Зеленев В.И., Андрийченко Е.О., Рябчун В.Ю., Панина Е.К.

**ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ И ЦИНКА В СМЕШАННЫХ СРЕДАХ.....11**

Бушуев Н.Н., Сысоев А.А.

**КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ СУЛЬФАТА СТРОНЦИЯ И ПОЛУГИДРАТА СУЛЬФАТА СТРОНЦИЯ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ХЛОРИДА СТРОНЦИЯ .....14**

Вальчук К.С., Бунев А.С., Зубков Ф.И.

**СИНТЕЗ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ И ОЦЕНКА ИХ *IN VITRO* ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ПО ОТНОШЕНИЮ К НЕКОТОРЫМ ЛИНИЯМ РАКА.....17**

Волков М.А.

**РОЛЬ КЛАСТЕРООБРАЗОВАНИЯ В ПРОЦЕССАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ТЕХНЕЦИЯ .....20**

Гороховская Э.А., Межуев Я.О., Щербаков В.В.

**ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ОКИСЛЕНИЯ ДОПАМИНА ПЕРСУЛЬФАТОМ КАЛИЯ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ ПРИ ИЗБЫТКЕ ВОССТАНОВИТЕЛЯ КОНДУКТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ .....23**

Дунаева В.И., Савченко Е.Ю., Толмачева Е.В., Киенская К.И., Курьяков В.Н.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИЦЕЛЛЯРНЫХ ВОД МЕТОДАМИ ДИНАМИЧЕСКОГО И СТАТИЧЕСКОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА .....25**

Жуков В.Ю., Тягнерёв Е.А., Жвакин Д.А., Кузнецов В.В.

**ЭЛЕКТРООСАЖДЕНИЕ СЛОЁВ СЕЛЕНИДА СЕРЕБРА НА КРЕМНИЕВЫЕ ПОДЛОЖКИ В КАЧЕСТВЕ ТЕРМОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ.....31**

Зырянова З.Е., Крынина А.И., Стаханова С.В.

**АНАЛИЗ ПРОДУКТОВ ТЕРМООКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ПОЛИЭТИЛЕНА МЕТОДОМ ИК-ФУРЬЕ СПЕКТРОСКОПИИ .....34**

Карпуничкина И.А., Артемкина Ю.М., Щербаков В.В.

**ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТЬ И АССОЦИАЦИЯ ТРИГЕКСИЛТЕТРАДЕЦИЛФОСФОНИЙ БРОМИДА В ДИМЕТИЛФОРМАМИДЕ....38**

Крисанова В.А., Клейменова Е.А., Киенская К.И., Буторова И.А.

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОПАВ, СИНТЕЗИРУЕМЫХ  
OSHROBACTRUM CICERI .....41**

Крушева М.А., Соловьев С.Н.

**ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ФУЛЛЕРЕНА C<sub>60</sub> В  
БЕНЗОЛЕ, ТОЛУОЛЕ, О-КСИЛОЛЕ, О-ДИХЛОРБЕНЗОЛЕ И СЕРОУГЛЕРОДЕ ПРИ  
РАЗЛИЧНЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ .....44**

Кумандин П.А., Антонова А.С., Логвиненко Н.А., Вальчук К.С., Волчков Н.С., Полянский К.Б.,  
Зубков Ф.И.

**ГИДРАЗИД-ХЕЛАТНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ ТИПА ХОВЕЙДЫ-ГРАББСА.  
ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СТРОЕНИЯ И СВОЙСТВ.....49**

Матвеева Д.А., Новикова А.М., Полуместная Д.А., Донская Л. С., Киенская К.И., Буторова И.А.

**НЕ-АНТИБИОТИКИ – НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗОЛА .....52**

Новиков А.П. Волков М.А.

**РОЛЬ Cu...S ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ФОРМИРОВАНИИ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ  
СТРУКТУРЫ [(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cu(NCS)<sub>2</sub>].....55**

Паэглит С.И., Савченко Е.Ю., Дунаева В.И., Киенская К.И., Толмачева Е.В.

**КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИЦЕЛЛЯРНЫХ ВОД.....58**

Прокопенко Ю.Р., Кузнецов В.В.

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИСАЗОЗАМЕЩЕННЫХ ХРОМОТРОПОВОЙ  
КИСЛОТЫ ПРИ КОНЦЕНТРИРОВАНИИ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В  
РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНОМ АНАЛИЗЕ.....61**

Ращевская Р.О., Райтман О.А.

**СПЕКТРАЛЬНЫЕ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
ТИАЗОЛОПИРИМИДИНОВОГО КРАСИТЕЛЯ .....65**

Савченко Е.Ю., Дунаева В.И., Паэглит С.И., Киенская К.И., Курьяков В.Н.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ МИЦЕЛЛООБРАЗОВАНИЯ  
SODIUM LAUROYL GLUTAMATE КОНДУКТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ.....68**

Скворцова К.А., Урманова Д.А., Гусейнова К.Б., Доронина В.И., Захаров А.И., Кухаренко А.В.

**ИЗУЧЕНИЕ АДСОРБЦИИ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПОРИСТЫХ  
АРОМАТИЧЕСКИХ НОСИТЕЛЕЙ .....72**

Татосян Г.К., Бушуев Н.Н.

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СИНТЕЗА ИСХОДНЫХ И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ  
КОМПОНЕНТОВ БИНАРНОЙ СИСТЕМЫ KNd(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O–SrSO<sub>4</sub>·0.5H<sub>2</sub>O.....75**

Кузнецов В.В., Тележкина А.В., Кругликов С.С., Аверина Ю.М., Жуликов В.В., Графов О.Ю.

**ЭЛЕКТРООСАЖДЕНИЕ ПОКРЫТИЙ СПЛАВАМИ Cr-P И Cr-P-Mo ИЗ  
ВОДНООРГАНИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОЛИТА, СОДЕРЖАЩЕГО  
ДИМЕТИЛФОРМАМИД .....77**

Шашлова М.Ю., Гребенникова Т.Д., Соловьева М.Е., Киенская К.И., Буторова И.А.

**РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ  
СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА .....81**

Цивковский Н.С., Райтман О.А., Папонов Б.В.

**СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КРАСИТЕЛЕЙ КЛАССА ПЕРХЛОРАТОВ  
ТИАЗОЛОПИРИМИДИНИЯ .....84**

Макшанова А.О., Усольцев С.Д., Райтман О.А.

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЯДА РАЗБАВИТЕЛЕЙ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И  
СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОНОСЛОЯ БОР-ФТОРИДНОГО  
КОМПЛЕКСА ДИПИРРИНА НА ГРАНИЦЕ РАЗДЕЛА ФАЗ ВОДА – ВОЗДУХ.....87**

Дегтярева В.А., Райтман О.А.

**ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДНЫЕ МОНОСЛОИ НА ОСНОВЕ РОРС И  
СПИРОСОЕДИНЕНИЙ .....90**

### **Технология органических веществ**

Дахно П.Г., Левченко А.Г., Жилиев Д.М., Доценко В.В.

**РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА.....94**

Куликова Е.А., Басанова Е.И., Перевалов В.П., Никитина П.А.

**АЛКИЛИРОВАНИЕ 1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛОВ .....97**

Пронкина А.С., Серова О.А., Бормотов Н.И., Шишкина Л.Н., Никитина П.А.

**СИНТЕЗ, ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ  
В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ОСПОВАКЦИНЫ 5-АЦЕТИЛ-2-ГЕТАРИЛ-1-ГИДРОКСИ-  
4-МЕТИЛИМИДАЗОЛОВ.....100**

Путилкина Д.В., Никитина П.А.

**СИНТЕЗ 5-АРИЛТИО-1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛОВ .....103**

Сульповар М.Л., Дужинский Д.А., Сурков В.М., Захаров С.Л.

**ТЕХНОЛОГИЯ УДАЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ АЛЬДЕГИДОВ ИЗ ОЗОНИРОВАННОГО  
МАСЛА .....106**

Широкова Е.Р., Князев Д.С., Староверов Д.В., Воронов М.С., Луганский А.И.

**МЕДНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИНЕЙНЫХ ВЫСШИХ СПИРТОВ  
ГИДРИРОВАНИЕМ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ.....110**

### **Технология химико-фармацевтических средств**

Антонова М.М., Никитин А.А., Ермоленко Ю.В., Гельперина С.Э.

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ  
САМОСОБИРАЮЩИХСЯ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ГИДРОФОБИЗИРОВАННОЙ  
ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И НАНОЧАСТИЦ SPION.....114**

Битович Е.С., Цаплин Г.В., Алексеенко А.Л., Попков С.В.

**СИНТЕЗ 1-(2-АРИЛОКСИЭТИЛ)-4-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ  
И ИХ ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ .....117**

Глушкова М.А., Цаплин Г.В., Попков С.В. <b>СИНТЕЗ <math>\beta</math>2-АГОНИСТА ПРОКАТЕРОЛА</b> .....	120
Глушкова М.А., Скворцова М.Н., Попков С.В. <b>СИНТЕЗ <math>\beta</math>-АГОНИСТА ХИГЕНАМИНА</b> .....	124
Доронин М.М., Мулина О.М., Терентьев А.О. <b>РАДИКАЛЬНОЕ СУЛЬФОНИЛИРОВАНИЕ И ТИОЛИРОВАНИЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ СТАБИЛЬНЫХ ЕНАМИНОВ</b> .....	127
Климонов А.И., Цаплин Г.В., Попков С.В. <b>РЕАКЦИИ ТИПА ANRORC В ХИМИИ 5-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОЛА</b> .....	130
Лифинцева А.А., Борискина М.В., Калистратова А.В., Ощепков М.С., Иванова М.С., Акимов М.Г., Коваленко Л.В. <b>СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ О-ОКСАМОИЛЭТИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-АРИЛКАРБАМАТОВ</b> .....	132
Минин Д.В., Попков С.В. <b>ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА ДЛЯ ПОИСКА ПЕРСПЕКТИВНЫХ АГОНИСТОВ <math>PPAR\beta/\delta</math></b> .....	135
Минин Д.В., Бабаянц Н.А., Романова Ю.Е., Попков С.В. <b>МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЭФИРОВ ГАЛОГЕНМЕТИЛАРИЛОКСИУКСУСНЫХ КИСЛОТ - ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ СИНТЕЗЕ АГОНИСТОВ <math>PPAR\beta/\delta</math></b> .....	139
Мозжегоров А.В., Мулина О.М., Доронин М.М., Терентьев А.О. <b>ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ СОЧЕТАНИЕ МЕЖДУ ЗАМЕЩЁННЫМИ АЛКЕНАМИ И ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФИНОВЫХ КИСЛОТ</b> .....	142
Павлов П.А., Ткаченко С.В., Трухина М.В., Ощепков М.С. <b>СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИАСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ</b> .....	145
Рыжова А.С., Колосова О.Ю., Лозинский В.И. <b>ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ГЛИЦИНА ИЗ МАТРИЦЫ КРИОГЕЛЕЙ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ГЛИЦИНА В ГЕЛЕВЫЙ НОСИТЕЛЬ</b> .....	148
Шуракова А.О., Цаплин Г.В., Попков С.В. <b>ИЗУЧЕНИЕ АЛКИЛИРОВАНИЯ 4-АМИНО-5-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ</b> .....	152
Юрьев Д.Ю., Ткаченко С.В., Ощепков М.С. <b>ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,8-НАФТАЛИМИДА ДЛЯ СОЗДАНИЯ АДРЕСНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ</b> .....	155

**Теоретическая и экспериментальная химия  
(органическая, общая и неорганическая,  
аналитическая, физическая, коллоидная и др.)**

УДК 541.183.022

Аракчеев А.В., Куцыбала Д.С., Мартынов А.Г., Селектор С.Л.

## ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОРИЕНТАЦИЕЙ МОЛЕКУЛ РЕДОКС-ИЗОМЕРНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ БИС-ФТАЛОЦИАНИНАТА САМАРИЯ В МОНОСЛОЯХ ЛЕНГМЮРА

Аракчеев Андрей Владимирович, студент 3 курса кафедры наноматериалов и нанотехнологии,  
e-mail: [andrejus\\_nm@mail.ru](mailto:andrejus_nm@mail.ru)

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия.

Куцыбала Дарья Сергеевна, к.х.н., научный сотрудник ИФХЭ РАН

Мартынов Александр Германович, д.х.н., ведущий научный сотрудник ИФХЭ РАН

Селектор София Львовна, д.х.н., главный научный сотрудник ИФХЭ РАН

<sup>2</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Россия, 119071, Ленинский пр-т д. 31, корп. 4

*В данной работе показана возможность редокс-изомерного превращения краун-замещённого бис-фталочанината самария при переходе из раствора на границу раздела вода/воздух. Изучена возможность получения плёнок Ленгмюра-Блоджетт на твёрдых подложках с заданным редокс-изомерным состоянием исследуемого комплекса.*

**Ключевые слова:** *монослои Ленгмюра, плёнки Ленгмюра-Блоджетт, фталочанины, лантаниды, электрохимия, редокс-изомерия*

## ORIENTATION INDUCED REDOX-ISOMERISM OF SAMARIUM BIS-PHTHALOCYANINATE IN LANGMUIR MONOLAYERS

Arakcheev A.V.<sup>1</sup>, Kutsybyala D.S.<sup>2</sup>, Martynov A.G.<sup>2</sup>, Selektor S.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of RAS, Moscow, Russian Federation

*In this work, possibility of redox-isomeric conversion of crown-substituted samarium bis-phthalocyaninate as a result of the transition from solution to air/water interface was demonstrated. The feasibility of producing the Langmuir-Blodgett films on solid substrates with a predefined redox-isomeric state of the studied complex was investigated.*

**Keywords:** *Langmuir monolayers, Langmuir-Blodgett films, phthalocyanines, lanthanides, electrochemistry, redox-isomerism*

В настоящее время одной из самых важных проблем технологического прогресса является миниатюризация элементов компьютерной логики – интегральных схем. Сейчас элементы полевых транзисторов занимают площади около десятков нм<sup>2</sup>. Очевидно, что дальнейшее развитие микроэлектроники должно привести к уменьшению элементарной ячейки совершения логических операций до размеров одной молекулы. Основное требование к таким молекулам - наличие двух или более различных состояния, между которыми должно быть возможно свободное переключение. Один из классов соединений, обладающих такими свойствами, - двухпалубные фталочанинаты лантанидов переменной валентности: фталочаниновые комплексы обладают мультистабильностью, а лантаниды, способные к изменению степени окисления, могут увеличить количество стабильных редокс-состояний всего комплекса. Если в современных электронных устройствах используют тонкие плёнки кремния, которые получают с помощью эпитаксии из газовой фазы, то для получения устройств молекулярной электроники (молекулы – органические комплексные соединения) использование этого метода невозможно ввиду термической нестабильности органики. Учитывая всё вышесказанное, изучение ультратонких плёнок Ленгмюра-Блоджетт бис-

фталочанинатов лантанидов представляется перспективным.

В данной работе объектом исследования был бис-[тетра-(15-краун-5)-фталочанината] самария (рис. 1), который был синтезирован в лаборатории новых физико-химических проблем ИФХЭ РАН. Изучены физико-химические свойства этого соединения в монослоях Ленгмюра на границе раздела воздух/вода. Монослои Ленгмюра формировали с помощью тefлоновой ванны Ленгмюра KSV Minitrough. Для отслеживания состояния исследуемого комплекса в монослое с помощью оптоволоконного спектрометра AvaSpec 2048, Avantes регистрировались электронные спектры поглощения при отражении в процессе формирования и сжатия монослоя. Для проведения сравнительных исследований на различных твёрдых подложках были получены организованные ультратонкие плёнки Ленгмюра-Блоджетт (ПЛБ) исследуемого комплекса и плёнки, сформированные методом полива (ПП). Электронные спектры поглощения ПЛБ и ПП на кварцевых подложках записывали с помощью спектрофотометра Shimadzu UV 2450 PC. Спектро-электрохимические исследования ПЛБ на стеклянных пластинах, покрытых тонким слоем проводящего и оптически прозрачного оксида олова, допированного индием, проводили в трёхэлектродной ячейке с кварцевыми



окнами и возможностью регистрации электронных спектров поглощения плёнки при приложении внешнего потенциала. При этом электрохимические измерения и наложение потенциала проводили с помощью электронного потенциостата «РС-compact», а для спектральных измерений использовали оптоволоконный спектрофотометр AvaSpec 2048, Avantes.

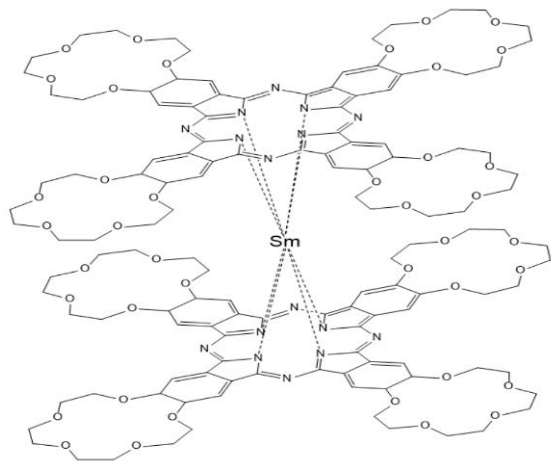


Рис. 1 Структурная формула  $\text{Sm}[(15\text{-C-5})_4\text{Pc}]_2$

При формировании монослоёв  $\text{Sm}[(15\text{-C-5})_4\text{Pc}]_2$  обнаружено, что при испарении растворителя и растекании исследуемого соединения по поверхности водной субфазы происходит изменение спектра поглощения исследуемого комплекса (рис. 2): Q-полоса из 676 нм смещается в положение 727 нм, а полоса неспаренного электрона из 492 нм в 520 нм.

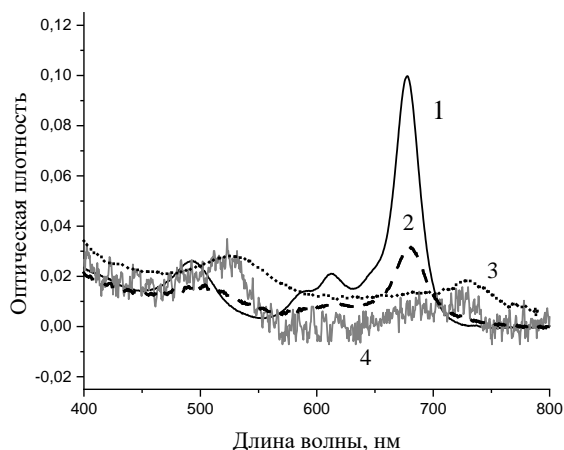


Рис. 2 Электронные спектры поглощения  $\text{Sm}[(15\text{-C-5})_4\text{Pc}]_2$  в видимом диапазоне 1 – раствора в хлороформе, 2 – плёнки, полученной методом полива, 3 – в монослое на границе раздела фаз воздух/вода при давлении 30 мН/м, 4 – ПЛБ на кварцевой подложке

В процессе сжатия монослоя наблюдается только увеличение интенсивности всех полос поглощения. Однако при выдержке монослоя при давлении 32 мН/м происходит частичный обратный

переход полос спектра: Q-полоса из 727 нм возвращается в положение 680 нм. Описанные изменения, по аналогии с изменениями в монослоях бис-фталоцианинатов церия и европия [1, 2, 3], можно интерпретировать, как обратимые редокс-изомерные превращения комплекса при переходе из раствора на межфазную границу и в результате сжатия. По-видимому, при попадании дискоидической молекулы на субфазу в отсутствие  $\pi$ - $\pi$  стекинг-взаимодействий молекула ориентируется параллельно плоскости субфазы, одна «палуба» комплекса оказывается частично погружённой в субфазу и, соответственно, взаимодействует с полярными молекулами воды, что вызывает энергетическое неравенство двух палуб. В такой ситуации с одной палубы электрон переходит на координирующий металлоцентр, т. е. происходит редокс-изомерное превращение – внутримолекулярный перенос электрона (рис. 3).

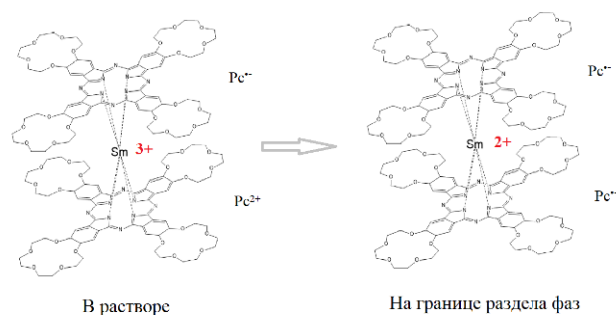


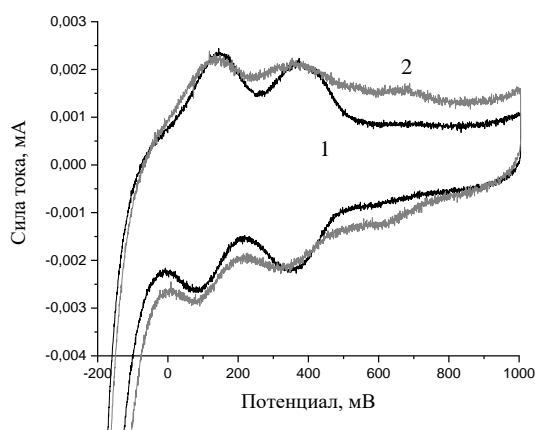
Рис. 3 Схематическое изображение редокс-изомерного превращения  $\text{Sm}[(15\text{-C-5})\text{Pc}]_2$

Такие представления хорошо согласуются с результатами спектральных измерений ПЛБ и ПП. Спектр плёнок, полученных методом полива, совпал со спектром раствора  $\text{Sm}[(15\text{-C-5})_4\text{Pc}]_2$  в хлороформе с поправкой на батохромный сдвиг полос из-за смены окружения молекулы, что свидетельствует об отсутствии каких-либо изомерных переходов. в то же время, спектры ПЛБ перенесённых на кварцевые подложки, при давлении меньше 30 мН/м, совпали со спектром исходного монослоя, что говорит о стабильности обнаруженного нового редокс-изомерного состояния исследуемого комплекса и возможности переноса его в таком состоянии на твёрдую подложку.

Для изучения влияния редокс-изомерного состояния комплекса на его электрохимическое поведение в ПЛБ были проведены исследования методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) и спектро-электрохимические измерения. Методом ЦВА было определено количество стабильных редокс-состояний ПЛБ  $\text{Sm}[(15\text{-C-5})_4\text{Pc}]_2$ , перенесённой при поверхностном давлении 15 и 30 мН/м (рис. 4). Как мы видим, ЦВА ПЛБ, перенесённой при 30 мН/м содержит 2 анодных и 2 катодных пика, что является классической картиной для бисфталоцианинатов 3-валентных лантанидов в растворе. ЦВА ПЛБ, перенесённой при давлении 15

мН/м содержит 3 катодных и 3 анодных пика. Важно отметить, что при таких же экспериментах с двухпалубным фталоцианинатом церия происходило подобное увеличение количества стабильных редокс-состояний из-за изменения валентного состояния металлоцентра [2]. Полученные результаты подтверждают предположение о том, что комплекс  $\text{Sm}[(15\text{-C-5})_4\text{Pc}]_2$  в ПЛБ, перенесённой при 15 мН/м, сохранил редокс-изомерное состояние, соответствующее двухвалентному иону самария, а в плёнке, перенесённой при давлении 30 мН/м, комплекс с двухвалентным металлоцентром оказался нестабильным и претерпел обратное редокс-изомерное превращение.

Спектроэлектрохимические измерения показали наличие качественных изменений электронного спектра поглощения ПЛБ, перенесённой при 15 мН/м, при изменении потенциала в области нового пика ЦВА (от 500 до 1000 мВ), что свидетельствует о действительном увеличении числа стабильных редокс-состояний исследуемого комплекса при смене валентности металлоцентра.



**Рис. 4** Циклическая вольтамперограмма ПЛБ, перенесённой при 30 мН/м – 1, ПЛБ, перенесённой при 15 мН/м – 2

Таким образом, была выявлена возможность реализации редокс-изомерного превращения при переходе бис-фталоцианината самария из раствора на границу раздела фаз. При длительном выдерживании монослоя был зафиксирован частичный обратный редокс-изомерный переход. Продемонстрирована возможность получения плёнок Ленгмюра-Блоджетт с заданным редокс-изомерным состоянием.

#### Список литературы

1. Selector S.L., Arslanov V.V., Birin K.P., Gorbunova Y.G., Raitman O.A., Sheinina L.S., Tsivadze A.Y. Ultrathin films of double-decker cerium tetra-(15-crown-5)-phthalocyaninate: Spectroscopic and Electrochemical investigations // J. Porphy. Phthalocyanines. 2008. Vol. 12, № 3–6. P. 713
2. Selektor S.L., Shokurov A. V., Arslanov V. V., Gorbunova Y.G., Birin K.P., Raitman O.A., Morote F., Cohen-Bouhacina T., Grauby-Heywang C., Tsivadze A.Y. Orientation-induced redox isomerism in planar supramolecular systems // J. Phys. Chem. C. American Chemical Society, 2014. Vol. 118, № 8. P. 4250–4258.
3. Alexander V. Shokurov, Daria S. Kutsybala, Alexander G. Martynov, Artem V. Bakirov, Maxim A. Shcherbina, Sergei N. Chvalun, Yulia G. Gorbunova, Aslan Yu. Tsivadze, Anna V. Zaytseva, Dmitri Novikov, Vladimir V. Arslanov, and Sofiya L. Selektor Long-Sought Redox Isomerization of the Europium(III/II) Complex Achieved by Molecular Reorientation at the Interface // Langmuir. 2020. Vol. 36. P. 1423-1429

УДК 541.49

Бовыка В.Е., Зеленев В.И., Андрийченко Е.О., Рябчун В.Ю., Панина Е.К.

**ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ И ЦИНКА В СМЕШАННЫХ СРЕДАХ**

Бовыка Валентина Евгеньевна – магистрант 1-ого года обучения кафедры общей и неорганической химии и информационно-вычислительных технологий в химии КубГУ

Зеленев Валерий Игоревич – к.х.н., доцент кафедры общей и неорганической химии и информационно-вычислительных технологий в химии КубГУ

Андрийченко Елена Олеговна – преподаватель ИНСПО КубГУ

Рябчун Владилена Юрьевна – студента 2 курса факультета химии и высоких технологий КубГУ

Панина Екатерина Константиновна – студент 2 курса факультета химии и высоких технологий КубГУ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»,

Россия, Краснодар, 350040, ул. Ставропольская 149.

*В работе рассмотрено влияние различных параметров на протекание процесса электрохимического синтеза координационных соединений меди и цинка.**Ключевые слова: электрохимический синтез, комплексные соединения, наноматериалы.***ELECTROCHEMICAL SYNTHESIS OF COPPER AND ZINC COORDINATION COMPOUNDS IN MIXED MEDIA**

Bovyka V.E., Zelenov V.I., Andriychenko E.O., Ryabchun V.Y., Panina E.K.

Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation

*The paper considers the influence of various parameters on the process of electrochemical synthesis of copper and zinc coordination compounds.**Key words: electrochemical synthesis, coordination compounds, nanomaterials.***Введение**

В настоящее время электрохимический синтез является одним из перспективных методов получения функциональных материалов, в том числе прекурсоров микро- и наноразмерных частиц [1]. В большинстве случаев методики электрохимического синтеза предполагают использование в качестве растворителя воды или ацетонитрила. Преимущество ацетонитрила обусловлено его стабильностью в широком диапазоне потенциалов, благоприятными сольватационными эффектами и т.д. [2]. Но наряду с преимуществами существуют и недостатки использования данного растворителя, в связи с чем нами был проведен ряд синтезов комплексных соединений меди и цинка в смешанных средах (вода:ДМФА, вода:ДМСО и т.д.).

**Экспериментальная часть**

Двухкомпонентная система растворителей использовалась в синтезе комплексных соединений меди и цинка с 2-имино-4-оксо-гиазолидин-5-ил-луксусной кислотой. Данное соединение представляет

интерес вследствие своей вероятной биологической активности. Нами был проведен предикторный анализ и расчет *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для соединения.

Анализ структур соединения на соответствие правилу пяти Липински [молекулярная масса (MW)  $\leq 500$ ,  $c\text{LogP} \leq 5.0$ ,  $\text{TPSA} \leq 140 \text{ \AA}^2$ , число H-акцепторов  $\leq 10$ , H-доноров  $\leq 5$ ] произведен с использованием программного пакета OSIRIS PropertyExplorer. Полученные расчетные данные представлены в табл. 1.

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, значение  $c\text{LogP}$  для структуры равно -1.3, что указывает на вероятную хорошую сорбируемость и проникающую способность. Как можно заметить, соединение **a** демонстрирует полное отсутствие прогнозируемых рисков токсичности. Для соединения параметр TPSA имеет значение, близкое к верхней границе, хотя формально во всех случаях соответствует критериям пероральной биодоступности.

Таблица 1. Риски токсичности и физико-химические параметры соединения, спрогнозированные с помощью OSIRIS PropertyExplorer

Соединение	Риск токсичности*				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug-likeness	drugscore
A	-	-	-	-	-1.3	-0.58	172	115.5	3.65	0.97

\*Знаком «+» или «-» показано наличие или отсутствие эффекта. A – Мутагенность, B – канцерогенность, C – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Показатели сходства с лекарством (drug-likeness) для соединения достаточно высокие, вследствие чего суммарная оценка фармакологического потенциала для данного соединений (drugscore) является равной 0.97.

Комплексные соединения меди и цинка с данным соединением были получены методом электрохимического синтеза с использованием двухэлектродной бездиафрагменной ячейки в режиме импульсного тока переменной полярности. Длительность импульса 10 с.

Плотность тока в обоих случаях была выбрана исходя из максимальной скорости процесса (контроль осуществляли измерением оптической плотности растворов) при отсутствии заметной эрозии электрода. Соответствующие данные приведены в табл. 2.

Таблица 2. Зависимость оптической плотности раствора электролита от плотности электрического тока ( $\lambda_{\max} = 750$  нм для  $\text{Cu}^{2+}$  и 470 нм для  $\text{Zn}^{2+}$ ).

Плотность тока, $\text{mA/cm}^2$	Оптическая плотность ( $\text{Cu}^{2+}$ )	Оптическая плотность ( $\text{Zn}^{2+}$ )
2,0	-	0,08
2,5	-	0,10
3,0	-	0,12
3,5	0,15	0,13
4,0	0,19	0,15
4,5	0,23	0,18
5,0	0,27	0,21
5,5	0,30	Начинается эрозия электрода
6,0	0,32	Заметная эрозия электрода
7,0	0,45	-
8,0	0,50	-
8,5	Начинается эрозия электрода	-
9	Заметная эрозия электрода	-

Оптимальным в случае меди оказалось использование плотности тока  $8 \text{ mA/cm}^2$ , в случае цинка –  $5 \text{ mA/cm}^2$ .

Состав растворителя подобран на основе экспериментальных данных по растворимости

лиганда в различных средах, а также исходя из максимального выхода целевого продукта. Во всех случаях в систему было добавлено эквимольное лиганду количество гидроксида натрия для перевода карбоновой кислоты в ионную форму, обладающую повышенной по сравнению с протонированной формой растворимостью. Соответствующие данные приведены в табл. 3.

Таблица 3. Зависимость выхода продукта от состава растворителя (время синтеза – 3 часа).

Объемное соотношение вода:этанол	Выход соединения Zn, %	Выход соединения Cu, %
0:10	32	30
1:9	34	35
2:8	48	42
3:7	53	50
4:6	59	56
5:5	73	68
6:4	62	60
7:3	56	54
8:2	50	50
9:1	45	42
10:0	33	37

В обоих случаях оптимальным стало использование системы вода:этанол в объемном соотношении 1:1.

Через 3 часа выпавшие на дно электролизера осадки отделили фильтрованием и высушили на воздухе. Содержание ионов меди и цинка в полученном соединении определяли методом комплексонометрического титрования, содержание лиганда – по разнице масс исходной навески и определенного содержания других компонентов, содержание молекул воды – путем изотермического нагрева образца при  $120^\circ\text{C}$ . Состав соединений отражен в табл. 4. Результаты количественного анализа и данные ИК-спектров позволяют заключить, что синтезированные комплексные соединения соответствует формуле  $[\text{MeL}(\text{H}_2\text{O})_2]$ , где L = 2,3,4,5-тетрагидро-2-имино-4-оксо-тиазолидин-5-ил-ацетат-ион, Me = Zn, Cu. Предполагаемое строение координационных узлов полученных соединений показано на рисунке 1.

Таблица 4. Состав полученных координационных соединений.

Вычислено, % (мас.)				Найдено, % (мас.)			
$\omega_{\text{Zn}}$	$\omega_{\text{Cu}}$	$\omega_{\text{L}}$	$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$	$\omega_{\text{Zn}}$	$\omega_{\text{Cu}}$	$\omega_{\text{L}}$	$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$
23,81	23,44	63,00	13,19	23,38	24,05	63,14	11,95

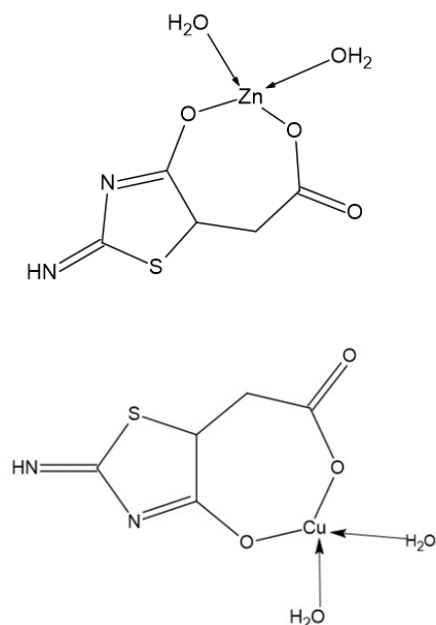


Рис. 1 Предполагаемое строение комплексных соединений.

Особый интерес вызывает изучение влияния состава растворителя на характеристики наноматериалов, полученных термолизом синтезированных комплексных соединений.

Нами были исследованы процессы синтеза сукцинатов и оксалатов меди в двухкомпонентных растворителях, состав которых отвечал экстремальным точкам, ранее полученным авторами [3]. Оказалось, что для систем ДМФА:вода, ацетон:вода и ДМСО:вода синтез протекает с высоким выходом и при малых затратах электроэнергии. Полученные при термическом разложении комплексных соединений наночастицы имеют форму, которая зависит от состава растворителя, что позволяет проводить

направленный синтез наноматериалов с заранее заданными свойствами [4].

Работа выполнена с использованием оборудования Научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» – Центра коллективного пользования Кубанского государственного университета, а также ЦКП «Эколого-аналитический центр системных исследований, математического моделирования и экологической безопасности Юга России» Кубанского государственного университета.

#### Список литературы

1. Direct electrochemical synthesis of copper(II) and Zn(II) complexes of the tetradentate ligand N,N'-bis(2-pyridinecarboxamide)-2-aminobenzylamine (H2bpadza). The crystal structures of the ligand and its Cu(II) complexes / S. Meghadadi, V. Mirkhani, R. Kia [et al.] // Polyhedron. – 2015. – V. 85. - P. 219-254.
2. Электрохимический синтез, строение и фотолюминесцентные свойства смешаннолигандных комплексов меди, цинка и кадмия / Д.А. Гарновский [и др.] // Журнал неорганической химии. – 2015. – Т. 60. - №12. – С.1670.
3. Исследование высокочастотного нагревания некоторых водных растворов электролитов и неэлектролитов / Ю.М. Артемкина [и др.] // Успехи в химии и химической технологии. – 2013.- Т. 27. - № 2. – С. 9-15.
4. Андрийченко Е. О. и др. Применение метода электрохимического синтеза для получения пористых микрочастиц оксида меди (II) с морфологией прямоугольных шестигранников // Журнал общей химии. – 2021. – Т. 91. – №. 4. – С. 638-642.

УДК 546.42

Бушуев Н.Н., Сысоев А.А.

## КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ СУЛЬФАТА СТРОНЦИЯ И ПОЛУГИДРАТА СУЛЬФАТА СТРОНЦИЯ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ХЛОРИДА СТРОНЦИЯ

Бушуев Николай Николаевич – доктор технических наук, профессор кафедры общей и неорганической химии; bushuev.n.n@muctr.ru

Сысоев Александр Андреевич – студент факультета естественных наук; [sys@yandex.ru](mailto:sys@yandex.ru)  
ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,  
Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

*В работе синтезированы образцы сульфата стронция из водных растворов сульфатов натрия, калия и аммония. Полученные образцы исследованы методом рентгенофазового анализа с использованием дифрактометра ARL EQUINOX 100. Целью работы является синтез кристаллогидратной формы сульфата стронция  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ .*

*Ключевые слова: кристаллогидраты, сульфат стронция, дигидрат хлорида натрия, рентгенофазовый анализ.*

## CRYSTALLIZATION OF STRONTIUM SULFATE AND STRONTIUM SULFATE SEMIHYDRATE FROM AQUEOUS SOLUTIONS OF STRONTIUM CHLORIDE

Bushuev N.N., Sysoev A.A.

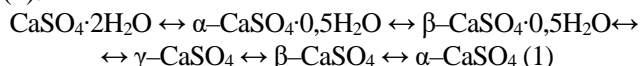
D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*Strontium sulfate samples were synthesized from aqueous solutions of sodium, potassium and ammonium sulfates. The obtained compounds were characterized by the method of X-ray phase analysis using an ARL EQUINOX 100 diffractometer. The purpose of the research is the synthesis crystallohydrate form of strontium sulfate  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ .*

*Key words: crystallohydrate, strontium sulfate, sodium chloride dihydrate, X-ray phase analysis.*

## Введение

Известно, что сульфат кальция существует в природе в виде 3 модификаций:  $\text{CaSO}_4$  (безводная),  $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  (полулидратная) и  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (дигидратная). Процесс фазовых превращений в системе  $\text{CaSO}_4\text{--H}_2\text{O}$  протекает по следующей схеме (1):



Дигидрат сульфата кальция при температуре 130°C теряет часть кристаллогидратной воды с образованием полулидратной формы сульфата кальция  $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ , известной в качестве строительного вяжущего материала. При более высоких температурах выше 200°C происходит образование безводных модификаций сульфата кальция  $\text{CaSO}_4$ . Фазовые переходы между кристаллогидратными модификациями осуществляются при сравнительно невысоких температурах и протекают достаточно быстро, поэтому сульфат кальция и его кристаллогидраты нашли применение в промышленности в качестве различных видов вяжущих материалов [1]. Поглощая воду, полулидрат превращается в дигидрат сульфата кальция  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и затвердевает, что используют в медицине и скульптуре.

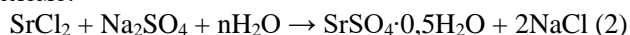
Стронций, как и кальций, входит в группу щелочноземельных металлов, обладающих сходными химическими свойствами. Кристаллогидратные формы сульфата стронция мало изучены и отсутствуют в природе в виде минералов. В природе встречается безводный  $\text{SrSO}_4$  в виде минерала целестина и в скелете простейших организмов группы Acantharia. Безводный  $\text{SrSO}_4$

представляет бесцветные кристаллы ромбической сингонии ( $\beta$ -модификация), переходящие при температуре выше 1200°C в гексагональную  $\alpha$ -модификацию. В работе японских исследователей была синтезирована метастабильная кристаллогидратная форма сульфата стронция  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ , которая изоструктурна аналогичной кристаллогидратной форме сульфата кальция  $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ , кристаллизующейся по мнению авторов в гексагональной сингонии [2]. Время жизни полулидрата сульфата стронция  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  ограничено 2 часами. В течение двух часов он полностью теряет кристаллогидратную воду и разрушается с образованием известной безводной ромбической  $\beta$ -модификации сульфата стронция. В работе [3] установлено существование твердых растворов на основе полулидратной структуры  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  в системе  $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  -  $\text{SrSO}_4$ , а в работе [4] существование твердых растворов на основе  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  в системе  $\text{KLa}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  -  $\text{SrSO}_4$ . Поиск возможных прекурсоров для синтеза  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  и поиск путей стабилизации  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  представляют определенный научный интерес. Целью работы являлось исследование процессов кристаллизации  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  из водных растворов, содержащих хлориды натрия, калия и аммония.

## Экспериментальная часть

Синтез кристаллогидратной формы  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  осуществлялся при комнатной температуре в результате смешивания 1-молярных водных растворов  $\text{SrCl}_2$  и соответствующих растворов

сульфатов натрия, калия или аммония по следующей схеме:

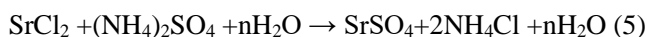
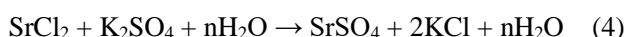
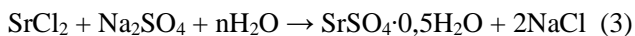


В качестве исходных реагентов для осаждения использовали 1-молярный раствор  $\text{SrCl}_2$  и 1-молярные растворы  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$  или  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ .

Рентгенофазовый анализ осадков сульфата стронция проводили на дифрактометре ARL EQUINOX 100. Термогравиметрический анализ выполнен с использованием аппарата Netzsch STA 409 PC (скорость нагревания  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ ). В результате рентгенофазового анализа (РФА) было установлено, что состав исходного реактива хлорида стронция («хч») соответствовал фазовому составу  $\text{SrCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , содержащего избыточное количество адсорбированной влаги. Термогравиметрический анализ (ДТА) позволил определить общее количество кристаллогидратной и адсорбированной влаги.

Растворы  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$  и  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  готовили исходя из реактивных марок  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  («х. ч.»),  $\text{K}_2\text{SO}_4$  («х. ч.») и  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  («х. ч.»). Предварительно все образцы сушили в течение 3 часов в сушильном шкафу для удаления адсорбированной влаги.

Осаждение сульфатных осадков осуществляли сливанием эквивалентных объемов (0,5 л) раствора  $\text{SrCl}_2$  с растворами  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$  и  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ . Полученные осадки тщательно отфильтровывали на вакуум-фильтре и промывали небольшим количеством этилового спирта для удаления остаточной адсорбированной влаги. Взаимодействие в водных системах описывается уравнениями реакций (3–5):



Исследуемые осадки в количестве 3–5 мг отбирались в специальные кюветы. Кюветы с закристаллизованными образцами помещались в дифрактометр ARL EQUINOX 100 ( $\text{CuK}\alpha_1$ -монохроматическое излучение), фиксация дифракционных линий проводилась в интервале углов  $2\theta$  5 - 90 градусов.

Установлено, что из раствора 1-молярных  $\text{SrCl}_2$  и  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  выпадает осадок  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ . Полуhydrat сульфата стронция кристаллизуется с параметрами гексагональной ячейки ( $a = 7,188 \text{ \AA}$ ,  $c = 6,593 \text{ \AA}$ ). Полученная рентгенограмма  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  представлена на рис. 1. В таблице 1 приведены некоторые рентгенографические характеристики рентгенограмм исследуемого образца и образца полученного японскими авторами [2]. Как видно из таблицы 1 полученная нами рентгенограмма достаточно близка рентгенограмме образца [2]. Небольшие отклонения значений связаны с погрешностью измерений.

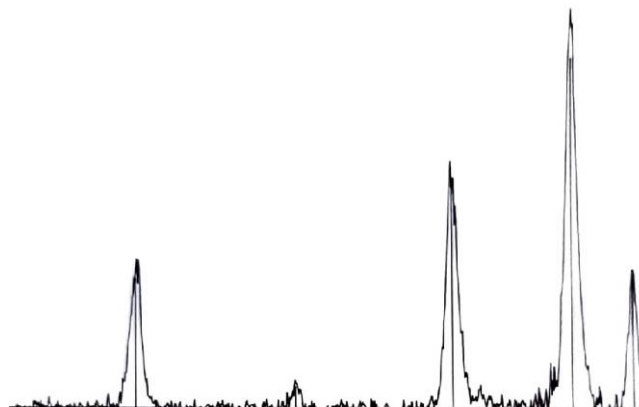


Рис. 1. Рентгенограмма полученного образца  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Таблица 1. Рентгенографические характеристики полученного образца  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  и образца [2]

Исследуемый образец			Образец [2] ICDD 48-0965		
d, Å	I, %	$2\theta$ , град	d, Å	I, %	$2\theta$ , град
6.3	34	14.04	6.25	30	14.16
3.62	57	24.58	3.59	58	24.72
3.13	100	28.46	3.11	100	28.62
2.94	35	30.41	2.92	36	30.63
2.23	32	40.43	2.21	28	40.72

В результате взаимодействия 1-молярного водного  $\text{SrCl}_2$  с 1-молярными водными растворами  $\text{K}_2\text{SO}_4$  и  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  образуется  $\text{SrSO}_4$ . Безводный сульфат стронция кристаллизуется с параметрами ромбической ячейки ( $a = 8,359 \text{ \AA}$ ,  $b = 5,352 \text{ \AA}$ ,  $c = 6,866 \text{ \AA}$ , пр. гр. Pnma).

В результате выполненных исследований установлено, что полуhydratная форма сульфата стронция  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  образуется только из растворов хлорида натрия  $\text{NaCl}$ . В растворах хлорида калия  $\text{KCl}$  и хлорида аммония  $\text{NH}_4\text{Cl}$  образуется безводная форма сульфата стронция  $\text{SrSO}_4$ . Можно отметить, что среди продуктов реакции только хлорид натрия способен образовывать кристаллогидратную форму  $\text{NaCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . У калия и аммония отсутствуют кристаллогидратные формы. Дигидрат хлорида натрия  $\text{NaCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  при температуре при ниже  $\leq 0^\circ\text{C}$ . При температуре выше  $0^\circ\text{C}$  дигидрат хлорида натрия  $\text{NaCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  теряет кристаллогидратную воду с образованием жидких  $\text{NaCl}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  [5].

С целью получения достаточно крупных кристаллов  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  и их отделения от жидкой фазы, реакционная смесь охлаждалась до температуры  $-20^\circ\text{C}$  и выдерживалась в холодильной камере в течение 4 часов. Далее реакционная смесь нагревалась до  $0^\circ\text{C}$ , при которой плавится дигидрат хлорида натрия  $\text{NaCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Полученные кристаллы  $\text{SrSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  быстро отфильтровывались от жидкой фазы  $\text{NaCl}$ .

Можно предположить, что дигидрат хлорида натрия  $\text{NaCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  при отрицательных температурах выступает в качестве реагента, способствующего образованию кристаллогидратных форм сульфата стронция. Возможно, что реакция протекает с образованием промежуточного сложного кристаллогидратного продукта состава  $\text{SrSO}_4 \cdot n\text{NaCl} \cdot m\text{H}_2\text{O}$ , который также кристаллизуется при температуре ниже  $0^\circ\text{C}$ . Установлено, что замороженная фаза  $\text{SrSO}_4 \cdot n\text{NaCl} \cdot m\text{H}_2\text{O}$  является хорошим прекурсором для получения чистых кристаллов  $\text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  в процессе его последующего нагревания и отделения жидкой фазы  $\text{NaCl}$ .

Предлагаемый прекурсор может храниться достаточно долго в холодильной камере при отрицательной температуре в течение многих дней и месяцев и являться удобным исходным материалом для получения и кристаллизации  $\text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ . Качественные рентгенограммы, полученные с использованием дифрактометра ARL EQUINOX 100, могут помочь принципиально решить задачу в выборе модели и определении координат атомов в структуре  $\text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ .

Разработанная методика синтеза метастабильной кристаллогидратной модификации  $\text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ ,

может быть удобной и полезной при длительном хранении исходного прекурсора  $\text{SrSO}_4 \cdot n\text{NaCl} \cdot m\text{H}_2\text{O}$ .

#### Список литературы

1. Бушуев Н.Н., Масленников Б.М., Борисов В.М. Фазовые переходы при дегидратации  $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  // Журнал неорганической химии. – 1983. – Т. 28. – № 10. – С. 2469–2476.
2. Satoshi Takahashi, Masanobu Seki, Katsumi Setoyama. Formation of  $\text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  in an  $\text{SrSO}_4 - \text{H}_2\text{O}$  System and Its Solid Solution in a  $\text{CaSO}_4 - \text{SrSO}_4 - \text{H}_2\text{O}$  // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1993. – V. 66. – P. 2219–2224.
3. Бушуев Н.Н., Набиев А.Г. Пределы изоморфного замещения Ca и Sr в системе  $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} - \text{SrSO}_4$  // Журн. неорган. химии. – 1988. – Т. 33. – № 11. – С. 2962–2965.
4. Бушуев Н.Н., Тюльбенджян Г.С., Великодный Ю.А., Егорова А.Н., Шаталова Т.Б. // Журн. неорган. химии. – 2021. – Т. 66. – №3. – С. 382–388.
5. Akinfiyev N.N., Mironenko M.V., Grant S.A. Thermodynamic Properties of  $\text{NaCl}$  Solutions at Subzero Temperatures // Journal of Solution Chemistry. – 2001. – V. 30. – № 12. – P. 1065–1080.



УДК 547.831.3

Вальчук К.С., Бунев А.С., Зубков Ф.И.

## СИНТЕЗ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ И ОЦЕНКА ИХ *IN VITRO* ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ПО ОТНОШЕНИЮ К НЕКОТОРЫМ ЛИНИЯМ РАКА

Вальчук Карина Сергеевна – студент 1 курса магистратуры (5 курс), Российский университет дружбы народов, факультет физико-математических и естественных наук, Москва, Россия. e-mail: [karine.mur@bk.ru](mailto:karine.mur@bk.ru)  
 Бунев Александр Сиясатович – кандидат химических наук, доцент, директор Центра медицинской химии, Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия  
 Зубков Федор Иванович – кандидат химических наук, доцент, Российский университет дружбы народов, факультет физико-математических и естественных наук, Москва, Россия.

*Синтезированы и протестированы на цитотоксичность в отношении клеточных линий рака различные тетрагидрохинолины. В научной работе подчеркнута избирательная цитотоксическая активность некоторых соединений в зависимости от их строения по отношению к определенным линиям рака. В результате экспериментов было установлено, что 13 структур проявили эффективность выживаемости раковых клеток на всех исследуемых линиях в диапазоне от 2 до 38 %.*

**Ключевые слова:** тетрагидрохинолины, 4-N-ацетильные производные, цитотоксичность, раковые клетки, реакция Поварова.

## SYNTHESIS OF 1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES AND EVALUATION OF THEIR *IN VITRO* CYTOTOXICITY WITH RESPECT TO SOME CANCER LINES

Valchuk K.S.<sup>1</sup>, Bunev A.S.<sup>2</sup>, Zubkov F.I.<sup>1</sup><sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia<sup>2</sup> Togliatti State University, Togliatti, Russia

*Various tetrahydroquinolines have been synthesized and tested for cytotoxicity against cancer cell lines. The scientific work emphasizes the selective cytotoxic activity of some compounds, depending on their structure, in relation to certain cancer lines. As a result of the experiments, it was found that 13 structures showed the efficiency of cancer cell survival in all studied lines in the range from 2 to 38%.*

**Key words:** tetrahydroquinolines, 4-N-acetyl derivatives, cytotoxic activity, cancer cell lines, Povarov reaction.

Реакция Поварова позволяет получать в одну стадию разнообразно замещенные 1,2,3,4-тетрагидрохинолины [1,2]. Эти соединения являются ценными объектами для испытаний на разнообразные виды биологической активности. На протяжении последнего полувека этот класс гетероциклов вызывает у биохимиков растущий интерес, так как среди производных гидрированного хинолина известно много антибактериальных, фунгицидных и противораковых лекарственных препаратов (хинин, хинидин, хлорохин, нитроксолин)[3].

Ранее нами были синтезированы различные структуры, имеющие в своем составе

тетрагидрохинолиновый фрагмент (Рисунок 1) [4], их биологические испытания на цитотоксичность в отношении 9 линий рака, определили 4 образца, проявивших наилучшую активность (образцы 1,2,3 проявили активность против клеточной линии НСТ 116 – колоректальный рак, 4 образец – проявил активность против нескольких клеточных линий: SN12С – карцинома почки и А431 – эпидермоидная карцинома).

Настоящая работа посвящена синтезу ряда 2-арил-4-замещённых-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (Рисунок 2) и оценке их биологической активности.

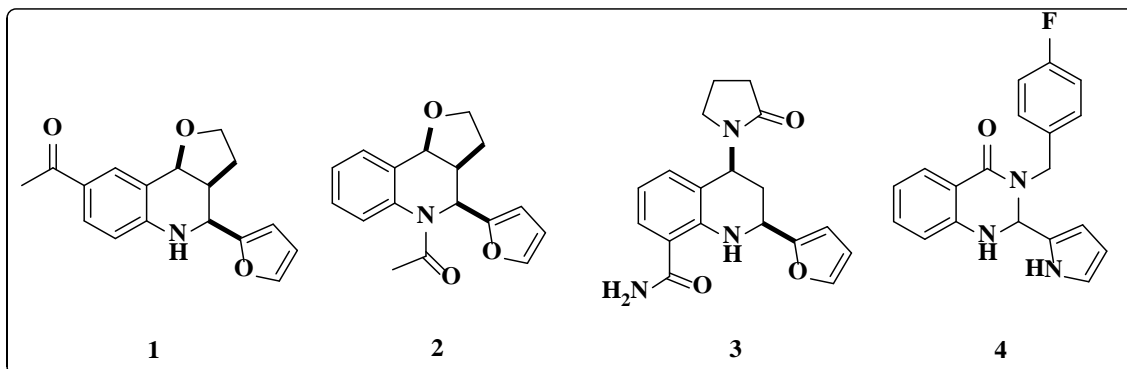


Рисунок 1 – Структуры, проявившие цитотоксичную активность против клеточных линий рака

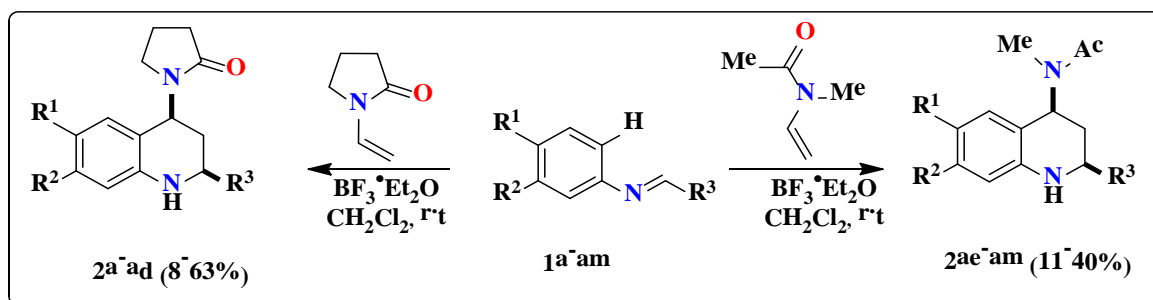


Рисунок 2 – Схема синтеза 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов

Полученные по реакции Поварова тетрагидрохинолины 2a-2aj были протестированы на цитотоксичность в отношении отдельных клеточных линий рака (A375 – меланома, A431 – эпидермоидная карцинома, RT4 – рак мочевого пузыря, HepG2 – гепатокарцинома, BT474 – рак молочной железы (Таблица 1).

В результате проведенных исследований было показано, что 13 соединений проявляют цитотоксическую активность в отношении рассмотренных клеточных линий (выделены заместители соединений, проявивших цитотоксическую активность).

Процент выживаемости клеток измеряли при однократной дозе 25 мкМ. В соответствии с

рекомендациями NCI, если выживаемость при данной концентрации составляет менее 32%, то соединение будет считаться перспективным (Таблица 2).

Наибольшую активность проявило соединение 2i в отношении клеточной линии A375 (меланома), показав эффективность выживаемости на уровне 1.7% при исследуемой концентрации 100 мкмоль/л. Среди серии 4-N-ацетильных производных, следует отметить соединения 2ae, проявившее эффективность в диапазоне 11-38% выживаемости на всех исследуемых линиях.

Таблица 1 - Выходы тетрагидрохинолинов 2a-2am

	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	2j
R <sup>1</sup>	Cl	F	H	H	Me	F	Me	H	Cl	Me
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
R <sup>3</sup>	Ph	Ph	4-F-Ph	Ph	Ph	4-F-Ph	4-F-Ph	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph
Выход, %	20	44	56	28	43	43	43	59	57	63
	2k	2l	2m	2n	2o	2p	2q	2r	2s	2t
R <sup>1</sup>	OMe	OMe	Cl	H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
R <sup>3</sup>	4-F-Ph	Ph	4-F-Ph	2,4-Cl-Ph	4-Br-Ph	4-OMe-Ph	3-Cl-Ph	2-F-Ph	2-F-Ph	2,4-Cl-Ph
Выход, %	32	18	43	8	29	40	8	8	29	15
	2u	2v	2w	2x	2y	2	2aa	2ab	2ac	2ad
R <sup>1</sup>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	OMe	F
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	H	H	H	OMe	H
R <sup>3</sup>	3,4,5-OMe-Ph	3-Br-Ph	3-F-Ph	4-Me-Ph	2,3-OMe-Ph	3,4-OMe-Ph	3,4,5-OMe-Ph	3-F-Ph	Ph	2,3-OMe-Ph
Выход, %	36	18	33	27	10	27	14	21	9	27
	2ae	2af	2ag	2ah	2ai	2aj	2ak	2al	2am	
R <sup>1</sup>	Cl	Cl	OMe	Me	Me	H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OMe	
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
R <sup>3</sup>	Ph	4-Cl-Ph	Ph	4-F-Ph	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	2,4-Cl-Ph	4-Br-Ph	2,3-OMe-Ph	
Выход, %	32	24	11	22	21	40	11	31	23	

Таблица 2 - Результаты биоскрининга ТГХ а-ат

Соединение	Выживаемость, %					Соединение	Выживаемость, % MDA-MB-231
	A375	A431	RT4	HepG2	BT474		
2a	9.84	38.62	21.00	35.58	31.03	2n	12.3
2b	65.11	51.85	48.01	71.51	57.37	2o	40.3
2c	57.69	54.37	55.06	68.34	60.71	2p	84.8
2d	62.29	52.64	54.15	73.74	55.55	2q	55.6
2e	24.92	36.62	21.26	41.34	30.91	2r	75.5
2f	65.25	52.88	55.21	75.64	57.29	2s	85.8
2g	66.08	49.77	49.62	66.35	52.87	2t	72.8
2h	53.01	46.49	32.81	44.92	43.62	2u	15.5
2i	1.70	13.54	25.84	3.30	14.06	2v	83.8
2j	33.35	19.38	38.07	15.24	17.05	2w	37.5
2k	68.81	51.34	53.77	59.47	67.29	2x	61.4
2l	95.26	80.57	1.93	4.02	7.21	2y	61.9
2m	65.63	53.44	16.57	63.55	23.16	2z	74.7
2ae	11.04	35.49	23.12	38.30	29.50	2aa	87.8
2af	49.46	45.40	26.24	53.55	53.44	2ab	82.8
2ag	23.49	38.87	19.51	39.47	40.57	2ac	62.4
2ah	14.49	33.30	21.94	46.25	40.11	2ad	60.8
2ai	59.45	47.99	38.94	47.11	38.87	2ak	61.7
2aj	59.34	50.69	51.99	59.29	49.35	2al	11.3
						2am	63.8

Тетрагидрохинолины 2n-2am были протестированы на цитотоксичность в отношении клеток рака молочной железы (MDA-MB-231). В результате проведенных исследований было показано, что 4 соединения проявляют цитотоксическую активность в отношении этой клеточной линии (выделены заместители соединений, проявивших цитотоксическую активность). Наибольшую активность проявило 4-N-ацетильное производное 2r, показав эффективность выживаемости на уровне 11.3% при исследуемой концентрации 100 мкмоль/л. Следует отметить соединения 2a и 2j, проявившие эффективность 12.3 и 15.5 % выживаемости на исследуемой раковой линии.

Необходимо подчеркнуть определенную избирательность по отношению к другим протестированным клеточным линиям, что могло бы оправдать дальнейшие исследования взаимосвязи структуры и активности.

#### Список литературы

[1]. Kouznetsov V.V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction

(Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65. – P. 2721-2750.

[2]. Zubkov F. I., Zaitsev V. P., Peregudov A. S., Mikhailova N. M., Varlamov A. V. New synthetic approach to epoxyisoindolo[2,1-A]quinolones based on cycloaddition reactions of 2-furyl-substituted tetrahydroquinolines with maleic anhydride and acryloyl chloride. // *Russ. Chem. Bull.* - 2007, - Vol. 56, - P. 1063-1079.

[3]. Diaz G., Miranda I. L., Diaz M. A. N. Quinolines, Isoquinolines, Angustureine, and Congeneric Alkaloids — Occurrence, Chemistry, and Biological Activity. // *Phytochemicals*. - 2015, - P. 142.

[4]. Зайцев В.П., Азациклоприсоединение активированных алкенов к фурилзамещенным тетрагидрохинолинам / В. П. Зайцев, Н. М. Михайлова, А. А. Орлова, Ф. И. Зубков // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: Тезисы докладов XVI Российской молодежной научной конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора В. П. Кочергина (Екатеринбург, 25-28 апреля 2006 г.). — Екатеринбург : Издательство Уральского университета, 2006. — С. 373-374.

УДК 546.718.2

Волков М.А.

## РОЛЬ КЛАСТЕРООБРАЗОВАНИЯ В ПРОЦЕССАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ТЕХНЕЦИЯ

Волков Михаил Александрович – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории химии технеция Mendeleev93@Yandex.ru.

ФГБУН ИФХЭ им. А.Н. Фрумкина РАН 19071, Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4

*В статье рассматриваются процессы образования полиядерных и полимерно-цепочечных кластерных соединений технеция с галогенидными и карбоксилатными лигандами. Сопоставляются процессы синтеза полиядерных кластерных соединений технеция и процесс образования металла. Высказывается предположение о способности кластерных соединений технеция к восстановительной полимеризации с образованием центил-кластеров и металлического технеция.*

*Ключевые слова: технеций, кластерообразование центил-кластер, металлический технеций, гидротермальный синтез.*

## THE ROLE OF CLUSTER FORMATION IN THE REDUCTION OF TECHNETIUM COMPOUNDS

Volkov M.A.

A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry (IPCE), RAS, Moscow, Russian Federation

*The article considers the processes of formation of polynuclear and polymer-chain cluster compounds of technetium with halide and carboxylate ligands. The processes of synthesis of polynuclear cluster compounds of technetium and the process of metal formation are compared. It is suggested that technetium cluster compounds are capable of reductive polymerization with the formation of, Zintl clusters and metallic technetium.*

*Key words: technetium, Zintl clusters, clustering, technetium metal, hydrothermal synthesis.*

## Кластерообразование

Для переходных металлов характерно образование кластерных соединений, где металлы проявляют низшие степени окисления и в редких случаях промежуточные. Технеций проявляет аномальные кратерообразующие свойства: способен образовывать рекордно короткую связь М-М [1], при комнатной температуре образует кластерные карбоксилаты [2], способен образовывать кластерные олигомеры в процессе восстановления [3] итд. В базах данных насчитываются тысячи структурных единиц кластерных соединений переходных металлов и не смотря на объективно высокую склонность технеция к их образованию, на момент первой половины 2022 года лишь у технеция известно лишь 80 структурных единиц.

Все методы получения кластеров любых металлов преимущественно сводятся к восстановлению соответствующих элементов в высших степенях окисления в присутствии соответствующих лигандов. Наиболее простым и распространенным способом получения кластеров технеция является гидротермальное восстановление пертехнетатов, а наиболее распространенными лигандами являются галогениды и карбоксилаты. Развитие кластерной химии технеция ведут конкурирующие лаборатории в России и США применяя при этом схожие методы гидротермального восстановления. Разработанный в России автоклавный метод синтеза основанный на восстановлении водородом пертехнетатов (или технециевой кислоты) в концентрированных галогеноводородных кислотах при незначительных

температурах и давлениях. Разработанный метод позволил получать чистые соединения с высокими выходами. Основное внимание химиков обеих стран в период бурного развития химии кластеров был направлен на построение «металлического» каркаса-ядра комплекса. По мимо основных «простейших» единиц кластеров  $Tc_2X_8^{n+}$  и  $Tc_2Z_4^{n+}$ , обладающих двухатомным ядром были получены многоядерные кластеры сложного строения (рисунок 1).

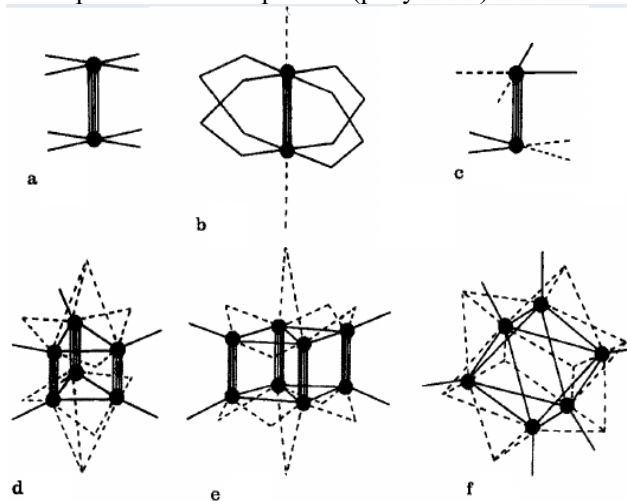


Рисунок 1 Структура основных кластерных соединений Tc: **a**  $[Tc_2X_8]^{n-}$  ( $X = Cl, Br; n = 2, 3$ ); **b**  $[Tc_2L_4]X_2]^{n-}$  ( $L = SO_4^{2-}, CH_3COO^-, (CH_3)_3CCOO^-, X = Cl, Br$ ); **c**  $[Tc_2X_6]^{2-}$  ( $X = Cl, Br$ ); **d**  $[Tc_6X_{12}]^{n-}$  ( $X = Cl, Br; n = 0, 1, 2$ ); **e**  $[Tc_8X_{12}]^{n+}$  ( $X = Br, I; n = 0, 1$ ); **f**  $[Tc_6(\mu_3-Br)_5Br_6]^{2-}$

Технециевый скелет подвергается олигомеризации при повышении температуры до 180-200°C, что было доказано образованием структур показанных на рисунке 1 д.е. В настоящее время в химии кластерных и других соединений технеция происходит стагнация, по-видимому связанная с тем, что технеций не находит широкого применения из-за своей слабой радиоактивности. Ближайший химический аналог технеция – рений – не во всех случаях повторяет свойства технеция. Химия кластерных соединений рения насчитывает более полутора тысяч структурных единиц, при этом простейшие структурные единицы не отличаются от технеция. Применение кластеры рения находят в медицине, вирусологии, органическом катализе, и многих других отраслях химии.

#### Получение металла и сопоставление синтезов

Приоритетные технологические направления химии технеция ограничены его иммобилизацией, захоронением и трансмутацией. Медицинские аспекты применения технеция и его атомного изомера  $^{99m}\text{Tc}$  также теряют популярность. Наиболее приемлемой формой для технологических направлений является форма металла в которой технеций не подвергается воздействию агрессивной среды и имеет максимально возможную плотность. В настоящее время известно и однозначно доказано существование при нормальном давлении двух модификаций: ГПУ и ОЦК. Если модификация ГПУ является единственной устойчивой фазой существования металлического технеция, то фаза ОЦК представляет собой наноразмерный технеций который медленно окисляется на воздухе. Получение металла-ГПУ осуществляется путем термического разложения и последующего восстановления

водородом соединений технеция в любых степенях окисления, но наиболее часто используется пертехнетат аммония. Получение металла-ОЦК возможно электролитически [4], восстановлением водородом на инертных носителях при незначительном нагреве (~350°C) и низкой концентрации исходного технеций-содержащего прекурсора, а также в есть упоминания, что наноразмерный технеций образуется при термоллизе карбонильных комплексов.

Схожие методы синтеза полиядерных кластеров и Тс-ОЦК позволяет задать вопрос, а существует ли технеций ОЦК или этот материал представляет собой олигомерную систему центил-кластера? Линейная восстановительная  $\sigma$ -олигомеризация и полимеризация кластерных соединений ранее уже была доказана на примере галогенидных и карбоксилатных кластеров [2,5,6], где развитие цепи осуществлено посредством мостиковых лигандов. П-олигомеризация на сегодняшний день доказана только для галогенидных кластеров (рисунок 2б). К сожалению, доказать образование сложного технециевого скелета при глубоком восстановлении современными методами крайне сложно. Образующиеся продукты не полного восстановления не обладают дальним порядком. Одной из нерешенных проблем в химии технеция является определение его формальной степени окисления из-за склонности к образованию смешанных валентных форм [7,8]. Однозначное доказательство дальнейшей восстановительной  $\pi$ -олигомеризации кластеров можно получить, выделив индивидуальные кристаллические вещества и определив их структуру.

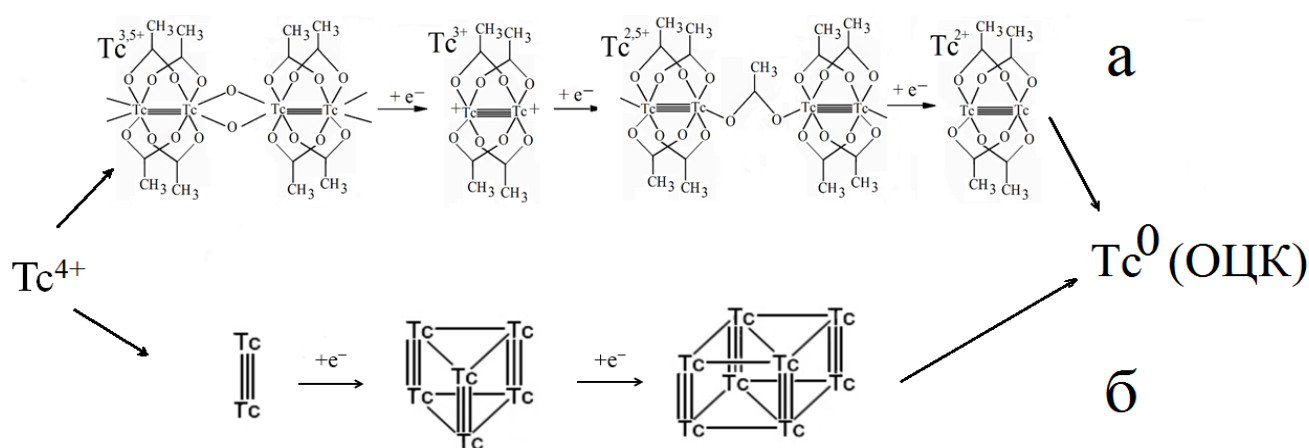


Рисунок 2. Схемы восстановления соединений технеция с карбоксилатными(а) и галогенидными(б) лигандами

#### Заключение

Для технеция, спустя почти сто лет с момента его открытия известно меньше чем о многих элементах, открытых позднее него. Химия бинарных соединений технеция ( $\text{TcS}$ ,  $\text{TcN}$ ,  $\text{TcSe}$  итд) практически отсутствует. Металлургия этого элемента также малоизучена, исследовано преступно мало интерметаллидов, а те, что изучались, в

большинстве своем поверхностны. Необходимо интенсифицировать изучение методов синтеза, физических и химических свойств, а также строения соединений технеция и в частности пути его кластерообразования. Развитие этой области химии необходимо с точки зрения фундаментальной науки в частности в областях химического и электрохимического катализа, структурной химии,

химии твердого тела и многих других направлений. Особый интерес привлекают соединения технеция с карбоксилатами, поскольку в этой области химии зияет огромная брешь.

#### Список литературы

1. Крючков С.В. Химия кластерных соединений технеция. Автореф. дис. ... докт. химических наук. М.: ИФХАН, 1991.
2. Volkov M.A., Fedoseev A.M., Krivoborodov E.G. et al. A new method for the synthesis of polynuclear carboxylate complexes of technetium (II, III) // Journal of Organometallic Chemistry V 957, 2022, 122146.
3. Kryutchkov, S.V. (1996). Chemistry of technetium cluster compounds. In: Yoshihara, K., Omori, T. (eds) Technetium and Rhenium Their Chemistry and Its Applications. Topics in Current Chemistry, vol 176. Springer, Berlin, Heidelberg. doi.org/10.1007/3-540-59469-8\_7.
4. Kuznetsov, V.V.; Volkov, M.A.; German, K.E.; Filatova, E.A.; Belyakova, O.A.; Trigub, A.L. (2020). Electroreduction of pertechnetate ions in concentrated acetate solutions. Journal of Electroanalytical Chemistry, 114090–. doi:10.1016/j.jelechem.2020.114090.
5. P.A.Koz'min, T.B.Larina, M.D.Surazhsкая (1983) Koord.Khim.(Russ.)(Coord.Chem.) ,9,1114
6. F.A.Cotton, P.E.Fanwick, L.D.Gage (1980) J.Am.Chem.Soc. ,102,1570
7. N.A.Baturin, K.E.German, M.S.Grigoriev, S.V.Kryutchkov (1991) Koord.Khim.(Russ.)(Coord.Chem.) ,17,1375
8. W.M.Kerlin, F.Poineau, K.R.Czerwinski, A.P.Sattelberger, P.M.Forster (2020) Polyhedron ,180,114418

УДК 541.8

Гороховская Э.А., Межуев Я.О., Щербаков В.В.

## ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ОКИСЛЕНИЯ ДОПАМИНА ПЕРСУЛЬФАТОМ КАЛИЯ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ ПРИ ИЗБЫТКЕ ВОССТАНОВИТЕЛЯ КОНДУКТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

**Гороховская Элина Александровна**, студент факультета естественных наук, e-mail: el2698@yandex.ru;  
**Межуев Ярослав Олегович**, доктор химических наук, заведующий кафедрой биоматериалов, valsorja@mail.ru;  
**Щербаков Владимир Васильевич**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и неорганической химии. Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия;  
*В инт ервале т емперат ур 20 – 40°С измерена удельная электропроводность (ЭП) реакционных смесей дофамин (ДА) – персульфат калия (ПК) при двукратном и четырехкратном избытке восстановителя. Определен порядок реакции окисления дофамина персульфатом калия, определены константы скоростей реакции и величины энергий активации.*  
**Ключевые слова:** Дофамин, персульфат калия, кинетика окисления, удельная электропроводность, кондуктометрический метод.

## STUDY OF THE KINETICS OF DOPAMINE OXIDATION BY POTASSIUM PERSULFATE IN AQUEOUS SOLUTION WITH EXCESS OF THE REDUCTANT BY THE CONDUCTOMETRIC METHOD

Gorokhovskaya E.A., Mezhuiev Ya.O., Shcherbakov V.V.

Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia,

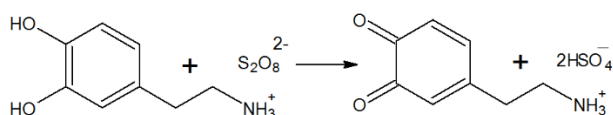
*The specific electrical conductivity (EC) of the dopamine (DA) - potassium persulfate (PC) reaction mixtures of DA and PC was measured in the temperature range of 20 - 40 ° C. The specific EP of the reaction mixture was determined during the oxidation process and after the completion of the reaction. The reaction rate constants and activation energies are determined.*

**Keywords:** Dopamine, potassium persulfate, oxidation kinetics, electrical conductivity, conductometric method.

**Введение.** Для улучшения лекарственных препаратов необходимо изучить механизм и кинетику протекания различных заболеваний. Болезнь Паркинсона – нейродегенеративное заболевание, которое занимает второе место по распространенности в мире [1]. Дофамин (ДА) обладает высокой реакционной способностью, влияет на познавательную деятельность, в частности, обучение и мотивацию [2]. Изменение содержания дофамина в организме человека предположительно является причиной данного заболевания. Процесс окисления ДА до токсичных хинонов – причина гибели дофаминергических нервов [3-5].

В предыдущих работах [6,7] была показана возможность применения кондуктометрического метода для изучения окисления дофамина (ДА) персульфатом калия (ПК) при одинаковом соотношении веществ и при избытке окислителя. Исследование было проведено при соотношении компонентов 1:1, 1:2, 1:4. В ходе исследования было установлено, что реакция протекает по первому порядку, а энергия активации  $E_a$  практически не зависит от избытка восстановителя и соотношения концентраций ( $E_a=63,4$  кДж/моль при ДА:ПК=0,01:0,01;  $E_a=62,2$  кДж/моль при ДА:ПК=0,005:0,01;  $E_a=65,2$  кДж/моль при ДА:ПК=0,01:0,02 и  $E_a=62,3$  кДж/моль при ДА:ПК=0,02:0,08).

Окисление дофамина ионами персульфата описывается уравнением реакции, представленным на рис. 1.

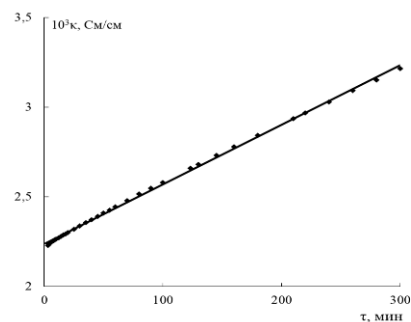


**Рис. 1.** Уравнение реакции окисления дофамина персульфат ионом

В результате протекания данной реакции происходит восстановление ионов  $S_2O_8^{2-}$  с образованием ионов  $HSO_4^-$ .

Для подтверждения полученных данных о кинетике протекания реакции окисления дофамина персульфатом калия было принято решение провести исследования при избытке восстановителя. В настоящей работе были проведены кинетические исследования при двукратном и четырехкратном избытке восстановителя.

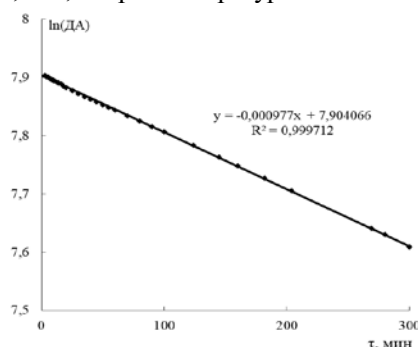
**Методика измерений.** Для измерений были приготовлены две серии растворов с концентрациями ПК и ДА: 0,01 М и 0,02 М; 0,01 М и 0,04 М. Растворы перед смешением предварительно выдерживали 5 – 10 минут в термостате до достижения температуры эксперимента, после чего их смешивали и заливали в измерительную ячейку. Время фиксировалось с помощью секундомера. Типичная зависимость изменения удельной электропроводности (ЭП) в процессе окисления ДА избытком восстановителя при соотношении веществ 0,01 М и 0,02 М приведена на рис. 2.



**Рис. 2.** Возрастание удельной проводимости в процессе взаимодействия дофамина с персульфатом калия при температуре 20°С; соотношение ДА:ПК=0,02:0,01

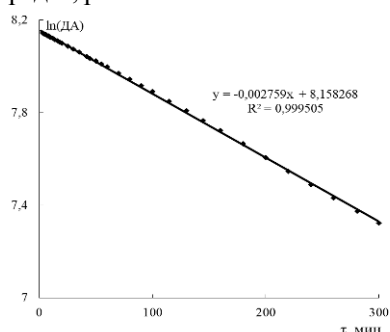
Было установлено, что скорость окисления ДА подчиняется кинетическому уравнению первого порядка

– зависимость логарифма концентрации восстановителя от времени для реакции окисления представляет собой прямую линию, рис. 3. На этом рисунке приведена зависимость  $\ln C - \tau$  при соотношении концентраций ДА:ПК=0,02:0,01 при температуре 20 °С.



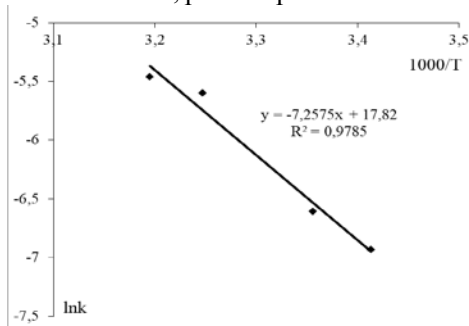
**Рис. 3.** Зависимость логарифма концентрации дофамина ( $\ln C$ ) от времени ( $\tau$ ) для реакции окисления дофамина при температуре 35 °С; соотношение концентраций ДА:ПК=0,02:0,01

Для соотношения ПК:ДА=0,01:0,04 также были графики зависимости  $\ln C$  от времени  $\tau$ . В результате обработки данных было установлено, что скорость окисления ДА при четырехкратном избытке восстановителя подчиняется кинетическому уравнению первого порядка, рис. 4.

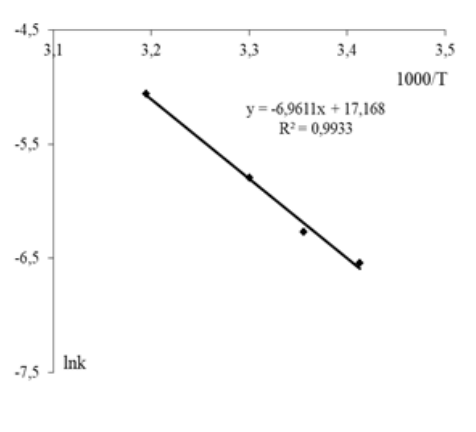


**Рис. 4.** Зависимость логарифма концентрации дофамина ( $\ln C$ ) от времени ( $\tau$ ) для реакции окисления дофамина при температуре 35 °С; соотношение концентраций ДА:ПК=0,04:0,01

По тангенсу угла наклона полученных в интервале температур 20 – 40 °С в координатах  $\ln C=f(\tau)$  прямых были найдены значения константы скорости реакции окисления ДА персульфатом калия при различных соотношениях, табл. 1 и табл. 2. Для нахождения энергии активации при соотношениях реагентов ДА:ПК=0,02:0,01 и 0,04:0,01 были проанализированы зависимости  $\ln k - 1/T$ , рис. 4 и рис. 5.



**Рис. 4.** Зависимость логарифма константы скорости от обратной температуры при соотношении концентраций ДА:ПК=0,02:0,01



**Рис. 5.** Зависимость логарифма константы скорости от обратной температуры при соотношении концентраций ДА:ПК=0,04:0,01

Таким образом, были полученные энергия активации при соотношениях ДА:ПК=0,02:0,01 М равна 60,3 кДж/моль и 57,9 кДж/моль при ДА:ПК=0,04:0,01 М. В результате можно сделать вывод о том, что порядок реакции и величина энергии активации не зависят от соотношения компонентов.

### Список литературы

1. Тапшахов А. А., Попова Т. Е., Николаева Т. Я., Шнайдер Н. А., Петрова М. М. Эпидемиология болезни Паркинсона в мире и в России // Забайкальский медицинский вестник. 2016. №4. С. 151-159.
2. Федорова Н. В. Лечение болезни Паркинсона // Русский медицинский вестник. 2001. №3. С. 24-33.
3. Леденков С. Ф., Вандышев В. Н., Молчанов А. С. Термодинамические характеристики кислотной диссоциации гидрохлорида дофамина в водно-этанольных растворах // Журнал физической химии. – 2012. Т. 86. №6. С. 1066.
4. Mehta Nihar J. Understanding the mechanism of oxidative stress generation by oxidized dopamine metabolites: Implications in Parkinson's disease. Ph.D. Wayne State University. Ann Arbor, United States, 2017. 120 p.
5. Biosa A., Arduini I., Soriano M. E., Giorgio V., Bernardi P., Bisaglia M., Bubacco L. Dopamine oxidation products as mitochondrial endotoxins, a potential Molecular mechanism for preferential neurodegeneration in Parkinson's disease // ACS Chemical Neuroscience. 2018. Vol. 9. №11. P. 2849- 2858.
6. Гороховская Э. А., Межуев Я. О., Щербаков В. В. Применение кондуктометрического метода для изучения кинетики окисления дофамина персульфатом калия в водном растворе // Успехи в химии и химической технологии. 2020. Т. 34. №7. С. 20-22.
7. Гороховская Э. А., Межуев Я. О., Щербаков В. В. Изучение кинетики окисления дофамина персульфатом калия в водном растворе кондуктометрическим методом // Успехи в химии и химической технологии. 2021. Т. 35. №8. С. 50-52.



УДК 544.77.051.62

Дунаева В.И., Савченко Е.Ю., Толмачева Е.В., Киенская К.И., Курьяков В.Н.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИЦЕЛЛЯРНЫХ ВОД МЕТОДАМИ ДИНАМИЧЕСКОГО И СТАТИЧЕСКОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА

Дунаева Виктория Игоревна – студент 4 курса факультета ХФТ и БМП; vikadunaeva69@gmail.com

Савченко Екатерина Юрьевна – магистрант 1-го года обучения факультета ХФТ и БМП.

Толмачева Елизавета Валерьевна – аспирант 3-го года обучения факультета ХФТ и БМП.

Киенская Карина Игоревна – кандидат химических наук, доцент кафедры коллоидной химии; ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

Курьяков Владимир Николаевич – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник; институт проблем нефти и газа РАН (ИПНГ РАН), Россия, Москва, 119333, улица Губкина, дом 3.

*В статье представлены результаты исследований некоторых физико-химических свойств серии мицеллярных вод различных производителей. В исследованных образцах измерены размеры мицелл, проводимость и дзета-потенциал. Методами динамического и статического рассеяния света сделана оценка устойчивости данных косметических продуктов к нагреванию. Определены температуры, при которых в образцах наблюдается разрушение мицелл.*

*Ключевые слова: коллоидная химия, поверхностно-активные вещества, ПАВ, критическая концентрация мицеллообразования, ККМ, мицеллы, мицеллярные воды, рассеяние света*

## STUDY OF THE PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF CLEANSING MICELLAR WATERS BY DYNAMIC AND STATIC LIGHT SCATTERING

Dunaeva V.I.<sup>1</sup>, Savchenko E.Y.<sup>1</sup>, Tolmacheva E.V.<sup>1</sup>, Kienskaya K.I.<sup>1</sup>, Kuryakov V.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Oil and Gas Research Institute of the Russian Academy of Sciences (OGRI RAS), Moscow, Russian Federation

*The article presents the results of studies of some physicochemical properties of a series of cleansing micellar waters from various manufacturers. In the studied samples, the sizes of micelles, conductivity, and zeta potential were measured. The methods of dynamic and static light scattering were used to evaluate the resistance of these cosmetic products to heat. The temperatures at which the destruction of micelles is observed in the samples are determined.*

*Key words: colloid chemistry, surfactants, critical micelle concentration, CMC, micelles, cleansing micellar waters, light scattering*

### Введение

Поверхностно-активные вещества или ПАВ представляют собой химические соединения, которые при накоплении на границе раздела фаз способны снижать межфазное натяжение. Поверхность раздела состоит из двух контактирующих между собой фаз, например, это может быть система «вода – воздух» [1]. Молекулы поверхностно-активных веществ имеют амфифильное строение, которое проявляется в том, что они одновременно состоят из лиофобных (неполярных) и лиофильных (полярных) фрагментов. Именно такая структура обеспечивает им средство к двум различным по полярности средам. Если рассматривать в качестве полярной среды воду, то гидрофильная часть молекулы ПАВ, имея химическое средство к воде, будет ориентироваться к ней своей полярной головкой. В качестве гидрофобного фрагмента у таких веществ выступают углеводородные радикалы различной природы, которые выталкиваются из воды и направляются по отношению к неполярной фазе [2]. Этот процесс самопроизвольного концентрирования веществ между объёмной фазой и поверхностным слоем называется адсорбцией. Адсорбция свойственна для всех ПАВ благодаря их дифильному строению. Ориентируясь на поверхности раздела фаз, молекулы

ПАВ выравнивают полярность двух различных по средству контактирующих сред, тем самым снижая межфазное натяжение между ними [3].

По химическому строению ПАВ подразделяются на ионогенные и неионогенные. Ионные ПАВ в составе своей молекулы содержат катионы или анионы и при диссоциации в водном растворе способны распадаться на соответствующие ионы. Такие ПАВ бывают катионными (положительный заряд), анионными (отрицательный заряд) и амфотерными. Амфотерные ПАВ состоят из двух противоположно заряженных групп, тем самым сочетая в себе как положительный, так и отрицательный заряд. Неионогенные ПАВ не содержат в своём составе заряженного фрагмента и растворяются в воде без образования ионов [2, 4]. По коллоидно-химическим характеристикам ПАВ делятся на истинно растворимые и коллоидные.

Широкое применение коллоидных ПАВ обусловлено их способностью при определённой концентрации образовывать лиофильную дисперсную систему, устойчивую с точки зрения термодинамики. В качестве дисперсной фазы в такой системе выступают мицеллы – ассоциаты из ориентированных молекул ПАВ, в которых гидрофильные головки направлены к растворителю, в роли которого выступает вода, а гидрофобные

углеводородные хвосты направляются друг к другу, образуя ядро мицеллы [5]. Минимальная концентрация, при которой начинают образовываться мицеллы, называется критической концентрацией мицеллообразования (ККМ или  $ККМ_1$ ). До ККМ молекулы ПАВ самопроизвольно адсорбируются на границе раздела фаз. При достижении ККМ на поверхности формируется монослой, в связи с чем адсорбция протекать не может и начинается процесс мицеллообразования, который протекает в объёме. При превышении концентрации выше ККМ молекулы ПАВ в растворе собираются в мицеллы сферической формы, характерный размер которых достигает нескольких нанометров. В полярной среде образование мицелл во многом обусловлено гидрофобным эффектом [6], который основан на стремлении углеводородных радикалов избежать контакта с водой. Дальнейшее увеличение концентрации вплоть до достижения  $ККМ_2$ ,  $ККМ_3$  приводит к структурным преобразованиям мицелл (полиморфизм мицелл), в связи с чем происходит изменение их размера и формы [5, 7].

ПАВ находят обширное применение во многих отраслях промышленности. В бумажной промышленности катионные ПАВ входят в состав смягчителей туалетной бумаги, разрыхлителей и антистатиков древесной массы [8]. В текстильной промышленности ПАВ используются в качестве средств для промывки от природных масел и загрязнений, причём для этого лучше всего подходят неионогенные ПАВ [9]. Также ПАВ применяют в качестве ингибиторов коррозии на металлосодержащих поверхностях. Обычно для этих целей используют длинноцепочечные амины или карбоновые кислоты [10]. ПАВ применяются и в пищевой промышленности в основном в качестве пищевых добавок, примером которых служат различные эмульгаторы [11]. Большое распространение ПАВ получили в качестве моющих средств. Основа их моющего действия заключается в солюбилизации – способности обеспечить растворение нерастворимых в данной среде веществ в мицеллах ПАВ. Являясь превосходными моющими агентами, ПАВ входят в состав стиральных порошков, жидких стиральных средств, пятновыводителей, дезинфицирующих средств, средств для мытья посуды и т. д. Также их используют при изготовлении средств личной гигиены. В фармацевтической промышленности ПАВ применяются для создания и производства лекарственных форм, причём в этом случае важным фактором является их безопасность при воздействии на организм человека. Это обеспечивается путём использования ПАВ природного происхождения, которые при приёме не оказывают побочного действия и легко перерабатываются организмом [12].

Часто в различных областях применяются смеси ПАВ. Из-за более высокой эффективности они предпочтительнее индивидуальных ПАВ для использования в промышленных, фармацевтических

и технологических составах [13]. Смешанные системы ПАВ почти всегда проявляют улучшенные межфазные свойства (например, пониженное значение ККМ, повышенная поверхностная активность, смачиваемость, пенообразование и т. д.) по сравнению со свойствами их отдельных компонентов. Такое коллоидно-химическое поведение смесей ПАВ позволяет использовать их при низких концентрациях в косметической и фармацевтической промышленности, чтобы избежать потенциального раздражения кожи [14]. Это также может оказывать благоприятное влияние на окружающую среду, так как уменьшается количество высвобождаемых ПАВ и, следовательно, существенно снижается их воздействие. Авторы работы [15] также отмечают, что смеси анионных и неионогенных/катионных ПАВ представляют особый научный интерес из-за синергетического взаимодействия между разноимённо заряженными группами и наиболее часто используются в различных отраслях промышленности.

Индивидуальные ПАВ и их смеси особенно широко используются в косметической промышленности. Они могут выступать как стабилизаторы при создании эмульсий, как компоненты пенообразующих составов. Кроме того, их активно используют при разработке очищающих средств – пенки, гели, мыла и шампуней [16]. К одним из очищающих средств относится мицеллярная вода. Её действие обусловлено наличием в составе мицелл, которые солюбилизируют различные загрязнения, позволяя тем самым эффективно снять макияж, не раздражая кожу лица. Многие из представленных на косметическом рынке мицеллярных вод подходят для всех типов кожи, даже для очень чувствительной, не требуют дополнительного смывания водой после нанесения и благодаря добавлению активных компонентов увлажняют кожу лица, не вызывая ощущения стянутости. Мицеллы, находящиеся в составе мицеллярных вод, относятся к объектам наномира. Размером мицелл главным образом определяется их солюбилизационная ёмкость, которая имеет огромное значение для обеспечения необходимых потребительских свойств данного продукта [17]. Именно поэтому определение размера мицелл является актуальной задачей. Одним из многочисленных методов, позволяющих это сделать, является оптический метод исследований – метод динамического рассеяния света (ДРС). Данный метод позволяет измерить размеры частиц в диапазоне от 0.5 нм до нескольких микрометров и применим для измерения размеров мицелл ПАВ [18-20].

#### Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны 12 мицеллярных вод, среди которых «Чёрный жемчуг» (Юнилевер-Русь, Россия), «Чистая линия» (Юнилевер-Русь, Россия), «Delicare Bio-Filler» (Delicare, Россия),

«Витэкс Aloe» (Витэкс, Белоруссия), «Care 365» (Аромат, Россия), «Sendo» (Sendo cosmetics, Россия), «Novosvit» (Народные промыслы, Россия), «Eveline rich coconut» (Eveline cosmetics, Польша), «Nivea» (Nivea, Германия), «Eco micellar solution» (Eco Laboratories, Россия), «LP Care» (LP Care, Россия), «Ecolatier sensitive» (Ecolatier, Россия). Все они представлены на современном косметическом рынке и пользуются спросом у покупателей.

Оптические измерения (динамическое и статическое рассеяние света) и измерения методом кондуктометрии выполнены на приборе Photocor Compact-Z (Фотокор, Россия): лазер 654 нм, 35 мВт, угол рассеяния 90 градусов. Данный прибор позволяет измерять размер частиц методом динамического рассеяния света, интенсивность рассеяния, электропроводимость и дзета-потенциал частиц в образце.

Исследование проводили при температуре 24 °С. Для проведения измерений на приборе Photocor Compact-Z было отобрано по 5 мл каждой мицеллярной воды, которые помещали в

герметичную кювету и затем в кюветное отделение анализатора. Через раствор пропускатель свет от лазера, который рассеивался на дисперсных частицах, имеющих в растворе. После этого рассеянный свет принимался системой счёта фотонов, сигнал с выхода которой подавался на вход коррелятора.

Коррелятор накапливал корреляционную функцию флуктуаций интенсивности рассеянного света. По завершении времени измерения корреляционная функция передавалась в компьютер, через который в программе DynaLS при помощи обработки измеренной корреляционной функции был рассчитан размер мицелл. После получения результатов об интенсивности рассеянного света и размерах частиц проводились измерения проводимости и дзета-потенциала. Каждый параметр измеряли 5 раз и для полученных результатов рассчитывали среднее арифметическое значение и среднеквадратичное отклонение. Результаты этих исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1. Физико-химические характеристики образцов мицеллярных вод

№	Торговое название	Интенсивность рассеянного света (до / после нагрева), фотон/с	Удельная проводимость, мСм/см	Дзета-потенциал, мВ	Размер частиц (до / после нагрева), нм
1	Delicare Bio-Filler	82500 / 293000	3.0	-20 ± 3	1.9 ± 0.1 / 3.3 ± 0.4
2	Витэкс Aloe	2870078 / 2208886	0.5	9 ± 1	3.7 ± 0.4 / 5.7 ± 0.5
3	Care 365	1524471 / 1743391	1.9	-25 ± 2	5.5 ± 0.6 / 6.1 ± 0.6
4	Sendo	480643 / 352294	2.2	-4 ± 3	3.4 ± 0.3 / 3.8 ± 0.2
5	Novosvit	147142 / 142093	1.2	-20 ± 3	2.0 ± 0.1 / 1.6 ± 0.2
6	Eveline rich coconut	704576 / 809745	2.0	2 ± 1	3.3 ± 0.4 / 4.2 ± 0.3
7	Nivea	1094739 / 1522431	1.9	-1 ± 2	6.4 ± 0.3 / 6.5 ± 0.2
8	Eco	1499537 / 1470277	3.1	-3 ± 1	4.7 ± 0.5 / 5.2 ± 0.3
9	LP Care	248074 / 235685	2.5	-4 ± 2	7.1 ± 1.0 / 8.3 ± 0.5
10	Ecolatier	3179339 / 3283918	3.1	-7 ± 1	12.3 ± 0.4 / 12.0 ± 0.5
11	Чистая линия	1016390 / 1113173	2.8	2 ± 1	4.3 ± 0.8 / 5.2 ± 0.1
12	Чёрный жемчуг	1166770 / 4040343	2.3	6 ± 4	4.9 ± 0.6 / 10.4 ± 0.6

Из таблицы 1 видно, что средний размер мицелл для представленных образцов находится в интервале от 2 до 12 нм, что хорошо согласуется с оценками размеров мицелл ПАВ сферической формы. Наибольшим дзета-потенциалом обладают мицеллы в образцах №1, №3 и №5 (Delicare Bio-Filler, Care 365, Novosvit). Высокий дзета-потенциал характеризует высокую коллоидную устойчивость [21, 22]. В серии исследованных мицеллярных вод встречаются как положительно заряженные, так и отрицательно заряженные мицеллы. Проводимость образцов лежит в диапазоне от 0.5 до 3.1 мСм/см.

Следующим этапом работы стало изучение устойчивости мицеллярных вод при нагревании. Для этого отбирали по 5 мл из каждого образца

мицеллярной воды, помещали в герметичную кювету и затем в кюветное отделение анализатора. Все измерения проводились на приборе Photocor Compact-Z (Фотокор, Россия). Нагревание начинали от комнатной температуры (23 °С) и довели до температуры 90 °С. Затем были построены зависимости интенсивности рассеянного света от температуры нагрева для каждой из мицеллярных вод. Все полученные результаты можно разделить на две группы: устойчивые и неустойчивые по отношению к нагреванию.

На рисунке 1 представлены зависимости интенсивности рассеянного света от температуры для устойчивых по отношению к нагреванию мицеллярных вод:

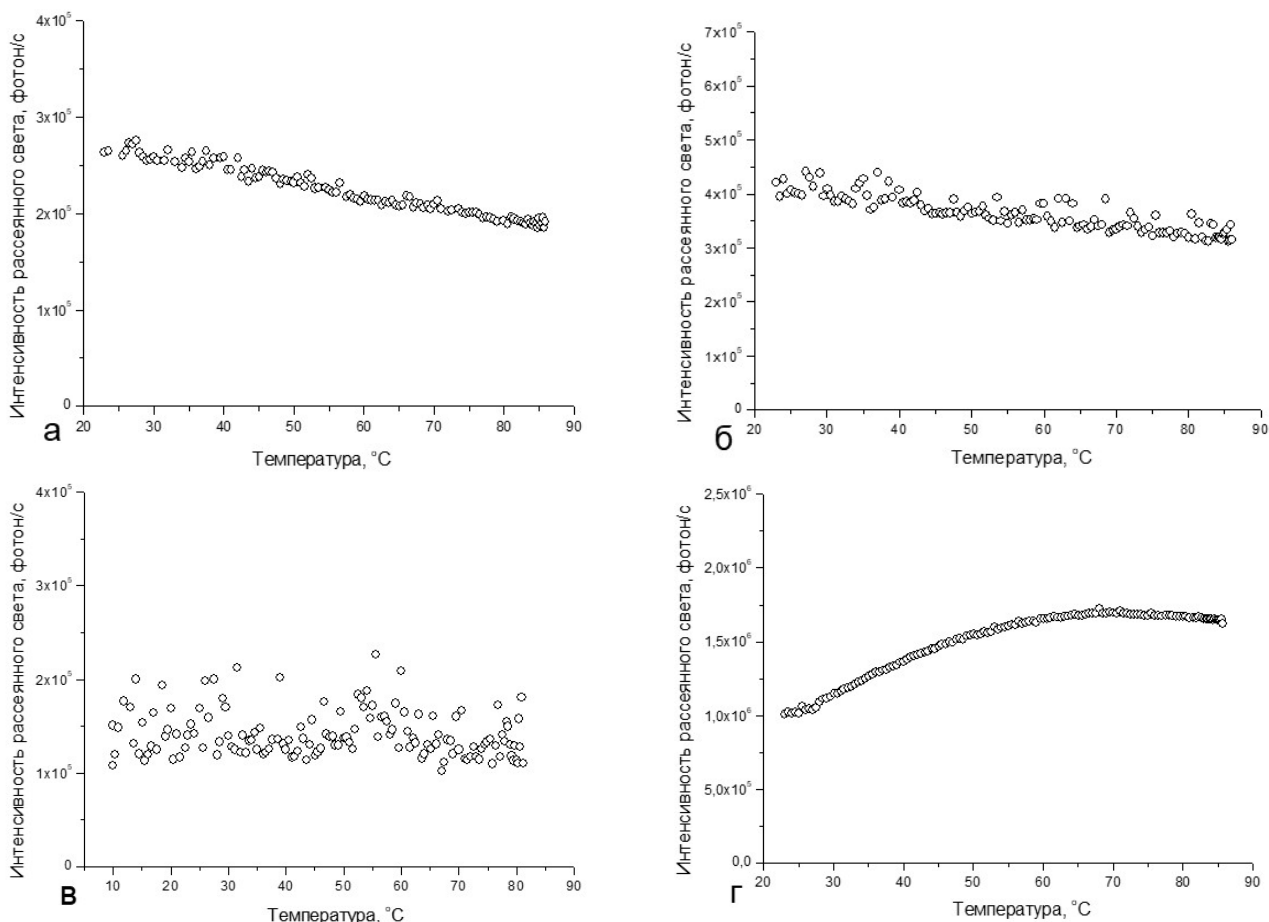
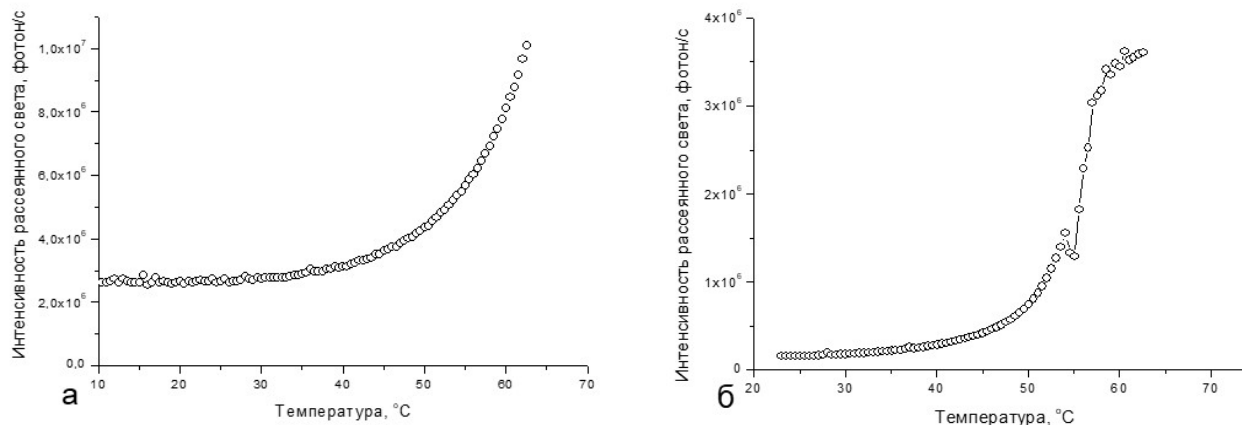


Рисунок 1. Зависимость интенсивности рассеянного света от нагревания для мицеллярных вод Delicare Bio-Filler (а), Sendo (б), Novosvit (в) и Ecolatier (г)

Из рисунка 1 видно, что при изменении температуры вплоть до 90 °С для мицеллярных вод вод Delicare Bio-Filler, Sendo, Novosvit и Ecolatier не происходит существенного изменения интенсивности рассеянного света, что говорит об

устойчивости данных продуктов к нагреванию и стабильности образовавшихся в них мицелл.

На рисунке 2 представлены зависимости интенсивности рассеянного света от температуры для неустойчивых по отношению к нагреванию мицеллярных вод:



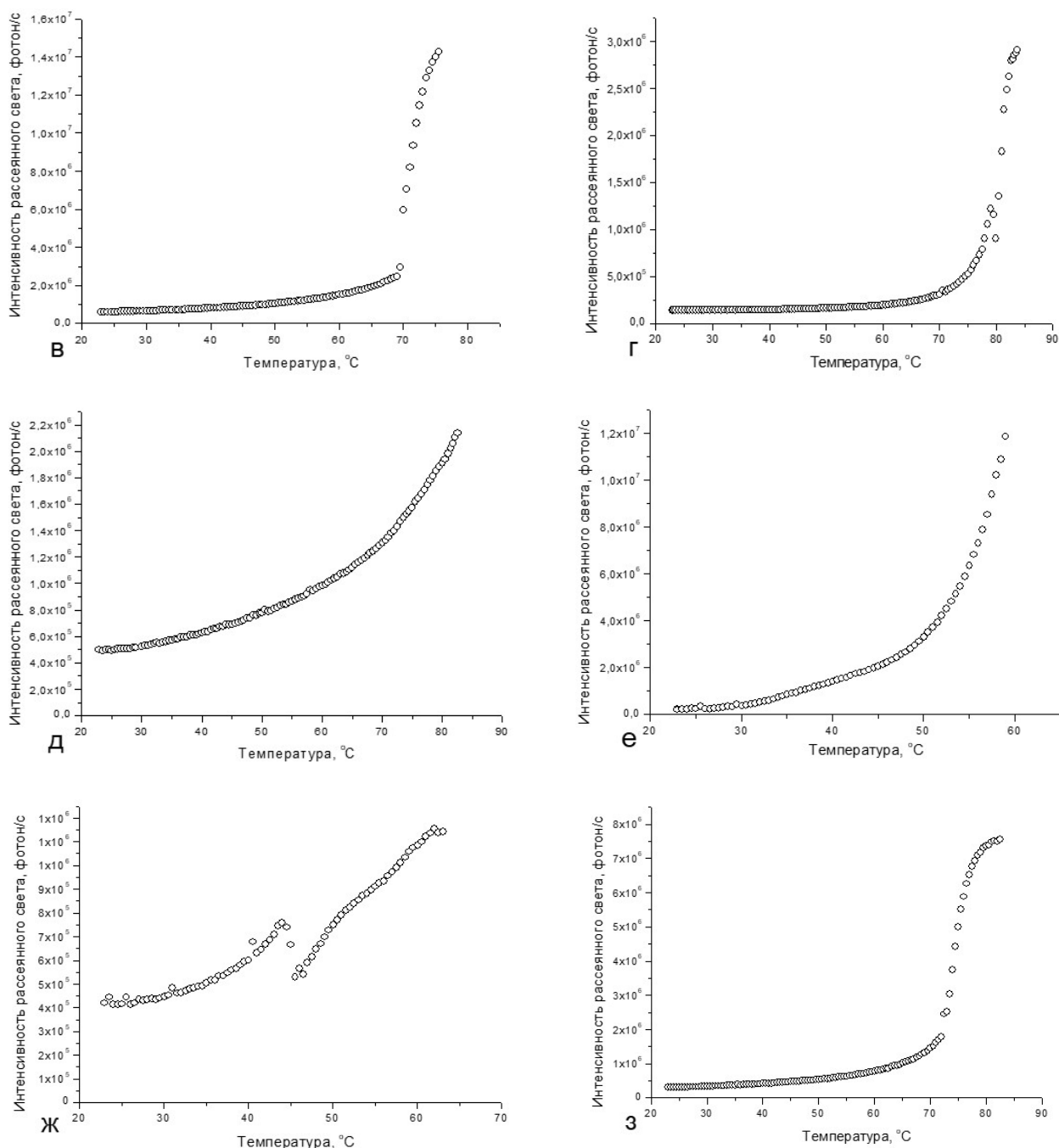


Рисунок 2. Зависимость интенсивности рассеянного света от нагревания для мицеллярных вод Vitэкс Aloe (a), Care 365 (б), Eveline rich coconut (в), Nivea (г), Eco (д), LP Care (е), Чёрный жемчуг (ж) и Чистая линия (з)

Из рисунка 2 можно заметить, что для мицеллярных вод Vitэкс Aloe, Care 365, Eveline rich coconut, Nivea, Eco, LP Care, Чёрный жемчуг и Чистая линия интенсивность рассеянного света до определённой температуры меняется незначительно, а затем резко возрастает. При этом для мицеллярных вод б, г и ж в процессе роста интенсивности при нагревании наблюдаются небольшие спады интенсивности. На всех представленных графиках на Рисунке 2 точки при максимальной температуре соответствуют температурам, после которых рассеяние в образцах резко уменьшалось, а сам образец мутнел и переставал быть прозрачным. Такие изменения могут быть обусловлены

нестабильностью систем и разрушением в них мицелл при определенных температурах.

После нагревания все образцы мицеллярных вод были оставлены на несколько суток при комнатной температуре (24 °C). Затем во всех образцах были измерены размеры мицелл и интенсивность рассеянного света. Полученные результаты представлены в Таблице 1.

Из Таблицы 1 видно, что в исследованных образцах после процесса нагревания и охлаждения размер мицелл и интенсивность рассеяния существенно не изменились, что может свидетельствовать о восстановлении мицелл в тех образцах, в которых, судя по всему, мицеллы разрушались при нагревании.

**Заключение**

Методами динамического и статического рассеяния света проведено исследование некоторых физико-химических свойств серии мицеллярных вод. Исследована устойчивость мицеллярных вод к нагреванию. Показано, что есть мицеллярные воды устойчивые и неустойчивые к температурным воздействиям. Для неустойчивых к нагреванию образцов определены температуры разрушения мицелл. Также для всех исследованных образцов мицеллярных вод определены размеры мицелл до и после нагревания. Из полученных результатов можно сделать вывод, что даже после разрушения мицелл при нагревании молекулы поверхностно-активных веществ после охлаждения снова образуют мицеллярные структуры в растворах.

*Работа выполнена в рамках государственного задания №122022800364-6*

**Список литературы**

1. Джейкок М., Парфит Дж. Химия поверхностей раздела фаз. Москва: Мир, 1984. 269 с.
2. Назаров В.В. Коллоидная химия. Москва: ДеЛи плюс, 2015. 250 с.
3. Белов Д. В., Беляев С. Н. Механизм моющего действия в химии поверхностных явлений // Орбиталь. 2019. №1. С. 5–28.
4. Фролов Ю.Г. Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы. Москва: Химия, 1988. 464 с.
5. Русанов А.И., Щёкин А. К. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ. Санкт-Петербург: Лань, 2021. 612 с.
6. Southall N.T., Dill K.A., Haymet A.D.J. A view of the hydrophobic effect // J. Phys. Chem. 2002. V. 106. P. 521–533.
7. Arkhipov V.P., Kuzina N.A., Filippov A. Self-Diffusion Coefficients, Aggregation Numbers and the Range of Existence of Spherical Micelles of Oxyethylated Alkylphenols // Applied Magnetic Resonance. 2021. V. 52. P. 607–617.
8. Quaternary ammonium compounds and treatment of cellulose pulp and paper therewith: U.S. patent 4144122 / Emanuelsson J.G., Wahlen S.L., 1977.
9. Sabia A.J. Nonionic Surfactants in Textile Processing // Text. Chem. Color. 1980. V. 12. P. 22–25.
10. Hackerman N., Snavely E.S. Corrosion Basics, an Introduction. Houston TX: NACE, 1984. 362 p.
11. Process for producing a low-calorie spread: U.S. patent 4362758 / MacNeill J., Hargreaves N.G., 1982.
12. Пантюхин А.В., Степанова Э.Ф., Петров А.Ю. Современные аспекты использования природных поверхностно-активных веществ в фармацевтической технологии // Научные ведомости. 2012. №4. С. 228–232.
13. Soumen G., Anupam D.B., Gobinda C.D., Akhil R.D. Interfacial and Self-Aggregation of Binary Mixtures of Anionic and Nonionic Amphiphiles in Aqueous Medium // J. Phys. Chem. B. 2011. V. 115. P. 11098–11112.
14. Sourav D., Soumen G., Das B. Formation of Mixed Micelle in an Aqueous Mixture of a Surface Active Ionic Liquid and a Conventional Surfactant: Experiment and Modeling // Journal of Chemical and Engineering Data. 2018. P. 3784–3800.
15. Khodaparast S., Sharratt W.N., Tyagi G., et al. Pure and mixed aqueous micellar solutions of Sodium Dodecyl sulfate (SDS) and Dimethyldodecyl Amine Oxide (DDAO): Role of temperature and composition // Journal of Colloid and Interface Science. 2021. V. 582. P. 1116–1127.
16. Ланге К.Р. Поверхностно-активные вещества: синтез, свойства, анализ, применение. Санкт-Петербург: Профессия, 2007. 240 с.
17. Киенская К. И., Сардушкин М. В., Яровая О. В., Авраменко Г. В. Свойства и применение поверхностно-активных веществ. Курс лекций. Москва: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2016. 136 с.
18. Камминс Г., Пайк Э.Р. Спектроскопия оптического смешения и корреляция фотонов. Москва: Наука, 1978. 584 с.
19. Петров Д. В., Валитов Р. Р., Сапожников Ю. Е. и др. Синтез и поверхностно-активные свойства диметилалкиламинной соли клетодима // Башкирский химический журнал. 2011. №4. С. 68–70.
20. Mirgorodskaya A. B., Yackevich E. I., Lukashenko S. S., Zakharova L. Y., and A. I. Konovalov. Solubilization and catalytic behavior of micellar system based on gemini surfactant with hydroxyalkylated head group // J. Mol. Liq., 2012. V. 169. P. 106–109.
21. Фридрихсберг Д.А. Курс коллоидной химии. Санкт-Петербург: Лань, 2010. 416 с.
22. Ofir E., Oren Y., Adin A. Electroflocculation: the effect of zeta-potential on particle size // Desalination. 2007. V. 204. P. 33–38.

УДК 544.653.3

Жуков В.Ю., Тягнерёв Е.А., Жвакин Д.А., Кузнецов В.В.

**ЭЛЕКТРООСАЖДЕНИЕ СЛОЁВ СЕЛЕНИДА СЕРЕБРА НА КРЕМНИЕВЫЕ ПОДЛОЖКИ В КАЧЕСТВЕ ТЕРМОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ**

Жуков Владимир Юрьевич – студент IV курса; izhukowladimir@gmail.com.

Тягнерёв Евгений Алексеевич – аспирант III года обучения, ассистент кафедры аналитической химии.

Жвакин Денис Андреевич – студент I курса.

Кузнецов Виталий Владимирович – доктор химических наук, профессор кафедры общей и неорганической химии.

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», 125047, г. Москва, Миусская площадь, дом 9.

*Предложен электрохимический метод синтеза покрытий селенида серебра (I). Компактные покрытия на кремниевой подложке были получены из растворов, содержащих нитрат серебра, селенит натрия и тиоцианат-ионы, вводимые в систему в качестве лигандов. Рабочая плотность тока осаждения покрытий 10–20 мА/см<sup>2</sup> геометрической поверхности электрода. Полученные покрытия были исследованы методами сканирующей электронной микроскопии с приставкой для рентгеновского микроразночного анализа, рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) и рентгенофазового анализа (РФА). Было установлено, что в условиях электролиза на катоде образуется  $\alpha$ -модификация селенида серебра. Полученные покрытия перспективны для применения в термоэлектрических устройствах и для других приложений.*

*Ключевые слова: электроосаждение, селенид серебра, термоэлектрические покрытия.*

**ELECTRODEPOSITION OF SILVER SELENIDE THERMOELECTRICAL COATINGS ON SILICONE SUBSTRATES**

Zhukov V.Yu., Tyagneryov E.A., Zhvakin D.A., Kuznetsov V.V.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation.

*An electrochemical method for the synthesis of silver (I) selenide coatings is proposed. Compact coatings on a silicon substrate were obtained from solutions containing silver nitrate, sodium selenite, and thiocyanate ions introduced into the system as ligands. The operating current density of coating deposition is 10–20 mA cm<sup>-2</sup> of the geometric surface of the electrode. Obtained coatings were studied by scanning electron microscopy with an attachment for X-ray microprobe analysis, X-ray photoelectron spectroscopy (XPS), and X-ray phase analysis (XRD). It was found that the  $\alpha$ -modification of silver selenide is formed on the cathode under the conditions of electrolysis. Ag<sub>2</sub>Se coatings are promising for using in thermoelectric devices and other applications.*

*Key words: electrodeposition, silver selenide, thermoelectric coatings.*

Халькогениды серебра отличаются малой решёточной теплопроводностью и в то же время значительной подвижностью носителей заряда в обширном интервале температур, что позволяет говорить о перспективных возможностях применения материалов на их основе в термоэлектрических устройствах, солнечных элементах, а также для электрокатализа реакции восстановления кислорода в щелочных растворах. Так, в течение нескольких последних десятков лет внимание учёных со всего мира привлекает селенид серебра Ag<sub>2</sub>Se [1,2]. Это связано с тем, что селенид серебра довольно легко поддаётся легированию донорными примесями, а это, в свою очередь, способно регулировать его электрофизические свойства и получать соединения с заданными характеристиками. По этим причинам разработка новых, более эффективных и менее затратных, методов синтеза покрытий Ag<sub>2</sub>Se является важной задачей.

Электрохимический синтез нанокристаллических покрытий селенида серебра на катоде из раствора в

присутствии лигандов позволяет проводить его электроосаждение в неравновесных условиях. Это связано с высоким по абсолютной величине значением перенапряжения данного процесса, что создаётся введением в раствор различных лигандов. При электроосаждении возможно получение нанокристаллического материала с дефектами кристаллической решётки, отвечающими требуемым электрофизическим свойствам. Таким образом, изучение условий электрохимического получения покрытий Ag<sub>2</sub>Se и их свойств вызывает несомненный интерес для практики.

В работе изучалось электроосаждение селенида серебра из раствора, содержащего (моль/л): AgNO<sub>3</sub> – 0,0033, H<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> – 0,04, KSCN – 0,5, KNO<sub>3</sub> – 0,1 и компоненты ацетатного буферного раствора  $c(\text{CH}_3\text{COOH}) + c(\text{CH}_3\text{COONa}) = 0,1$  моль/л для поддержания необходимого значения pH. Электроосаждение Ag<sub>2</sub>Se было проведено на поверхность кремниевых пластин с  $S_{\text{геом}} = 2 \text{ см}^2$ .

При нахождении в атмосфере лаборатории поверхность кремния покрыта слоем оксида, что

затрудняет электроосаждение и является причиной крайне низкой адгезии образующихся слоёв селенида серебра к основе. По этой причине было проведено активирование в растворе фтористоводородной кислоты (~10 % HF).

Кинетика катодных процессов, протекающих при поляризации электрода в растворе указанного состава, была исследована методом циклической вольтамперометрии (ЦВА). Циклические вольтамперограммы были зафиксированы цифровым потенциостатом IPC-ProMS. Потенциал рабочего электрода задавали относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода сравнения, вспомогательным электродом выступала сетка

платинированного титана. ЦВА снимали от бестокового значения потенциала при его первоначальной развёртке в сторону отрицательных значений. Скорость развёртки потенциала задавали в пределах от 2 до 20 мВ/с. ЦВА записывали в пределах потенциала от -300 до -1700 мВ (х. с. э.). Осаждение тонкого слоя покрытия производилось при потенциалах отрицательнее -1250 мВ (х. с. э.), в этой области на ЦВА были замечены нуклеационные петли (рис. 1). С течением времени истинная площадь поверхности покрытий увеличивалась, о чём свидетельствует увеличение величин токов, зафиксированных как на катодном, так и на анодном сканах циклических вольтамперограмм.

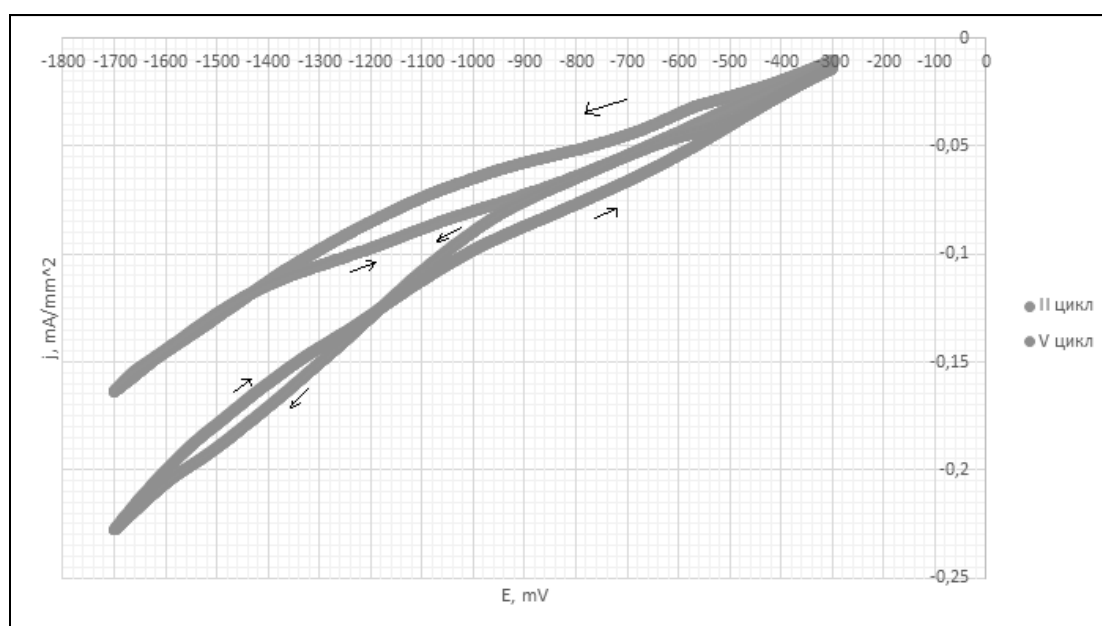


Рис. 1. Циклические вольтамперограммы, полученные в растворе для электроосаждения селенида серебра

Согласно циклическим вольтамперограммам, осаждение селенида серебра происходит лишь при потенциалах отрицательнее -1250 мВ, чему соответствует подъем катодного тока. При менее отрицательных потенциалах катода происходит только восстановление селенит-ионов, сопровождающееся образованием взвеси элементного селена в растворе.

Морфология и элементный состав синтезированных покрытий были исследованы сканирующим электронным микроскопом FEI Tecnai G2 (Holland). Было отмечено, что в гальваностатических условиях нанокристаллическое покрытие осаждается при  $j > 10 \text{ mA/cm}^2$  ( $0,1 \text{ mA/mm}^2$ ). Распределение серебра и селена по поверхности подложки приближённо к равномерному (рис. 2). Стехиометрическая формула полученного соединения была выведена, исходя из атомных долей элементов в покрытии, определённых методом EDX (рис. 3). С хорошей степенью точности она соответствует составу  $\text{Ag}_2\text{Se}$ . При разряде тиоцианатных комплексов серебра возможно включение серы в состав формирующихся на катоде

покрытий и образование частиц сульфида серебра. Однако, как показал анализ спектров EDX, этого практически не происходит. Следовательно, в области катодных потенциалов происходит селективное образование селенида серебра(I).

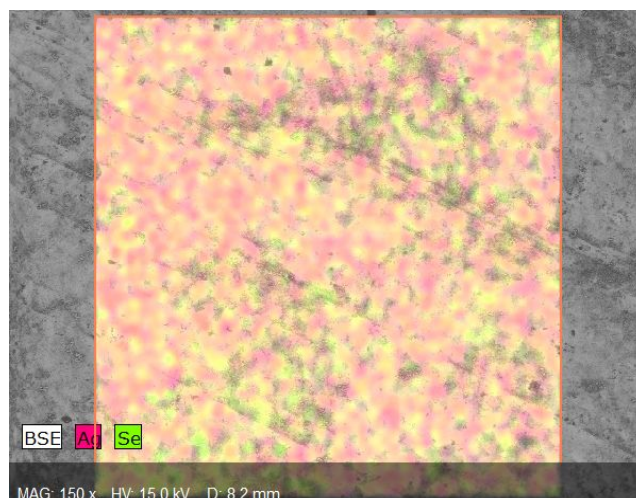


Рис. 2. Распределение Ag-Se по поверхности подложки



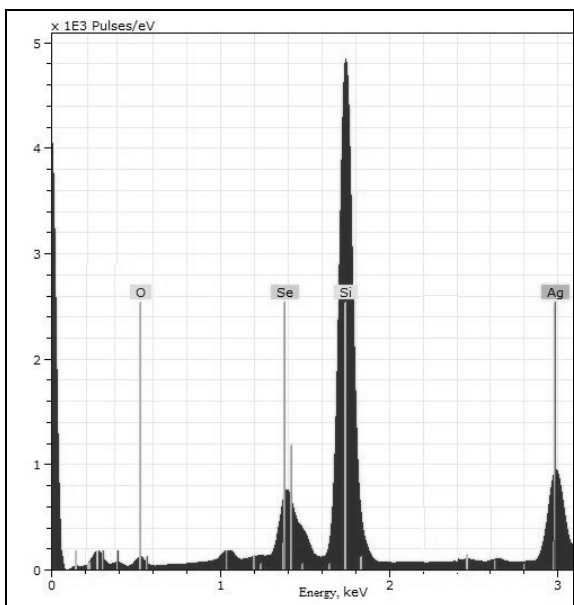


Рис. 3. Визуализация элементного состава поверхности подложки после электроосаждения

Исследования методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии, данные которых представлены на рисунках 4-6, подтвердили, что серебро в состав полученного покрытия включается, прежде всего, в степени окисления +1, а селен – в степени окисления –2. Эти данные являются доказательством образования селенида серебра при электроосаждении на поверхности подложки.

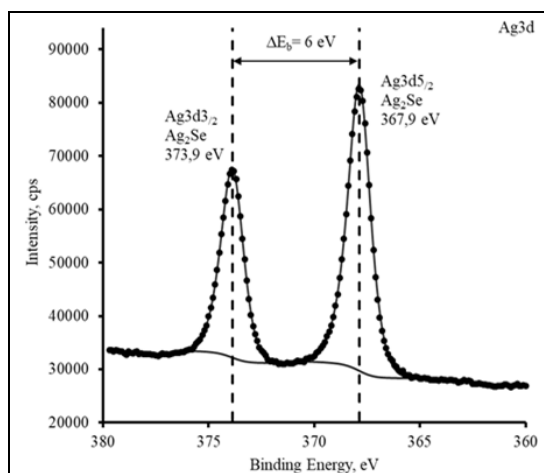


Рис. 4. РФЭ-спектр Ag3d

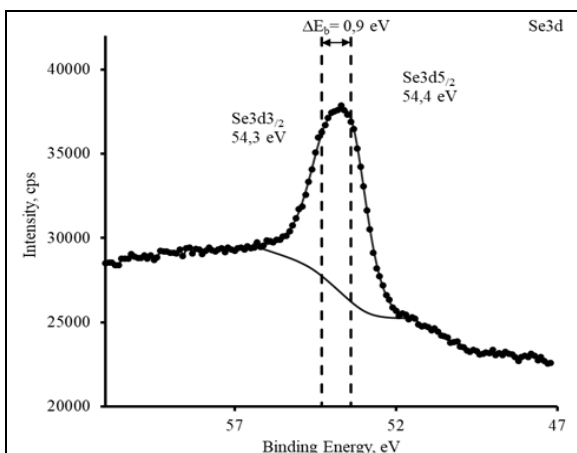


Рис. 5. РФЭ-спектр Se3d

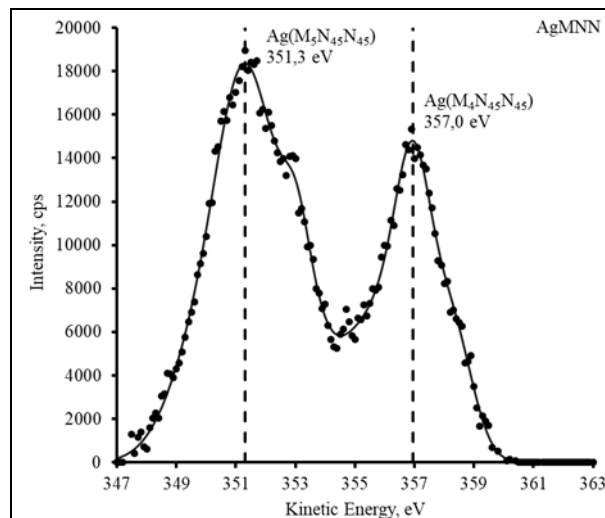


Рис. 6. Оже-спектр AgMNN

Также полученные покрытия были исследованы методом рентгенофазового анализа (рис. 7).

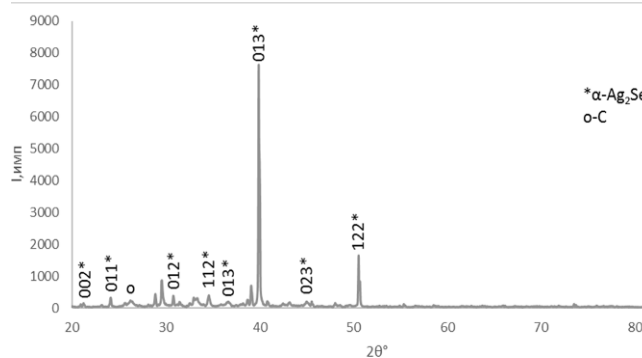


Рис. 7. Рентгенограмма осаждённого Ag-S

Данные, полученные путём анализа рентгенограмм, свидетельствовали об образовании в результате процесса электрокристаллизации лишь одной фазы – низкотемпературного  $\alpha$ -Ag<sub>2</sub>Se, принадлежащего к ромбической сингонии, пространственная группа  $P 2_12_12_1$ . Рассчитанные параметры элементарной ячейки составляют:  $a = 4,338 \text{ \AA}$ ,  $b = 7,066 \text{ \AA}$ ,  $c = 7,758 \text{ \AA}$ . Объём  $V = 237,80 \text{ \AA}^3$ . Все пики соответствуют Ag<sub>2</sub>Se (JCPDN-20-1063).

#### Список литературы

1. Manzano C.V. High thermoelectric efficiency in electrodeposited silver selenide films: from Pourbaix diagram to a flexible thermoelectric module / C.V. Manzano, C.L. Olmo, O. Caballero-Calero, M. Martin-Gonzalez // *Sustain. Energy Fuels* – 2021. Vol. 5. – P. 4597–4605.
2. Алиев Ф.Ф. Термоэлектрические свойства Ag<sub>2</sub>Se // *ISJAEЕ*. – 2010. – №7. – С. 44–48.

УДК 543.421

Зырянова З.Е., Крынина А.И., Стаханова С.В.

## АНАЛИЗ ПРОДУКТОВ ТЕРМООКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ПОЛИЭТИЛЕНА МЕТОДОМ ИК-ФУРЬЕ СПЕКТРОСКОПИИ

Зырянова Златоцвета Евгеньевна – бакалавр 3-го года обучения факультета естественных наук; zlata2112zlata@gmail.com.

Крынина Александра Ивановна – бакалавр 3-го года обучения факультета естественных наук.

Стаханова Светлана Владленовна – кандидат химических наук, заведующий кафедрой аналитической химии; ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

*Методом ИК-Фурье спектроскопии охарактеризованы структурные изменения, происходящие при термоокислительной деструкции полиэтилена в различных условиях. Показано, что обработка ПЭ в обогащенной кислородом среде при повышенном давлении приводит к значительно более глубокой термоокислительной деструкции ПЭ по сравнению с окислением на воздухе при атмосферном давлении. В ИК-спектрах это проявляется в исчезновении полосы в области  $718\text{ см}^{-1}$ , обусловленной кристалличностью ПЭ, а также в значительном увеличении интенсивности полос, соответствующих колебаниям карбонильных и гидроксильных групп.*

*Ключевые слова: аналитическая химия, ИК-Фурье спектроскопия, термоокислительная деструкция.*

## ANALYSIS OF THERMO-OXIDATIVE DEGRADATION PRODUCTS OF POLYETHYLENE BY FTIR SPECTROSCOPY

Zyryanova Z.E.<sup>1</sup>, Krynina A.I.<sup>1</sup>, Stakhanova S.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

*Structural changes occurring during thermo-oxidative degradation of polyethylene have been characterized by FTIR spectroscopy. It is shown that PE treatment in oxygen enriched medium at increased pressure results in a much deeper thermo-oxidative degradation of PE in comparison with oxidation in the air at atmospheric pressure. In infrared spectra it is shown in the disappearance of the band at  $718\text{ cm}^{-1}$ , caused by PE crystallinity, as well as in a significant increase of intensity of bands, corresponding to vibration of carbonyl and hydroxyl groups.*

*Key words: analytical chemistry, FT-IR spectroscopy, thermo-oxidative degradation.*

**Введение**

В связи с возрастающим производством и использованием полимеров проблема поиска эффективного метода утилизации пластиков становится все более актуальной. Этот вопрос особенно остро стоит для полиэтилена (ПЭ), мировое производство которого превышает 300 мегатонн в год, а химическая инертность и неспособность к деполимеризации делает невозможной его химическую переработку. В связи с этим основным способом переработки ПЭ является механический рециклинг, который предполагает измельчение отходов пластика и вторичное использование гранулята. Однако даже единственный цикл такой переработки приводит к снижению механических свойств полученных из вторичного ПЭ изделий, и такой подход можно считать лишь временным решением проблемы [1,2]. Оптимальным выходом может стать поиск методов апциклинга, при которых переработка отходов пластика приводит к получению новых химических продуктов с добавленной стоимостью. Было показано, что при термоокислительной деструкции полиэтилена при повышенном давлении в обогащенной кислородом среде одним из основных продуктов является уксусная кислота [3]. Целью данной работы является изучение методом ИК-Фурье спектроскопии структурных изменений, развивающихся при термоокислительной деструкции ПЭ в этих условиях

и сравнение кинетики окисления с аналогичным процессом, проводимым на воздухе при атмосферном давлении.

**Экспериментальная часть**

Для исследования использовали ПЭ низкой плотности LuPoku 2401T, BASF. Термическое окисление полиэтилена проводили в обогащенном кислородом сверхкритическом диоксиде углерода и в чистом кислороде под давлением 215 и 14 бар соответственно. Соотношение массы кислорода и полимера варьировалось.

Описание продуктов термоокислительной деструкции ПЭ представлено в таблице 1. В образце PE\_t\_15 наблюдаются мелкие гранулы неразложившегося полиэтилена. Все образцы имеют кислую среду. Замечено, что с увеличением времени деструкции вязкость образцов снижается, что говорит о снижении степени полимеризации. Также было замечено, что образцы, высыхая на воздухе, образуют липкую плёнку.

Для регистрации ИК-спектров использовался спектрометр Nicolet iS20 FTIR (Thermo Fisher scientific).

Поскольку образцы представляют собой вязкие массы, традиционная методика растирания с бромидом калия невозможна, поэтому предполагалось регистрирование спектров образцов на приставке НПВО с кристаллом ZnSe. Но кислая

среда не позволяет использовать метод НПВО для регистрации образцов при непосредственном контакте с кристаллом, поскольку при использовании селенида цинка допустимые значения рН лежат в диапазоне 5÷9. Поэтому для использования метода НПВО было решено растворить образец PE\_t\_18 в н-бутаноле для повышения его рН.

Спектры поглощения были зарегистрированы в диапазоне от 650 до 4000 см<sup>-1</sup>. Каждый спектр представляет собой среднее значение 16 сканирований со спектральным разрешением 0,25 см<sup>-1</sup>. Предварительно был получен спектр н-

бутанола, который совпал со спектрами библиотек. Затем был зарегистрирован спектр раствора наиболее окисленного продукта — образца PE\_t\_18 в н-бутаноле.

Сравнение спектров образца PE\_t\_18 в н-бутаноле и н-бутанола показало наличие малоинтенсивной полосы в области 1700 – 1730 см<sup>-1</sup>, что свидетельствует о наличии карбонильных групп в растворе. Полоса является малоинтенсивной вследствие очень малой концентрации образца в растворе, а спектр является малоинформативным, из-за чего данная методика не подходит для регистрации спектров всей серии образцов.

Таблица 1. Описание образцов

Образец	Время деструкции, ч	Физические свойства	Среда
PE_t_10	16	Светло-жёлтое вазелиноподобное вещество	O <sub>2</sub>
PE_t_11			O <sub>2</sub> + sc-CO <sub>2</sub>
PE_t_12	24	Вязкая жидкость янтарного цвета	O <sub>2</sub>
PE_t_13			O <sub>2</sub>
PE_t_14	32	Тёмно-коричневая вязкая (менее вязкая, чем PE_t_12 и PE_t_13) жидкость	O <sub>2</sub>
PE_t_15		Красно-коричневая вязкая (менее вязкая, чем PE_t_12 и PE_t_13) жидкость	O <sub>2</sub>
PE_t_17	40	Тёмно-коричневая жидкость, быстро высыхает на воздухе, образуя липкую плёнку	O <sub>2</sub>
PE_t_18	48		O <sub>2</sub>
PE_t_19			O <sub>2</sub> + sc-CO <sub>2</sub>

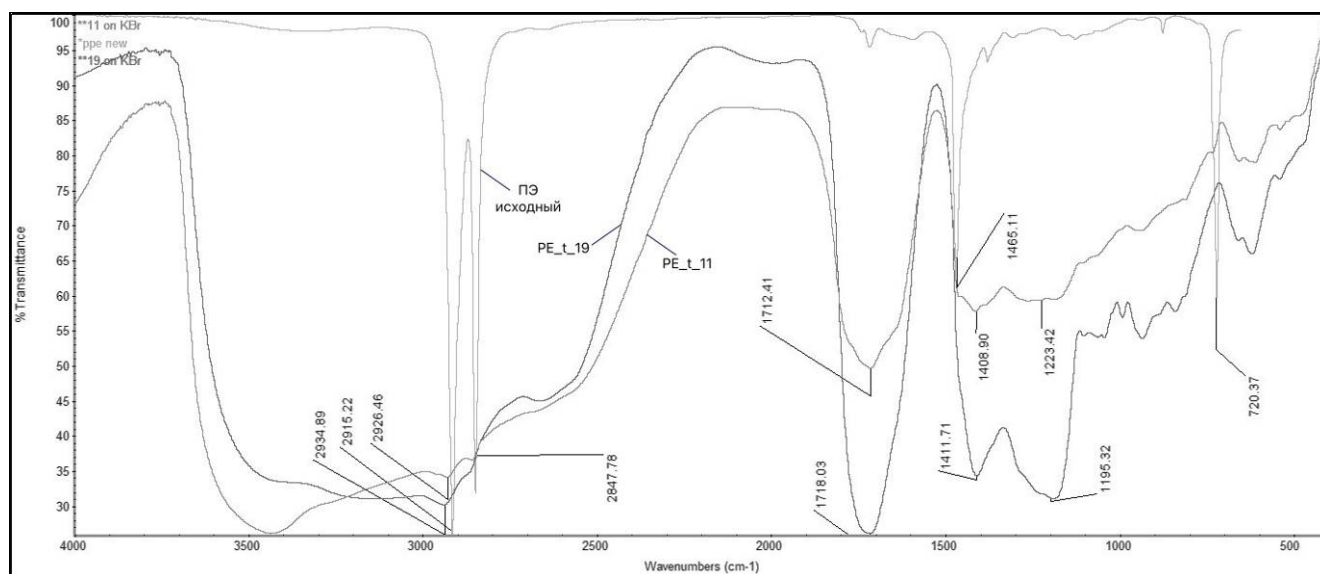


Рис. 1 Сравнение ИК-спектров полиэтилена, наименее окисленного образца PE\_t\_11 и наиболее окисленного образца PE\_t\_19

Для получения качественных спектров серии образцов была использована довольно редко используемая методика нанесения образца на таблетку KBr, реализация которой была возможна благодаря свойству образцов образовывать липкие плёнки при высыхании. На спрессованную таблетку из чистого бромида калия было нанесено небольшое количество образца, затем после его высыхания регистрировался спектр. Спектры поглощения были зарегистрированы в диапазоне от 650 до 4000 см<sup>-1</sup>. Каждый спектр представляет собой среднее значение 64 сканирований со спектральным разрешением 0,25 см<sup>-1</sup>.

Кроме того, были зарегистрированы спектры октановой и неодекановой кислот методом НПВО для последующего сравнения со спектрами образцов В ИК-спектрах продуктов окисления полиэтилена наблюдаются следующие сходства по сравнению со спектром исходного полиэтилена: сопоставимые интенсивные полосы в области 2940 – 2915 см<sup>-1</sup> и 2840 – 2860 см<sup>-1</sup> соответствующие валентным асимметричным  $\nu_{CH_2}^a$  и симметричным  $\nu_{CH_2}^s$  колебаниям алифатических СН<sub>2</sub>-групп соответственно; интенсивные и средней интенсивности полосы в области 1430 – 1470 см<sup>-1</sup> соответствующие деформационным ножничным

колебаниям  $\delta_{\text{CH}_2}$  и  $\delta_{\text{CH}_3}$  алифатических  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}_3$ -групп полимерной матрицы (рис. 1). А также наблюдаются следующие изменения: на спектрограммах продуктов окисления исчезает интенсивная полоса в области  $718 \text{ cm}^{-1}$  характерная для деформационных маятниковых колебаний  $\text{CH}_2$ -групп  $\rho_{\text{CH}_2}$  и обуславливаемая кристалличностью полиэтилена; появляются широкие интенсивные полосы в диапазонах  $3550 - 3400 \text{ cm}^{-1}$  характерные для валентных колебаний свободной ОН группы  $\nu_{\text{OH}}$  и для колебаний внутри- и межмолекулярных водородных связей,  $3400 - 3200 \text{ cm}^{-1}$  также характерные для колебаний внутри- и

межмолекулярных водородных связей,  $3300 - 2500 \text{ cm}^{-1}$  характерные для колебаний связанной ОН группы,  $1440 - 1395 \text{ cm}^{-1}$  характерные для деформационных колебаний связи О-Н  $\delta_{\text{OH}}$ ,  $1320 - 1210 \text{ cm}^{-1}$  характерные для валентных колебаний связи С-О  $\nu_{\text{C-O}}$ ; наиболее интенсивные широкие полосы наблюдаются в диапазоне  $1725 - 1700 \text{ cm}^{-1}$  характерные для валентных колебаний карбонильной группы С=О  $\nu_{\text{C=O}}$  предельных алифатических карбоновых кислот. Такой набор характерных полос может свидетельствовать о наличии большого количества карбоновых кислот в образцах.

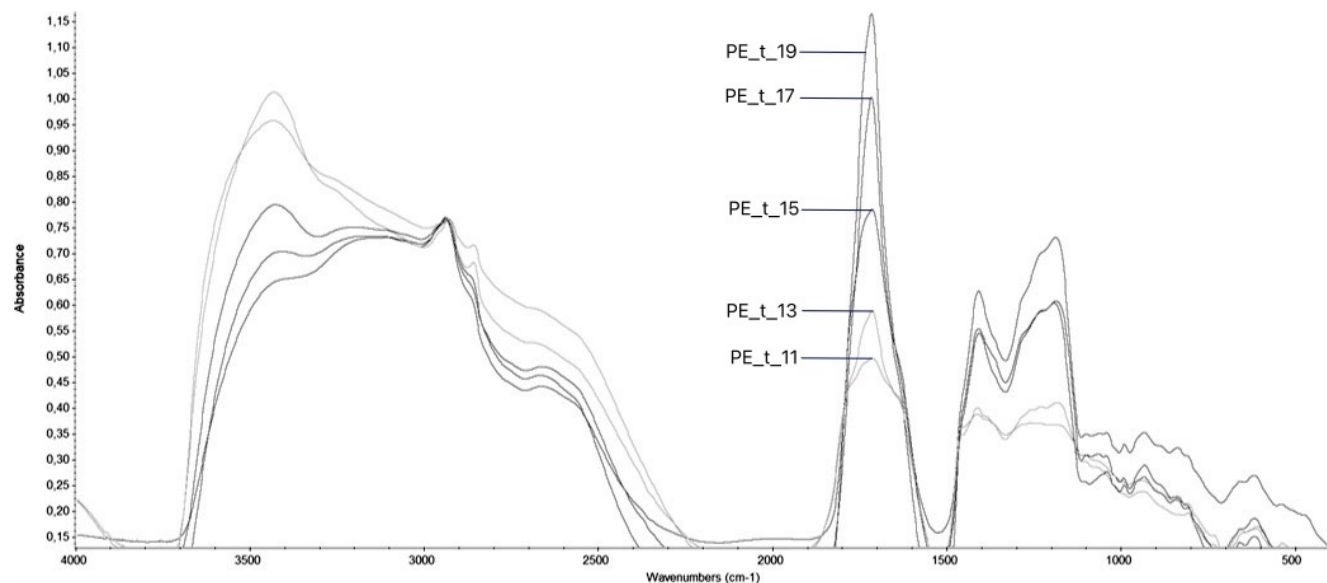


Рис.2 Сравнение ИК-спектров образцов PE\_t\_11, PE\_t\_13, PE\_t\_15, PE\_t\_17, PE\_t\_19

На рис. 2 показано сопоставление ИК-спектров образцов разного времени деструкции PE\_t\_11, PE\_t\_13, PE\_t\_15, PE\_t\_17 и PE\_t\_19. Так как концентрации образцов, наносимых на таблетку КВг, были неодинаковыми, а поглощение является аддитивной величиной, полученные ИК-спектры было необходимо масштабировать и неким образом соотносить друг с другом. Спектры были соотнесены по полосам валентных ассиметричных колебаний алифатических  $\text{CH}_2$ -групп, т. к. допускаем, что их количество изменяется незначительно. Соотнесение преобразованных спектров чётко показывает кинетику окисления полиэтилена, о которой можно судить по интенсивности полосы в области  $1725 - 1700 \text{ cm}^{-1}$ , характерной для валентных колебаний карбонильной группы С=О  $\nu_{\text{C=O}}$  предельных алифатических карбоновых кислот, т. е. с увеличением времени деструкции интенсивность полосы растёт, что свидетельствует об увеличении степени окисления полиэтилена. При этом полосы характерные для колебаний  $\text{CH}_2$ -группы полимерной матрицы  $1465 - 1470 \text{ cm}^{-1}$  не исчезают даже при максимальном времени деструкции 48 ч, следовательно полной деструкции полимерной цепи не происходит, о чём также свидетельствует значительное уширение полос, связанное с изменением расстояния между связанными водородными связями атомами в макромолекуле,

изменениями энергии связей и сдвигами полос поглощения в широких пределах. С колебаниями ОН-групп в диапазоне  $3400 - 2500 \text{ cm}^{-1}$  не наблюдается аналогичной зависимости из-за способности КВг абсорбировать пары воды из воздуха, из-за чего количество ОН-групп увеличивается. Сравнение спектра наиболее окисленного образца PE\_t\_18 с библиотеками дало совпадение с полиакриловой кислотой на 70%. Совпадение всего на 70% не позволяет утверждать, что в образце присутствует полиакриловая кислота. Но это свидетельствует о том, что в образце присутствуют кислоты, и подтверждает сделанный ранее вывод о том, что полной деструкции полиэтилена не произошло. Кроме того, сопоставление спектра образца PE\_t\_19 со спектрами октановой и неодакановой кислот (рис. 3) позволяет также подтвердить неполную деструкцию полимерной цепи, о чём можно судить по уширенным полосам спектра образца, а также по соотношению полос валентных колебаний алифатических  $\text{CH}_2$ -групп в области  $2940 - 2915 \text{ cm}^{-1}$  и  $2840 - 2860 \text{ cm}^{-1}$  и полосы валентных колебаний карбонильной группы С=О в области  $1725 - 1700 \text{ cm}^{-1}$  в спектрах образца и спектрах октановой и неодакановой кислот: количество  $\text{CH}_2$ -групп по отношению к количеству групп С=О в образце слишком велико, что свидетельствует о неполной деструкции полимерной цепи.

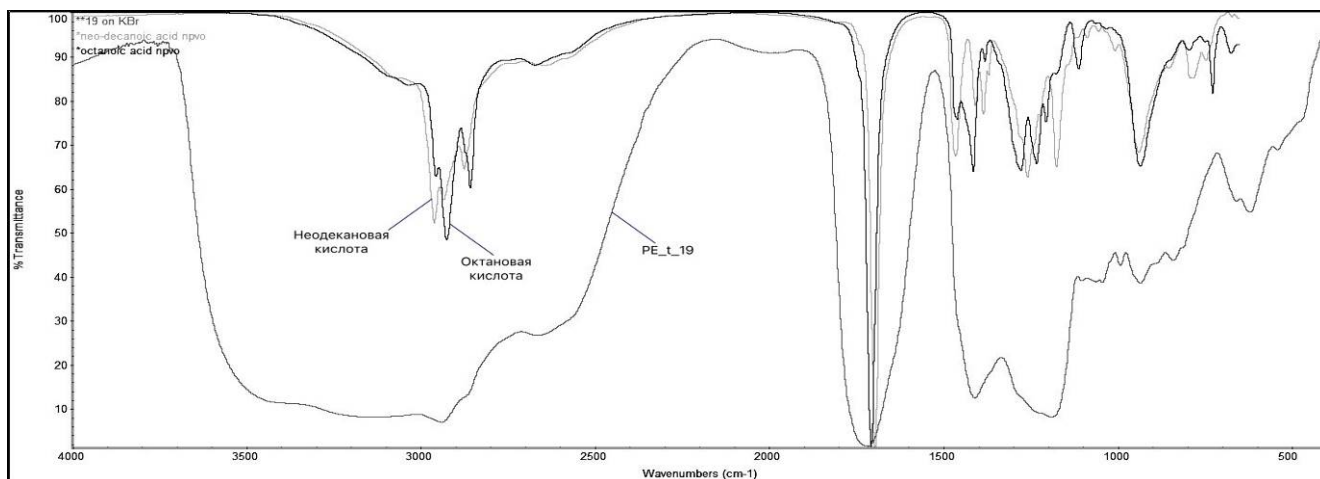


Рис.3 Сравнение ИК-спектров наиболее окисленного образца PE\_t\_19 с карбоновыми кислотами — неодекановой и октановой

Для сравнения кинетики окисления ПЭ в условиях обогащённой кислородом среды при повышенном давлении с окислением на воздухе при атмосферном давлении гранулы ПЭ выдерживали в сушильном шкафу при температуре 150 °С, и через каждые 12 часов фиксировали внешние изменения и регистрировали ИК-спектр. Через 12 часов обработки образец ПЭ полностью расплавился и приобрёл светло-жёлтую окраску, а изменения в ИК-спектре были незначительными. Наиболее заметные

изменения начинают появляться после 36 часов термообработки: заметно увеличивается интенсивность полосы 1710 см<sup>-1</sup>, соответствующей валентным колебаниям карбонильной группы С=О  $\nu_{C=O}$  предельных алифатических карбоновых кислот, а также снижению интенсивности полосы в области 720 см<sup>-1</sup>, что свидетельствует о снижении степени кристалличности ПЭ. При этом значительного разрушения полимерной структуры не происходит.

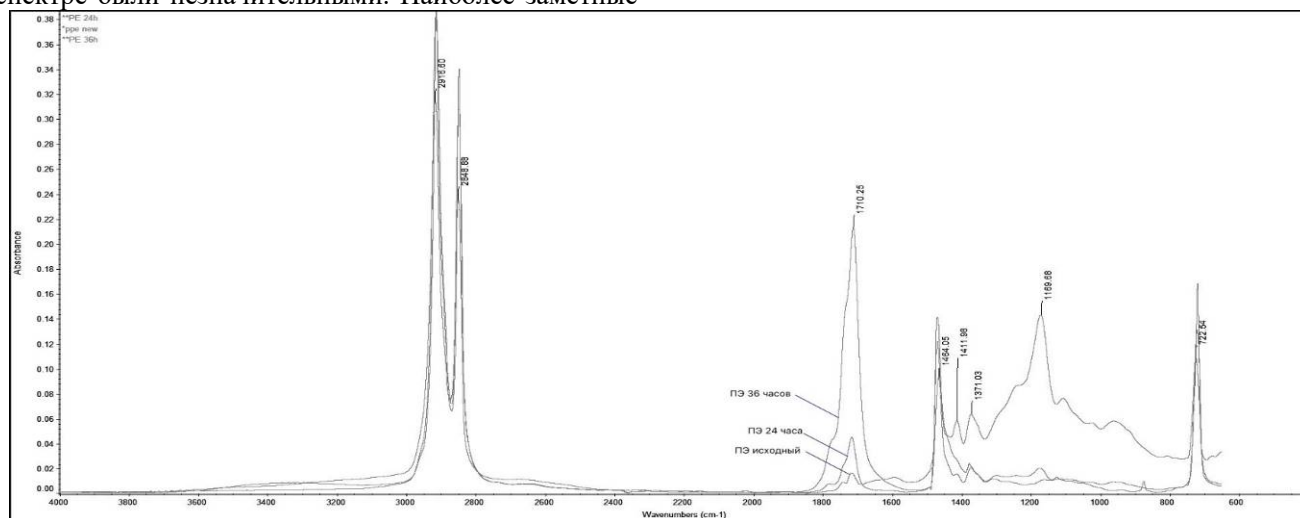


Рис.4 ИК-спектры исходного ПЭ и ПЭ после термической обработки на воздухе при атмосферном давлении

## Заключение

Таким образом показано, что термообработка ПЭ в обогащенной кислородом среде при повышенном давлении приводит к значительно более глубокой термоокислительной деструкции ПЭ по сравнению с окислением на воздухе при атмосферном давлении. В ИК-спектрах это проявляется в исчезновении полосы в области 718 см<sup>-1</sup>, обусловленной кристалличностью ПЭ, а также в значительном увеличении содержания карбонильных и гидроксильных групп. В перспективе, после более детального изучения состава продуктов и закономерностей процесса, термообработка в обогащенной кислородом среде при повышенном давлении может быть использована для химической переработки ПЭ с получением новых продуктов.

## Список литературы

1. Ярослав А.А., Аржаков М.С., Хохлов А.Р. Жизненный цикл полимерного материала: проблемы и перспективы // Вестник Российской Академии наук. Т. 92. № 1. С. 15-22.
2. V. Beghetto, R. Sole, C. Buranello, M. Al-Abkal, M. Facchin, Recent Advancements in Plastic Packaging Recycling: A Mini-Review, Materials (Basel). 14 (2021) 4782. <https://doi.org/10.3390/ma14174782>
3. Elmanovich I.V., Stakhanov A.I., Kravchenko E.I., Stakhanova S.V., Pavlov A.A., Ilyin M.M., Kharitonova E.P., Gallyamov M.O., Khokhlov A.R. Chemical recycling of polyethylene in oxygen-enriched supercritical CO<sub>2</sub> // Journal of Supercritical Fluids. V. 181. P. 105503. DOI: 10.1016/j.supflu.2021.105503

УДК 541.133

Карпунчикина И.А., Артемкина Ю.М., Щербачков В.В.

## ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТЬ И АССОЦИАЦИЯ ТРИГЕКСИЛТЕТРАДЕЦИЛФОСФОНИЙ БРОМИДА В ДИМЕТИЛФОРМАМИДЕ

**Карпунчикина Ирина Алексеевна**, аспирант кафедры общей и неорганической химии, e-mail: [akimoshal@yandex.ru](mailto:akimoshal@yandex.ru);

**Артемкина Юлия Михайловна**, кандидат химических наук, доцент кафедры общей и неорганической химии, e-mail: [yulyart@muctr.ru](mailto:yulyart@muctr.ru);

**Щербачков Владимир Васильевич**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и неорганической химии, e-mail: [shcherb@muctr.ru](mailto:shcherb@muctr.ru);

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия;

*В интервале температур 20 – 85 °С измерена удельная электропроводность разбавленных растворов тригексилтетрадецилфосфоний бромида в диметилформамиде (ДМФА). По данным кондуктометрических измерений с использованием уравнения Ли-Уитона рассчитаны термодинамические параметры ассоциации. Установлено, что с ростом температуры ионная ассоциация исследованной ионной жидкости усиливается, а удельная электропроводность увеличивается прямо пропорционально величине предельной высокочастотной проводимости растворителя.*

**Ключевые слова:** тригексилтетрадецилфосфоний бромид, диметилформамид, электропроводность, ассоциация.

## ELECTRICAL CONDUCTIVITY AND ASSOCIATION OF TRIHEXYLTETRADECYLPHONIUM BROMIDE IN DIMETHYLFORMAMIDE

Karpunichkina I.A., Artemkina Yu.M., Shcherbakov V.V.

Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia,

*In the temperature range 20 – 85 °C, the specific electric conductivity of dilute solutions of trihexyltetradecylphosphonium bromide in dimethylformamide (DMF) was measured. According to conductometric measurements using the Li-Wheaton equation, the thermodynamic parameters of the association are calculated. It was found that with increasing temperature the ionic association of the investigated ionic liquid is enhanced, and the specific electric conductivity increases in direct proportion to the value of the limiting high-frequency conductivity of the solvent.*

**Key words:** trihexyltetradecylphosphonium bromide, dimethylformamide, electrical conductivity, association.

**Введение**

Для оптимального протекания химических процессов необходимо правильно подобрать растворитель. Помимо индивидуальных, большой интерес представляют смешанные растворители. «Зеленая химия» предъявляет повышенные требования к этим растворителям, такие как термическая устойчивость, взрывоопасность, воспламеняемость и токсичность. Этим требованиям в значительной степени удовлетворяют ионные жидкости (ИЖ). ИЖ хорошо растворяют различные вещества, очень удобны для проведения в них различных физико-химических процессов, поскольку остаются жидкими в широком интервале температур, не летучи, не воспламеняются и термически очень устойчивы [1]. Несмотря на то, что ИЖ и их растворы уже активно используются в различных химических процессах [2, 3], строение ионных жидкостей и их растворов, а также их физико-химические свойства до сих пор мало изучены.

**Экспериментальная часть**

В настоящей работе были проведены кондуктометрические исследования растворов тригексилтетрадецилфосфоний бромида в диметилформамиде (ДМФА). Исследуемые растворы готовились весовым методом. Ионная жидкость высушивалась в сушильном шкафу при температуре 90 – 100 °С под вакуумом в течение трех часов.

Электрическое сопротивление  $R$  растворов измерялось с использованием автоматического цифрового моста переменного тока Е 7-20 в интервале частот 0,5 – 20 кГц. Точность термостатирования растворов в кондуктометрической ячейке составляла  $\pm 0,02$  °С. Для повышения точности измерений и с целью устранения влияния поляризационных процессов на электродах искомое сопротивление растворов определялось экстраполяцией его измеренного значения  $R$  к бесконечной частоте в координатах  $R - 1/F$  [4]. Константа кондуктометрической ячейки определялась путем измерения сопротивления калибровочных растворов КСl, удельная проводимость которых определена с высокой точностью [5]. Погрешность измерения удельной электропроводности (ЭП) растворов не превышала 0,5 %.

Термодинамические параметры ассоциации – константа ионной ассоциации ( $K_A$ ), предельная молярная электрической проводимости ( $\Lambda_0$ ) и параметр наибольшего сближения ионов ( $R$ ) рассчитывались с использованием второго приближения теории Дебая—Хюккеля и уравнения Ли-Уитона [6-7]. Обработка экспериментальных данных проводилась по методике, описанной в работе [8]. Результаты расчетов представлены в таблице.

Таблица 1. Результаты обработки кондуктометрических данных исследованной ИЖ в ДМФА

t, °C	$A_0 \pm \Delta A$ , См·см <sup>2</sup> /моль	$K_a \pm \Delta K_a$	$R \pm \Delta R$ , Å
20	73,3±0,6	38,4±1,5	9,3±0,1
25	76,3±0,5	39,9±2,3	9,2±0,1
30	81,0±0,5	40,7±1,9	9,5±0,1
35	85,8±0,4	41,4±1,8	9,4±0,1
40	90,7±0,4	43,0±1,8	9,2±0,1
45	95,8±0,4	43,7±1,7	9,0±0,1
50	100,8±0,4	45,0±1,6	8,9±0,1
55	106,4±0,4	45,6±1,5	8,7±0,1
60	112,9±0,6	46,8±1,8	8,7±0,1
65	117,2±0,4	48,8±1,6	8,4±0,1
70	120,9±0,7	49,4±1,2	8,2±0,1
75	127,2±0,5	50,3±1,5	8,5±0,1
80	133,2±0,6	51,8±1,7	8,3±0,1
85	139,3±0,6	52,4±1,9	8,0±0,1

С ростом температуры наблюдается тенденция увеличения константы ассоциации. Полученные термодинамические параметры ассоциации исследованной ионной жидкости согласуются с результатами исследований ассоциации неорганических электролитов в неводных растворителях [9].

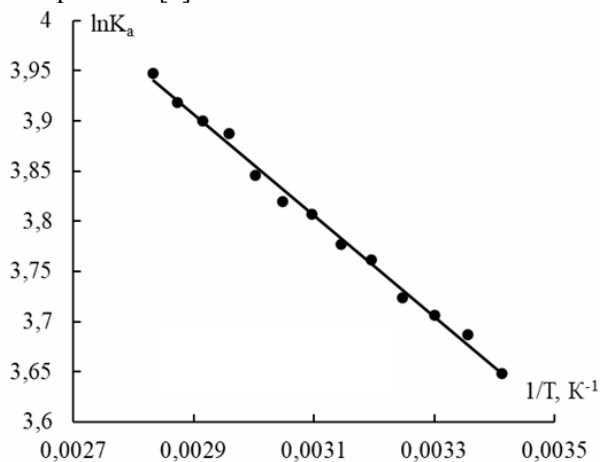


Рис. 1. Зависимость натурального логарифма константы ассоциации от обратной температуры

На основе температурной зависимости констант ассоциации была проведена оценка энтальпии ассоциации (рис. 1):  $\Delta H^\circ = 4,2 \pm 0,4$  кДж/моль, энергии Гиббса, а также величины энтропии ассоциации ИЖ в ДМФА, табл. 2.

Большинство полярных и неполярных растворителей не являются проводниками и относятся к классу диэлектриков. Основное свойство полярного диэлектрика состоит в том, что он способен поляризоваться при наложении внешнего электрического поля. При этом заряды в диэлектрике не перемещаются, а только смещаются относительно своих исходных равновесных положений [10].

Таблица 2. Энергии Гиббса ( $\Delta G^\circ$ , кДж/моль) и энтропия ( $\Delta S^\circ$ , Дж/(моль·К)) ассоциации растворов ИЖ в ДМФА

t, °C	$\Delta G^\circ$ , кДж/моль	$\Delta S^\circ$ , Дж/(моль·К)
20	-8,88	37,0
25	-9,13	37,2
30	-9,33	37,2
35	-9,53	37,3
40	-9,78	37,5
45	-9,98	37,5
50	-10,2	37,7
55	-10,4	37,7
60	-10,6	37,8
65	-10,9	38,1
70	-11,1	38,1
75	-11,3	38,2
80	-11,6	38,3
85	-11,8	38,3

Важнейшей величиной, которая характеризует свойства диэлектриков, является статическая диэлектрическая проницаемость (ДП)  $\epsilon_s$ . Относительная ДП большинства полярных растворителей составляет, как правило, несколько десятков единиц [11]. Абсолютная ДП  $\epsilon_a$  рассчитывается по формуле:

$$\epsilon_a = \epsilon_s \cdot \epsilon_0, \quad (1)$$

где  $\epsilon_0$  – абсолютная ДП вакуума ( $\epsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12}$  Ф/м).

Величины статической ДП  $\epsilon_s$  и времени дипольной диэлектрической релаксации  $\tau$  определяют предельную высокочастотную (ВЧ) электропроводность (ЭП)  $\kappa_\infty$  полярного растворителя [12]:

$$\kappa_\infty = \epsilon_s \epsilon_0 / \tau. \quad (2)$$

Предельная высокочастотная (ВЧ) ЭП  $\kappa_{\infty}$  растворителя определяет проводимость растворов электролитов в данном растворителе [12]. При повышении температуры удельная электропроводность разбавленных растворов 1-бутил-3-метилимидазолий бис{(трифторметил)сульфонил}амида в ацетонитриле (АН) и диметилсульфоксиде (ДМСО) увеличивается прямо пропорционально предельной ВЧ ЭП АН и ДМСО [13]. Пропорционально  $\kappa_{\infty}$  возрастает и удельная ЭП раствора исследованной ИЖ в ДМФА, рис. 2. При этом на единую прямолинейную зависимость:

$$\kappa = K \kappa_{\infty} \quad (3)$$

укладываются экспериментальные значения удельной ЭП в интервале температур 20 – 85 °С.

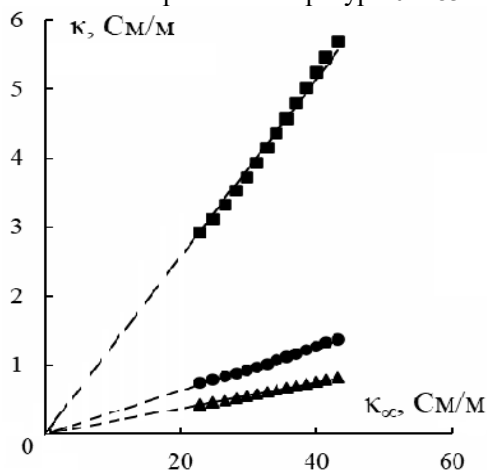


Рис. 2. Зависимость удельной электропроводности растворов ИЖ в ДМФА от предельной высокочастотной проводимости растворителя; концентрация растворов:  $\blacktriangle$  – 0,008;  $\bullet$  – 0,01;  $\blacksquare$  – 0,015 моль/л

Как следует из рассматриваемых зависимостей (рис. 2), при повышении температуры удельная ЭП  $\kappa$  раствора исследуемой ИЖ возрастает прямо пропорционально предельной ВЧ ЭП  $\kappa_{\infty}$  ДМФА, т.е. отношению диэлектрической проницаемости к времени дипольной диэлектрической релаксации, уравнение (2). Таким образом, повышение с ростом температуры удельной ЭП раствора ИЖ обусловлено влиянием температуры на диэлектрические свойства самого растворителя [12].

### Список литературы

1. Ionic Liquids: Industrial Applications to Green Chemistry. Eds. R.D. Rogers and K.R. Seddon, ACS Symp. Ser, Vol. 818, American Chemical Society, Washington D.C., 2002.
2. Асланов Л. А. Ионные жидкости в ряду растворителей. //Л.А. Асланов, М.А. Захаров, Р.Л. Абрамычева. –М.: Изд-во МГУ, 2005. –272 с.
3. Plechkova N.V., Seddon K.R. Applications of ionic liquids in the chemical industry. // Chem. Sic. Rev. 2008. V. 37. P. 123-150.
4. Wachter R., Barthel J. // Ber. Bunseng. Phys. Chem. 1979. V. 83. –P. 634.
5. Wu Y. C., Koch W.F., Pratt K.W. // J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol. 1991. V. 96. P. 191.
6. Lee W.H., Wheaton R.J. // J. Chem. Soc., Faraday Trans. II. 1978. Vol. 74. No. 4. P. 743. No. 8. P. 1456.
7. Lee W.H., Wheaton R.J. // J. Chem. Soc., Faraday Trans. II. 1979. Vol. 75. No. 8. P. 1125.
8. Чумак В.Л., Максимюк М.Р., Нешта Т.В., Босак Ю.С. // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2013. № 2/5 (62). С. 59–63.9. Wachter R., Barthel J. // Ber. Bunseng. Phys. Chem. 1979. V. 83. –P. 634.
9. Barthel J., Gores H.-J. In: G. Mamontov, A.I. Popov Eds. Chemistry of Nonaqueous Electrolyte solutions. Current Progress. N.Y.: VCH, 1994. Ch. 1. P. 1 – 147.
10. Пюшнер Г. Нагрев энергией сверхвысоких частот. М.: Энергия. 1968. 310 с.
11. Ахадов Я.Ю. Диэлектрические свойства чистых жидкостей: Справочник. М.: Изд-во. МАИ. 1999. 856 с.
12. Щербаков В., Артемкина Ю., Ермаков В. Растворы электролитов. Электропроводность растворов и диэлектрические свойства полярных растворителей. –Saarbrucken, Palmarium Academic Publishing. 2012. –132 с.
13. Акимова И.А., Артемкина Ю.М., Щербаков В.В., Плешкова Н.В., Седдон К.Р., Чумак В.Л. Электропроводность и ассоциация 1-бутил-3-метилпиридиний бис{(трифторметил)сульфонил}имида в ацетонитриле и диметилсульфоксиде. //Успехи в химии и химической технологии. 2017. Т. 31. № 4. С.19-21.



УДК 661.185.1:579.846.33

Крисанова В.А., Клейменова Е.А., Киенская К.И., Буторова И.А.

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОПАВ, СИНТЕЗИРУЕМЫХ *OCHROBACTRUM CICERI*

Крисанова Валерия Александровна – студент 3 курса факультета ФЕН, e-mail: [valeria.krisanova@mail.ru](mailto:valeria.krisanova@mail.ru);

Клейменова Екатерина Андреевна – магистр 1 года обучения факультета ХФТ и БП;

Киенская Карина Игоревна – к.х.н., доцент кафедры ТХФиКС;

Буторова Ирина Анатольевна – к.б.н., доцент кафедры ТХФиКС.

ФБГОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Москва, 125047, Мнусская площадь, дом 9.

*В статье рассмотрены физико-химические свойства биосурфактантов, синтезируемых штаммом бактерий *Ochrobactrum ciceri* VSB-947 на этиловом спирте как единственном источнике углерода и энергии. БиоПАВ выделены из биомассы экстракцией этилацетатом. Обнаружено, что биоПАВ обладают эмульгирующей активностью. Определено поверхностное натяжение, электропроводность образца микробного ПАВ, сделано предположение о его типе и структуре.*

*Ключевые слова:* биосурфактанты, экстракция, гликолипиды, эмульгирующая активность.

## PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF BIOSURFACTANTS PRODUCED BY *OCHROBACTRUM CICERI*

Krisanova V.A., Kleimenova E.A., Kienskaya K.I., Butorova I.A.

Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia.

*The article considers physico-chemical properties of biosurfactants produced by the strain of bacteria *Ochrobactrum ciceri* VSB-947 on ethanol as a single source of carbon and energy. The biosurfactant was obtained by ethyl acetate extraction from a biomass. It was found that biosurfactant shows an emulsifying activity. The surface tension and electrical conductivity of the microbial surfactant sample were determined. An assumption was made about its type and structure.*

*Keywords:* biosurfactants, extraction, glycolipids, emulsifying activity.

### Введение

БиоПАВ (или биосурфактанты) – поверхностно-активные вещества биологического происхождения с выраженными мультифункциональными свойствами. Данные амфифильные соединения вырабатываются микроорганизмами, такими как дрожжи, бактерии и грибы. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к биоПАВ, обусловленный их высокой биоразлагаемостью и биосовместимостью, низкой токсичностью, а также возможностью получения из возобновляемых источников. Подобные свойства позволяют рассматривать биосурфактанты в качестве альтернативы синтетическим поверхностно-активным веществам, производимым в химической промышленности. Последние с трудом поддаются биологическому разложению и, следовательно, имеют экологические нормы для их использования. Основным препятствием для широкого практического использования биоПАВ в настоящее время является высокая стоимость их производства. Поиск новых штаммов микроорганизмов, продуцирующих биоПАВ, выбор новых видов сырья для их производства, изучение свойств полученных соединений остается на сегодняшний день актуальной задачей, поскольку открывает возможности для удешевления технологии получения биосурфактантов [1,2,3].

В связи с вышеизложенной целью настоящего исследования явилось установление основных физико-химических характеристик биоПАВ,

синтезируемых штаммом бактерий *Ochrobactrum ciceri* VSB-947 в процессе культивирования на этиловом спирте.

### Экспериментальная часть

Объектом исследования являлся штамм бактерий *Ochrobactrum ciceri* VSB-947, предоставленный компанией ООО «Экобио».

Культивирование штамма и выделение из биомассы биоПАВ проводили по ранее разработанной технологической схеме, включающей культивирование штамма на минеральной среде с этанолом при 30°C в течение 7 суток при перемешивании 220 об/мин. Выделение биоПАВ проводили экстракцией этилацетатом при температуре окружающей среды при перемешивании. Перед экстрагированием клетки предварительно отделяли центрифугированием суспензии при 3000 об/мин в течение 5 мин.

Эмульгирующую активность оценивали по величине индекса эмульгирования [4].

ТСХ проводили на пластинках с силикагелем Silufol UV 254 в системе растворителей хлороформ – метанол – вода в соотношении 65:15:2. Пластинки проявляли нафтальным реагентом (0,5 г  $\alpha$ -нафтола растворяли в 100 мл смеси метанол-вода в соотношении 1:1), после чего проявляли 10%  $H_2SO_4$  и нагревали в сушильном шкафу до 110 °C до максимального проявления окраски.

Определение поверхностного натяжения проводили с помощью метода висящей капли Easy Drop на приборе DSA 20E KRUSS GmbH (Германия).

Определение электропроводности проводили с помощью кондуктометра и кондуктометрической ячейки для измерения водных растворов [5]. Спектр поглощения в УФ области в диапазоне длин волн 200–500 нм снимали на приборе Shimadzu UV-1800.

ИК-спектр записан ИК-Фурье Shimadzu IRAffinity-1S.

Штамм *Ochrobactrum ciceri* ВСБ-947 природный, выделен из нефтешламов в Ханты-Мансийском АО, идентифицирован в Национальном биоресурсном центре. Заключение о непатогенности получено в Московской испытательной лаборатории ФГБУ ЦНМВЛ.

На плотной питательной среде бактерии образуют слизистые колонии, что дает основание предполагать о способности штамма синтезировать ПАВ (рис.1). На питательной среде с сафранином рост штамма сопровождается обесцвечиванием красителя вокруг колоний, свидетельствующим об анионной природе синтезируемого ПАВ (рис.2).



Рис.1. Культуральные признаки колоний *Ochrobactrum ciceri* ВСБ-947



Рис.2 Рост *Ochrobactrum ciceri* ВСБ-947 на питательной среде с сафранином

При культивировании штамма *Ochrobactrum ciceri* ВСБ-947 на минеральной среде с этанолом величина  $E_{24\%}$  в полученной суспензии составила 65%, что свидетельствует о высокой эмульгирующей активности и перспективности использования штамма в качестве продуцента биоПАВ. При этом образованная эмульсия была достаточно устойчива и не разрушалась в течение 30 суток.

Поскольку бактерии *Ochrobactrum ciceri* относятся к той же физиологической группе бактерий, что и бактерии *p.Pseudomonas*, для которых основным видом биоПАВ являются гликолипиды, а именно рамнолипиды, в качестве подвижной фазы для ТСХ использовали систему, которая часто используется для разделения данной группы гликолипидов.

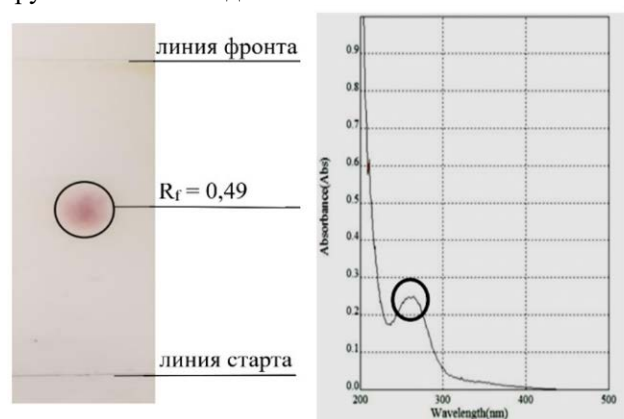


Рис.3 ТСХ и УФ-спектр поглощения образца биоПАВ

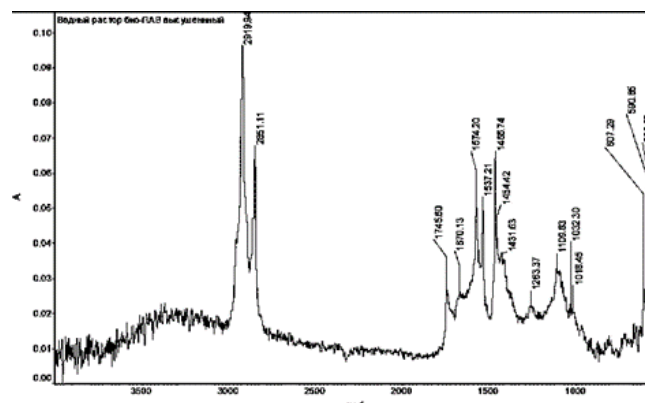


Рис.4 ИК-спектр образца биоПАВ

В результате исследований было установлено, что в полученном образце биоПАВ присутствует единственное вещество с  $R_f = 0,49$ , близкое к рамнолипидам. На УФ-спектре поглощения биоПАВ, снятом в диапазоне длин волн 200–500 нм, обнаруживается один пик (рис. 3), соответствующий определенной хромофорной группе соединения. Полученный ИК- спектр свидетельствует о наличии связей, характерных для рамнолипидов (рис. 4).

Для полученного образца биоПАВ были получены изотерма поверхностного натяжения и определены значения удельной электропроводности кондуктометрическим методом (рис. 5,6).

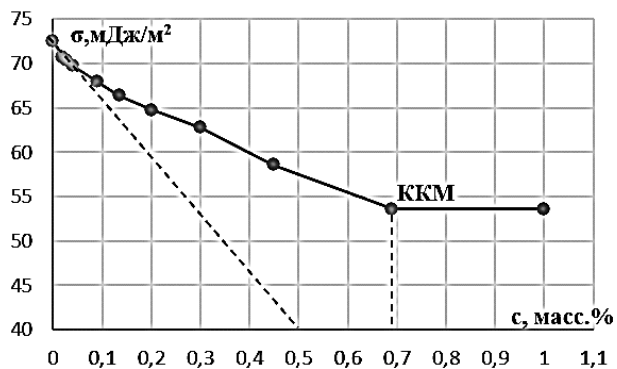


Рис.5 Изотерма поверхностного натяжения экстракта ПАВ, выделенного из клеточной массы бактерий *Ochrobactrum ciceri* ВСБ-947

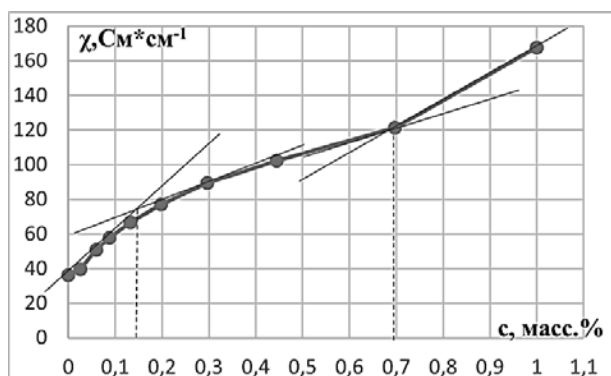


Рис.6 Зависимость электропроводности от концентрации экстракта ПАВ бактерий *Ochrobactrum ciceri* ВСБ-947

Как видно из изотермы в области концентраций биоПАВ от 0 до 1% масс. отмечалось снижение поверхностного натяжения с 72,53 до 53,56 мДж/м<sup>2</sup>, что явно свидетельствует о том, что вещество обладает поверхностно-активными свойствами. По графику электропроводности видно, что в точке 0,15 % масс. происходит излом, который свидетельствует об ассоциации молекул ПАВ, второй излом

показывает достижение ККМ в концентрации экстракта 0,7% масс.

### Заключение

Таким образом, полученные результаты исследований открывают возможности для получения ПАВ гликолипидной природы на основе штамма бактерий *Ochrobactrum ciceri* ВСБ-947 при культивировании на этиловом спирте.

### Список литературы

1. И.Н.Гоготов, С.В. Белоножкин, Р.С. Ходаков, А.Н. Шкидченко Биосурфактанты: продуценты, свойства и практическое использование. Материалы 3-й Международной конференции —Международное сотрудничество в биотехнологии: ожидания и реальность. —Пушино: ИЦ —Биоресурсы и экология. —2006.—С. 104–111.
2. Пирог Т.П., Шевчук Т.А., Волошина И.Н., Карпенко Е.В. Образование поверхностно-активных веществ при росте штамма *Rhodococcus erythropolis* штамм ЭК-1 на гидрофильных и гидрофобных субстратах // Прикл.биохим. и микробиол., 2004, Т.40.С.544-550.
3. Куюкина М.С. Биосурфактанты актинобактерий рода *Rhodococcus*: индуцированный биосинтез, свойства, применение.03.00.07 Микробиология. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук.
4. Cooper D.G. and Goldenberg B.G. Surface-active agents from two *Bacillus* species. *Appl Environ Microbiol.* 1987. V. 53. № 2. P. 7.
5. Nazarov V.V., Grodsky A.S., Shabanova N.A., Gavrilova N.N., Belova I.A., Zhilina O.V., Kienskaya K.I., Krivoshchepov A.F. (2019). *Colloidal chemistry. Workshop and problem book: study guide.* SPb, Russia: EBS "Lan".

УДК 541.11 + 541.8

Крушева М.А., Соловьев С.Н.

## ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ФУЛЛЕРЕНА C<sub>60</sub> В БЕНЗОЛЕ, ТОЛУОЛЕ, О-КСИЛОЛЕ, О-ДИХЛОРБЕНЗОЛЕ И СЕРОУГЛЕРОДЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ

**Крушева Мария Анатольевна**, старший преподаватель кафедры Общая и неорганическая химия; [marykrusheva@muctr.ru](mailto:marykrusheva@muctr.ru)

**Соловьев Сергей Николаевич**, д.х.н., профессор кафедры Общая и неорганическая химия; [snsol@muctr.ru](mailto:snsol@muctr.ru)  
Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Москва, Россия  
125047, Москва, Миусская пл., д.9

*В калориметре с изотермической оболочкой при 298.15 К измерены энтальпии растворения фуллерена C<sub>60</sub> в сероуглероде, найдена стандартная энтальпия растворения. По итогам собственных термометрических измерений и литературных данных найдены стандартные термодинамические функции растворения фуллерена C<sub>60</sub> в бензоле, хлорбензоле, бромбензоле, сероуглероде, толуоле, о-ксилоле, о-дихлорбензоле при 298.15 К, также для последних трех растворителей при 288.15 К и 308.15 К. Обсуждены возможные причины аномальной температурной зависимости растворимости фуллеренов в ряде растворителей, смены знака энтальпии растворения в интервале 288.15 – 308.15 К.*

**Ключевые слова:** энтальпии, энергии Гиббса, энтропии растворения, кристаллосольваты, кластеры, аномальная температурная зависимость растворимости

### THERMODYNAMIC CHARACTERISTICS OF DISSOLUTION OF FULLERENE C<sub>60</sub> IN BENZENE, TOLUENE, O-XYLENE, O-DICHLOROBENZENE, CHLOROBENZENE, BROMOBENZEZE AND CARBON DISULPHIDE AT DIFFERENT TEMPERATURES

Krusheva M.A., Solovyev S.N.

*Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation*

*In calorimeter with an isothermal shell at 298.15 K enthalpies of dissolution of fullerene C<sub>60</sub> in carbon disulphide were measured; standart enthalpie of dissolution has been found. On the base our thermochemical measurments and literature data standt thermodynamic functions fullerene C<sub>60</sub> disolution in benzene, chlorobenzene, bromobenzene, o-xylene, o-dichlorobenzene, toluene at 298.15 K have been found, for the east three solvents at 288.15 and 308.15 K also. Probable reasons of anomalous temperature dependence of solubility have been discussed.*

**Keywords:** *Enthalpies, Gibbs Energis, entropies of dissolution, solid solvates, clasters, Anomalous temperature dependence of solubility.*

**Введение.** Одной из наиболее интересных особенностей поведения фуллерена C<sub>60</sub> в растворах является необычная температурная зависимость растворимости. Впервые она обнаружена Руоффом с сотрудниками [1], изучавшим растворимость C<sub>60</sub> в н-гексане, толуоле и сероуглероде в диапазоне температур 200 – 400 К. Особенность заключается в том, что растворимость проходит через максимум при температуре порядка 300 К. зависимости подобного рода были обнаружены для C<sub>60</sub> в о-ксилоле [2], о-дихлорбензоле, 1,3-дифенилацетоне, тетралине [3], бензоле и н-гексане [1].

С целью анализа причин этого явления нами ранее [4] измерены энтальпии растворения C<sub>60</sub> в бензоле, хлорбензоле, бромбензоле, толуоле, о-ксилоле, о-дихлорбензоле при 298.15К. Для последних трех растворителей энтальпии растворения измерены также при 288.15К и 308,15К [5]. В настоящей работе представлены результаты измерения при 298.15К энтальпий растворения фуллерена C<sub>60</sub> в сероуглероде, молекула которого имеет, как и молекула бензола, дипольный момент, равный нулю.

Накопленный термохимический материал совместно с данными по растворимости фуллерена C<sub>60</sub> в исследованных растворителях позволяет

проанализировать термодинамические характеристики растворения, в том числе и в связи с полярностью растворителей.

**Экспериментальная часть.** Для термохимических измерений использовался тот же образец фуллерена, что и в работе [5]. Сероуглерод марки «х.ч.» использовался без дополнительной очистки. Калориметрические измерения выполнены на установке с изотермической оболочкой, основные характеристики которой приведены в работе [5].

Тепловое значение калориметра, заполненного 220,0 г сероуглерода, определялось в серии из 6 опытов электрическим способом и найдено равным  $1,278 \pm 0,007$  Дж/Ом. Результаты измерения энтальпий растворения C<sub>60</sub> с CS<sub>2</sub> при 298.15 К представлены в таблице 1.

**Обработка и обсуждение результатов.** Как видно из таблицы 1, концентрационная зависимость энтальпии растворения C<sub>60</sub> в сероуглероде невелика или совсем отсутствует. Эти факты принимали во внимание при нахождении стандартной энтальпии растворения C<sub>60</sub> в CS<sub>2</sub>; эта величина найдена равной  $-18,90 \pm 0,10$  кДж/моль.

Таблица 1. Энтальпия растворения  $C_{60(s)}$  в сероуглероде при 298,15 К

$t_0^*$ , Ом	$\delta$ , Ом	$\Delta R_{испр}$ , Ом	$m_{в-ва}$ , мг	Q, Дж.	$-\Delta H$ , кДж/моль
24.362	-0.065	0.312	15.15	0.3984	18.95
21.925	-0.150	0.382	18.35	0.4889	19.20
20.183	-0.140	0.434	21.00	0.5548	19.04
31.927	0.046	0.430	20.90	0.5493	18.94
19.768	-0.205	0.404	19.55	0.5165	19.00
$\Delta H_{cp} = -19.03$ кДж/моль; $\delta = 0.005$ кДж/моль; $m = 0.00012$					
31.212	0.186	0.773	37.20	0.9885	19.15
29.927	0.154	0.691	33.45	0.8833	19.03
28.753	0.137	0.664	31.90	0.8426	19.17
25.909	0.178	0.678	32.75	0.8662	19.06
23.572	0.264	0.620	29.75	0.7926	19.20
$\Delta H_{cp} = -19.12$ кДж/моль; $\delta = 0.003$ кДж/моль; $m = 0.00021$					
31.751	0.177	0.857	41.05	1.095	19.22
35.217	0.122	0.845	40.80	1.010	19.17
30.783	0.076	0.917	44.15	1.172	19.06
35.932	0.081	0.984	47.25	1.257	19.20
$\Delta H_{cp} = -19.15$ кДж/моль; $\delta = 0.003$ кДж/моль; $m = 0.00027$					

\*  $t_0 - 10000$ 

Помимо упоминавшейся выше необычной температурной зависимости растворимости  $C_{60}$  в ряде органических растворителей обращает на себя внимание и факт смены знака энтальпий растворения  $C_{60}$  в толуоле, о-ксилоле, о-дихлорбензоле, установленный нами ранее [5]. Причем при температурах 288.15 К и 298.15 К (область увеличения растворимости с ростом температуры) наблюдается экзотермическое растворение, а при температуре 308.15 К – эндотермическое. Уравнение же Гиббса-Гельмгольца, связывающее растворимость с энтальпией растворения требует противоположных знаков энтальпий растворения. Эти факты однозначно указывают на то, что температурная зависимость растворимости обусловлена помимо растворения еще и другим процессом (процессами). Обратим дополнительно внимание на отрицательное значение энтропии растворения  $C_{60}$  во всех исследованных нами растворителях [5, 6], уменьшающееся с ростом температуры.

Согласно Руоффу [1] причиной немонотонной температурной зависимости растворимости фуллеренов является ориентационный фазовый переход, хорошо известный для кристаллического  $C_{60}$  [7]. Он заключается в изменении типа кристаллической решетки с простой кубической на гранцентрированную, происходит это при температуре около 260 К. аргументом в пользу подобных взглядов Руофф считал тот факт, что максимум растворимости для трех изученных в работе [1] растворителей (н-гексан, толуол и сероуглерод) лежат близко к этой температуре, а наблюдаемые различия в температурах объяснял погрешностями эксперимента. Кроме того, Руофф предполагал, что окружение твердого фуллерена растворителем (то есть сольватация) способна изменить характеристики фазового перехода.

Наблюдаемое расхождение в положении максимумов растворимости (273 – 303 К) вряд ли можно объяснить экспериментальными ошибками. Кроме того, энтальпия ориентационного фазового перехода составляет  $\sim 7$  кДж/моль, столь малая величина не объясняет резкого изменения хода температурной зависимости растворимости.

В работах [8, 9] предложена модель, в которой немонотонную температурную зависимость растворимости связывают с возможностью образовывать в растворах кластеры, содержащие несколько молекул. Подобные образования должны существенно влиять на свойства растворов фуллеренов. Явление агрегации в растворе изменяет их термодинамические характеристики, что ведет к смещению фазового равновесия и изменению растворимости. Отмечаемое снижение растворимости фуллеренов с повышением температуры трактуется как следствие термического распада кластеров, ведущего к увеличению энергии взаимодействия молекул фуллеренов с молекулами растворителя и, соответственно, смещению фазового равновесия в направлении твердой фазы. Идеология кластерной природы растворимости фуллеренов дает принципиальную возможность количественного описания немонотонной температурной зависимости растворимости. Снижение растворимости с ростом температуры наблюдается в области температур, где термодинамически выгодно существование в растворе кластеров, состоящих из большого числа молекул фуллеренов. Наблюдаемый спад растворимости связан с термическим разрушением наиболее крупных кластеров с ростом температуры. При низких температурах ( $T < 260$  К) (возрастающий участок температурной зависимости растворимости) роль кластеров незначительна, что связано с другой кристаллической структурой фуллерена в кристаллической фазе, характеризующейся более высоким

значением энергии взаимодействия молекул фуллеренов с растворителем.

Авторы работы [10] измерили растворимость  $C_{60}$  и  $C_{70}$  в тетралине, 1,3-дифенилацетоне, 1,2-дихлорбензоле. Для всех трех растворителей для обоих фуллеренов отмечается максимум на температурной зависимости растворимости. Было высказано предположение, что причиной этого явления может быть как образование агрегатов  $C_{60}$  или  $C_{70}$ , так и изменение структуры твердой фазы. Авторы [10] выдвинули гипотезу о том, что при температурах до максимума растворимости процесс растворения типичен. Растворение происходит либо из индивидуального кристаллического, либо сольватированного кристаллического вещества в раствор, в котором молекулы  $C_{60}$  (или  $C_{70}$ ) ассоциированы. Наоборот, при температурах выше максимума растворимости растворение протекает из твердого раствора, сильно сольватированного и разупорядоченного, в раствор, в котором молекулы фуллеренов также ассоциированы. Этот взгляд в принципе позволяет объяснить смену знака энтальпии растворения фуллерена. Однако авторы [10] неоправданно полагали, что растворение при температурах до максимума растворимости эндотермично, а при температурах выше максимума растворимости – экзотермично. Наши результаты не подтверждают это.

В целом разные авторы при объяснении немонотонной зависимости растворимости фуллеренов опираются либо на явление ассоциации молекул фуллеренов в растворах [8, 11, 12], либо на образование сольватированных кристаллов [10, 13]. Любопытно, что температура разложения кристаллосольвата  $C_{60}$  с 1,2-дихлорбензолом близка к температуре максимума растворимости, установленной авторами работы [10].

В более поздних работах [13–15] высказано предположение, объясняющее наблюдаемый ход температурной зависимости, получившее впоследствии хорошее экспериментальное подтверждение [16, 17]. Согласно этой модели при различных температурах в равновесии с насыщенным раствором фуллерена находятся различные кристаллические фазы: при более низких – кристаллосольват, при более высоких – индивидуальный несольватированный  $C_{60}$  или кристаллосольват другого состава. При температуре максимума растворимости происходит разложение (инконгруэнтное плавление) сольвата с образованием индивидуального фуллерена и насыщенного раствора  $C_{60}$ . Подобная особенность является достаточно распространенным случаем для бинарных водно-солевых систем, например  $Na_2SO_4 - H_2O$ ,  $CuSO_4 - H_2O$  и другие [18, 19]. Таким образом, согласно излагаемому подходу температурный максимум на кривой растворимости связан с образованием кристаллического сольвата (I), плавящегося инконгруэнтно с выделением другого сольвата (II) и получением насыщенного раствора  $C_{60}$  в данном растворителе. Разумеется, точка инконгруэнтного плавления должна совпадать с температурой максимума растворимости. При температурах ниже

точки инконгруэнтного плавления насыщенный раствор находится в равновесии с сольватом (I). Выше точки инконгруэнтного плавления насыщенный раствор находится в равновесии с сольватом (II), который в подавляющем большинстве случаев представляет собой кристаллический  $C_{60}$ .

Согласно представлениям [13,15] при образовании кристаллосольвата  $C_{60} \times nS$ , где S – молекула растворителя, низкотемпературная ветвь кривой растворимости описывается следующим образом:

$$\frac{d \ln X(C_{60} \times nS)}{dT} = \frac{\Delta_{sol} H^0 - \Delta_r H}{RT^2}, \quad (1)$$

где  $\Delta_{sol} H^0$  – стандартная энтальпия растворения фуллерена в растворителе, S,  $\Delta_r H$  – энтальпия процесса образования кристаллосольвата фуллерен-растворитель, x – мольная доля сольвата.

После экстремума растворимости описание растворения несольватированного фуллерена должно иметь вид:

$$\frac{d \ln X(C_{60})}{dT} = \frac{\Delta_{sol} H^0}{RT^2}, \quad (2)$$

Как видно, экстремальный ход температурной зависимости растворимости должен быть обусловлен определенным соотношением между величинами  $\Delta_{sol} H^0$  и  $\Delta_r H$ . Понятно, что для реализации максимума растворимости энтальпия растворения должна быть отрицательной, а величина энтальпии образования кристаллосольвата ( $\Delta_r H$ ), будучи также отрицательной величиной, должна превышать энтальпию растворения фуллерена по абсолютной величине. Уравнения (1) и (2) являются строго термодинамическими и не содержат каких-либо допущений о строении насыщенного раствора. Сходным образом можно описать ситуацию, когда кристаллосольват представляет собой фазу переменного состава, т.е. твердый раствор. В таком случае максимум растворимости может наблюдаться в перитектической точке. [16]

Адекватность излагаемой модели была подтверждена на системах фуллерен  $C_{60}$  – растворитель, для которых были получены данные по растворимости при различных температурах [13, 14, 16, 17, 20, 21]. Немонотонная температурная зависимость, максимум растворимости обуславливается величинами энтальпий растворения фуллерена и термической устойчивостью образующихся кристаллосольватов. Насколько хорошо данные по энтальпиям растворения соответствуют термодинамической излагаемой модели? Начнем с того, что информация по энтальпиям растворения фуллеренов вообще и  $C_{60}$  в частности в индивидуальных растворителях весьма ограничена [13, 17, 22 – 27] и относится исключительно к 298.15 К.

Экспериментальное определение энтальпий растворения фуллеренов характеризуется рядом трудностей. Весьма низкая растворимость требует измерения при определении энтальпий растворения мизерных количеств теплоты (в приводимых в этой статье опытах по определению энтальпий растворения  $C_{60}$  в  $CS_2$  измерялось 0,5 – 1 Дж теплоты!) и не все указанные выше работы удовлетворяют требованиям надежности и точности. Фуллерены помимо малой

растворимости являются в большинстве случаев медленно растворимыми, что ведет к продолжительному по времени термодинамическому эксперименту, а значит – особенно в случае калориметров с изотермической оболочкой – к увеличению погрешности получаемых величин и снижению их надежности. Определенные погрешности в величины энтальпий растворения вносит склонность молекул фуллеренов к образованию кристаллосольватов с молекулами растворителей. Образование кристаллосольватов может приводить к занижению величин энтальпий растворения при данной температуре. Вероятно, эти причины ответственны за наблюдающиеся расхождения в полученных значениях величин растворимости фуллеренов. Например, в случае бензола расхождение достигает 20 раз [16, 28], в случае сероуглерода – 15 раз. [13, 22, 29]

Как сказано выше, наиболее популярная модель сольватационных процессов, происходящих при растворении фуллеренов, в частности  $C_{60}$ , предполагает экзотермическое растворение самого  $C_{60}$  и не предполагает смены знака энтальпии растворения в интервале -

285 – 310 К. Нами же для трех растворителей [5] для 308.15 К получены положительные энтальпии растворения. Иными словами, знаки энтальпий растворения противоположны тем, которые дает уравнение Гиббса-Гельмгольца для температурной зависимости растворимости с максимумом. Это, несомненно, указывает на образование кристаллосольватов, меняющих традиционную термодинамику растворения. Из-за малой растворимости фуллерен в калориметрических опытах после разбивания ампулы падает на дно сосуда, где и происходит образование кристаллосольватов, которые потом растворяются. Энтальпия первого процесса отрицательна и больше по модулю положительной энтальпии второго процесса. При более высокой температуре (308.15 К) возможно образование лишь непрочных кристаллосольватов, чья энтальпия образования по модулю оказывается меньше их энтальпии растворения. Закон Гесса позволяет представить переход  $C_{60} \rightarrow$  раствор кристаллосольватов иным образом:  $C_{60(k)} \rightarrow$  раствор  $C_{60} \rightarrow$  раствор кристаллосольватов. Здесь просматривается возможность проверки правильности этой модели. Для этого необходимо произвести измерения энтальпии растворения  $C_{60}$  при более высоких температурах, когда образование кристаллосольватов маловероятно. Тогда возможно измерить действительную энтальпию растворения  $C_{60}$ .

Что же касается несоответствия знаков величин энтальпий растворения  $C_{60}$  уравнению Гиббса-Гельмгольца для растворимости с температурным максимумом, несомненно оно справедливо в отношении какого-то (каких-то) кристаллосольвата (кристаллосольватов). Термодинамические расчеты с измеренными энтальпиями растворения не совсем корректны, поскольку эти самые энтальпии растворения являются суммой не менее двух величин.

В таблицах 2 и 3 составлены величины измеренных нами энтальпий растворения  $C_{60}$  в 7 растворителях при 298.15 К и энтальпии переноса  $C_{60}$  из бензола в растворитель с величинами дипольных моментов молекул растворителей, взятые из [18].

Таблица 2. Энтальпии растворения  $C_{60(k)}$  в растворителях при 298.15 К

Растворитель	$\Delta H^\infty$ , кДж/моль	$\mu$ , Дебай
бензол	$-6.80 \pm 0.15$	0
толуол	$-8.65 \pm 0.10$	0.37
о-ксилол	$-10.00 \pm 0.10$	0.62
хлорбензол	$-12.5 \pm 0.4$	1.69
бромбензол	$-13.5 \pm 0.4$	1.77
о-дихлорбензол	$-12.9 \pm 0.12$	2.16
сероуглерод	$-18.9 \pm 0.10$	0

Таблица 3. Энтальпии переноса  $C_{60}$  из бензола в растворитель при 298.15 К

Растворитель	$\Delta_{sol}H^0_{\text{р-ритель}} - \Delta_{sol}H^0$	$\mu$ , Дебай
толуол	$-1.85 \pm 0.19$	0.37
о-ксилол	$-3.20 \pm 0.19$	0.62
хлорбензол	$-5.7 \pm 0.4$	1.69
бромбензол	$-6.7 \pm 0.4$	1.77
о-дихлорбензол	$-6.1 \pm 0.19$	2.16
сероуглерод	$-12.1 \pm 0.2$	0

Как видно, для производных бензола отмечается четкая корреляция между энтальпиями растворения, энтальпиями переноса и дипольными моментами молекул. И те, и другие величины растут (по абсолютной величине) с ростом дипольного момента молекул растворителя, то есть с усилением индукционного взаимодействия.

Растворение  $C_{60}$  в бензоле и сероуглероде связано со способностью фуллеренов образовывать комплексы с переносом заряда с внутримолекулярными донорами [41, 42], обусловленную тем, что фуллерены имеют энергию сродства к электрону порядка 7 эВ, что в несколько раз превышает значение сродства к электрону внутримолекулярных акцепторов органических молекул.

**Заключение.** Помимо необычной температурной зависимости растворимости фуллерена  $C_{60}$  в органических растворителях (максимум при температуре 300К) названные системы, по крайней мере с толуолом, о-ксилолом, о-дихлорбензолом, характеризуются сменой знака энтальпии растворения в интервале 295 – 300 К. в статье обсуждены возможные модели взаимодействий в этих системах, позволяющие объяснить наблюдаемые явления. Отмечена корреляция между энтальпиями растворения  $C_{60(k)}$  и дипольными моментами молекул растворителей в бензоле и его производных. Растворение  $C_{60(k)}$  в неполярных бензоле и сероуглероде обусловлено способностью фуллеренов образовывать комплексы с переносом заряда с внутримолекулярными донорами.

#### Список литературы.

1. Ruoff R. S., Malhorta R., Huesstis D. L., Tse D. S., Lorents D. S. Anomalous Solubility Behavior of  $C_{60}$  // Nature. 1993. V. 162, P. 140 – 141.X.

2. Zhou X., Liu J., Jin Z., Giu Z., Wu J., Sun J. Solubility of C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> Fullerenes in Various Solvent // Fullerene Science and Technology 1997. V. 5, №1, P. 285 – 290.
3. Domanska U., Letcher T. M. Reply to comments Concerning the Solubility of Buckminsterfullerene in Tetrahydrofuran, Thiophene, Tetrahydrothiophene, 1,2 - dichlorobenzene, 1, 2, 4 - trichlorobenzene and n- butylamine // S. – Afr. Tydskr. Chem. 2000. V. 53. №2. P. 98 – 99.
4. Ахапкина Т. Е., Крушева М. А., Соловьев С. Н., Фирер А. А. Термохимия растворов фуллерена C<sub>60</sub> в бензоле, толуоле, о-ксилоле и о-дихлорбензоле при 298.15 К // Журнал физической химии. 2017. Т. 91. №2. С. 304 – 307.
5. Gurov A. A., Krusheva M. A., Solov'ev S. N. Thermochemistry of fullerene C<sub>60</sub> solutions in toluene, o-xylene and o-dichlorobenzene. Herald of the Bauman Moscow State Technical University. Series Natural Sciences. 2019. №3. P. 89 – 95. DOI: 10.18698/1812 – 3368 – 2019 – 3 – 89 – 95.
6. Korobov M. V., Mirakyan A. L., Avramenko N. V., Olofsson G. Smith A. L., Ruoff R. S. Calorimetric Studies of Solvates of C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> with Aromatic Solvents // J. Phys. Chem. B. 1999. V. 103. P. 1339 – 1346.
7. Сидоров Л. Н., Юровская М. А., Борщевский А. Н., Трушков И. В., Иоффе И. Н. Фуллерены. Учебное пособие. Изд-во «Экзамен». 2005. 688с.
8. Безмельницын В.Н., Елецкий А.В., Окунь М.В. // Успехи физ. наук. 1998. Т.168. №11. С. 1195 – 1220.
9. Безмельницын В. Н., Елецкий А.В., Степанов Е. В. О природе аномальной температурной зависимости растворимости фуллеренов в органических растворителях // Журнал физической химии. 1995. Т. 69. №4. С. 735 – 738.
10. Doome R. J., Dermant S., Fonseca A., Namomida M., Nagy J. B. New Evidences for Anomalous Temperature – dependent Solubility of C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> Fullerenes in Various Solvent // Fullerene Science and technology. 1997. V5. №7. P. 1593 – 1606.
11. Sun J. P., Banker C. E. C<sub>70</sub> in Solvent Mixtures // Nature. 1993. V. 365. P. 398 – 408.
12. Еуранов А. Н., Кременская И. Н. Взаимодействие фуллерена C<sub>60</sub> с йодом в органических растворителях // Известия АН. Серия Химическая. 1995. №3. С. 481 – 482.
13. Smith A. L., Walter E., Korobov M. V., Gurvich O. L. Some enthalpies of solution of C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub>. Thermodynamics of the Temperature. Dependence of Fullerene Solubility // J. Phys. Chem. 1996. V. 100. P. 6775 – 6780.
14. Avramenko N. V., Mirakyan A. L., Korobov M. V. Thermal Behavior of Formed in the Buckminsterfullerene – toluene, o-xylene and Brombenzene // Thermochimica Acta. 1997. V. 299. P. 141 – 144.
15. Коробов М. В., Миракьян Ф. Л., Авраменко Н. В., Руофф Р. Аномальная температурная зависимость растворимости C<sub>60</sub> // Доклады РАН. 1996. Т. 349. №3. С. 346 – 349.
16. Volge P. L. O., Dias G. Y. M., Herbst M. H., Torres R. B., Gobi J. M. Enthalpy of Solution of Fullerene C<sub>60</sub> in Aromatic Solvents // Abstracts 28<sup>th</sup> International Conference on Solution Chemistry. 2003. Debrecen. Hungary. P. 175.
17. Korobov M. V., Gurvich O. L. Some enthalpies of solution of C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub>. Thermodynamics of the Temperature Dependence of fullerene Solubility // J. Phys. Chem. 1996. V. 100. P. 6775 – 6780.
18. Справочник химика. Т. 3. Под ред. Б. П. Никольского М. – Л.: Химия. 1964.
19. Киргинцев А. Н., Трушников Л. Н., Лаврентьева В. П. растворимость неорганических веществ в воде. Л.: Химия. 1972. 248 с.
20. Avramenko N. V., Mirakyan A. L., Korobov M. V., Neretin I. Stability and Rule in Solubility Phenomena // High Temperatures – High Pressures. 1998. V. 30. P. 71 – 75.
21. Avramenko N. V., Korobov M. V., Parfenova A. M., Dorozhko P. A., Kiseleva N. A., Dolgov P. V. Thermochemistry of C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> Fullerene Solutions // J. of Thermal Analysis and Calorimetry. 2006. V. 84. №1. P. 259 – 262.
22. Yin J., Wang B. H., Li Z. F., Zhang Y. M. Enthalpies of Dissolution of C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> in o-xylene, Toluene and CS<sub>2</sub> at Temperature from 293.15 to 313.15 K // J. Chem. Thermodynamics. 1996. V. 28. P. 1145 – 1151.
23. Содиков Ф., Табаров С. Х., Туйчиев Ш., Акназарова Ш., Туйчиев Л. Исследование влияния фуллерена C<sub>60</sub> на теплофизические свойства о-ксилола и хлорбензола // Доклады АН республики Таджикистан. 2016. Т. 59. № 5 – 6. С. 218 – 222.
24. Туйчиев Ш., Табаров С. Х., Акназарова Ш., Гинзбург Б. М., Саломов Дж. А. Влияние концентрации фуллерена C<sub>60</sub> на температуру плавления его растворов в п-ксилоле // Изв. АН республики Таджикистан. Отд. физ.-мат., хим., геолог. и техн. наук. 2010. №1 (138). С. 65 – 69.
25. Ginzburg B. M., Tuichiev Sh., Tabarov C. X. Formation of the Zero Density Regions During the Dissolving of C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> // J. Macromol. Sci. Part B. 2013. V. 52. №6. P. 773 – 787.
26. Тропин Т. В., Авдеев М. В., Аксенов В. Л. Кластеры C<sub>60</sub> в слабополярных растворах фуллеренов. Данные малоуглового рассеяния нейтронов. // Кристаллография. 2007. Т. 52. №3. С.505 – 508.
27. Авдеев М. В., Аксенов В. Л., Тропин Т. В. Модели кластерообразования фуллеренов в растворах. // Ж. физ. химии. 2010. Т. 84. №8. С. 1405 – 1416.
28. Smith A. L., Strawhecker K., Shirazi H., Oloffson G., Wadso I., Qvarnstrom Kadish K. M., Ruoff R. S. Eds. 18997. PV. 97 – 14. P. 599.
29. Zhou X., Liu J., Jin Z., Giu Z., Gu Z., Yun J., Wang B., Li Z., Zhang Y. Recent Advances in the chemistry and Physics of Fullerenes and Related Materials. Kadish K. M., Ruoff R. S. Eds. 1995. PV. 95 – 10. P. 1544.
30. Wang B., Suna A. Fullerenes in Photoconductive Polymers. Charge Transport // J. Phys. Chem. B. 1997. V. 100. P. 5627 – 5638.
31. Konarev D. V., Shal'ga Yu. M., Roshchupkina O. S., Lyubosckaya R. N. Synthesis and Some Properties of Charge Transfer Complexes of C<sub>60</sub> with Asymmetric Donors of Tetrathiafulvalene Family // J. Phys. Chem. Solids. 1997. V. 58. P. 1869 – 1872.



УДК 547.1.13

Кумандин П.А., Антонова А.С., Логвиненко Н.А., Вальчук К.С., Волчков Н.С., Полянский К.Б., Зубков Ф.И.

## ГИДРАЗИД-ХЕЛАТНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ ТИПА ХОВЕЙДЫ-ГРАББСА. ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СТРОЕНИЯ И СВОЙСТВ

Кумандин Павел Алексеевич – студент 2 курса магистратуры (6 курс), e-mail: [pakumandin@gmail.com](mailto:pakumandin@gmail.com)

Антонова Александра Сергеевна – студент 2 курса магистратуры (6 курс)

Логвиненко Никита Александрович – студент 1 курса магистратуры (5 курс)

Вальчук Карина Сергеевна – студент 1 курса магистратуры (5 курс)

Волчков Никита Сергеевич – студент 1 курса магистратуры (5 курс)

Полянский Кирилл Борисович – кандидат химических наук

Зубков Федор Иванович - кандидат химических наук, доцент

Российский университет дружбы народов, факультет физико-математических и естественных наук, Москва, Россия

*Были исследованы новые катализаторы метатезиса олефинов, рассмотрено влияние расширения хелатного цикла в катализаторах типа Ховейды-Граббса. Разработаны способы синтеза новых гидразид-содержащих лигандов и целевых рутениевых комплексов, исследованы их строения и свойства. Определена зависимость, показывающая изменение каталитической активности катализаторов с различными заместителями.*

*Ключевые слова: рутениевые комплексы Ховейды-Граббса, метатезис, олефины, гидразид-хелатные катализаторы, лиганды.*

## HYDRAZIDE-CHELATE CATALYSTS OF THE HOVEYDA-GRUBBS TYPE. INVESTIGATION OF THEIR STRUCTURE AND PROPERTIES

Kumandin P.A., Antonova A.S., Logvinenko N.A., Valchuk K.S., Volchikov N.S., Polyanskiy K.B., Zubkov F.I.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

*New catalysts for olefin metathesis have been investigated, and the effect of chelate ring expansion in Hoveyda-Grubbs-type catalysts has been considered. Methods for the synthesis of new hydrazide-containing ligands and target ruthenium complexes have been developed, and their structures and properties have been studied. The dependence showing the change in the catalytic activity of catalysts with various substituents has been determined.*

*Key words: Hoveyda-Grubbs ruthenium complexes, metathesis, olefins, hydrazide-chelate catalysts, ligands.*

Данная работа является продолжением исследования новых катализаторов метатезиса олефинов, проводимого нашей научной группой, в котором рассматривается влияние расширения хелатного цикла в катализаторах типа Ховейды-Граббса. [1] Оно направлено на разработку методов получения новых гидразид-содержащих лигандов с различными заместителями и целевых рутениевых комплексов на их основе, а также исследование их строения и свойств, а также выявление зависимости, описывающей изменение каталитической активности при варьировании заместителей ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ) на каждом из присутствующих сайтов модификации (Рисунок 1).

Для получения  $N,N'$ -диметилзамещенных лигандов была осуществлена его конденсация с коммерчески доступным  $N$ -метил- $N'$ -Вос-гидразином. Полученный гидразон (3) далее был восстановлен цианоборгидридом натрия, и без выделения подвергся восстановительному метилированию, приводящему к гидразиду (4), который, после снятия Вос-защиты, позволил получить тризамещенный гидразин (5), содержащий все необходимые

заместители, за исключением хелатирующей ацильной группы (Рисунок 2).

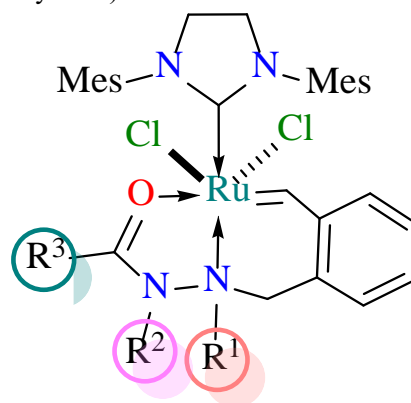


Рисунок 1 – Новые рутениевые комплексы типа Ховейды-Граббса

Гидразин (5) был проацилирован соответствующим ацилхлоридами в присутствии триэтиламина при  $-70^\circ\text{C}$ , что позволило получить два целевых лиганда (6) и (7). Затем был осуществлен синтез новых хелатных комплексов (8) и (9) с хорошими выходами (Рисунок 3).

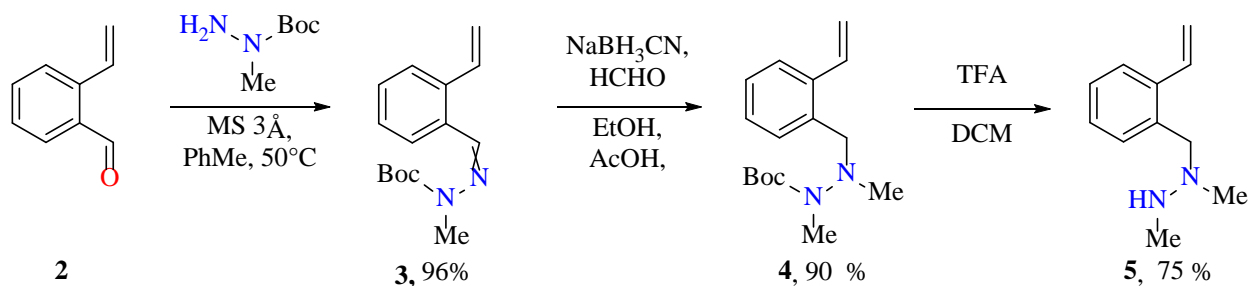


Рисунок 2 – Синтез трисубstitенного гидразина, включающего 2-винилбензильный заместитель

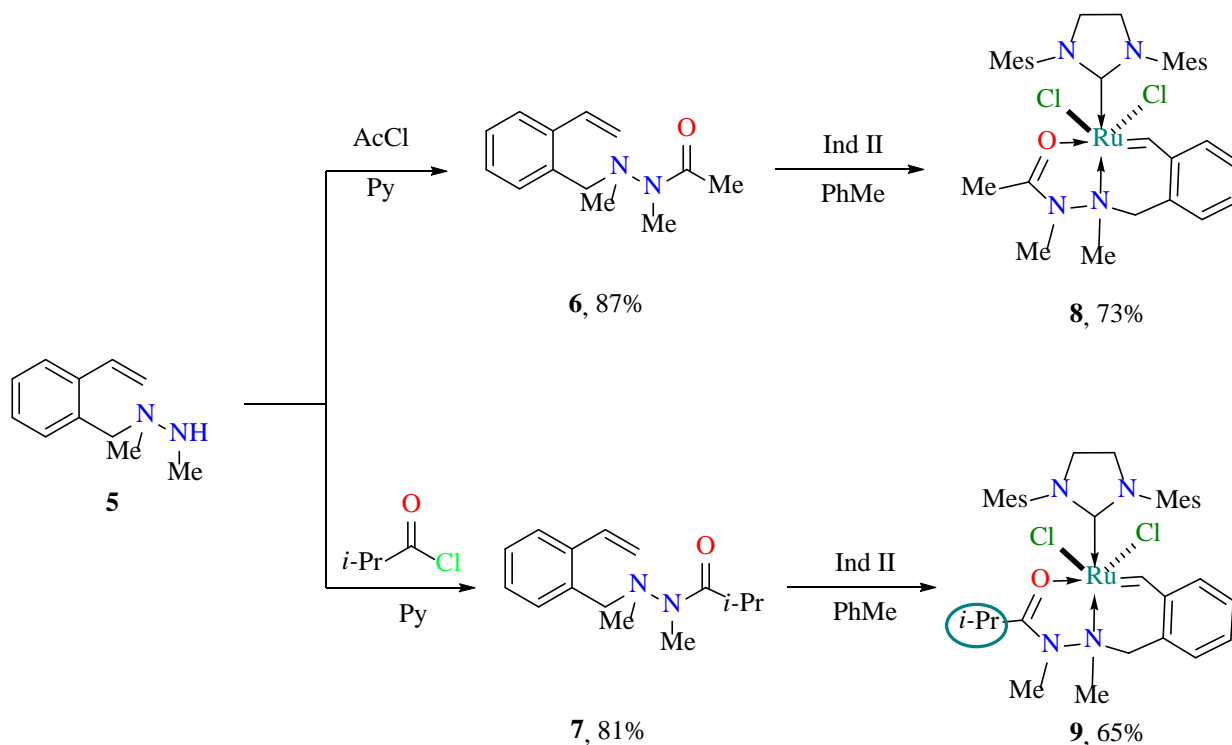


Рисунок 3 – Синтез целевых лигандов и комплексов типа Ховейды-Граббса на их основе

Получение лигандов, необходимых для синтеза остальных комплексов данного семейства представило собой более сложную задачу, что связано с тем, что алкильные заместители на двух атомах азота в них различны. Синтез одного из целевых производных представлен на схеме 4, он был проведен исходя из использованного ранее прекурсора – N-метил-N-Вос-гидразина, выступающего источником гидразинового фрагмента целевого лиганда. Последовательность

реакций конденсации, восстановления, ацилирования и снятия Вос-защиты позволила получить несимметрично замещенный гидразид (12). Он затем был сконденсирован с 2-винилбензальдегидом (2) в присутствии селективного восстановителя – триацетоксиборгидрида натрия, таким образом был синтезирован лиганд (13), и исходя из него, в свою очередь – целевой комплекс (14) (Рисунок 4).

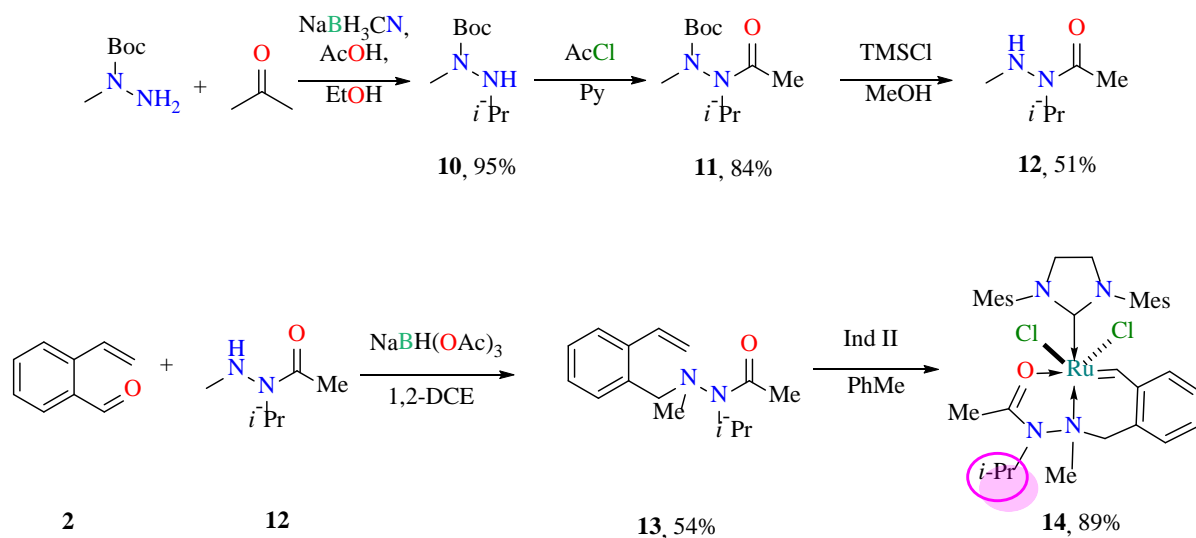


Рисунок 4 – Синтез гидразид-содержащего лиганда, а также целевого рутениевого комплекса типа Ховейды-Граббса на его основе

Последний из лигандов данной линейки был получен согласно схеме 5. Для его синтеза был использован промежуточный продукт (10), полученный в ходе описанного на схеме 4 синтеза. Для введения 2-винилбензильного фрагмента использовался 2-винилбензилхлорид, который был введен в качестве алкилирующего агента в реакцию с депротонированным карбазатом (10) в присутствии иодида калия. Выход данной реакции оказался невысоким, что связано с низкой стерической доступностью нуклеофильного центра. Далее было проведено снятие *Boc*-защитной группы в присутствии трифторуксусной кислоты, идентичное приведенному на схеме 2. Далее полученный тризамещенный гидразин (17) в аналогичных условиях был проацилирован ацетилхлоридом с получением целевого лиганда (18). Полученный на его основе с умеренным выходом катализатор (19) представлял собой изумрудные кристаллы (Рисунок 5).

Все приведенные на схемах выше соединения были охарактеризованы совокупностью инструментальных методов (ИК-, масс- и ЯМР-спектрометрически), из трех полученных комплексов (8), (9), (14) также были выращены монокристаллы, позволившие провести рентген-структурный анализ данных соединений [2].

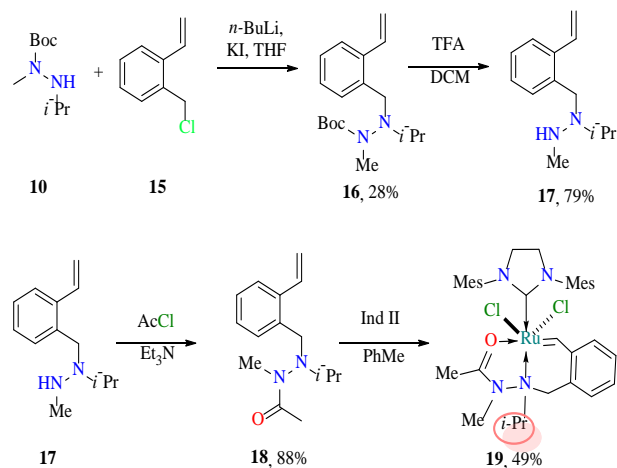


Рисунок 5 - Синтез целевого лиганда 18 и рутениевого комплекса типа Ховейды-Граббса на его основе

### Список литературы

1. К. В. Polyanskii, K. A. Alekseeva, P. V. Raspertov, P. A. Kumandin, E. V. Nikitina, A. V. Gurbanov, F. I. Zubkov // *Beilstein J. Org. Chem.* 2019, 15, 769.2.
2. P. A. Kumandin, A. S. Antonova, K. A. Alekseeva, E. V. Nikitina, R. A. Novikov, K. A. Vasilyev, A. A. Sinelshchikova, M. S. Grigoriev, K. B. Polyanskii, and F. I. Zubkov // *Organometallics* 2020, 39 (24), 4599-4607

УДК 615.2:547.791/.2

Матвеева Д.А., Новикова А.М., Полуместная Д.А., Донская Л. С., Киенская К.И., Буторова И.А.

**НЕ-АНТИБИОТИКИ – НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗОЛА**

Матвеева Дарья Андреевна – студент 3 курса факультета ФЕН; matveevadarya7@gmail.com

Новикова Анастасия Максимовна – студент 4 курса факультета ХФТ, кафедра ТХФиКС

Полуместная Диана Александровна – студент 4 курса факультета ХФТ, кафедра ТХФиКС

Донская Любовь Сергеевна – магистр 1 года обучения кафедры ТХФиКС

Киенская Карина Игоревна – кандидат химических наук, доцент кафедры коллоидной химии;

Буторова Ирина Анатольевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры ТХФиКС

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,

Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

*В статье рассмотрены антибактериальные и противогрибковые свойства производных триазола. Установлено, что для рибавирина (1-бета-D-рибофуранозил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) в концентрации более 5 мг/мл обнаружена антимикробная активность в отношении Staphylococcus aureus FDA 209P, Corynebacteria stationis ВКПМ В-10645, Bacillus subtilis ВКПМ – В-13183, Pseudomonas aeruginosa ВКПМ – В-8243, а также против дрожжей Candida albicans ATCC 885-653. Для 1,2,4-триазол-3-тиола обнаружена антимикробная активность только в отношении спорообразующих бактерий Bacillus subtilis ВКПМ – В-13183 в концентрации 10 мг/мл.*

*Ключевые слова: триазолы, рибавирин, биологическая активность, противомикробные свойства, не-антибиотики.*

**NON-ANTIBIOTICS - USING TRIAZOLE DERIVATIVES AS AN EXAMPLE**Matveeva D.A.<sup>1</sup>, Novikova A.M.<sup>1</sup>, Polumestnaya D.A.<sup>1</sup>, Donskaya L.D.<sup>1</sup>, Kienskaya K.I.<sup>1</sup>, Butorova I.A.<sup>1</sup>.<sup>1</sup>D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

*The article discusses the antibacterial and antifungal properties of triazole derivatives. It was found that for ribavirin (1-beta-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide) at a concentration of more than 5 mg/ml, antimicrobial activity was detected in Staphylococcus aureus FDA 209P, Corynebacteria stationis VKPM В-10645, Bacillus subtilis VKPM – В-13183, Pseudomonas aeruginosa VKPM – In-8243, as well as against Candida albicans yeast ATCC 885-653. For 1,2,4-triazol-3-thiol p, antimicrobial activity was detected only against the spore-forming bacteria Bacillus subtilis VKPM - В-13183 at a concentration of 10 mg/ml.*

*Key words: triazole, ribavirin, biological activity, antimicrobial properties, non-antibiotics.*

**Введение**

Известно, что внутрибольничные бактериальные инфекции довольно тяжело поддаются лечению и повышают риски летальных исходов от уже хорошо изученных болезней [1]. Это обусловлено высокой резистентностью ряда микроорганизмов, в частности, бактерий, по отношению к известным препаратам - антибиотикам. Недавно появился ряд публикаций [2,3] посвященных так называемым «не-антибиотикам» - типичным противовирусным препаратам, проявляющим биологическую активность как по отношению к вирусам, так и по отношению к ряду бактерий и грибов. Использование противовирусных препаратов в качестве не-антибиотиков раскрывает широкие возможности для комплексного лечения ряда серьезных заболеваний и купирования дополнительных бактериальных инфекций, возникающих в медицинских учреждениях.

**Экспериментальная часть.**

Объектами исследований служили следующие производные триазола:

1. 1-бета-D-рибофуранозил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид – рибавирин - эффективный противовирусный препарат;

2. этиловый эфир 1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-D -рибофуранозил)-5 -бензилоксиметил-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты;
3. этиловый эфир 2-(2,3,5-три-О-ацетил-β-D -рибофуранозил)-5 -бензилоксиметил-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты;
4. 5-[(E)-2-(2-фторфенил)этиленил]-1-β-D -рибофуранозил - 1,2,4-триазол-3-карбоксамид);
5. 1,2,4-триазол-3-тиол.

По литературным данным известно, что некоторые соединения триазола, проявляют биологическую активность [4]. Представляет интерес изучить антимикробную активность производных триазола в отношении санитарно-показательных микроорганизмов, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* FDA 209P, *Corynebacteria stationis* ВКПМ В-10645, *Bacillus subtilis* ВКПМ – В-13183, *Pseudomonas aeruginosa* ВКПМ – В-8243, а также против дрожжей *Candida albicans* Y-3108 и мицелиальных грибов *Aspergillus niger* ВКПМ –Y-1057

Антимикробную активность водных растворов указанных объектов исследования проверяли,

согласно стандартным микробиологическим методикам [5].

Биологическую активность 1-бета-D-рибофуранозил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид – рибавирина в отношении высших растений (овса и фасоли) проверяли в соответствии с ГОСТ 12038-84[7].

Проведенные исследования показали, что в исследованных концентрациях антимикробная активность у производных триазола (образцы №№

2-4) в отношении тест-микроорганизмов не была обнаружена. (табл.1)

В дальнейших исследованиях была изучена антимикробная активность веществ 1-бета-D-рибофуранозил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (рибавирина) и 1,2,4-триазол-3-тиола в более высоких концентрациях. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Тест-микроорганизмы	Концентрация веществ, мг/мл					
	Образец 2		Образец 3		Образец 4	
	2,5	5,2	2,5	4,9	1,7	3,5
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Bacillus subtilis</i>	+	+	+	+		+
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	+

Знак «плюс» означает наличие роста микроорганизмов, знак «минус» - отсутствие роста

Таблица 2. Рост тест-микроорганизмов в присутствии производных триазола.

Тест-микроорганизмы	Концентрация веществ, мг/мл			
	1-бета-D-рибофуранозил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (рибавирин)			
	10	5	2,5	1,25
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	+	+
<i>Bacillus subtilis</i>	-	+	+	+
<i>Corynebacteria stationis</i>	-	+	+	+
<i>Candida albicans</i>	-	+	+	+
<i>Aspergillus niger</i>	+	+	+	+

Знак «плюс» означает наличие роста микроорганизмов, знак «минус» - отсутствие роста.

У 1,2,4-триазол-3-тиола антимикробная активность была обнаружена только в отношении *Bacillus subtilis* для концентрации вещества 10 мг/мл (рис.1)



Рис.1. . Зоны ингибирования *Bacillus subtilis* при концентрации 1,2,4-триазол-3-тиола 10мг/мл.

Учитывая полученные данные о том, что 1-бета-D-рибофуранозил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (рибавирин) обладает более широким спектром

антибактериальной активности, исследования биологической активности в отношении к высшим растениям проводили только с его водными растворами. Оценивали энергию прорастания и всхожесть семян фасоли и овса при замачивании семян в растворах рибавирина в диапазоне концентраций 0,1- 1,0 мг/мл. Кроме того оценивали также поражение семян плесневыми грибами (6,7)

В таблице 2 представлены сводные данные, полученные для семян овса и фасоли.

Как видно из таблицы 2, присутствие рибавирина в определенных концентрациях оказывает положительное влияние на исследуемые параметры. В интервале концентраций рибавирина от 0,1 до 0,5 мг/мл наблюдается рост энергии прорастания и всхожести как для семян овса, так и фасоли. Помимо этого, в указанном интервале наблюдается слабое поражение семян плесневыми грибами. Повышение концентрации выше 1 мг/мл является нецелесообразным.

Таблица 2

Полученные результаты энергии прорастания, всхожести и степени поражения семян

Исследуемый параметр	Содержание рибавирина в водном растворе мг/мл				
	0	1	0,5	0,25	0,1
Для семян фасоли					
Энергия прорастания, %	71,4	80,0	85,7	---	---
Всхожесть, %	91,4	40,0	77,1	---	---
Семена, покрытые плесневыми грибами, %	31,4	60,0	14,2	---	---
Для семян овса					
Энергия прорастания, %	32	66	16	74	81
Всхожесть, %	38	61	19	69	78
Семена, покрытые плесневыми грибами, %	80	12	38	4	2

Помимо указанных параметров, исследовалось влияние рибавирина на количество корневой и зеленой массы у посаженных в землю семян овса и фасоли. Как оказалось, что на данные показатели у фасоли присутствие рибавирина, вводимого с водой для полива, существенного влияния не оказало; однако, в случае овса рибавирин не повышает количество корневой массы, но происходит незначительное увеличение зеленой массы при концентрации рибавирина 0,5 мг/мл.

Интересные результаты были получены при исследовании смывов с корней фасоли (рисунок 2).



Рис.2. Результаты микробиологических исследований смыва с корней фасоли

Как видно из рисунка, при обработке растений водными растворами рибавирина наблюдается снижение количества плесневых грибов в прикорневой зоне по сравнению с контролем, когда в раствор для полива рибавирин не вносили. При концентрации 0,1- 0,5 мг/мл плесени в корневой зоне не обнаружены, что можно рассматривать как профилактику грибных заболеваний растений.

### Заключение

Таким образом, совокупность проведенных исследований позволяет предполагать, что рибавирин можно рассматривать как перспективный «не-антибиотик», обладающий не только противовирусным, но и антибактериальным эффектом. В сельском хозяйстве рибавирин и его производные могут быть использованы как противогрибковые средства при обработке семян. Полученные результаты дополняют исследования авторов работы [7], в которой рибавирин предлагается использовать в качестве противовирусного средства для предотвращения ряда вирусных заболеваний растений. Обзорная работа [8] также свидетельствует о том, что

потенциал рибавирина и его аналогов еще до конца не исчерпан и не исследован.

*Авторы выражают благодарность заведующему кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им.*

*Д.И.Менделеева профессору, д.х.н. В.П. Перевалову и доценту кафедры биотехнологии и промышленной фармации МИРЭА, к.х.н. М.В. Чудинову за предоставленные образцы производных триазолов и рибавирина.*

### Список литературы

1. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.. Антибиотикорезистентность в современном мире// Педиатрическая фармакология.-2017.- №14(5).- С.341-354.
2. Н. Kruszewska, Т. Zareba, S. Tyski. Search of antimicrobial activity of selected non-antibiotic drugs. //Acta poloniaepharmaceutica. -2002.-№59(6).- Р. 436-439.
3. Mazumdar K, Kumar KA, Dutta NK. Potential role of the cardiovascular non-antibiotic (helper compound) amlodipine in the treatment of microbial infections: scope and hope for the future// Int. J. Antimicrob. Agents.-2010.- №36(4).-Р. 295–302.
4. Кривопапов В.П., Шкурко О.П. 1,2,3-Триазол и его производные. Развитие методов формирования триазольного кольца// Успехи химии.-2005.- №74(4).- С.369-410.
5. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.
6. ГОСТ 12038-84. Межгосударственный стандарт. «Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения всхожести» (утв. и введен в действие Постановлением Госстандарта СССР от 19.12.1984 N 4710)
7. Никонович Т.В., Берговина И.Г., Скорина В.В. Оздоровление растений-регенерантов озимого чеснока в условиях культуры invitro при помощи Рибавирина//Вестник Белорусской государственной сельскохозяйственной академии: научно-методический журнал.-2011.- №4.-С. 77-81.
8. Чудинов М.В. Рибавирин и его аналоги: можно ли старую собаку научить новым фокусам? // Тонкие химические технологии. – 2019.-14(4).-С. 7-14.

УДК 548.73

Новиков А.П. Волков М.А.

РОЛЬ Cu...S ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ФОРМИРОВАНИИ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ  $[(\text{NH}_3)_2\text{Cu}(\text{NCS})_2]$ 

Новиков Антон Петрович – младший научный сотрудник лаборатории анализа радиоактивных материалов, tony.novickoff@yandex.ru.

Волков Михаил Александрович – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории химии технеция, Mendeleev93@Yandex.ru.

ФГБУН ИФХЭ им. А.Н. Фрумкина РАН, 119071, Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4

*С помощью рентгеноструктурного анализа уточнена кристаллическая структура комплекса меди  $[(\text{NH}_3)_2\text{Cu}(\text{NCS})_2]$ . Впервые уточнены положения атомов водорода в исследуемой структуре и проанализированы невалентные взаимодействия.*

*Ключевые слова: рентгеноструктурный анализ, водородные связи, невалентные взаимодействия, комплексы меди, кристаллическая структура.*

**The role of Cu...S interactions in the formation of the crystal structure of  $[(\text{NH}_3)_2\text{Cu}(\text{NCS})_2]$** 

Novikov A.P., Volkov M.A.

A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry (IPCE), RAS, Moscow, Russian Federation

*The crystal structure of the copper complex  $[(\text{NH}_3)_2\text{Cu}(\text{NCS})_2]$  was refined using X-ray diffraction analysis. For the first time, the positions of hydrogen atoms in the structure under study have been refined and non-valence interactions have been analyzed.*

*Key words: X-ray diffraction analysis, hydrogen bonds, non-valence interactions, copper complexes, crystal structure.*

**Введение**

Бурно развивающаяся отрасль компьютерного моделирования и искусственного интеллекта диктует новые требования к формату и точности цифровых данных. Химическую науку эти тенденции затронули в том числе с точки зрения детального анализа кристаллических структур и уменьшения погрешностей измерения, чему способствует развитие приборной базы. Минимизация неопределенностей в кристаллических структурах комплексных соединений позволяет проводить системный анализ невалентных, межмолекулярных взаимодействий внутри кристаллических материалов, что дает возможность косвенно моделировать поведение конкретно взятых структурных единиц в процессах мокрой химии и биохимии.

Аналоговые данные, полученные о кристаллических материалах во времена ручной обработки, зачастую оставляют желать лучшего и не редко оказываются в корне не верными. Рассматриваемое в работе соединение меди  $[(\text{NH}_3)_2\text{Cu}(\text{NCS})_2]$  ранее было описано в работе 1972 года имеет ошибку измерения длин связей атомов более  $2\Omega$ , что привело к неопределенности в расчётах проведенных на основании порошковых дифрактограмм. Авторы утверждают, что комплекс  $[(\text{NH}_3)_2\text{Cu}(\text{NCS})_2]$  имеет две кристаллические модификации, однако, учитывая погрешность проведенных измерений это утверждение весьма сомнительно.

В работе приводится подробный анализ кристаллической структуры медного комплекса  $[(\text{NH}_3)_2\text{Cu}(\text{NCS})_2]$ , невалентных взаимодействий внутри кристалла.

**Экспериментальная часть***Синтез  $[(\text{NH}_3)_2\text{Cu}(\text{NCS})_2]$  (1)*

К 5 мл водного 1М раствора роданида натрия было добавлено 5 мл концентрированного (20%) водного раствора аммиака и внесено 100 мг медного порошка. Пробирку плотно закрыли крышкой и оставили на продолжительное время в термостатируемом шкафу (22°C) для обеспечения медленного роста кристаллического материала. Через 5 месяцев в пробирке обнаружили хорошо сформированные синие кристаллы, сросшиеся в друзы. Несколько совершенный кристаллов были отобраны для проведения рентгеноструктурного анализа.

*XRD-анализ*

Кристаллическую структуру **1** определяли методом рентгеноструктурного анализа на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker KAPPA APEX II с  $\text{MoK}\alpha$ -излучением при 296 К. Параметры элементарной ячейки уточнялись по всему набору данных с помощью программы SAINT-Plus [1]. Учет поглощения проводили с помощью программы SADABS [2]. Структуры расшифрованы прямым методом с помощью SHELXS97 [3] и уточнены полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью SHELXL-2018/3 [4]. Данные уточнения структуры приведены в таблице 1.

Атомы Н в группах  $\text{NH}_3$  локализованы по разным картам Фурье и уточнены с фиксированными параметрами изотропного смещения [ $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,5 U_{\text{eq}}(\text{N})$ ]. Таблицы и изображения для структур были сгенерированы в Olex2 [5].

Таблица 1. Кристаллографические данные, детали эксперимента и уточнение структуры **1**.

	<b>1</b>
Эмпирическая формула	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> CuN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
Молекулярный вес	213.77
Температура/К	296(2)
Сингония	orthorhombic
Пространственная группа	<i>Pnma</i>
a/Å	13.9477(5)
b/Å	6.0082(2)
c/Å	8.8674(3)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Объем/Å <sup>3</sup>	743.09(4)
Z	4
ρ <sub>расч</sub> Г/см <sup>3</sup>	1.911
μ/мм <sup>-1</sup>	3.418
F(000)	428.0
Размер кристалла/мм <sup>3</sup>	0.5 × 0.12 × 0.1
Излучение	MoKα (λ = 0.71073)
2θ диапазон для сбора данных/°	8.194 to 64.974
Диапазоны индексов	-21 ≤ h ≤ 20, -9 ≤ k ≤ 9, -13 ≤ l ≤ 13
Всего отражений	13520
Независимые отражения	1448 [R <sub>int</sub> = 0.0309, R <sub>sigma</sub> = 0.0159]
Отражений/ограничения/ параметры	1448/0/58
Качество подгонки на F <sup>2</sup>	1.061
Итоговый R фактор [I >= 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0187, wR <sub>2</sub> = 0.0448
Окончательные R факторы [все данные]	R <sub>1</sub> = 0.0249, wR <sub>2</sub> = 0.0468
Самая большая диф. пик/отверстие / e Å <sup>-3</sup>	0.35/-0.28

### Результаты и обсуждение

Соединение кристаллизуется в ромбической пространственной группе *Pnma* с четырьмя молекулами в ячейке. Тиоцианатная группа присоединена к атому меди координационной связью Cu–N. Асимметричный фрагмент указанного в заголовке соединения представлен на рисунке 1. Расстояния Cu–N между атомом меди и разными NCS<sup>-</sup> группами близки и составляют 1,977 и 1,961 Å. Расстояния N=C и C=S в двух NCS<sup>-</sup> группах равны.

Расстояния Cu–N4 и Cu–N2 равны, но немного длиннее расстояний Cu–N с тиоцианатными группами.

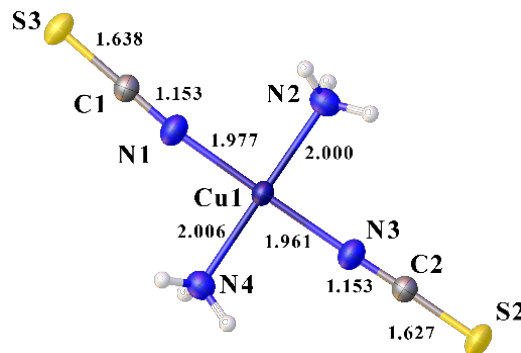


Рисунок 1. Асимметричный фрагмент структуры **1** с названиями атомов и некоторыми расстояниями. Эллипсоиды смещения изображены с вероятностью 50%.

В полученной структуре наблюдаются невалентные взаимодействия типа Cu...S и водородные связи (рис. 2). При этом длина взаимодействия Cu...S составляет 3,018 Å, что намного короче суммы ван-дер-ваальсовых этих атомов (3,20Å). Дополнительно молекулы комплекса между собой связаны за счет водородных связей типа N–H...S с N–H расстояниями 2,752 и 2,488 Å. Кристаллическая упаковка может быть представлена как состоящая из слоев параллельных плоскости (010), что показано на рисунке 3. Слои между собой связаны невалентными взаимодействиями Cu...S и H-связями.

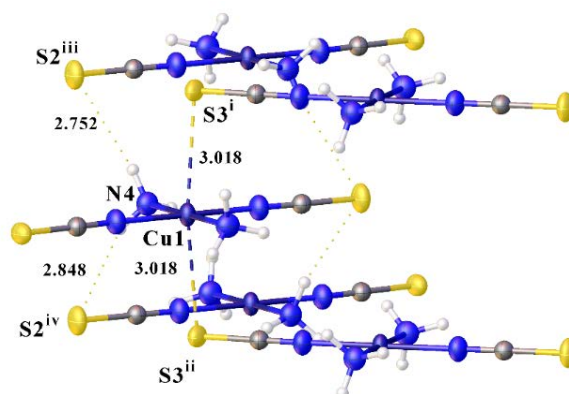


Рисунок 2. Вид, показывающий невалентные взаимодействия в **1** с названиями атомов и расстояниями.

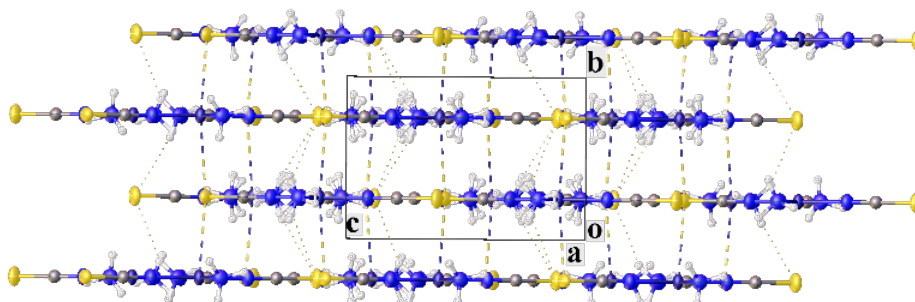


Рисунок 3. Кристаллическая упаковка **1**, показывающая слои параллельные плоскости (010).



Ранее структура соединения **1** была получена несколько раз, но данные о ней были найдены нами только в неорганическом банке структурных данных (ICSD) и в ранее полученных структурах R-фактор был существенно больше и не были уточнены атомы водорода. Все ранее сняты структуры были сняты до 1980г. В работе [6] авторы при достаточно большой ошибке эксперимента пишут о нахождении двух модификаций комплекса меди, но современный эксперимент позволяет предполагать, что существует только модификация, описанная нами в этой работе. При этом в ранее описанных структурах образуется такой же тип кристаллической упаковки, как в **1**, который благодаря нашему эксперименту объясняется наличием водородных связей, а не только Cu...S взаимодействий. При анализе Кембриджского банка структурных [7] данных нами была найдена только одна похожая структура, в которой NH<sub>3</sub>-группы заменены на молекулы воды. Но при замене аминогруппы на воду образуется похожий тип кристаллической упаковки, но в комплексе с водой образуется больше водородных связей. Похоже основной вклад в формирование структур подобного типа вносят Cu...S взаимодействия, а не водородные связи.

#### Заключение

В работе подробно изучена кристаллическая структура медного комплекса [(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cu(NCS)<sub>2</sub>] и детально рассмотрены реализующиеся в кристалле невалентные взаимодействия Cu...S и N-H...S которые являются структурообразующими факторами. Впервые для этого соединения были уточнены положения атомов водорода. На основании

полученных данных можно сделать вывод, что рассматриваемый медный комплекс не имеет других модификаций кристаллической решетки.

#### Список литературы

1. Bruker AXS Inc.: Madison, WI U. SAINT, V8.40B. 2020.
2. Krause L. et al. Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination // J. Appl. Crystallogr. International Union of Crystallography, 2015. Vol. 48, № 1. P. 3–10.
3. Sheldrick G.M. A short history of SHELX // Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography. International Union of Crystallography, 2008. Vol. 64, № 1. P. 112–122.
4. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem. International Union of Crystallography, 2015. Vol. 71, № 1. P. 3–8.
5. Dolomanov O. V. et al. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program // J. Appl. Crystallogr. International Union of Crystallography, 2009. Vol. 42, № 2. P. 339–341.
6. Kabesova M., Garaj J., Gazo J. THE NATURE OF THE STRUCTURAL DIFFERENCES BETWEEN THE MODIFICATIONS OF THE DITHIOCYANATE-DIAMINE CUPRIC COMPLEX // Czechoslov. Chem. Commun. 1972. Vol. 37. P. 942–950.
7. Groom C.R. et al. The Cambridge Structural Database // Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater. International Union of Crystallography, 2016. Vol. 72, № 2. P. 171–179.

УДК 544.77.051.62

Паэглит С.И., Савченко Е.Ю., Дунаева В.И., Киенская К.И., Толмачева Е.В.

**КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИЦЕЛЛЯРНЫХ ВОД**

Паэглит София Ильинична – студент 3 курса факультета ФЕН; spaeglt@yandex.ru

Савченко Екатерина Юрьевна – магистр 1 года факультета ХФТ и БП

Дунаева Виктория Игоревна – студент 4 курса факультета ХФТ и БП

Киенская Карина Игоревна – к.х.н., доцент кафедры коллоидной химии

Толмачева Елизавета Валерьевна – аспирант 3 года обучения факультета ХФТ и БП

*В статье рассмотрены образцы некоторых поверхностно-активных веществ, такие как додецилсульфат натрия, кокоил глутамат натрия и лаурил глутамат натрия. В ходе работы отработан кондуктометрический метод определения критической концентрации мицеллообразования в растворах модельных поверхностно-активных веществ. Методом динамического и статического рассеяния света определен размер частиц в промышленных образцах мицеллярных вод.*

*Ключевые слова: коллоидная химия, ПАВ, ККМ, кондуктометрический метод, метод динамического рассеяния света.*

**COLLOID-CHEMICAL PROPERTIES OF MICELLAR WATERS**Paeglīt S.I.<sup>1</sup>, Savchenko E.Y.<sup>1</sup>, Dunaeva V.I.<sup>1</sup>, Kienskaya K.I.<sup>1</sup>, Tolmacheva E.V.<sup>1</sup>

1 D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

*The article discusses samples of some surfactants, such as sodium dodecyl sulfate, sodium cocoyl glutamate and sodium lauryl glutamate. In the course of the work, a conductometric method for determining the critical concentration of micelle formation in solutions of model surfactants was developed. The particle size in industrial samples of micellar waters was determined by the method of dynamic and static light scattering.*

*Key words: colloidal chemistry, surfactants, CCM, conductometric method, dynamic light scattering method.*

**Введение**

Среди всех известных поверхностно-активных веществ (ПАВ) наибольшее распространение получили анионные ПАВ. Благодаря способности снижать поверхностное натяжение на границах раздела фаз такие вещества широко применяются в разных областях промышленности. В повседневной жизни человек встречает их во многих продуктах личной гигиены, включая мыло, шампуни, зубные пасты и др. [1]. К сожалению, в связи с несовершенством технологических процессов значительные количества различных АПАВ сегодня обнаруживают не только в сточных водах, но и в естественных водных системах – реках и озерах [2–5]. Это представляет опасность как для водной экосистемы, так и для здоровья людей. Кроме того, доказано, что давно применяемые анионные поверхностно-активные вещества оказывают раздражающее действие на кожу человека. В связи с этим в последнее время большое внимание уделяется поиску новых мягких и нетоксичных ПАВ.

**Экспериментальная часть****Материалы и методы.**

В качестве объектов исследования были выбраны растворы додецилсульфата натрия (англ. sodium dodecyl sulfate, SDS), кокоил глутамата натрия (англ. sodium cocoyl glutamate, SCG) и лаурил глутамата натрия (англ. sodium lauroyl glutamate, SLG). Параллельно было проведено исследование размеров частиц в готовых мицеллярных водах торговых марок «Черный жемчуг» и «Чистая линия» методом динамического рассеяния света.

Додецилсульфат натрия (англ. sodium dodecyl sulfate, SDS) — натриевая соль лаурилсерной

кислоты, анионоактивное поверхностно-активное вещество. Представляет собой амфифильное вещество, то есть обладает как гидрофильными, так и гидрофобными свойствами. Он применяется в промышленности в качестве сильного моющего и смачивающего средства, используется в машинных маслах, а также служит пенообразователем в большинстве моющих косметических средств: шампуни, зубные пасты и другие продукты данной промышленности. В работе использовали SDS с молекулярной массой 288,38 г/моль (Merck Specialties Pvt., Индия).

Кокоил глутамат натрия (INCI: Sodium Cocoyl Glutamate) – это мягкое анионное ПАВ, полученное из L-глутаминовой кислоты и жирной кислоты растительного происхождения. Для него характерна высокая пенообразовательная способность, которая не зависит от жесткости воды, а также его pH идентичен pH кожи, что делает данное вещество популярным компонентом гипоаллергенных очищающих и косметических средств. В исследовании был использован кокоил глутамат натрия (Plantapon® ACG 50) с чистотой 95%, производимый компанией BASF. По данным производителя значение ККМ для SCG 0.001 М [6].

Лаурил глутамат натрия (Sodium Lauroyl Glutamate, SLG) также является мягким анионным биоразлагаемым поверхностно-активным веществом [7]. Данное ПАВ обладает высокой стабильностью пены и меньше раздражает кожу по сравнению с многими другими ионными поверхностно-активными веществами. Проявляет бактериостатический характер действия и устойчивость к жесткой воде [8]. В работе

использован лаурил глутамат натрия компании CORUM с торговым названием AmiMild SLG®, чистота 95%. Исходный образец представлял собой порошок белого цвета. По данным производителя значение ККМ для SLG 0.0005M [9].

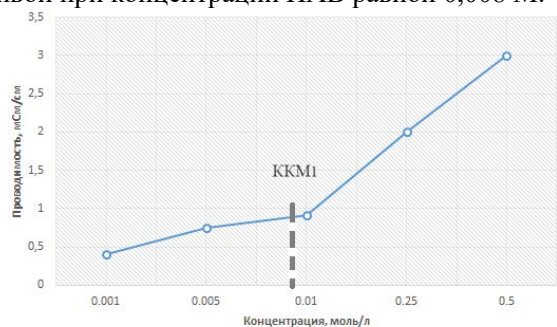
Для получения данных о ККМ<sub>1</sub> на приборе Photocor Compact-Z (Фотокор, Россия) для додецилсульфата натрия измерялась проводимость растворов SDS. Для этого были приготовлены образцы ПАВ с интервалом концентраций от 0,5 М до концентрации 0,001 М.

Параметры измерения на приборе Photocor Compact-Z представлены в таблице 1.

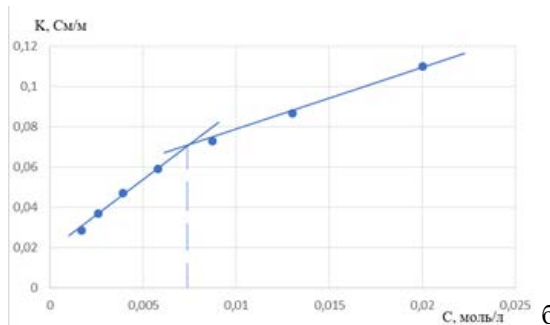
Таблица 1. Параметры измерения на приборе Photocor Compact-Z

Параметры измерения	Значение
Т	23С
Угол	90
Фильтр	1
Мощность лазера	35

Результаты, полученные на приборе Photocor Compact-Z, отражены на рисунке 1-а. Анализируя полученную зависимость, видно, что критическая концентрация мицеллообразования раствора додецилсульфата натрия наблюдается в точке излома кривой при концентрации ПАВ равной 0,008 М.



а



б

Рис.1 Зависимость проводимости растворов додецилсульфата натрия от концентрации:  
а-измеренная на приборе Photocor Compact-Z;  
б- измеренная на кондуктометре SC-170

На следующем этапе исследования необходимо было проверить полученные результаты. Для этого были приготовлены и исследованы растворы додецилсульфата натрия с помощью кондуктометрического метода на приборе модели SC-170. После чего была построена соответствующая зависимость (рис.1-б). В области малых концентраций при построении зависимости удельной электропроводности от концентрации ПАВ наблюдается чёткий перегиб при концентрации  $C_{\text{ПАВ}}$

= 0,008 моль/л. По данным литературных источников такой излом соответствует ККМ<sub>1</sub> додецилсульфата натрия [10], что совпадает с полученными ранее результатами.

Аналогичные исследования были проведены для концентрированных растворов додецилсульфата натрия и построена соответствующая зависимость (рис.2). Анализируя полученный график можно заметить чёткие перегибы при концентрациях ПАВ равных соответственно 0,07 моль/л и 0,22 моль/л. Сравнив полученные значения с опубликованными данными других авторов, можно сделать вывод, что полученным значениям концентраций соответствует области ККМ<sub>2</sub> и ККМ<sub>3</sub> [11].

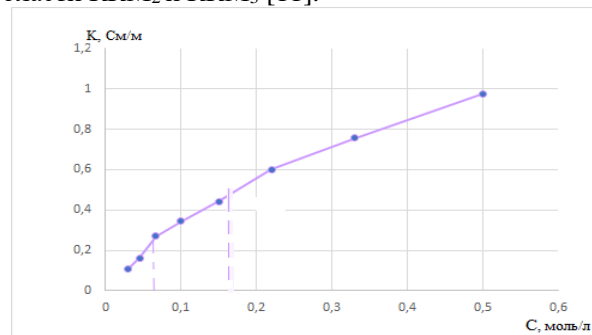
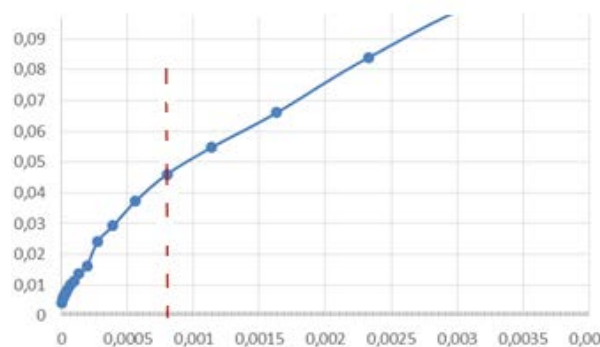
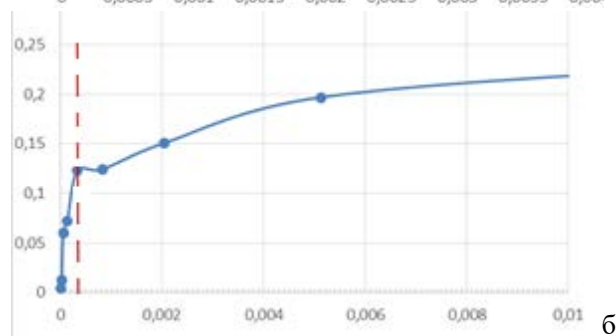


Рис.2 Зависимость проводимости растворов додецилсульфата натрия от концентрации для больших концентраций

После отработки методики на известном ПАВ изучались зависимости удельной проводимости от концентрации для содиум кокоил глутамата и содиум лауроил глутамата. Полученные зависимости приведены на рисунке 3. Критическая концентрация мицеллообразования для раствора кокоил глутамата натрия составила 0,046 моль/л, а для лаурил глутамата 0,123 моль/л. Результаты подтверждаются литературными данными [12, 13].



а



б

Рис. 3 Зависимость проводимости растворов:  
а- кокоил глутамата натрия от концентрации  
б-лаурил глутамата натрия от концентрации

Параллельно было проведено исследование размеров частиц в мицеллярных водах с торговыми названиями «Чистая линия» и «Черный жемчуг». Эксперимент проводился на приборе Photocor Compact-Z [14]. Для этого 5 мл каждой мицеллярной воды помещали в кювету и затем в кюветной отделении анализатора. Свет от лазера, проходя через раствор, рассеивался на дисперсных частицах, имеющих в растворе. После этого рассеянный свет принимался системой счета фотонов, сигнал с выхода которой подавался на вход коррелятора. Коррелятор накапливал корреляционную функцию флуктуаций интенсивности рассеянного света. По завершении времени измерения корреляционная функция передавалась в компьютер. Программа DynaLS рассчитывала размер частиц, обрабатывая измеренную корреляционную функцию. Таким образом, гидродинамический радиус частиц, измеренный методом динамического рассеяния света для каждой из мицеллярной вод составил примерно 4 нм.

#### Заключение

В ходе проведенного исследования на измерителе электропроводности модели SC-170 определены значения  $KKM_1$ ,  $KKM_2$  и  $KKM_3$  для раствора додецилсульфата натрия. Данные о первой критической концентрации совпадают с результатами кондуктометрического определения на приборе Photocor Compact-Z. Также установлены значения  $KKM$  для мягких анионных биоразлагаемых ПАВ - содиум кокоил глутамата и содиум лауроил глутамата. Обработав корреляционную функцию флуктуаций интенсивности рассеянного света программой DynaLS рассчитан гидродинамический радиус частиц промышленных образцов мицеллярных вод «Чистая линия» и «Черный жемчуг».

#### Благодарности

Курьякову Владимиру Николаевичу – к.ф.-м.н., старшему научному сотруднику

ФГБУН «Институт проблем нефти и газа за помощь в проведении экспериментов методом ДРС.

#### Список литературы

1. С.А. Остроумов, Е. А. Соломонова Взаимодействие загрязняющих воду веществ с макрофитами: метод определения допустимых нагрузок // Вода: химия и экология. - 2012. - №10. - С. 53–60.
2. Latif M.T., Wanfi L., Hanif N.M., Roslan R.N., Ali M.M., Mushrifah I. // Environ. Monit. Assess. 2012. V. 184. № 3. P. 1325.
3. Hampel M., Mauffret A., Pazdro K., Blasco J. // Environ. Monit. Assess. 2012. V. 184. P. 6013.
4. Sakai T., Harada H., Liu X, Ura N., Takeyoshi K., Sugimoto Ku. // Talanta. 1998. V. 45. № 3. P. 543.
5. Lavorante A.F., Morales@Rubio A., Guardia M., Reis B.F. // Anal. Chim. Acta. 2007. V. 600. № 1–2. P. 58.
6. Surfactants for the Personal Care industry // Basf URL: <https://products.basf.com/global/en/em/plantapon.html> (дата обращения: 28.05.2022).
7. D. R.Perinelli. Chemical–physical properties and cytotoxicity of N-decanoyl amino acid-based surfactants: Effect of polar heads / D. R.Perinelli, L. Casettari, M. Cespi, F. Fini, D. K.W. Man, G. Giorgioni, S. Canala, Jenny K.W. Lam, G. Bonacucina, G.F. Palmieri // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, – 2016, –Vol. 492, P. 38.
8. W. Zhang. Mixed micellization of cationic/anionic amino acid surfactants: Synergistic effect of sodium lauroyl glutamate and alkyl tri-methyl ammonium chloride / W. Zhang, Z. Gao, H. Zhu, Q. Zhang // J. Dispers. Sci. Technol., – 2021, – Vol.1.
9. Gentle and safe mild surfactant // Corum URL: [https://www.corum.com.tw/personal\\_care\\_detail.php?id=8](https://www.corum.com.tw/personal_care_detail.php?id=8) (дата обращения: 28.05.2022).
10. П.А.Васильева. Исследование поверхностно-активных веществ, гидрофильно-липофильного баланса и критической концентрации мицеллообразования / П.А.Васильева, И.Б. Дмитриева, А.С.Чухно // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2020. – С. 45-51.
11. Т. Г. Мовчан, А. И. Русанов, Е. В. Плотникова Расчетные аспекты коэффициентов диффузии в мицеллярных растворах ионных ПАВ // Коллоидный журнал. - 2016. - №6. - С. 750–759.
12. M. E. Carlotti. Interaction of Sodium Lauroyl Glutamate and Potassium Lauroyl Hydrolyzed Collagen with Hydroxypropyl Methyl Cellulose /M. E. Carlotti, F. Pattarino, M. Gallarate, M. Trotta // J. Dispers. Sci. Technol., – 2003, –Vol. 24, P. 641
13. D. Yea, S. Jo, J. Lim, Applied Chemistry for Engineering, 2018, 29, 524.
14. Анализатор размеров частиц и дзета-потенциала Photocor Compact-Z // Photocor URL: <https://www.photocor.ru/products/photocor-compact-z> (дата обращения: 29.05.2022).

УДК 543-4:543.054:543.427.4:543.064:543.33

Прокопенко Ю.Р., Кузнецов В.В.

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИСАЗОЗАМЕЩЕННЫХ ХРОМОТРОПОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ КОНЦЕНТРИРОВАНИИ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНОМ АНАЛИЗЕ

Прокопенко Юлия Романовна – магистрант 2-го года обучения факультета естественных наук; p.r.o.k.o.p.e.n.k.o@yandex.ru.

Кузнецов Владимир Витальевич – доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии; ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,

*В статье рассмотрено сравнение эффективности реагентов-комплексобразователей класса бисазозамещенных хромотропической кислоты при концентрировании редкоземельных элементов соосаждением их хелатов в виде ассоциатов с катионными красителями в присутствии индифферентного соосаждителя с последующим изучением полученных концентратов-излучателей методом рентгенофлуоресцентного анализа.*

*Ключевые слова: аналитическая химия, концентрирование соосаждением, редкоземельные элементы, бисазозамещенные хромотропической кислоты, рентгенофлуоресцентная спектроскопия.*

## COMPARISON EFFICIENCY OF BISAZOSUBSTITUTED CHROMOTROPIC ACID REAGENTS AT RARE EARTH ELEMENTS PRE-CONCENTRATION BY COPRECEPITATION IN X-RAY FLUORESCENCE SPECTROSCOPY

Prokopenko Y.R., Kuznetsov. V.V.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

*This paper is dedicated to the comparing efficiency of complexing agents bisazosubstituted chromotropic acid by pre-concentration of rare earth elements by coprecipitation with organic cationic dyes and indifferent coprecipitation reagents and subsequent analysis of concentrates-emitters by X-Ray fluorescence method.*

*Key words: analytical chemistry, pre-concentration by coprecipitation, rare earth elements, bisazosubstituted chromotropic acid reagents, X-Ray fluorescence spectroscopy.*

### Введение

Цель данного исследования состояла в оценке возможности концентрирования редкоземельных элементов соосаждением из растворов с помощью органических реагентов, сравнение эффективности бисазозамещенных хромотропической кислоты (арсеназо(III), карбоксиарсеназо, нитхромазо, хлорфосфоназо(III)) при концентрировании РЗЭ, а также выбор наиболее эффективной комбинации реагентов для процедуры концентрирования с целью создания методики для их высокочувствительного определения в реальных объектах рентгенофлуоресцентным методом. Свойства редкоземельных элементов в данной работе исследовали на примере следующих элементов: Sc(III), Y(III), La(III), Gd(III), Er(III), Yb(III).

### Актуальность

Редкоземельные элементы – группа из 17 элементов, объединенных из-за схожести химических и физических свойств, а также по причине нахождения их в одних месторождениях. К редкоземельным элементам относят Sc, Y, La – Lu.

Широкое применение соединений редкоземельных элементов во многих сферах жизни человека, обусловлено их физико-химическими свойствами. 21% от общего потребления РЗЭ приходится на долю катализаторов (La, Ce, Pr, Nd, Lu, Sc), около 20% используется в постоянных магнитах (Nd, Sm, Ho, Tb), затем идут полириты (13%; La, Ce, Pr), примерно 10% задействовано в производстве аккумуляторных батарей. В несколько

меньших количествах, редкоземельные элементы применяют в производстве стекол (9%), керамики (5%), в получении люминофоров (7%) и т.д. [1]

Ограниченность ресурсов, а также стремление к эффективному ресурсопотреблению, делает необходимым повторное использование редкоземельных элементов. Сейчас, наибольший потенциал имеют вторичные источники, такие как бедное минеральное сырье и отходы промышленного производства. Они являются приоритетными по экологическим и экономическим причинам.

В связи с вышесказанным, для регулирования производственных процессов, процессов разделения и выделения РЗЭ, а также для анализа конечного продукта, необходим постоянный аналитический контроль. Метод, выбираемый для контроля, должен соответствовать ряду критериев, главными из которых являются селективность, экспрессность, высокая чувствительность и, как следствие, низкие пределы обнаружения.

### Общая характеристика метода

1) Концентрирование элементов. В данной работе проводили концентрирование соосаждением, результатом которого являлся переход ионов определяемых металлов из раствора в твердую фазу путем образования комплексов хелатного типа с бисазозамещенными хромотропической кислоты и последующим соосаждением из раствора с помощью вещества-коллектора, в роли которого выступает ионный ассоциат реагента с крупными органическими катионами, поставщиками которых в

систему являются органические катионные красители. Данный способ концентрирования используют при невозможности образования веществом собственной твердой фазы в конкретных условиях анализа. Метод также удобен в использовании в сочетании с рентгенофлуоресцентным анализом. Этому способствует образование золя, при фильтровании которого, получается концентрат-излучатель с однородной поверхностью, отвечающий требованиям к излучателю в РФА [2].

2) Рентгенофлуоресцентная спектроскопия. РФА – современный метод неразрушающего физического анализа, применимый для изучения состава исследуемого образца с целью получения данных о его качественном и, если необходимо, количественном составе. С его помощью возможна идентификация элементов от Ве до U в диапазоне концентраций от  $10^{-4}$  до 100%. Пригодными для анализа являются пробы в виде жидких и твердых материалов. В основе метода лежит получение и анализ спектра, получаемого при детектировании вторичного флуоресцентного излучения, интенсивность которого находится в прямолинейной зависимости от концентрации определяемого элемента в облучаемом образце. Качественный анализ проводят по наличию в спектре характеристических линий, индивидуальных для каждого определяемого элемента. Количественный анализ заключается в математической обработке данных анализа.

Данная работа выполнена с использованием рентгенофлуоресцентного энергодисперсионного спектрометра EDX3600, производства Skuaya Instrument (США) [3].

### Приготовление растворов [4]

Соли металлов (100 мкг/мл): 1) Sc(III): 0,030 г  $\text{Sc}_2(\text{CO}_3)_3$ , ч.д.а., растворили в 1 мл  $\text{HNO}_3^{\text{конц}}$ , затем довели раствор до объема 100 мл дистиллированной водой. Аналогично готовили раствор Gd(III) ( $\text{Gd}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3$ , ч.д.а., 0,019 г); 2) Y(III): 0,030 г  $\text{Y}(\text{NO}_3)_3$ , ч.д.а., растворили в 100 мл дистиллированной воды. Аналогично готовили растворы La(III) ( $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , ч.д.а., 0,031 г), Er(III) ( $\text{Er}_2(\text{SO}_4)_3$ , ч.д.а., 0,019 г) и Yb(III) ( $\text{Yb}_2(\text{SO}_4)_3$ , ч.д.а., 0,018 г).

Бисазозамещенные хромотроповой кислоты (0,1%): 0,05 г сухого реактива, х.ч., растворили в 50 мл дистиллированной воды.

Органические катионные красители (1%): 1 г сухого реактива, х.ч., растворили в 100 мл дистиллированной воды.

Индифферентный соосаждитель (0,005%): а) 0,075 г порошка поливинилбутираля, х.ч., растворили в 15 мл этилового спирта; б) 0,25 мл медицинского клея БФ-6 растворили в 5 мл этилового спирта.

Желатин (1%): 1 г сухого желатина (П-13), растворили в 100 мл дистиллированной воды при нагревании до  $70^\circ\text{C}$ .

### Экспериментальная часть

В качестве реагентов-комплексобразователей использовали бисазозамещенные хромотроповой

кислоты, а именно: арсеназо(III), карбоксиарсеназо, нитхромазо и хлорфосфоназо(III). Общая структурная формула реагентов данного класса представлена на рис. 1 [5].

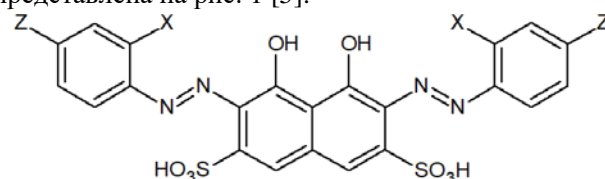


Рис. 1. Общая структурная формула реагентов класса бисазозамещенных хромотроповой кислоты.

Арсеназо(III):  $X=\text{AsO}_3\text{H}_2$ ,  $Z=\text{H}$ ; карбоксиарсеназо:  $X_1=\text{COOH}$ ,  $X_2=\text{AsO}_3\text{H}_2$ ,  $Z=\text{H}$ ; нитхромазо:  $X=\text{SO}_3\text{H}$ ,  $Z=\text{NO}_2$ ; хлорфосфоназо(III):  $X=\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $Z=\text{Cl}$

Определение Sr(II) и Ba(II) с реагентом нитхромазо со спектрофотометрическим окончанием описано в работе [6]. Концентрирование Sr(II) и Ba(II) соосаждением с использованием бисазозамещенных хромотроповой кислоты с рентгенофлуоресцентным окончанием – в работах [7, 8].

С трехвалентными ионами редкоземельных элементов данные реагенты образуют комплексы хелатного типа. Структура комплексов, на примере системы арсеназо(III) – La(III), представлена на рис. 2.

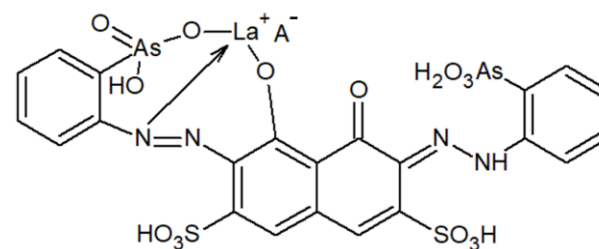


Рис. 2. Комплекс арсеназо(III) с La(III), pH = 5; A – противоион

В процессе концентрирования соосаждением, в систему, содержащую избыток органического реагента-комплексобразователя, вносили органический катионный краситель, слабогидратированные катионы которого блокировали группы, обеспечивающие растворимость соединения ( $\text{SO}_3^-$  в положениях 3 и 6 нафталинового ядра). В работе использовали катионы красителей трифенилметанового ряда (бриллиантовый зеленый, кристаллический фиолетовый, родамин 6Ж, родамин С, фуксин), полиметинового (катионный оранжевый Ж), азинового (сафранин Т) и тиазинового (тионин).

### Методика эксперимента

В химический стакан,  $V = 100$  мл, поочередно, при постоянном перемешивании вносили растворы солей исследуемых металлов, довели объем пробы до 50 мл с помощью дистиллированной воды, добавляли ацетатный буферный раствор с pH = 5 (10 мл). На следующем этапе в анализируемый раствор вносили реагент - бисазозамещенное хромотроповой кислоты (7 мл). После этого систему выдерживали не менее 5 минут. Затем добавляли раствор желатина (5 мл) и катионного органического красителя (2 мл). По истечении 15 минут, необходимых для протекания

соосаждения в полном объеме, в химический стакан вносили спиртовой раствор индифферентного соосаждителя поливинилбутирала (1,2 мл). Образовавшийся золь фильтровали через круглый бумажный фильтр «синяя лента», предварительно кондиционированный путем пропускания через него определенного количества золя поливинилбутирала [9]. После отфильтровывания, концентраты-излучатели высушивали в сушильном шкафу (100 °С, 15 минут) и помещали в полиэтиленовый пакет с системой Zip-Lock под нагрузку. Полученные образцы анализировали на рентгенофлуоресцентном спектрометре.

### Результаты и их обсуждение

Для идентификации элементов использовали их наиболее интенсивные характеристические линии: Sc:  $K_{\alpha} = 4,0906$  кэВ; Y:  $K_{\alpha} = 14,958$  кэВ; La:  $L_{\alpha} = 4,6509$  кэВ; Gd:  $L_{\alpha} = 6,0572$  кэВ; Er:  $L_{\alpha} = 6,9487$  кэВ; Yb:  $L_{\alpha} = 7,4156$  кэВ;

Наиболее оптимальные результаты были показаны при использовании катионов бриллиантового зеленого и кристаллического фиолетового (рис. 3). Катион тионина дан для сравнения, в дальнейшей работе не использовался.

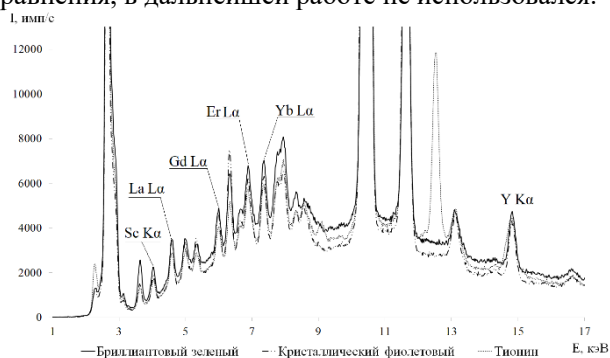


Рис. 3. Сравнение интенсивности пиков при использовании катионов различных красителей в системе М(III), 0,8 мкг/мл – арсеназо(III), 0,1%, 7 мл; pH = 5; V = 50 мл

В случае системы М(III) – реагент – катион бриллиантового зеленого, оптимальным сочетанием для определения ионов РЗЭ является комбинация с хлорфосфоназо(III). Следующим по интенсивности располагается арсеназо(III). Нитхромазо и карбоксиарсеназо не показали удовлетворительных результатов (рис. 4).

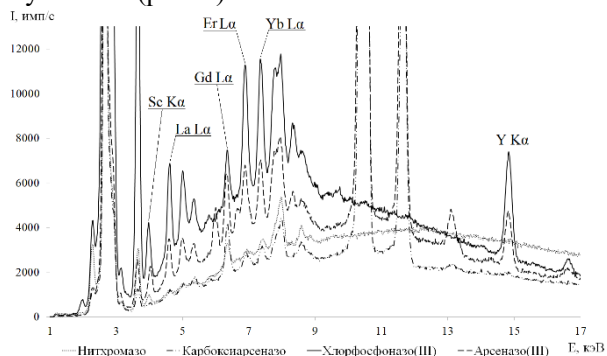


Рис. 4. Сравнение интенсивности пиков при использовании различных бисазозамещенных хромотроповой кислоты в системе М(III), 0,6 мкг/мл

– реагент, 0,1%, 7 мл – бриллиантовый зеленый, 1%, 2 мл; pH = 5; V = 50 мл

Для системы реагент–катион кристаллического фиолетового наблюдается аналогичная зависимость (рис. 5). Эти факты коррелируют с данными об устойчивости соответствующих хелатов.

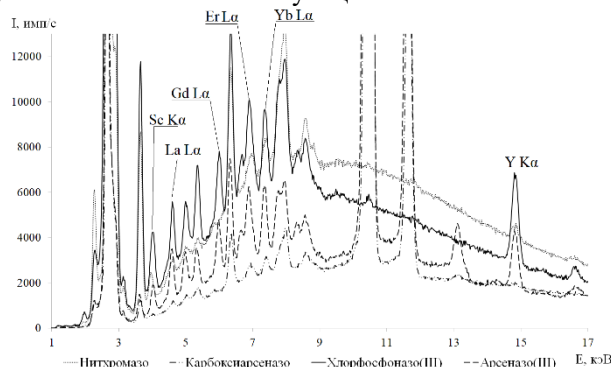


Рис. 5. Сравнение интенсивности пиков при использовании различных бисазозамещенных хромотроповой кислоты в системе М(III), 0,6 мкг/мл – реагент, 0,1%, 7 мл – кристаллический фиолетовый, 1%, 2 мл; pH = 5; V = 50 мл

На рис. 6 продемонстрированы различия в интенсивностях пиков при использовании различных условий соосаждения.

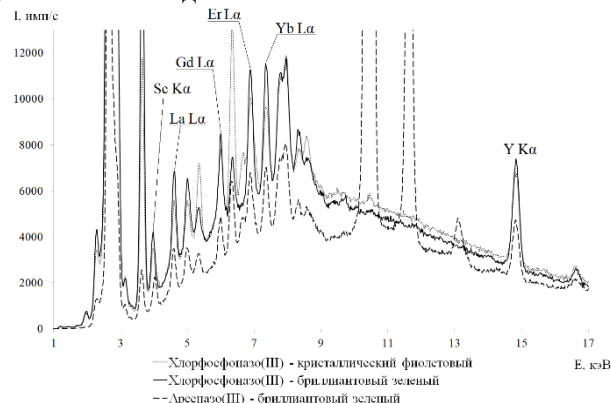


Рис. 6. Сравнение интенсивности пиков лучших сочетаний реагентов в системе М(III), 0,6 мкг/мл – реагент, 0,1%, 7 мл – катионный краситель, 1%, 2 мл; pH = 5; V = 50 мл

Для систем с наиболее оптимальными показателями оценили предел обнаружения (ИЮПАК). Данные расчетов приведены в табл. 1.

Таблица 1. ПрО для исследуемых РЗЭ с оптимальными сочетаниями реагентов, мкг/мл

Эл-т	АIII - БЗ	ХФIII - КФ	ХФIII - БЗ
Sc	0,047	0,021	0,006
Y	0,022	0,011	0,002
La	0,066	0,022	0,008
Gd	0,070	0,024	0,007
Er	0,091	0,050	0,008
Yb	0,12	0,065	0,008

АIII – арсеназо(III); ХФIII – хлорфосфоназо(III); БЗ – бриллиантовый зеленый; КФ – кристаллический фиолетовый

## Заклучение

Предложено использовать соосаждение хелатов РЗЭ с органическими реагентами бисазозамещенными хромотроповой кислоты для концентрирования в рентгенофлуоресцентном методе анализа. Показано, что наибольшей эффективностью отличаются системы, включающие ассоциат анионного реагента и его комплекса с атомом металла с органическим катионом в присутствии индифферентного соосаждителя, вводимого для соосаждения максимального количества ассоциата, а также для создания совершенной поверхности концентрата-излучателя.

С помощью метода рентгенофлуоресцентного анализа исследовано влияние природы используемых реагентов и условий концентрирования микроэлементов на интенсивность пиков.

По результатам исследований сделан выбор оптимальных условий проведения соосаждения, создана соответствующая методика и оценен предел обнаружения исследуемых элементов – Sc: 0,006 мкг/мл; Y: 0,002 мкг/мл; La: 0,008 мкг/мл; Gd: 0,007 мкг/мл; Er: 0,008 мкг/мл; Yb: 0,008 мкг/мл.

## Список литературы

1. Кондратьев В. Б. Глобальный рынок редкоземельных металлов //Горная промышленность.- 2017.- №4 (134).- С. 48-54.
2. Кузьмин Н. М., Золотов Ю. А. Концентрирование следов элементов. - М.: «Наука», 1988 - 268 с.

3. Van Grieken R., Markowicz A.A. (Eds.) Handbook of X-Ray Spectrometry 2nd edition, Revised and Expanded - Marcel Dekker, 2002, 985 pages

4. Коростелев П. П. Приготовление растворов для химикоаналитических работ.- 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Наука.- 1964.- 202 с.

5. Саввин С. Б. Органические реагенты группы арсеназо III. М., Атомиздат, 1971, 352 с.

6. Кузнецов В.В. Нитхромазо как реагент на ионы стронция и бария в среде смешанных растворителей.-Дисс....канд. хим. наук: МХТИ им. Д.И.Менделеева. 1969. -178 с. С.134.

7. Прокопенко Ю.Р., Кузнецов В.В. Исследование возможности концентрирования стронция(II) и бария(II) соосаждением для их рентгенофлуоресцентного определения//Успехи в химии и химической технологии.- 2019.- Т. 33.- № 3 (213).- С. 59-61.

8. Прокопенко Ю.Р., Кузнецов В.В. Сравнение эффективности реагентов бисазозамещенных хромотроповой кислоты при концентрировании стронция(II) и бария(II) соосаждением с целью их рентгенофлуоресцентного определения//Успехи в химии и химической технологии.- 2020.- Т. 34.- № 7 (230).- С. 11-13.

9. Пат. RU2623194C1, РФ: Кузнецов В.В., Шалимова Е.Г., Агудин П.С., Беспалов Е.Л., Способ рентгенофлуоресцентного определения микроэлементов с концентрированием соосаждением. 22.06.2017, Бюл. N 18.- 9 с.



УДК 544.2

Ращевская Р.О., Райтман О.А.

СПЕКТРАЛЬНЫЕ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
ТИАЗОЛОПИРИМИДИНОВОГО КРАСИТЕЛЯ

Ращевская Регина Олеговна – магистрант 1-ого года обучения кафедры физической химии в РХТУ им. Д. И. Менделеева

Райтман Олег Аркадьевич – к.х.н., заведующий кафедрой физической химии в РХТУ им. Д. И. Менделеева  
ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»,

Россия, Москва, 125047, ул. Миусская площадь 9.

*В работе рассмотрены спектральные характеристики красителя 5-(4-(диметиламино)стирил)-7-метилтиазоло[3,2-а]пиримидин перхлорат (ПТП – Н).**Ключевые слова: тиазолопиримидиновые красители, спектральные свойства, сольватохромизм, агрегация.*

## SPECTRAL AND PHOTOPHYSICAL PROPERTIES OF TRIAZOLPYRIMIDINE DYE

Rashevskaya R.O., Raitman O.A.

Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russian Federation

*The paper considers the spectral characteristics of the dye 5-(4-(dimethylamino)erased)-7-methylthiazolo[3,2-a]pyrimidine perchlorate (PTP – H).**Key words: triazolopyrimidine dyes, spectral properties, solvatochromism, aggregation.*

## Введение

Конденсированные гетероароматические вещества в последнее время приобрели широкую популярность среди исследователей. К таким структурам можно отнести тиазолопиримидины. Большая популярность во многом обусловлена широким спектром их биологической активности [1,2]. Производные тиазоло[3,2-а]пиримидина применяются в качестве лекарственных препаратов с анальгетическим, сосудосуживающим, противоопухолевым, противомикробным, антивирусным, антипаркинсоническим, успокаивающим, противомаларийным и противотуберкулезным действием [3]. Исходя из этого, существует высокая потребность в новых методиках получения тиазоло[3,2-а]пиримидинов и изучении их свойств. Поэтому нами были изучены спектральные характеристики и фотофизические свойства тиазолопиримидин перхлората.

## Экспериментальная часть

Нами были исследованы спектральные характеристики соединения ПТП – Н со структурной формулой, представленной на рисунке 1, А. ПТП – Н был разбавлен в ацетонитриле, метиловом спирте и этиловом спирте. Характер изменения цвета при переходе от ацетонитрила к этиловому спирту объясняется разными длинами волн поглощенного спектрального цвета и дополнительного видимого цвета, что можно увидеть на рисунке 1, Б.

Раствор красителя в ацетонитриле характеризовался стабильностью в течение 106 дней, сохранился максимум поглощения в области 511 нм (рис. 2, А). Спектр поглощения красителя в метиловом спирте через 8 дней сместился на 1 нм из положения максимума поглощения при 514 нм, что также свидетельствует о фотостабильности раствора красителя в метаноле, но за счет появления плеча в

области  $\approx 560$  нм интегральная площадь незначительно сократилась (рис. 2, Б).

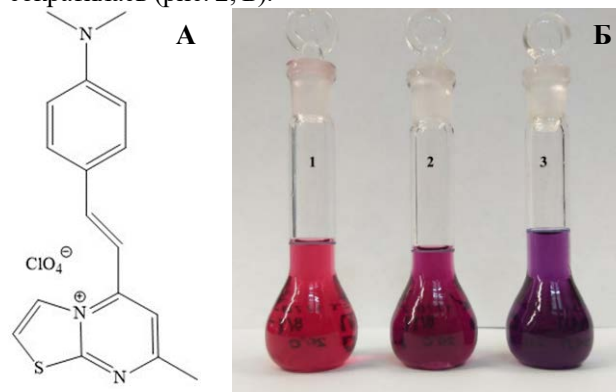
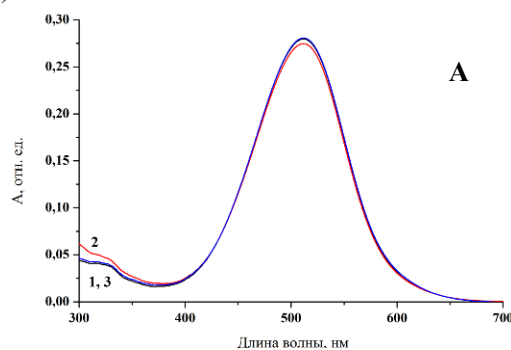


Рис. 1 (А) Структурная формула ПТП – Н, (Б) ПТП – Н в ацетонитриле (1), метиловом спирте (2), этиловом спирте (3)

Через 77 дней максимум поглощения сместился в область 517 нм. Раствор ПТП – Н в этиловом спирте имел максимум поглощения в более длинноволновой области 523 нм, через 8 дней максимум поглощения остался в той же области, но изменился профиль спектра за счет появления уширения, благодаря чему интегральная площадь незначительно сократилась (рис. 2, В).



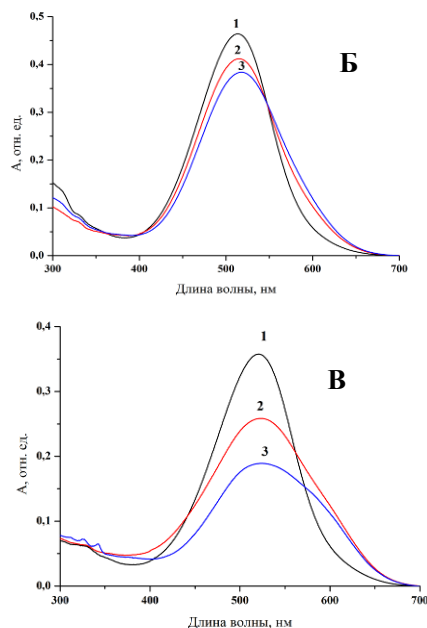


Рис. 2 Спектры поглощения раствора ПТП-Н в (А) ацетонитриле в течение 3 дней: 1-свежий раствор; 2-через 3 дня; 3 – через 106 дней; (Б) метиловом спирте в течение 8 дней: 1-свежий раствор; 2 - через 8 дней 3 – через 77 дней; (В) этиловом спирте в течение 8 дней: 1-свежий раствор; 2- через 8 дней; 3 – через 92 дня

Через 92 дня максимум поглощения сместился на 2 нм, плечо стало ещё более выраженным. Можно сделать вывод, что при уменьшении полярности растворителя происходит смещение максимума поглощения ПТП-Н в bathochromic область. Это свидетельствует о поляризации полярными растворителями основного состояния (отрицательный сольватохромизм) и  $n \rightarrow \pi^*$  переходе. Также раствор ПТП-Н в ацетонитриле оказался наиболее фотостабильным.

Так как на спектрах поглощения ПТП-Н в метиловом и этиловом спиртах были обнаружены уширения в области  $\sim 560$  нм провели эксперимент на наличие агрегатов в растворе красителя. Были приготовлены растворы красителя ПТП-Н в метиловом и этиловом спиртах с различными концентрациями. По линейному характеру изменения оптической плотности при уменьшении концентрации ПТП-Н в обоих растворителях можно сделать вывод, что агрегации не происходит (в противном случае зависимость была бы не линейная) (рис. 3, А, Б).

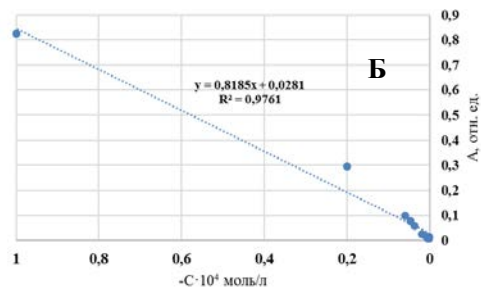
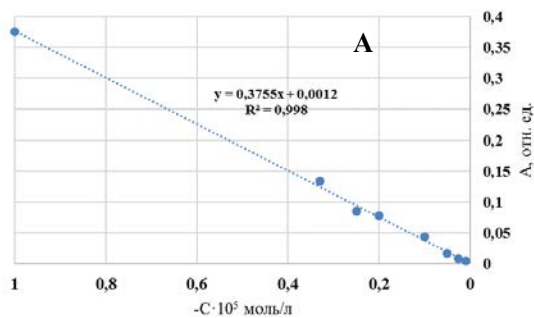
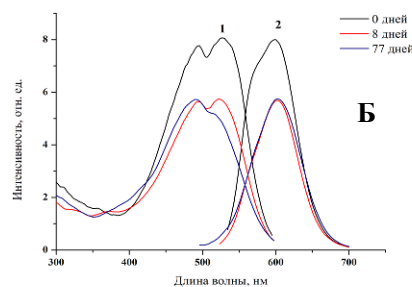
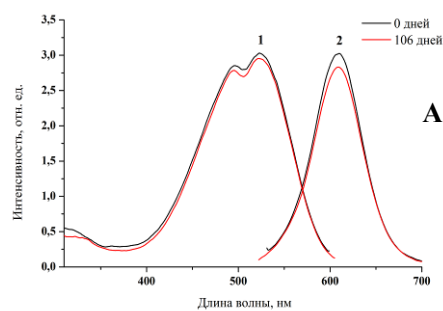


Рис. 3 Зависимости оптической плотности раствора ПТП-Н от концентраций в (Б) метиловом спирте и (Г) этиловом спирте

Краситель в ацетонитриле характеризовался максимумом испускания в области 607 нм и оптимальной длиной волны возбуждения – 523 нм (рис. 4, А), как и через 106 дней, что свидетельствует о стабильности красителя в ацетонитриле. Относительный квантовый выход (КВ) составил 0,3 %. Краситель в метиловом спирте характеризовался максимумом испускания в более коротковолновой области 600 нм (КВ  $\approx 0,7$  %) и оптимальной длиной волны возбуждения – 529 нм (рис. 4, Б). Через 8 дней максимум возбуждения составил 519 нм, а испускания – 601 нм и сократились интенсивности возбуждения и испускания  $\sim$  в 1,4 раз. Через 77 дней максимум возбуждения сместился в более коротковолновую область – 489 нм, испускания в более длинноволновую 603 нм. Краситель в этиловом спирте характеризовался максимумом испускания в области 601 нм (КВ  $\approx 1,4$  %) и оптимальной длиной волны возбуждения – 527 нм (рис. 4, В). Через 8 дней максимум возбуждения составил 525 нм, а испускания – 604 нм, однако значительно сократились интенсивности возбуждения и испускания  $\sim$  в 1,7 раз. Через 92 дня максимум возбуждения сместился в область 494 нм, испускания – 600 нм.



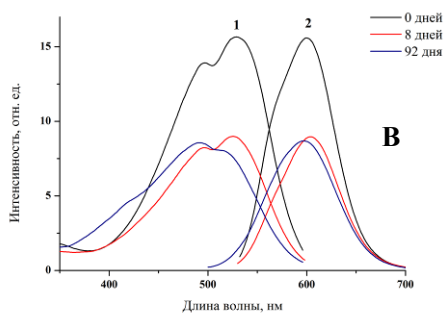


Рис. 4 Спектры возбуждения (1) и испускания (2) ПТП-Н в (А) ацетонитриле, (Б) метиловом спирте, (В) этиловом спирте

Нами были исследованы спектральные и фотофизические свойства 5-(4-(диметиламино)стирил)-7-метилтиазоло[3,2-а]пиримидин перхлората в ацетонитриле, метиловом и этиловом спиртах. Было доказано, что краситель обладает свойством поглощения света и его люминесценции. Наблюдался отрицательный

сольватохромизм при смене растворителя от более полярного к менее полярному. В растворах красителя не было обнаружено агрегатов, что было доказано на линейной зависимости оптической плотности от концентрации растворов.

#### Список литературы

1. Синтез и химические свойства 5Н-тиазоло[3,2-а] пиримидин-3(2Н)-онов / Лашманова Е. А. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. Самарский государственный технический университет. - 2018.
2. Синтез, строение и возможные пути образования замещенных тиазолопиримидинов / Васильева Е.С. // Автореферат магистерской работы. Саратовский государственный университет имени НГ Чернышевского. – 2019.
3. In vitro and in silico biological studies of novel thiazolo[3,2-a] pyrimidine-6-carboxylate derivatives / Umsha K. [et al.] // Med. Chem. Res. – 2014. – V. 23, № 1. - P. 168–180.

УДК 544.77.051.62

Савченко Е.Ю., Дунаева В.И., Паэглил С.И., Киенская К.И., Курьяков В.Н.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ МИЦЕЛЛООБРАЗОВАНИЯ SODIUM LAUROYL GLUTAMATE КОНДУКТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Савченко Екатерина Юрьевна – магистрант 1-го года обучения кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств; katesav.26@mail.ru.

Дунаева Виктория Игоревна – бакалавр 4-го года обучения кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств.

Паэглил София Ильинична – студент 3 курса факультета ФЕН.

Киенская Карина Игоревна – кандидат химических наук, доцент кафедры коллоидной химии;

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,

Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

Курьяков Владимир Николаевич – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник;

ФГБУН «Институт проблем нефти и газа Российской академии наук»,

Россия, Москва, 119333, ул. Губкина, 3.

*В статье рассмотрен процесс мицеллообразования мягкого анионного поверхностно-активного вещества. Кондуктометрическим методом изучены водные растворы Sodium Lauroyl Glutamate (SLG) различной концентрации. На основании полученных данных построена и проанализирована зависимость удельной проводимости от концентрации ПАВ. Найдено значение ККМ. Проведено сравнение полученной величины с литературными данными других авторов.*

*Ключевые слова: коллоидная химия, мицеллообразование, метод динамического и статического рассеяния света.*

## DETERMINATION OF THE CRITICAL CONCENTRATION OF SODIUM LAUROYL GLUTAMATE MICELLE FORMATION BY THE CONDUCTOMETRIC METHOD

Savchenko E.Y.<sup>1</sup>, Dunaeva V.I.<sup>1</sup>, Paeglit S.I.<sup>1</sup>, Kienskaya K.I.<sup>1</sup>, Kuryakov V.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Oil and Gas Research Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

*The article discusses the process of micelle formation of a soft anionic surfactant. Aqueous solutions of Sodium Lauroyl Glutamate (SLG) of various concentrations were studied by the conductometric method. Based on the data obtained, the dependence of the specific conductivity on the concentration of surfactants is constructed and analyzed.*

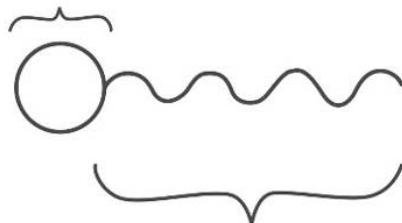
*The KKM value was found. The obtained value is compared with the literature data of other authors.*

*Key words: colloidal chemistry, micelle formation, method of dynamic and static light scattering.*

**Введение**

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) благодаря своему строению относятся к классу веществ с поверхностно-активными свойствами. Их молекулы имеют амфифильную структуру, которая содержит как полярную (гидрофильную) головку, так и неполярный (гидрофобный) хвост (рис.1). Чаще всего полярная часть представлена такими функциональными группами как —COOH, —NH<sub>2</sub>, —OH, —O—, —SO<sub>2</sub>OH и др. [1].

гидрофильная голова



гидрофобный хвост

Рис.1 Строение молекулы поверхностно-активного вещества

По способности к диссоциации в водных растворах все поверхностно-активные вещества разделяют на два больших класса: ионогенные и неионогенные. Причем, среди ионогенных выделяют анионные, катионные и амфотерные ПАВ. Классическим примером анионных ПАВ являются алкилсульфаты, алкилсульфонаты и алкиларилсульфонаты, например, додецилсульфат натрия, олеат натрия и др. Они диссоциируют в воде с образованием поверхностно-активного аниона. При добавлении катионного ПАВ в воду образуется поверхностно-активный катион. Молекулы таких ПАВ состоят из основных групп на базе азота. К катионным ПАВ относятся амины различного строения, а также соли четвертичных аммониевых оснований, например, додецилтриметиламмоний бромид. Также среди ионогенных ПАВ выделяют амфотерные. В составе таких молекул одновременно содержится две функциональные группы, одна из которых имеет кислый, а другая основной характер, (например, карбоксильная и аминогруппа). В зависимости от pH среды амфотерные ПАВ проявляют анионоактивные или катионоактивные свойства. А именно, в кислой среде будет

диссоциировать в основном —NH<sub>2</sub> группа, а в щелочной —COOH. Неионогенные поверхностно-активные вещества характеризуются тем, что не способны диссоциировать в воде. К ним относятся окисэтилированные спирты, кислоты, амины и т.д. Наибольшее практическое применение находят окисэтилированные спирты, которые содержат в углеводородном радикале от 10 до 18 атомов углерода и 2-20 оксиэтильных групп.

По поведению в растворах различают истинно растворимые или неспецифические и коллоидные или специфические поверхностно-активные вещества. Первые при любых концентрациях вплоть до предела растворимости образуют гомогенные растворы. К ним относятся органические соединения с небольшой длиной углеводородного радикала (например, кислоты и их соли, спирты, а также амины). Коллоидные ПАВ при их определенной концентрации в растворе образуют гетерогенные системы, относящиеся к числу лиофильных термодинамически устойчивых дисперсных систем (ассоциативные, или мицеллярные коллоиды) [2].

Благодаря своему амфифильному строению ПАВ активно применяются во многих промышленных отраслях. Уже невозможно представить производство косметики, лекарственных препаратов или моющих средств без ПАВ. Кроме этого, в последние годы поверхностно-активные вещества вносят значительный вклад в исследования в области нанотехнологий, где используется как в производстве наночастиц, так и для стабилизации гидрофобных наноматериалов в воде [3]. Во многом широкому распространению ПАВ способствует их способность при определенной концентрации в растворе образовывать агрегаты, называемые мицеллами. При низких концентрациях молекулы поверхностно-активного вещества представляют собой неассоциированные мономеры. Они свободно перемещаются в растворе и располагаются на границах раздела фаз. При увеличении концентрации поверхностно-активного вещества силы притяжения и отталкивания между молекулами вызывают самоагрегацию, результатом которой являются сферические мицеллы (рис.2). Как правило, они содержат от 20 до 100 молекул ПАВ и более. Если в качестве растворителя выбрана водная среда, то мицеллы называются прямыми, а при использовании неполярных растворителей мицеллы получаются обратными. Концентрация, при которой образуются агрегаты молекул ПАВ получила название критической концентрации мицеллообразования (ККМ). При дальнейшем увеличении концентрации ПАВ происходит изменения размера и формы мицелл. Сферические мицеллы переходят в цилиндрические, а затем в ленточные и далее пластинчатые. Такие концентрации называют ККМ<sub>2</sub> и ККМ<sub>3</sub>. Продолжая увеличивать концентрацию ПАВ, система переходит в гелеобразное состояние с последующим образованием твердых кристаллов (кристаллогидратов) ПАВ. Значения ККМ определяются главным образом молекулярной

структурой ПАВ, например, ионные поверхностно-активные вещества обычно имеют большую ККМ, чем неионные [4]. Известно также, что изменения pH, ионной силы и температуры влияют на размер и форму мицелл поверхностно-активных веществ.

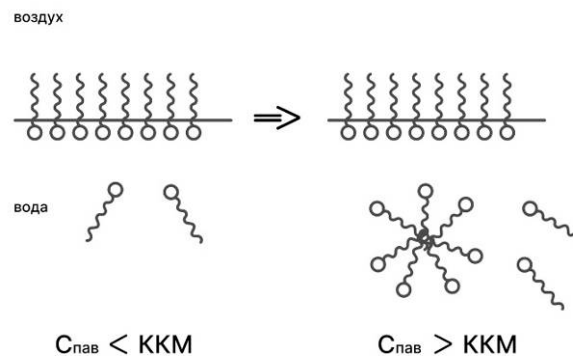


Рис.2 Самоорганизация молекул ПАВ

Переход от истинного раствора к гетерогенной системе сопровождается изменением физико-химических свойств. Поэтому методы определения значений ККМ базируются на анализе зависимости какого-либо свойства раствора от его концентрации. Самыми популярными являются кондуктометрия, поверхностная тензометрия и различные оптические методы, основанные на измерении концентрационной зависимости мутности или оптической плотности раствора [5-10].

В современном мире большую часть ПАВ получают синтетическими способами из нефти. К сожалению, эти соединения являются токсичными для окружающей среды и не поддаются биоразложению. Их производство и использование могут представлять опасность для окружающей среды [11]. Имеются сведения о том, что даже незначительное превышение уровня предельно допустимой концентрации (ПДК) анионных ПАВ негативно влияет на организм человека и водные экосистемы, препятствуя насыщению воды кислородом и агрессивно воздействуя на живые организмы [12]. В связи с этим, возникает задача по созданию и разработке более экологичных поверхностно-активных веществ.

Косметическая промышленность — одна из областей, где поверхностно-активные вещества нашли широкое применение. Благодаря своему строению они выполняют множество функций, например, обеспечивают необходимые реологические свойства продукта, облегчают удаление загрязнений, являются хорошими эмульгаторами при создании косметической композиции. В настоящее время производители косметических средств все чаще используют в рецептурах дерматологически мягкие поверхностно-активные вещества. Особый интерес представляют ПАВ, в состав которых входят аминокислоты. Такие вещества характеризуются высокой биоразлагаемостью, низкой токсичностью, обладают отличными эмульгирующими и моющими свойствами, а также образуют устойчивую

пену. Примером ПАВ нового поколения является Содиум лауроил глутамат (Sodium Lauroyl Glutamate, SLG). Он представляет собой натриевую соль амида лауриновой и глутаминовой кислоты и относится к поверхностно-активным веществам типа ациламинокислот [13]. Молекула отвечает формуле  $C_{17}H_{30}NNaO_5$ . Данное ПАВ обладает высокой стабильностью пены и меньше раздражает кожу по сравнению с многими другими ионными поверхностно-активными веществами. Кроме того, лауроил глутамат натрия характеризуется высокой поверхностной активностью и экологичностью [14]. Проявляет бактериостатический характер действия и устойчивость к жесткой воде [15]. Благодаря вышеперечисленным свойствам SLG является компонентом средств для очищения тела, волос, полости рта, пен для ванн и продуктов для детей.

### Экспериментальная часть

В качестве исследуемого ПАВ было выбрано мягкое анионное биоразлагаемое поверхностно-активное вещество Sodium Lauroyl Glutamate (SLG) с торговым названием AmiMild SLG® (CORUM, с чистотой 95%). По данным производителя значение ККМ для SLG 0.0005 М, что соответствует 0.17 г/л [16]. Исходный образец представлял собой порошок белого цвета.

Для приготовления растворов различной концентрации использовали бидистиллированную деионизированную воду для инъекций Solopharm (Россия).

Из исходного порошка AmiMild SLG® путём контролируемого по взвешиванию на аналитических весах (Sartorius BP301S, Германия) и используя дозаторы переменного объема (0.1-1 мл, Eppendorf Research®, США и 0.01-0.1 мл, Ленпипет Лайт, Россия) был приготовлен раствор с концентрацией 0,06 М. После установления равновесия в системе из полученного образца была приготовлена серия растворов с интервалом концентраций сильно меньше ККМ. Наименьшая концентрация ПАВ составила 0.00005 М. После приготовления образцы выдерживались для установления равновесия не менее суток.

Измерения методом кондуктометрии выполнены на приборе Photocor Compact-Z (Фотокор, Россия): лазер 654 нм, 35 мВт, угол рассеяния 90 градусов. Исследование проводили при температуре 24 °С. Данный прибор позволяет измерять размер частиц методом динамического рассеяния света, интенсивность рассеяния, электропроводимость и дзета-потенциал частиц в образце.

### Результаты и обсуждения

На Рисунке 3 в полулогарифмическом масштабе представлены измеренные зависимости удельной проводимости от концентрации для водных растворов Sodium Lauroyl Glutamate.

На приведенном графике в области малых концентраций можно четко увидеть линейную зависимость. После достижения концентрации 0.001

М вид графика меняется. Прослеживается степенная зависимость проводимости от концентрации поверхностно-активного вещества. Из литературных данных известно, что значение ККМ для SLG находится в области концентраций вблизи 0.001М. Так, авторами работы [17] методом поверхностного натяжения для SLG установлено значение ККМ, равное 0.00115 М. Это ПАВ исследовано также другими авторами. Из опубликованных данных также известно, что методом резонансного рассеяния света (Resonance light scattering, RLS) для SLG определена ККМ, равная 0.00012 [18]. Разброс значений при нахождении ККМ подтверждают исследователи в работах [19-21] при изучении мицеллообразования другого ПАВ. Из этого следует, что полученное в ходе нашего эксперимента значение соответствует ККМ. Таким образом, при концентрации 0.001 М в растворе начинают образовываться мицеллы, которые фиксирует прибор.

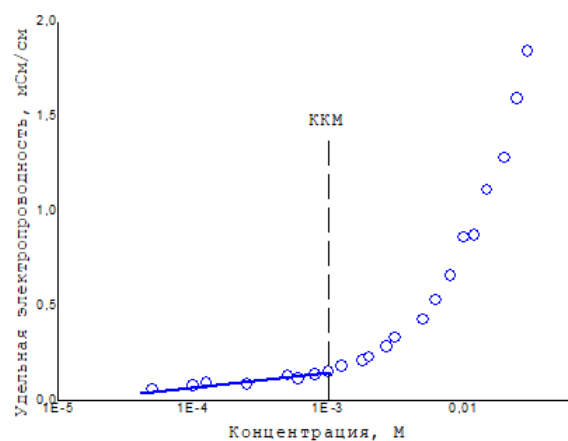


Рис.3 Зависимость удельной проводимости от концентрации для водных растворов SLG

### Заключение

В ходе работы проведено исследование водных растворов мягкого анионного поверхностно-активного вещества – Sodium Lauroyl Glutamate. На приборе Photocor Compact-Z найдены значения проводимости для растворов различной концентрации. На основании полученных данных построена зависимость, полученная кондуктометрическим методом. Из анализа зависимости удельной проводимости от концентрации для водных растворов SLG определена критическая концентрация мицеллообразования. ККМ составляет 0.001М. Полученное значение подтверждается опубликованными данными других авторов.

*Работы выполнены в рамках государственного задания №122022800364-6.*

### Список литературы

1. Ю.Г. Фролов, Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы. М.: Химия, 1988.

2. В.В. Назаров, Коллоидная химия. М.: ДеЛи плюс, 2015.
3. S. M. Shaban. Surfactants: Recent advances and their applications /S. M. Shaban J. Kang, D. H. Kim //Compos. Commun., – 2020. – Vol.22.
4. J. Wu, Doctoral Dissertation. Greener Surface Active Reagents Structure, Property and Performance Relationships. Ph.D., NY.: Columbia University, 2013.
5. Н.А. Глухарева. Использование кондуктометрии для определения термодинамических функций мицеллообразования тридецилсульфосукцината натрия / Н.А.Глухарева, Е.Н. Колесникова, А.Н. Лукьянова // Научные ведомости. – 2006. – вып.4. – №. 3
6. Г.В. Прохорова. Исследование бинарных смесей анионных поверхностно-активных веществ с использованием кондуктометрии / Г.В. Прохорова, Н.А. Глухарева //Региональные геосистемы. – 2007. – Т. 5. – №. 5.
7. С.В. Шилова. Мицеллообразование анионного ПАВ природного происхождения в водных средах / С.В. Шилова, Г.Х.Галиуллина, А.Я. Третьякова, В.П.Барабанов // Вестник Казанского технологического университета. – 2015. – Т. 18. – №. 16. – С. 44-46.
8. M. Ruiz-Pena. Physicochemical studies of molecular interactions between non-ionic surfactants and bovine serum albumin / M. Ruiz-Pena, R. Oropesa-Nunez, S.R.W. Louro, A. Perez-Gramatges // Colloid Surf. B: Biointerfaces – 2010. – Vol.75. P.282–289.
9. K. Nyuta. Surface tension and micellization properties of heterogemini surfactants containing quaternary ammonium salt and sulfobetaine moiety / K. Nyuta, T. Yoshimura, K. Esumi // J. Colloid Interface Sci. – 2006. – Vol. 301. P.267–273.
10. M.R.R. Nino. Surface tension of bovine serum albumin and Tween20 at the air-aqueous interface / M.R.R. Nino, J.M.R. Patino // JAOCS – 1998. – Vol.75. P.1241–1248.
11. I. M. Banat. Potential Commercial Applications of Microbial Surfactants / I. M. Banat, R. S. Makkar, S. S. Cameotra // Appl. Microbiol. Biotechnol.–2000. –Vol. 53, P.495.
12. L. P. Bondareva. Concentration of anionic surfactants from aqueous solutions on sorbents of various nature / L. P. Bondareva, A. G. Prushinskaya // Russ. Chem. Bull. – 2020. – Vol.69, P.1311
13. C. H. Lee. Effect of surfactant mixtures on irritant contact dermatitis potential in man: sodium lauroyl glutamate and sodium lauryl sulphate / C. H. Lee, Y. Kawasaki, H. I. Maibach. //Contact dermatitis. – 1994, –Vol. 30, P. 205.
14. D. R.Perinelli. Chemical–physical properties and cytotoxicity of N-decanoyl amino acid-based surfactants: Effect of polar heads / D. R.Perinelli, L. Casettari, M. Cespi, F. Fini, D. K.W. Man, G. Giorgioni, S. Canala, Jenny K.W. Lam, G. Bonacucina, G.F. Palmieri // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, – 2016, – Vol. 492, P. 38.
15. W. Zhang. Mixed micellization of cationic/anionic amino acid surfactants: Synergistic effect of sodium lauroyl glutamate and alkyl tri-methyl ammonium chloride / W. Zhang, Z. Gao, H. Zhu, Q. Zhang // J. Dispers. Sci. Technol., – 2021, – Vol.1.
16. AmiMild (SLG) [Электронный ресурс] //AmiMild (SLG) Gentle and safe mild surfactant: сайт. — URL: [https://www.corum.com.tw/personal\\_care\\_detail.php?id=8](https://www.corum.com.tw/personal_care_detail.php?id=8) (дата обращения 22.04.2022).
17. M. E. Carlotti. Interaction of Sodium Lauroyl Glutamate and Potassium Lauroyl Hydrolyzed Collagen with Hydroxypropyl Methyl Cellulose /M. E. Carlotti, F. Pattarino, M. Gallarate, M. Trotta // J. Dispers. Sci. Technol., – 2003, –Vol. 24, P. 641.
18. Z. Chen. Rapid and sensitive determination of proteins by enhanced resonance light scattering spectroscopy of sodium lauroyl glutamate / Z. Chen, J. Liu, Y. Han // Talanta, – 2007, –Vol. 71, P.1246.
19. D. Yea. Synthesis of Amino Acid-based Anionic Surfactants from Coconut Oil and Characterization of Interfacial Properties /D. Yea, S. Jo, J. Lim // Applied Chemistry for Engineering, – 2018, –Vol. 29, P. 524.
20. N. Yamato. The Investigation of Sodium N-Acyl-L-glutamate and Cationic Cellulose Interaction / N. Yamato, D. Kaneko, R. Y. Lochhead // Studies in Surface Science and Catalysis, – 2001, –Vol. 132, P. 1001.
21. А.А. Яковлева. К вопросу о критической концентрации мицеллообразования олеата натрия /А.А. Яковлева, С.Н. Чьонг, Ю.В. Придатченко, Е.М. Шуваева // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология, – 2013, –Vol. 1, P.105.

УДК 544.723.212

Скворцова К.А., Урманова Д.А., Гусейнова К.Б., Доронина В.И., Захаров А.И., Кухаренко А.В.

## ИЗУЧЕНИЕ АДСОРБЦИИ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПОРИСТЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ НОСИТЕЛЕЙ

Скворцова Ксения Александровна – магистрант 1-го года обучения кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств; skvorchik\_99@mail.ru.

Урманова Диана Альбертовна – бакалавр 4-го года обучения кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств;

Гусейнова Камилла Байрамалиевна – бакалавр 4-го года обучения кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств;

Доронина Вероника Игоревна – бакалавр 4-го года обучения кафедры общей технологии силикатов;

Захаров Александр Иванович – доктор технических наук, доцент кафедры общей технологии силикатов;

Кухаренко Анна Валерьевна – кандидат химических наук, доцент кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств.

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,

Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

*В статье рассмотрена адсорбция некоторых душистых веществ на пористой керамике марки МКФ-2 двух видов.**Ключевые слова: адсорбция, душистые вещества, ароманосители, пористая керамика, эфирные масла.*

## STUDYING THE ADSORPTION OF PERFUMELY SUBSTANCES TO CREATE POROUS AROMATIC CARRIERS

Skvortsova K.A., Urmanova D.A., Guseynova K.B., Doronina V.I., Zakharov A.I., Kukhareno A.V.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

*The article is devoted to adsorption of some fragrant substances on porous ceramics of the MKF-2 brand of two types.**Key words: adsorption, fragrant substances, aroma carriers, porous ceramics, essential oils.***Введение**

В настоящее время широко распространено применение эфирных масел и их смесей для создания приятной атмосферы в помещениях, а также в качестве средств фармацевтического назначения. Для этих целей применяются аромакулоны, аромалампы и диспенсеры. Одним из возможных материалов для создания данных предметов является пористая керамика. В связи с этим изучение способности различных душистых веществ адсорбироваться на пористой керамике является актуальным.

**Экспериментальная часть**

В работе было проведено изучение образцов, основу которых составляет пористая керамика марки МКФ-2 с добавками кремнезема. Образцы

адсорбента отличались друг от друга соотношением кремнезема к керамике: образец 1 – 1:2, образец 2 – 1:3. На данных образцах проведено изучение адсорбции различных эфирных масел (гвоздики, базилика, ванили, корицы, эстрагона и аниса) и индивидуальных душистых веществ (эвгенол, анисовый альдегид).

Методом адсорбции азота при 77 К получены адсорбционные характеристики керамических образцов [1] (Таблица 1).

Исследование проводилось на оборудовании Центра коллективного пользования РХТУ имени Д.И. Менделеева. В ходе эксперимента также были получены изотермы адсорбции-десорбции (рис.1) и изотермы адсорбции в линейных координатах БЭТ (рис.2).

Таблица 1. Характеристики керамических образцов

	Удельная поверхность по БЭТ, $S_{уд}$ , м <sup>2</sup> /г	Емкость адсорбционного монослоя по БЭТ, $A_{\infty}$ , ммоль/г	Средний размер пор при адсорбции по БЭТ, нм	Средний размер пор при десорбции по БЭТ, нм	Площадь поверхности микропор по Дубинину-Радушкевичу м <sup>2</sup> /г	Емкость монослоя по Дубинину-Радушкевичу, см <sup>3</sup> /г
Образец 1	43,86	0,45	12,38	12,84	49,64	11,40
Образец 2	30,73	0,31	12,94	17,27	35,45	8,14



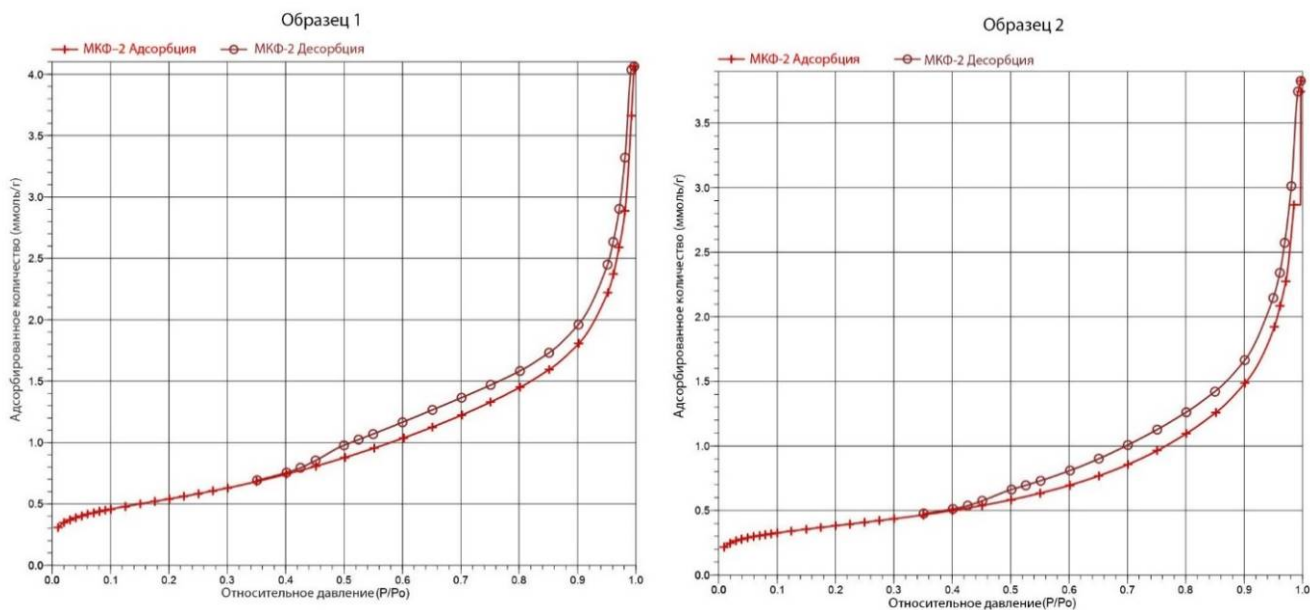


Рис.1 Изотермы адсорбции-десорбции на керамике МКФ-2: слева – образец 1, справа – образец 2

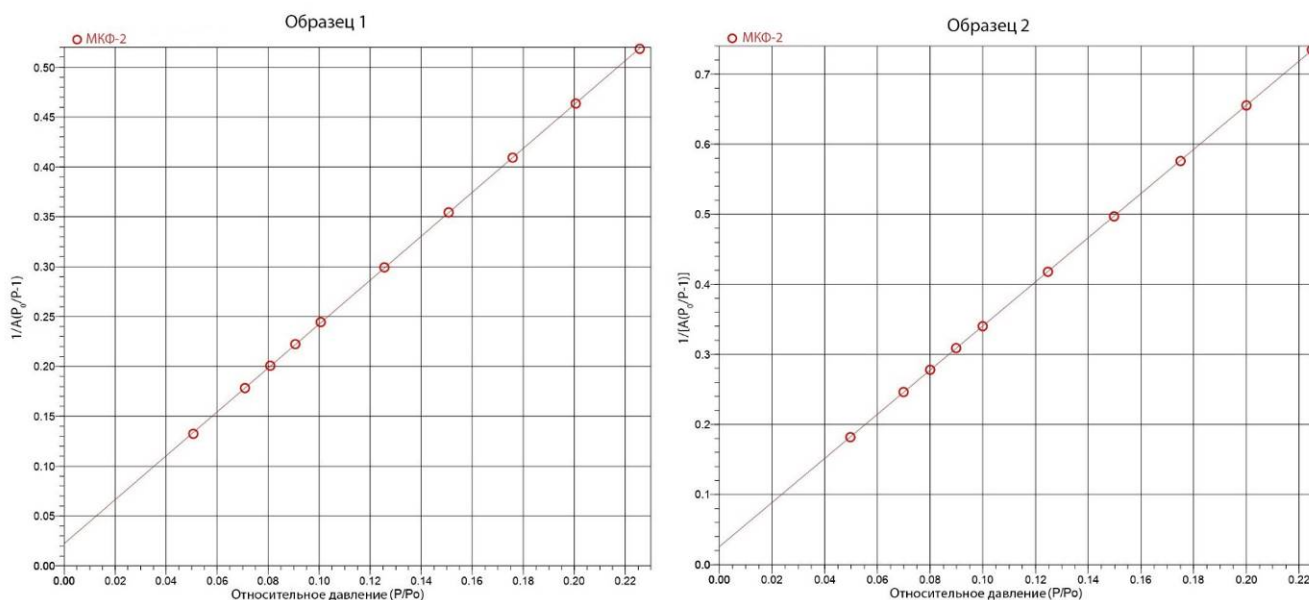


Рис.2 Изотермы адсорбции азота на керамике МКФ-2 в линейных координатах уравнения БЭТ: слева – образец 1, справа – образец 2

Для определения концентраций душистых веществ, подходящих для дальнейшей работы, готовили 1% спиртовые растворы этих веществ, которые затем разбавляли до различных значений. Для полученных растворов были зарегистрированы электронные спектры поглощения в УФ-видимой области. Измерения выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования РХТУ имени Д.И. Менделеева. По полученным данным были построены калибровочные графики и по ним были найдены подходящие концентрации душистых веществ. Также при помощи закона Бугера - Ламберта - Бера были найдены коэффициенты экстинкции душистых веществ (Таблица 2).

Далее для изучения адсорбции керамические образцы были измельчены до порошкообразного состояния. После керамику массой 0,3 г помещали в плоскодонные колбы по 10 мл в каждую и заливали

растворами душистых веществ с известными концентрациями. Керамику выдерживали в растворах в течение 24 часов, после чего с помощью пипетки растворы после адсорбции переносили в другие емкости и отдавали в ЦКП для записи спектров поглощения.

Значения адсорбции рассчитывались по следующей формуле [2]:

$$A = \frac{c_0 - c}{m} \cdot V \quad (1)$$

где,  $A$  – величина адсорбции г<sub>в-ва</sub>/г<sub>ад</sub>,  
 $c_0$  – начальная концентрация до адсорбции, г/л,  
 $c$  – концентрация после адсорбции, г/л,  
 $m$  – масса адсорбента, г,  
 $V$  – объем раствора, л.

Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. Изучение адсорбции душистых веществ на керамических образцах

Душистое вещество	Коэффициент экстинкции, л/г·см	Образец 1 Адсорбция, 10 <sup>5</sup> Г <sub>в-ва</sub> /Г <sub>ад</sub>	Образец 2 Адсорбция, 10 <sup>5</sup> Г <sub>в-ва</sub> /Г <sub>ад</sub>
Эфирное масло гвоздики	12,54	41,82	65,52
Эфирное масло базилика	4,28	91,23	114,54
Эфирное масло ванили	265,84	19,35	19,39
Эфирное масло корицы	608,99	0,52	0,56
Эфирное масло эстрагона	186,79	0,26	1,78
Эфирное масло аниса	186,32	0,19	0,68
Эвгенол	18,61	163,52	174,55
Анисовый альдегид	105,53	1,33	2,67

Проанализировав данные результаты видно, что адсорбция проходит на всех видах керамики, но ее значение выше для образцов с меньшим количеством кремнезема в составе (кремнезем: МКФ-2 - 1:3) почти для всех душистых веществ. Для эфирного масла ванили различия в адсорбции практически нет.

#### Заключение

В ходе изучения способности душистых веществ адсорбироваться на пористой керамике было выяснено, что керамика МКФ-2 с добавлением кремнезема способна адсорбировать душистые вещества. При этом значение адсорбции выше для образцов с меньшим содержанием кремнезема в составе (кремнезем: МКФ-2 - 1:3) практически для всех эфирных масел и индивидуальных душистых

веществ. Из полученных данных можно сделать вывод, что данный вид керамики является более подходящим для создания пористого керамического ароманосителя.

#### Список литературы

1. Гаврилова Н. Н. Анализ пористой структуры на основе адсорбционных данных: учеб. пособие / Н. Н. Гаврилова, В. В. Назаров. – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2015. – 132 с.
2. Коллоидная химия. Практикум и задачник: Учебное пособие / Под ред. В. В. Назарова, А. С. Гродского. — СПб.: Издательство «Лань», 2019. — 436 с.: ил

УДК: 546.32.654.42

Татосян Г.К., Бушуев Н.Н.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СИНТЕЗА ИСХОДНЫХ И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ КОМПОНЕНТОВ БИНАРНОЙ СИСТЕМЫ $\text{KNd}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

Татосян Генрих Каренович – аспирант кафедры общей и неорганической химии; [tatosian.g.k@muctr.ru](mailto:tatosian.g.k@muctr.ru)

Бушуев Николай Николаевич – доктор технических наук, профессор кафедры общей и неорганической химии: [nbushuev@muctr.ru](mailto:nbushuev@muctr.ru)

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,  
Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

*С использованием методов рентгенофазового и термогравиметрического анализов разработана методика получения образцов твердых растворов на основе  $\text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  в бинарной системе  $\text{KNd}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ .*

*Ключевые слова: синтез, сульфат калий-неодима, сульфат стронция, рентгенофазовый анализ, термогравиметрия.*

## DEVELOPMENT OF A METHODOLOGY FOR THE SYNTHESIS OF INITIAL AND INTERMEDIATE COMPONENTS OF THE BINARY SYSTEM $\text{KNd}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

Tatosyan. G. K., Bushuev N. N.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*A technique for obtaining samples of solid solutions based on  $\text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  in the binary system  $\text{KNd}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  has been developed using methods of X-ray phase and thermogravimetric analyses.*

*Keywords: synthesis, potassium-neodymium sulfate, strontium sulfate, X-ray phase analysis, thermogravimetry.*

Фосфогипсовые отходы производства экстракционной фосфорной кислоты содержат до 2 мас.% РЗЭ и Sr в виде сульфатов или фосфатов. Редкоземельные элементы в основном представлены в виде Ln, Ce и Nd. На долю неодима приходится до 0.5-0.7 масс.%. В работе [1] исследована система  $\text{KLa}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ , в которой исходными реактивами являлись нитраты калия лантана и стронция. Приготовление изомолярных нитратных растворов, в частности РЗЭ, связано с учетом содержания кристаллогидратной воды в исходных реактивах марки «хч». Процесс обезвоживания нитрата лантана следует проводить в мягких условиях в следствии возможного разложения нитратов или образованием оксонитрата лантана. По этой причине в настоящей работе в качестве исходных реактивов были использованы хлориды калия, неодима и стронция реактивных марок «хч».

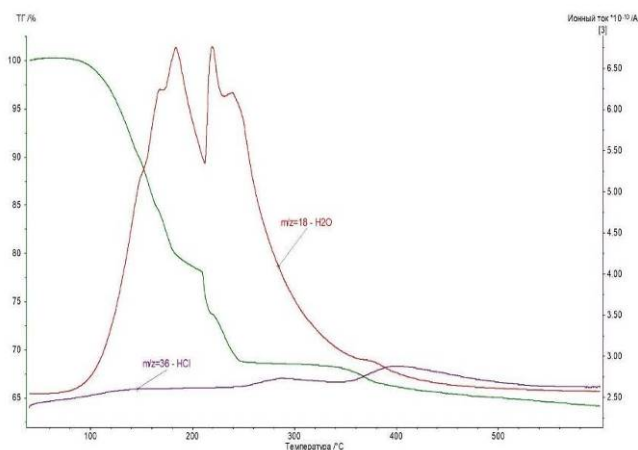
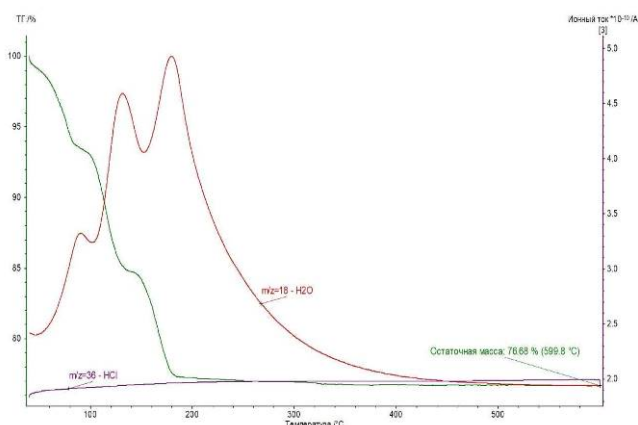
Синтез и кристаллизация двойных сульфатов калия и неодима из водных растворов при комнатной температуре исследованы в работе [2], в которой установлены существование 3 различных кристаллогидратных модификаций:  $\text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Nd}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{Nd}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  и  $5\text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Nd}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ .

Наибольший интерес представляет соединение  $\text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Nd}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , структурная формула которого соответствует составу  $\text{KNd}(\text{SO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Двойной сульфат  $\text{KNd}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и метастабильная модификация  $\text{SrSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  изоструктурны известному соединению  $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ . Полугидрат сульфата кальция  $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  широко используется в качестве вяжущего строительного материала.

Исходные реактивы KCl (марка «хч»),  $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (марка «хч») и  $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  были исследованы на соответствие фазового состава, в том числе содержанию кристаллогидратной и адсорбированной  $\text{H}_2\text{O}$ . Фазовый состав контролировали с использованием рентгеновского дифрактометра ARL EQUINOX – 100,  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -излучение. Установлено, что реактив KCl не содержит влаги. Реактив  $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  соответствует фазовому составу, но содержит избыточное количество влаги, а реактив  $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  соответствует другому кристаллогидрату  $\text{SrCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и содержит адсорбированную влагу.

С целью определения содержания воды в исходных реактивах хлоридов неодима и стронция был выполнен массспектральный термогравиметрический анализ кристаллогидратной и адсорбированной воды. Массспектральный анализ на содержание воды проводили на синхронном термоанализаторе Netzsch STA 409 PC со скоростью 1 град/мин до температуры 600°C. На рисунке 1 приведена термограмма  $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , а на рисунке 2 приведена термограмма  $\text{SrCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

Полученные сведения о содержании воды 32 масс.% в образце  $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и 23 масс.% в образце  $\text{SrCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  учитывались при приготовлении навесок для получения чистых 2-молярных водных растворов  $\text{NdCl}_3$  и  $\text{SrCl}_2$ . Приготовление 2-молярного раствора KCl не представляло сложностей, так хлористый калий не имеет кристаллогидратных форм. Высушенная при 100°C навеска KCl растворялась в дистиллированной воде до заданного объема с получением 2-молярного раствора.

Рис.1. Термограмма  $NdCl_3 \cdot 6H_2O$ Рис.2. Термограмма  $SrCl_2 \cdot 2H_2O$ 

Основной трудностью являлось приготовление изомолярных растворов  $NdCl_3$ . Приготовленный 0.5 молярный раствор  $NdCl_3$  гидролизуется, что приводило к помутнению раствора. С целью подавления гидролиза добавлялась 1 капля 35% кислоты  $HCl$ . Гидролиз 2-молярного раствора  $NdCl_3$  практически отсутствует.

Таблица 1. Составы образцов осадков из водных растворов системы  $KNd(SO_4)_2 \cdot H_2O - SrSO_4 \cdot 0.5H_2O$ 

№	$KNd(SO_4)_2 \cdot H_2O$ , моль %	$SrSO_4 \cdot 0.5H_2O$ , моль %
1	100	0
2	90	10
3	80	20
4	70	30
5	60	40
6	50	50
7	40	60
8	33.3	66.6
9	30	70
10	20	80
11	10	90
12	0	100

Экспериментально установлено, что наиболее благоприятными условиями для кристаллизации  $KNd(SO_4)_2 \cdot H_2O$  в необходимых количествах является использование 2-молярных растворов  $KCl$  и  $NdCl_3$ , что подтверждалось результатами рентгенофазового и термогравиметрического анализа.

Кристаллизация осадков из 2-молярного раствора  $SrCl_2$  осуществлялась вводом расчетного количества 2-молярного раствора серной кислоты. Полученный осадок промывали спиртом для удаления излишней влаги.

Образцы осадков сульфатов получали после предварительного смешивания расчетных объемов хлоридов калия, неодима и стронция для каждого образца с последующим внесением соответствующего объема 2-молярного раствора серной кислоты. Общий объем сливаемых растворов хлоридов и серной кислоты для каждого образца составлял 40 мл. Составы полученных осадков полученной бинарной системы  $KNd(SO_4)_2 \cdot H_2O - SrSO_4 \cdot 0.5H_2O$  представлены в таблице 1.

В результате выполненных исследований бинарной системы  $KNd(SO_4)_2 \cdot H_2O - SrSO_4 \cdot 0.5H_2O$ , установлено существование однофазной области твердых растворов на основе тригональной метастабильной модификации  $SrSO_4 \cdot 0.5H_2O$  в концентрационной области 0-70 мол.%  $SrSO_4 \cdot 0.5H_2O$ .

Полученные результаты согласуются с результатами исследований [3,4] бинарной системы  $CaSO_4 \cdot 0.5H_2O - SrSO_4 \cdot 0.5H_2O$ , в которой также было установлено образование твердых раствора на основе метастабильных модификаций  $CaSO_4 \cdot 0.5H_2O$  и  $SrSO_4 \cdot 0.5H_2O$ .

#### Список литературы

1. Бушуев Н.Н., Тюльбенджян Г.С., Великодный Ю.А., Егорова А.Н., Шаталова Т.Б. Исследование системы  $KLa(SO_4)_2 \cdot H_2O - SrSO_4 \cdot 0.5H_2O$  // Журнал неорганической химии. – 2021. – Том. 66. – №3. – С. 382-388.
2. Исхакова Л.Д., Плющев В.Е. Системы  $Ln_2(SO_4)_3 - K_2SO_4 - H_2O$  при 25° С // Журнал неорганической химии. –1970. – Том. 15. – №9. – С. 2526-2530.
3. Satoshi Takahashi, Masanobu Seki, Katsumi Setoyama Formation of  $SrSO_4 \cdot 0.5H_2O$  in  $SrSO_4 - H_2O$  System and Its Solid Solution in  $CaSO_4 - SrSO_4 - H_2O$  // Bulletin of the Chemical Society of Japan. –1993. – V.66. – P. 2219-2224.
4. Бушуев Н.Н., Набиев А.Г. Пределы изоморфного замещения Ca и Sr системе  $CaSO_4 \cdot 0.5H_2O - SrSO_4$ . //Журнал неорганической химии. – 1988. – Т.33. – №11. – С.2962-2964.

УДК 541.138.2:541.128

Кузнецов В.В., Тележкина А.В., Кругликов С.С., Аверина Ю.М., Жуликов В.В., Графов О.Ю.

## ЭЛЕКТРООСАЖДЕНИЕ ПОКРЫТИЙ СПЛАВАМИ Cr-P И Cr-P-Mo ИЗ ВОДНООРГАНИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОЛИТА, СОДЕРЖАЩЕГО ДИМЕТИЛФОРМАМИД

Кузнецов Виталий Владимирович – доктор химических наук, профессор кафедры общей и неорганической химии; [vitekuzn1@mail.ru](mailto:vitekuzn1@mail.ru).

Тележкина Алина Валерьевна – учебный мастер I категории кафедры аналитической химии.

Кругликов Сергей Сергеевич – доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии.

Аверина Юлия Михайловна – кандидат технических наук, доцент кафедры инновационных материалов и защиты от коррозии;

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

Жуликов Владимир Владимирович – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории строения поверхностных слоев;

Графов Олег Юрьевич – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории физико-химических основ ингибирования коррозии металлов;

ФГБУН ИФХЭ РАН им. А. Н. Фрумкина, Россия, Москва, 119071, Москва, Ленинский проспект, 31 корп. 4.

*В статье рассмотрены процессы получения хромовых покрытий, легированных фосфором и молибденом из водноорганического электролита, содержащего диметилформамид в соотношении 1:1 с водой. Определены условия процессов электроосаждения. Показано, при каких условиях достигается максимальный выход по току и скорость электроосаждения. Показано, что включение в катодный осадок соединений фосфора и молибдена приводит к аморфизации хромовых покрытий, что является благоприятным фактором для повышения их коррозионной стойкости.*

*Ключевые слова:* хром, электроосаждение, фосфор, молибден, аморфное покрытие.

## ELECTRODEPOSITION OF COATINGS WITH Cr-P AND Cr-P-Mo ALLOYS FROM AN ORGANIC WATER ELECTROLYTE CONTAINING DIMETHYLFORMAMIDE

Kuznetsov V.V.<sup>1</sup>, Telezhkina A.V.<sup>1</sup>, Kruglikov S.S.<sup>1</sup>, Averina Yu.M.<sup>1</sup>, Zhulikov V.V.<sup>2</sup>, Grafov O. Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> The Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry RAS, Moscow, Russian Federation

*The article discusses the processes of obtaining chromium coatings doped with phosphorus and molybdenum from an organo-aqueous electrolyte containing dimethylformamide in a ratio of 1:1 with water. The conditions of electrodeposition processes are determined. It is shown under what conditions the maximum current output and the rate of electrodeposition are achieved. It is shown that the inclusion of phosphorus and molybdenum compounds in the cathode precipitate leads to amorphization of chrome coatings, which is a favorable factor for increasing their corrosion resistance.*

*Key words:* chromium, electrodeposition, phosphorus, molybdenum, amorphous coating.

### Введение

Основным недостатком хромовых покрытий является их низкая коррозионная стойкость в средах, содержащих хлорид-ион. Данная проблема может быть решена путем легирования хромовых покрытий как металлами, так и неметаллами [1-7]. Для данной цели мало подходят электролиты, содержащие хромовый ангидрид, так как из-за кислой среды электролита включения в катодный осадок легирующего элемента ничтожно малы. Для осаждения покрытий, легированных металлом и неметаллом можно использовать водноорганический электролит, содержащий диметилформамид [8]. При соблюдении определенных условий из таких электролитов были получены покрытия сплавами Cr-Fe, Cr-Ni достаточной высокой толщины, в которых уверенно фиксировался легирующий элемент.

### Методики экспериментов

Растворы электролитов для осаждения покрытий сплавами Cr-P и Cr-Mo-P в данной работе

приготовлены из следующих реактивов: CrCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (ЧДА), Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (ЧДА), Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (ЧДА) ДМФА (ХЧ). Навески реактивов были взвешены на технических весах с точностью 0,01 г и растворены в объеме бидистиллированной воды, равном 0,3 от конечного объема раствора при температуре 70-80 °С. Диметилформамид добавляли после полного растворения всех компонентов электролита. Корректировка значения pH раствора была осуществлена при помощи NaOH и HCl.

Электроосаждение исследуемых покрытий осуществлялось в ячейке без разделения катодного и анодного пространства с нерастворимым анодом из платинированного титана при температуре 30-35 °С. pH электролита составлял 1-2, плотность тока осаждения 0,2-0,9 А/см<sup>2</sup>.

Перед началом осаждения поверхность медных образцов с геометрической площадью 1 см<sup>2</sup> предварительно обезжиривали в растворе NaOH (140г/л) при плотности тока 200 мА/см<sup>2</sup> в течение 15

мин, затем полировали механически с использованием алмазной пасты, после чего активировали в 10% соляной кислоте. Подготовка поверхности обязательна для улучшения адгезии осаждаемого покрытия к основе.

Скорость осаждения покрытий вычисляли гравиметрически путем отношения массы осажденного покрытия к времени осаждения. Толщину покрытий также измеряли гравиметрически по отношению массы осажденного покрытия к произведению плотности сплава и геометрической площади образца.

Выход сплава по току был определен методом электрогравиметрии. Для определения времени осаждения покрытий был применен цифровой секундомер, позволяющий измерить временной отрезок с точностью 0,01%. Взвешивание электродов проводилось до и после осаждения на аналитических весах Kern-ABS 220-4 с точностью 0,0001 г.

Строение поверхностных слоев исследовали путем снятия рентгено-фотоэлектронных спектров высокого разрешения. РФЭ-спектры поверхностных слоев регистрировались в специальной камере CLAM-100, установленной на Оже-микроскопе HV-100 (Vacuum Generators, Великобритания). Давление в аналитической камере было не выше 10<sup>-8</sup> Торр. В качестве источника рентгеновского излучения использовали Al-анод (энергия излучения 1486,6 эВ, и мощность 200 Вт). Энергия пропускания анализатора составляла 50 эВ. Для учёта зарядки образцов, положение РФ-пиков стандартизировали по пику C1s углеводородных загрязнений (пары вакуумного масла и примеси из атмосферы), энергия связи E<sub>св</sub> которого была принята равной 285,0 эВ. Разложение спектров на составляющие проводили после вычитания фона, определённого по методу Ширли [9]. Положение пика определяли с точностью 0,1 эВ. Соотношения элементов вычисляли, используя интегральные интенсивности под пиками с учётом коэффициентов чувствительности.

Для исследования количественного и качественного состава плёнок, формирующихся на поверхности металлических образцов, были проанализированы спектры C1s, O1s, P2p, Cr2p3, Mo3d электронов. Для разложения спектров на компоненты использовали программу UNIFIT9.

Рентгенофазовый анализ сплава хром-фосфор (толщина покрытия 15-20 мкм, основа медь) проводили на дифрактометре STOE STADI P («STOE&Cie GmbH», Германия). Съёмку выполняли на медном излучении Cu K $\alpha$  с изогнутым германиевым монохроматором (Ge (111)) на первичном излучении, в качестве детектора использовался линейный позиционно чувствительный детектор (PSD). Съёмка рентгенограмм производилась в геометрии «на рассеяние» при комнатной температуре. Для сплавов, полученных после электроосаждения, определяли размеры кристаллитов по уширению рефлексов хрома (111) по методу Селякова–Шерера:

$$D = \lambda / \beta hkl(2\Theta) \cos\Theta \quad (1)$$

где,  $D$  – размер кристаллитов в направлении перпендикулярном плоскостям ( $hkl$ ),

$\lambda$  – длина волны излучения,

$\Theta$  – дифракционный угол (град.),

$\beta$  – ширина дифракционной линии на полувысоте (выраженная в радианах).

Фазы компонентов сплава идентифицировали по международной рентгенометрической картотеке. Рентгеноаморфность полученных покрытий сравнивали с покрытиями хромом, также полученными из водно-диметилформамидного электролита.

#### Обсуждение результатов

В диапазоне катодных плотностей тока 0,2-0,9 А/см<sup>2</sup> были получены полублестящие покрытия удовлетворительного качества. Толщина осаждаемых покрытий сплавом Cr-P составила 3,6-31,4 мкм, Cr-P-Mo – 2,4-29,8 мкм. Максимальные выход по току и скорость электроосаждения для покрытий сплавом Cr-P составили 191,2 мкм/ч и 53% и наблюдались при плотности тока 0,4 А/см<sup>2</sup>. Для покрытий легированного молибденом максимальные скорость осаждения и выход по току наблюдались при плотности тока 0,6 А/см<sup>2</sup> и составили 223,6 мкм/ч и 40%. Данные представлены на рисунке 1.

Со временем скорость осаждения покрытий и выход по току снижаются, максимальные скорость осаждения и выход по току наблюдаются при времени осаждения 5 минут для обоих сплавов и составляет 213,8 мкм/ч и 47 % для сплава хром-фосфор и 149 мкм/ч и 33% для сплава хром-фосфор-молибден, зависимости представлены на рисунке 2.

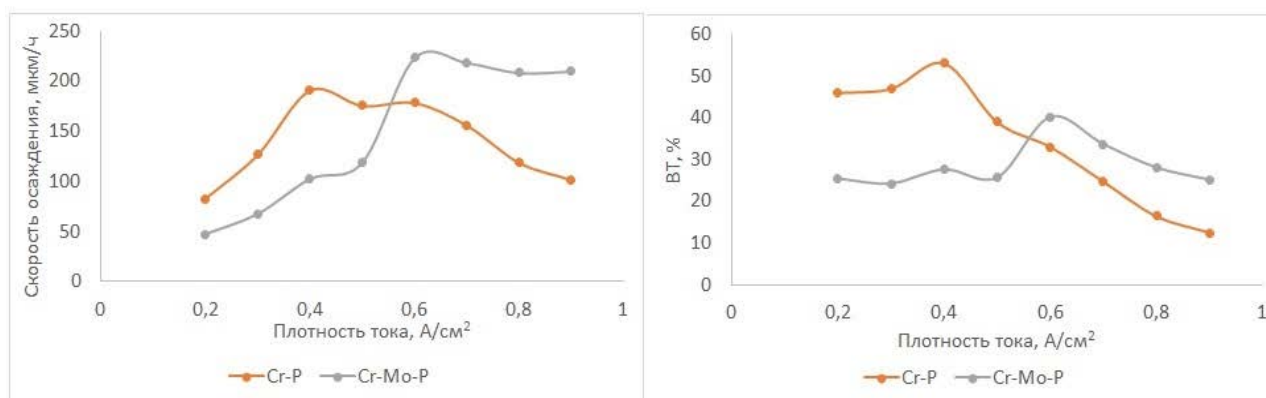


Рис.1 Зависимости выхода по току и скорости осаждения от плотности тока.

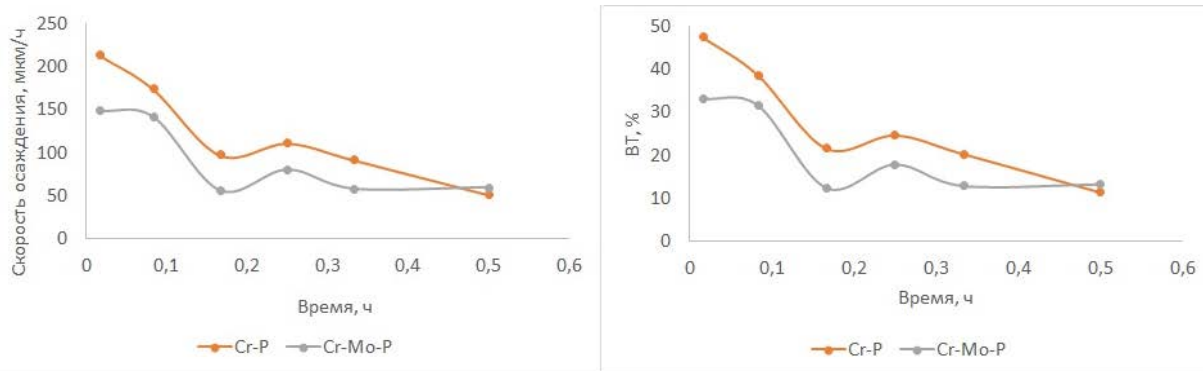


Рис. 2. Зависимости выхода по току и скорости осаждения от продолжительности процесса.

Из данных РФЭ-спектров высокого разрешения, представленных на рисунке 3 видно, что в поверхностных слоях исследуемого покрытия обнаружены: углерод в карбидном состоянии, хром в виде оксидов в различных степенях окисления и гидроксида (III), фосфор в виде фосфата и фосфида хрома и молибден как в металлическом состоянии, так и в виде  $MoO_3$ . Образовавшаяся на поверхности пленка состоит как из фосфатов и карбидов хрома, так и из хрома и молибдена в нулевой степени окисления. Углерод также представлен в виде продуктов восстановления диметилформамида.

Микроструктура электроосажденных покрытий в представленной работе была изучена методом рентгенофазового анализа. Покрытия осаждали на медные, подложки. Исследования проведены в условиях среднего вакуума (1·10<sup>-3</sup> мм. рт. ст.), а также инертной атмосферы (Ar). Рентгенограммы исследуемых покрытий Cr, Cr-P и Cr-P-Mo, осажденных из воднодиметилформамидного электролита представлены на рис 4. Показано, что хромовое покрытие мелкокристаллическое. Среднее межзатомное расстояние 0,204-0,205 нм, что

соответствует сильным линиям хрома (110). Покрытия сплавами Cr-P и Cr-P-Mo рентгеноаморфные, пики соответствуют подложке, гало – покрытию. Показано, что введение в состав покрытий легирующего элемента увеличивает его рентгеноаморфность. Определение того, является ли исследуемое покрытие кристаллическим или аморфным – важный фактор для противокоррозионной защиты в отношении щелевой и питтинговой коррозии. Известно, [10,11] что рентгеноаморфные покрытия («металлические стекла») обладают большей коррозионной стойкостью по сравнению с кристаллическими. Кроме того, при аморфизации существенно понижается склонность к локальным видам коррозии. Подобный подход широко используется в практике противокоррозионной защиты [12]. В литературе описано применение таких аморфизаторов, как фосфор [13,14], причем для получения покрытий Co-Cr-Mo-P возможно применение процессов бестоковой (химической) металлизации [14].

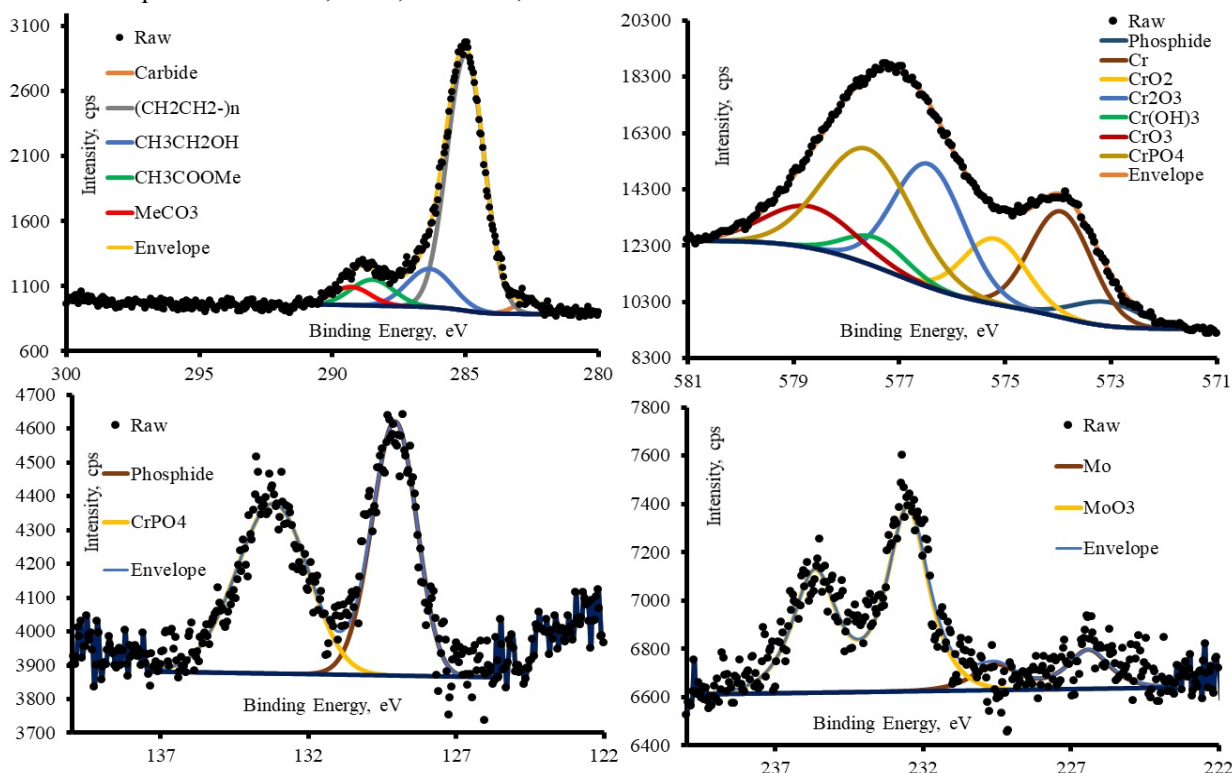
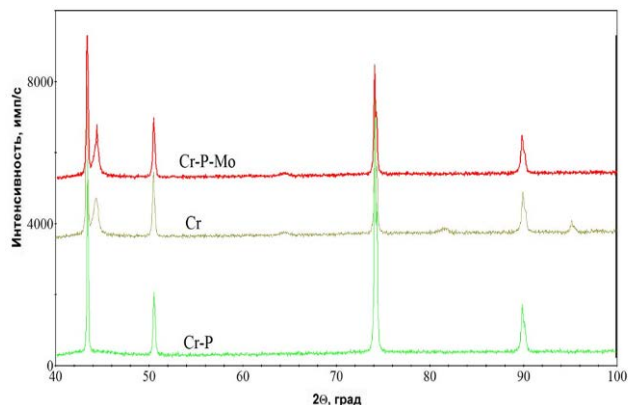


Рис.3. РФЭ-спектры высокого разрешения.



**Рис. 4. Рентгенограммы хромового покрытия, осажденного из воднометилформидного электролита и покрытий сплавами Cr-P и Cr-P-Mo.**

Кроме того, на аморфность хромовых покрытий влияет и наличие в поверхностных слоях углерода в виде карбидов хрома и в виде продуктов деструкции диметилформамида. Введение в покрытие металлических (Ti, Cr, Mo, W, Fe, Co, Ni, Al, Cu, Au, Ag, Nb, Ta) или неметаллических (Si, F, B, P, N) элементов позволяет не только повысить аморфность, улучшить коррозионные характеристики, снизить высокие внутренние напряжения и улучшить физико-механические свойства осаждаемых покрытий.

#### Заключение

Рентгеноаморфные хромовые покрытия, легированные фосфором и молибденом получены электроосаждением из водноорганического электролита, содержащего диметилформамид в диапазоне катодных плотностей тока 0,2-0,9 А/см<sup>2</sup>, максимальные выход по току и скорость осаждения покрытий наблюдаются при плотностях тока 0,4 А/см<sup>2</sup> для сплава хром-фосфор и 0,6 А/см<sup>2</sup> для сплава хром-фосфор-молибден. Выход по току и скорость осаждения сплава хром-фосфор - составили 191,2 мкм/ч и 53%, для сплава хром-фосфор-молибден - составили 223,6 мкм/ч и 40%. Кроме аморфности исследовано строение поверхностных слоев осаждаемых покрытий, установлены факторы, влияющие на коррозионные и физико-механические свойства полученных покрытий.

#### Список литературы

1. Kuznetsov V. V., Pavlov L. N., Filatova E. A., Vinokurov E. G. Peculiarities of chromium electrodeposition from water – dimethylformamide solutions // *Journal of Solid State Electrochemistry*. — 2018. — Vol. 22, no. 1. — P. 217–225.
2. Kuznetsov V. V., Filatova E. A., Telezhkina A. V., Kruglikov S. S. Corrosion resistance of Co–Cr–W coatings obtained by electrodeposition // *Journal of*

*Solid State Electrochemistry*. — 2018. — Vol. 22, no. 7. — P. 2267–2276.

3. Kuznetsov V. V., Pavlov L. N., Vinokurov E. G. et al. Corrosion resistance of Cr–C–W alloys produced by electrodeposition // *Journal of Solid State Electrochemistry*. — 2015. — Vol. 19, no. 9. — P. 2545–2553.
4. Electrodeposition of chromium-tungsten alloy from organo-aqueous solutions containing dimethyl formamide / V. V. Kuznetsov, L. N. Pavlov, E. G. Vinokurov et al. // *Russian Journal of Electrochemistry*. — 2015. — Vol. 51, no. 2. — P. 174–179.
5. Анализ гальванического сплава хром - фосфор / Е. Г. Винокуров, М. К. Антошин, В. Н. Кудрявцев // *Завод. лаб.* - 1991. - Т. 57, N 8. - С. 18-19.
6. Vinokurov E.G., Kudryavtsev V.N., Bondar V.V., Borsh E. Corrosion and protective properties of coatings with an amorphous chromium phosphorus alloy // *Protection of Metals*. 1992. Т. 28. № 4. С. 511-515.
7. Vinokurov E.G., Kudryavtsev V.N., Bondar V.V. Certain laws of the electrodeposition of a chromium-phosphorus alloy // *Protection of Metals*. 1991. Т. 27. № 3. С. 363-367.
8. el-Sharif M. R., Watson A., Chisholm C. U. The substained deposition of thick coatings of chromium–nickel and chromium–nickel–iron alloys and their properties // *Trans. IMF*. 1988. V.66. P.34–40.
9. Shirley D.A., High-Resolution X-Ray Photoemission Spectrum of the Valence Bands of Gold // *Phys. Rev. B*. 1972. Vol. 5. P. 4709-4713.
10. Buford A., Goswami T. Review of wear mechanisms in hip implants: paper I-general // *Mater. Design*. 2004. V.25. P. 385–393.
11. Liao Y., Pourzal R., Stemmer P., Wimmer M.A., Jacobs J.J., Fischer A., Marks L.D. New insights into hard phases of CoCrMo metal-on-metal hip replacement // *J.Mech. Behav. Biomed*. 2012. V.12. P. 39–49.
12. Niinomi M., Nakai M., Hieda J. Development of New Metallic Alloys for Biomedical Applications // *Acta Biomater*. 2012. V.8. P. 3888–3903.
13. M. İbrahim Coşkun, İsmail Hakkı Karahan, Teresa Golden D. Computer assisted corrosion analysis of hydroxyapatite coated CoCrMo biomedical alloys // *Surface & Coatings Technology*. 2015. V.275. P. e1–e9
14. Metikos-Hukovic M., Babic R.. Passivation and corrosion behaviours of cobalt and cobalt-chromium-molybdenum alloy // *Corrosion Science*. 2007. V. 49. P. 3570-3579



УДК 546.47:615.31

Шашлова М.Ю., Гребенникова Т.Д., Соловьева М.Е., Киенская К.И., Буторова И.А.

## РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА

Шашлова Марина Юрьевна – магистр 2 года обучения факультета ФЕН, [mar\\_shaa@mail.ru](mailto:mar_shaa@mail.ru)

Гребенникова Татьяна Дмитриевна – магистр 1 года обучения факультета ХФТ и БП

Соловьева Мария Евгеньевна – студент 3 курса факультета ФЕН

Киенская Карина Игоревна – к.х.н., доцент кафедры коллоидной химии.

Буторова Ирина Анатольевна – к.б.н., доцент кафедры ТХФиКС.

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047, г. Москва, Миусская площадь, д.9, [mar\\_shaa@mail.ru](mailto:mar_shaa@mail.ru).

*В настоящее время лечение травматических, инфекционных и других нарушений целостности кожного покрова является актуальной и не до конца решённой медицинской проблемой. Цель данного исследования – разработка лекарственных композиций на основе салицилата и гиалуроната цинка. В статье представлена методика получения салицилата и гиалуроната цинка. Проведены микробиологические исследования с помощью метода серийных разведений и диско-диффузионного метода. Приготовлены лекарственные композиции на основе полиэтиленгликолей.*

**Ключевые слова:** салицилат цинка, гиалуронат цинка, противомикробные свойства.

## MEDICAL COMPOSITIONS BASED ON ZINC COMPOUNDS

Shashlova M.Y., Grebennikova T.D., Solovyova M.E., Kienskaya K.I.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 125047, Moscow, Russia

*Currently, the treatment of traumatic, infectious and other violations of the integrity of the skin is an urgent and not fully solved medical problem. The purpose of this study is to develop medicinal compositions based on zinc salicylate and hyaluronate. The article presents a method for obtaining zinc salicylate and hyaluronate. Microbiological studies were carried out using the method of serial dilutions and the disco-diffusion method. Medicinal compositions based on polyethylene glycols have been prepared.*

**Key words:** zinc salicylate, zinc hyaluronate, antimicrobial properties.

## Синтез салицилата цинка

К 2,4 г карбоната цинка постепенно малыми порциями при интенсивном перемешивании добавляли 120 мл 2% раствора салициловой кислоты в 70% этиловом спирте, содержащему 3,46 г салициловой кислоты. Полученную суспензию нагревали до кипения, продолжали поддерживать температуру кипения смеси до практически полного растворения осадка. Затем реакцию смесь оставляли при комнатной температуре на час для отстаивания. После этого раствор салицилата цинка отфильтровывали. Растворитель из спиртового раствора салицилата цинка удаляли путём высушивания в сушильном шкафу при температуре не выше 50°C [1].

## Синтез гиалуроната цинка

Навеску массой 1,44 г гептагидрата сульфата цинка растворяли в дистиллированной воде в колбе на 50 мл с доведением до метки и последующим перемешиванием. К полученному раствору добавляли 1,0 г гиалуроната натрия. После набухания гиалуроната в водном растворе и последующего образования гомогенной системы в результате перемешивания готовый продукт осаждали путём добавления 150 мл 99,7% изопропанола. Выделяли гиалуронат цинка фильтрованием получившейся суспензии с последующим высушиванием в сушильном шкафу при температуре 40°C [2].

## Изучение противомикробной активности салицилата цинка

Исследование проводилось в два этапа: методом серийных разведений [3] на культурах *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* FDA 209P, *Corynebacteria stationis* ВКПМ В-10645, *Bacillus subtilis* ВКПМ – В-13183, *Pseudomonas aeruginosa* ВКПМ – В-8243, а также против дрожжей *Candida albicans* Y-3108 и мицелиальных грибов *Aspergillus niger* ВКПМ – Y-1057 и модифицированным методом «отравленной пищи» [3] на культурах *Bacillus subtilis* ВКПМ – В-13183, *Staphylococcus aureus* FDA 209P. Объект исследования: водный раствор салицилата цинка (1 % масс.) на первом этапе, сухой салицилат цинка на втором этапе исследования.

Для исследований был приготовлен раствор салицилата цинка 1% масс. со следующими разведениями: 0,5% масс., 0,25% масс. и 0,125% масс. В результате первого этапа исследования были получены данные, доказывающие антимикробную активность салицилата цинка в отношении грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*. Результаты исследования определялись по видимому росту микроорганизмов в пробирках с разведениями салицилата цинка относительно контрольного образца. Результаты исследования представлены в таблице 1, где «+» – видимый рост микроорганизмов, «-» – отсутствие видимого роста микроорганизмов.

Таблица 1. Определение видимого роста микроорганизмов

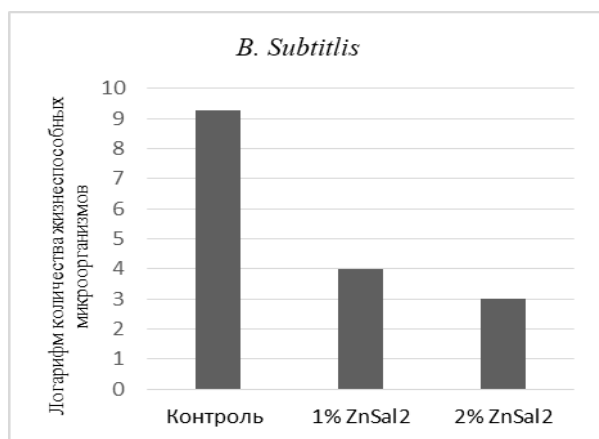
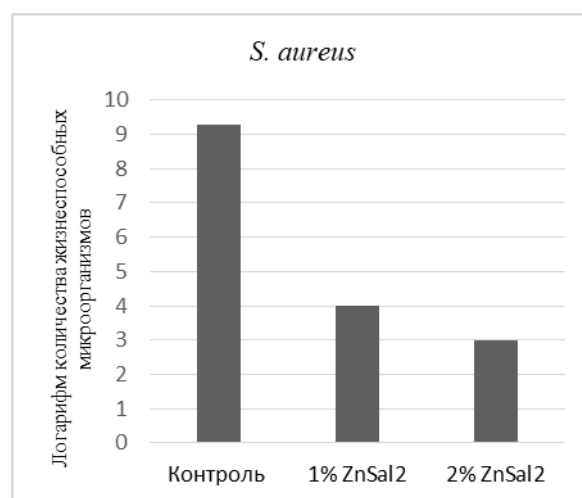
		Концентрация салицилата цинка, %			
Тест-микроорганизмы	контроль	0,5	0,25	0,125	0,0625
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+
<i>Bacillus subtilis</i>	+	-	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+	+	+
<i>Aspergillus niger</i>	+	+	+	+	+

Поскольку салицилат цинка не растворяется в воде при концентрации более 1% масс., для оценки антимикробной активности более концентрированных растворов использовали ростовые методы, в которых салицилат цинка вносили в среду культивирования тест-микроорганизмов и после культивирования в шейкере-инкубаторе количество выросших микроорганизмов определяли по методу Коха высевом на агаризованные среды.

Результаты второго этапа приведены в таблице 2 и на рис.1 и 2.

Таблица 2. Определение количества жизнеспособных микроорганизмов

Тест-культуры	Количество жизнеспособных микроорганизмов, КОЕ/мл		
	контроль	1% ZnSal <sub>2</sub>	2% ZnSal <sub>2</sub>
<i>Bacillus subtilis</i>	$8,5 \cdot 10^8$	$2,2 \cdot 10^5$	$6 \cdot 10^3$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$1,9 \cdot 10^9$	$1 \cdot 10^4$	$<10^3$

Рис. 1 Диаграмма подавления роста *B. subtilis* с увеличением концентрации салицилата цинкаРис. 2 Диаграмма подавления роста *S. aureus* с увеличением концентрации салицилата цинка

Полученные данные подтверждают, что салицилат цинка с увеличением концентрации сильнее подавляет рост грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*.

### Изучение противомикробной активности гиалуроната цинка

Исследование проводилось методом серийных разведений водного раствора гиалуроната цинка (6%) [3]. В результате проведенных исследований была доказана противомикробная активность гиалуроната цинка и определены минимальные летальные и минимальные ингибирующие концентрации раствора. Результаты исследования представлены в таблице 3, где «+» - видимый рост микроорганизмов, «-» - отсутствие видимого роста микроорганизмов.

Таблица 3. Определение видимого роста микроорганизмов

Тест-микроорганизмы	Концентрация растворов гиалуроната цинка, %							
	контроль	3,0	1,5	0,75	0,375	0,1875	0,09375	0,046875
<i>Candida albicans</i>	+	-	-	-	-	-	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>Bacillus subtilis</i>	+	-	-	-	+	+	+	+

Были определены минимальные летальные концентрации (МЛК) гиалуроната цинка в отношении исследуемых культур методом посева на чашки Петри с питательной средой микроорганизмов из контрольной пробирки и пробирок 1–7. В таблице 4 приведены МЛК и МИК гиалуроната цинка в отношении исследуемых культур.

Таблица 4. Определение МЛК и МНК гиалуроната цинка в отношении исследуемых культур микроорганизмов

Тест-микроорганизмы	Минимальная летальная концентрация (МЛК), % масс.	Минимальная ингибирующая концентрация (МНК), % масс.
<i>Candida albicans</i>	0,7500	0,3750
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,3750	0,1875
<i>Escherichia coli</i>	1,5000	0,7500
<i>Bacillus subtilis</i>	0,3750	0,1875

Полученные результаты антимикробной активности салицилата цинка и гиалуроната цинка дали основание разработать на их основе мази для лечения травматических, инфекционных и других нарушений целостности кожного покрова.

Для проведения исследования получены мази на основе полиэтиленгликолей различной молекулярной массы:

- мазь № 1 содержала гиалуронат цинка 1 % масс. и этиловый спирт 3 % масс.;
- мазь № 2 содержала салицилат цинка 1 % масс. и этиловый спирт 3,4 % масс.;
- мазь № 3 содержала салицилат цинка 1 % масс. и этиловый спирт 2,6 % масс.

**Изучение противомикробной активности мазей на основе салицилата цинка и гиалуроната цинка**  
Исследование проводилось методом диффузии в агар [3]. на культурах *Bacillus Subtilis*, *Staphylococcus Aureus*. Результаты исследований представлены в таблице 5

Таблица 5. Зоны ингибирования роста микроорганизмов

	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Мазь № 1	10–24 мм	16–18 мм
Мазь № 2	20–22 мм	24–25 мм
Мазь № 3	28–30 мм	18–20 мм

Как показали исследования, мази на основе салицилата цинка и гиалуроната цинка проявили антимикробную активность в отношении тест-микроорганизмов *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*, при этом более эффективными антимикробными мазями оказались мази № 2 и 3, содержащие салицилат цинка.

Таким образом, салицилат цинка и гиалуронат цинка могут использоваться в качестве активных противомикробных компонентов в составе мазей для лечения травматических, инфекционных и других нарушений целостности кожного покрова.

### Список литературы

1. Пат. 2 712 088 Российская Федерация, МПК А61К 31/60 (2006.01) А61К 9/06 (2006.01) А61Р 17/02 (2006.01) С07С 51/41 (2006.01) С07С 65/10 (2006.01). Лекарственное средство, обладающее ранозаживляющим действием. — Лаевский Сергей Евгеньевич (RU); автор и патентообладатель. — 2019115213; заявлено 2019.05.17; опубликовано 2020.01.24, Бюл. № 3. — 21 с.
2. Бургер К., Такачи Н.Г., Ретей И., Иллеш Я., Штефко Б., Несмельи Э., Гебхардт И., Рац И., Кирай А., Варконьи В., Ассоциаты депротонированной гиалурононовой кислоты, способ их получения, фармацевтическая композиция, содержащая ассоциаты депротонированной гиалурононовой кислоты, и способ ее получения / пат. RU2099350С1, Россия 1997-12-20.
3. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания

УДК 544.2

Цивковский Н.С., Райтман О.А., Папонов Б.В.

## СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КРАСИТЕЛЕЙ КЛАССА ПЕРХЛОРАТОВ ТИАЗОЛОПИРИМИДИНИЯ

<sup>1</sup>Цивковский Никита Сергеевич, магистр 1-го года обучения каф. ФХ, email: [tsivkovskii.n.s@muctr.ru](mailto:tsivkovskii.n.s@muctr.ru)<sup>1</sup>Райтман Олег Аркадьевич, к.х.н., заведующий каф. ФХ, email: [raitman.o.a@muctr.ru](mailto:raitman.o.a@muctr.ru)<sup>2</sup>Папонов Борис Владимирович<sup>2</sup> – к.х.н., заведующий лабораторией<sup>1</sup>РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Российская Федерация 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20<sup>2</sup>ГБОУ «Школа на Юго-Востоке имени Маршала В.И. Чуйкова», Россия, Москва, 111033, ул. Таможенный проезд 4.

В статье рассмотрены оптические свойства двух соединений, относящихся к классу перхлоратов тиазолопиримидиния - потенциального люминесцентного ДНК-маркера. Исследования проводились методами спектроскопии электронного поглощения и спектрофлуориметрии. Относительные квантовые выходы флуоресценции были рассчитаны относительно стандарта Родамина Б.

Ключевые слова: перхлораты тиазолопиримидиния, электронное поглощение, флуоресценция, относительный квантовый выход.

## SPECTRAL CHARACTERISTICS OF THIAZOLOPYRIMIDINIUM PERCHLORATE CLASS DYES

Tsivkovsky N.S., Rightman O.A., Paponov B.V.

Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

This article discusses the spectral properties of two compounds belonging to the class of thiazolopyrimidinium perchlorates, a potential luminescent DNA marker. The studies were carried out by electron absorption spectroscopy and spectrofluorimetry. Relative quantum yields of fluorescence were calculated relative to the Rhodamine B standard.

Key words: thiazolopyrimidinium perchlorates, electronic absorption, fluorescence, relative quantum yield.

## Введение

В последние десятилетия изучение нуклеиновых кислот приобретает всё больший размах. Особую роль в изучении нуклеиновых кислот играют флуоресцентные зонды, которые могут выполнять функции по секвенированию генома, визуализации клеток и их отдельных частей, а также количественного изучения нуклеиновых кислот [1-2]. В литературе достаточно широко представлено обсуждение различных гетероциклических маркеров с электронодефицитными структурами, которые способны интеркалировать в ДНК [3-4]. Гетероциклические соединения связываются с парами оснований ДНК благодаря своей планарной многокольцевой структуре, а наличие положительных зарядов повышает стабильность связывания с ДНК [5]. Механизм их действия, как ДНК-маркеров, основан на том, что в несвязанном с ДНК состоянии эти соединения имеют не-планарную структуру, и, хоть и способны к люминесценции - проявляют её крайне слабо. Связывание же с ДНК приводит к переходу структуры в планарное состояние, что значительно усиливает флуоресценцию. Перхлораты тиазолопиримидиния — это один из перспективных классов соединений, проявляющих такие свойства. Именно эти соединения и представляют собой предмет настоящего исследования.

## Экспериментальная часть

Образцы исследуемых веществ - РТР-ethoxy (5-[4-(диметиламино)стирил]-6-[4-(диметиламино)стирил]-6-(этоксикарбонил)тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-ий

перхлорат) и РТР-Ме (5-[4-(диметиламино)стирил]-3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-ий перхлорат) были синтезированы в НИЛ «Органического синтеза и ЯМР-спектроскопии». Образцы представляют собой тёмно-красные порошки, хорошо растворимые в органических растворителях и плохо растворимые в воде. Структурные формулы веществ представлены на рис. 1.

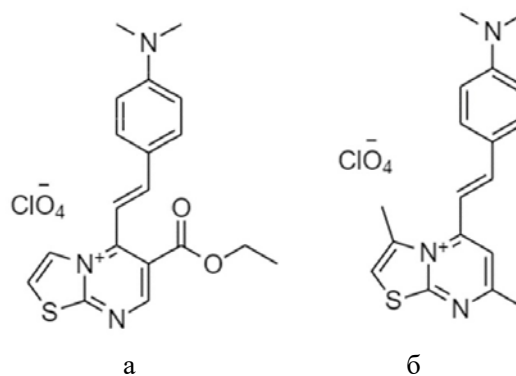


Рисунок 1. Структуры исследуемых соединений; (а) - РТР-ethoxy; (б) - РТР-Ме

Для образца РТР-ethoxy были получены электронные спектры поглощения в этаноле и ацетонитриле. Максимум поглощения в ацетонитриле наблюдается на длине волны 545 нм, максимум поглощения в этаноле наблюдается на длине волны 438,5 нм. Очевидный и весьма значительный гипсохромный сдвиг связывается с различием в полярности растворителей ( $P'_{\text{этанол}} = 4,3$ ;  $\epsilon_{\text{этанол}} = 24,3$ ;  $P'_{\text{ацетонитрил}} = 5,8$ ;  $\epsilon_{\text{ацетонитрил}} = 38,8$ ).

Сольватохромизм соединения связывается с присутствием в его структуре сложноэфирной группы, а также азота пиримидиниевого кольца. Спектры поглощения соединения представлены на рисунке 2.

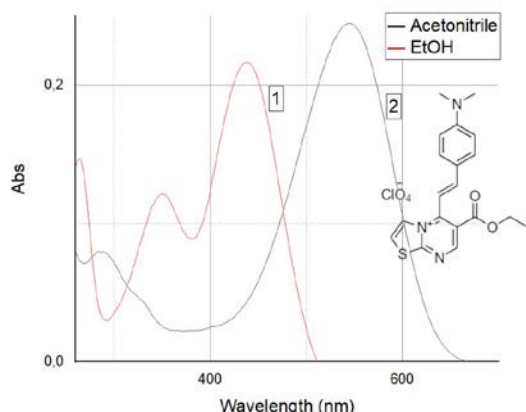


Рис. 2. Электронный спектр поглощения RTP-ethoxy в этаноле (1,  $\lambda_{max}=438,5$ ; 350 нм) и ацетонитриле (2,  $\lambda_{max}=545$  нм)

Далее, были получены спектры испускания в RTP-ethoxy этаноле и ацетонитриле. Спектры представлены на рис. 3 и 4 соответственно. Значительный интерес вызвал пик на 500 нм в образце RTP-ethoxy в этаноле, который связывается с попаданием света от внешнего источника на детектор спектрофлуориметра.

Расчёт относительного квантового выхода флуоресценции проводился с применением раствора родамина Б в одинаковом с образцом растворителе. Расчёт проводился с применением следующей формулы:

$$Q_x = Q_r \times \frac{E_x}{E_r} \times \frac{A_r(\lambda_r)}{A_x(\lambda_x)} \times \frac{I_r(\lambda_r)}{I_x(\lambda_x)} \times \frac{n_x^2}{n_r^2}$$

Где Q - квантовый выход, E - интегральная интенсивность флуоресценции, A - поглощение на длине волны возбуждения, I - интенсивность возбуждающего пучка и n - показатель преломления. Индексы x и r обозначают исследуемый образец и эталон соответственно. Если используются разбавленные растворы образца и эталона, данная формула может быть упрощена до следующей:

$$Q_x = Q_r \times \frac{E_x}{E_r} \times \frac{A_r(\lambda_r)}{A_x(\lambda_x)} \times \frac{I_r(\lambda_r)}{I_x(\lambda_x)}$$

Согласно расчётам, квантовый выход флуоресценции RTP-ethoxy в EtOH составил 19,7%. В ацетонитриле – 12,5%. Для сравнения - квантовые выходы флуоресценции Родамина Б в этих же растворителях составляют 60,8% и 23% соответственно.

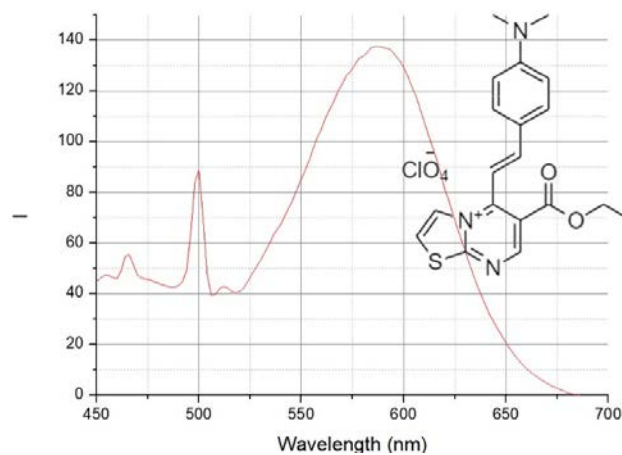


Рис. 3. Спектр испускания в этаноле на длинах волн от 450 до 750 при возбуждении 438 нм.

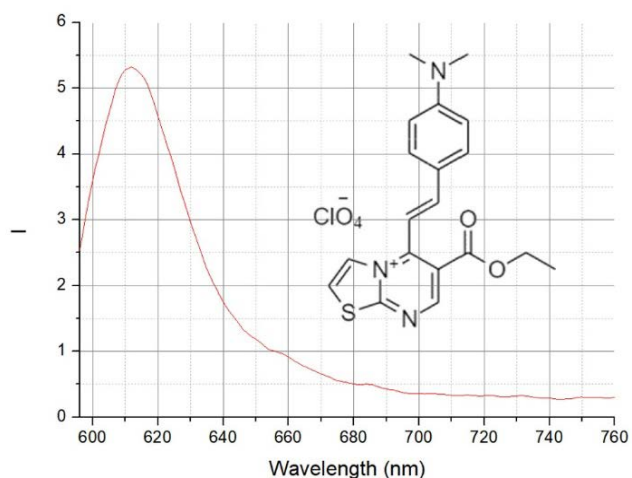


Рис. 4. Спектр испускания в ацетонитриле на длинах волн от 600 до 760 нм при возбуждении 545 нм;  $\lambda_{max}=612$  нм

Далее, были получены спектры поглощения RTP-Me в метаноле, этаноле и ацетонитриле (рис. 5). Для данного образца сольватохромизм выражен в меньшей степени и связан исключительно с пиримидиниевым азотом.

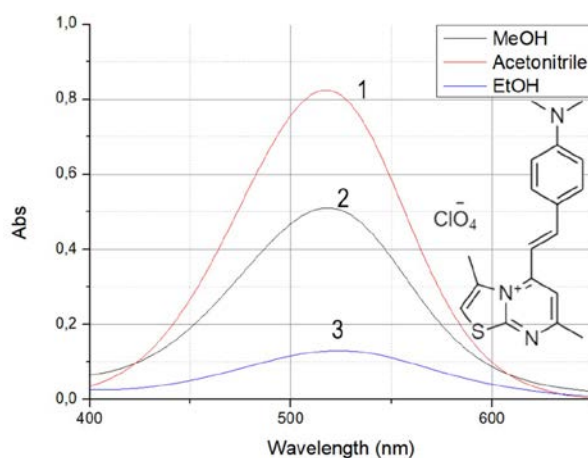


Рисунок 5. Электронный спектр поглощения RTP-Me в ацетонитриле (1,  $\lambda_{max}=517$  нм), метаноле (2,  $\lambda_{max}=518,5$  нм) и этаноле (3,  $\lambda_{max}=523,5$  нм)

Также были получены спектры флуоресценции (рис. 6) образца РТР-Ме. Согласно расчётам, квантовые выходы флуоресценции составили: в этаноле – 3,94%, в метаноле – 3,81%, в ацетонитриле – 2,95%.

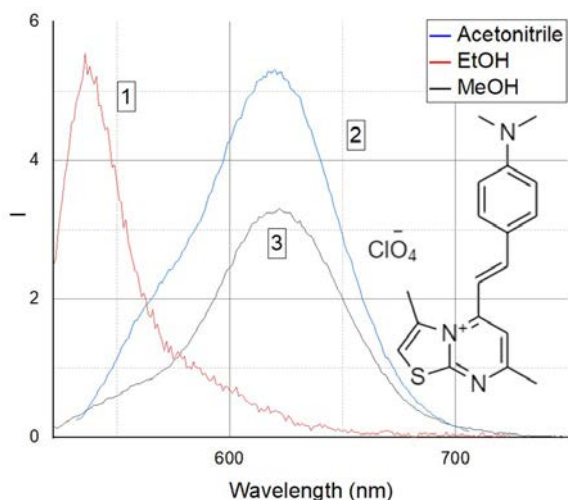


Рис. 6. Спектры испускания в этаноле (1,  $\lambda_{max}=563\text{нм}$ ), ацетонитриле (2,  $\lambda_{max}=614\text{нм}$ ) и метаноле (3,  $\lambda_{max}=620\text{нм}$ )

### Заключение

Спектральные методы исследования подтвердили, что оба образца способны к флуоресценции и, также, проявляют сольватохромные свойства. Однако, поскольку предполагается, что эти соединения должны быть

слабыми флуорофорами в несвязанном с ДНК состоянии, соединение РТР-Ме представляет собой более удачный вариант для продолжения его исследования в качестве ДНК-маркера.

### Список литературы

1. Narayanaswamy N. et al. Sequence-specific recognition of DNA minor groove by an NIR-fluorescence switch-on probe and its potential applications //Nucleic acids research. – 2015. – Т. 43. – №. 18. – С. 8651-8663.
2. Peng X. et al. An effective minor groove binder as a red fluorescent marker for live-cell DNA imaging and quantification //Angewandte Chemie International Edition. – 2011. – Т. 50. – №. 18. – С. 4180-4183.
3. Sha X. L. et al. A mitochondria/lysosome-targeting fluorescence probe based on azonia-cyanine dye and its application in nitroreductase detection //Sensors and Actuators B: Chemical. – 2020. – Т. 307. – С. 127653.
4. Wei Y. F. et al. Simultaneous imaging of lysosomal and mitochondrial viscosity under different conditions using a NIR probe //Sensors and Actuators B: Chemical. – 2021. – Т. 326. – С. 128954.
5. Chen Y. et al. The application of azonia-cyanine dyes for nucleic acids imaging in mitochondria //Sensors and Actuators B: Chemical. – 2019. – Т. 281. – С. 499-506.

УДК 544.7

Макшанова А.О., Усольцев С.Д., Райтман О.А.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЯДА РАЗБАВИТЕЛЕЙ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОНОСЛОЯ БОР-ФТОРИДНОГО КОМПЛЕКСА ДИПИРРИНА НА ГРАНИЦЕ РАЗДЕЛА ФАЗ ВОДА – ВОЗДУХ

Макшанова Анна Олеговна<sup>1</sup> – магистрант 1-го года обучения кафедры физической химии РХТУ им. Д. И. Менделеева, e-mail: [annmakshanova@yandex.ru](mailto:annmakshanova@yandex.ru)

Усольцев Сергей Дмитриевич<sup>2</sup> – аспирант кафедры общей и неорганической химии ИГХТУ

Олег Аркадьевич Райтман<sup>1</sup> – к.х.н., заведующий кафедрой физической химии РХТУ им. Д. И. Менделеева

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева», Россия, 125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9.

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», Россия, 153000, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 7.

*Бор-фторидные комплексы дипиррина (BODIPY) обладают выдающимися среди органических люминофоров характеристиками: высокими квантовыми выходами флуоресценции, коэффициентами молекулярной экстинкции и узкими полосами поглощения и испускания. Бордипиррины, кроме этого, легко поддаются химической модификации и, в частности, могут быть предорганизованы к гомомолекулярным взаимодействиям в двухмерных слоях. В работе рассматривается влияние различных ко-сурфактантов на физико-химические и спектральные характеристики монослоя BODIPY, несущего в структуре протяженный алифатический заместитель.*

**Ключевые слова:** BODIPY, метод Ленгмюра, электронная спектроскопия, агрегация, плавающие слои

## IMPACT OF DILUENTS ON PHYSICO-CHEMICAL AND SPECTRAL CHARACTERISTICS OF A BORON DIFLUORIDE DIPYRRIN MONOLAYER AT AIR-WATER INTERFACE

Makshanova A.O.<sup>1</sup>, Usoltsev S.D.<sup>2</sup>, Raitman O.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 9 Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russia

<sup>2</sup>Ivanovo State University of Chemistry and Technology, 7 Sheremetevskiy avenue., Ivanovo, 153000, Russia

*Organic dye monolayers obtained via Langmuir technique often demonstrate unique photophysical behavior due to high organizing effect of an air-water interface. Boron difluoride dipyrins (BODIPY) are known to have outstanding spectral characteristics. Moreover, BODIPY dyes are easily chemically modifiable by precursor alteration, and could be preorganized towards homomolecular interactions in monolayers. The paper considers the effect of various diluents on the physicochemical and spectral characteristics of the BODIPY monolayer, with the latter bearing extended aliphatic substituent.*

**Keywords:** BODIPY, Langmuir technique, electronic spectroscopy, aggregate formation, floating layers

**Введение.** Бор-фторидные комплексы дипирринов (BODIPY) — перспективный класс люминофоров, представители которого, как правило, обладают высокими квантовыми выходами люминесценции, высокими коэффициентами молекулярной экстинкции и узкими максимумами поглощения и испускания с тонко настраиваемым положением. Фотофизические характеристики BODIPY зависят от параметров локального окружения молекулы в разной мере для различных производных. Структурной модификацией можно добиваться чувствительности молекул к присутствию различных аналитов, полярности, pH окружения и многих других характеристик [1]. В данном случае, однако, в дизайне соединения мы отталкивались от задачи использования BODIPY в качестве обобщенной модели неполярного люминофора, а потому избегали функциональных групп, провоцирующих внутримолекулярный перенос заряда, энергии и т. д., то есть

специфическую, а потому трудно обобщаемую, чувствительность.

Известно, что структура BODIPY напрямую влияет на характер изменений в фотофизических характеристиках при агрегации [2]. Геометрическая анизотропия, достигаемая введением протяженного алифатического фрагмента в мезо-положение красителя, была выбрана как минимальная предпосылка к организации. Для выбранного соединения агрегация при повышении концентрации в растворе, агрегационные процессы проявляются в первую очередь в уширении спектра и уменьшении экстинкции.

Эффективным способом получения упорядоченных материалов на основе органических люминофоров является метод Ленгмюра — нанесение красителя на поверхность раздела фаз вода-воздух в концентрации, при которой соединение не полностью покрывает доступную поверхность (находится в псевдо-газовом состоянии) и его дальнейшее сжатие. Фазовые переходы,

происходящие при изменении площади поверхности, приходящейся на одну молекулу, фиксируются с помощью микровесов Вильгельми в виде изменения поверхностного давления. Амфифильные соединения при сжатии на поверхности раздела фаз образуют плотные монослои с жидкокристаллическими свойствами, однако обычно гетероциклические люминофоры и, в частности, BODIPY не образуют достаточно плотный слой и быстро коллапсируют в трехмерные структуры.

Один из методов получения эластичных монослоев хромофоров и люминофоров — через системы типа хозяин-гость, где молекула с нужными фотофизическими характеристиками смешивается с молекулы с известными организационными свойствами. Настоящее исследование ставило себе цель проанализировать, как ко-сурфактант влияет на организацию соединения в слое и, как следствие, на его фотофизические характеристики

Процесс был исследован с помощью спектрофотометрии и спектрофлуориметрии плавающих слоев, метода, опубликованного ранее [3]. Спектры поглощения фиксировались в режиме зеркального отражения, рефлектометрическим зондом с расположением оптической оси нормально к поверхности раздела фаз, флуоресценция фиксировалась в рассеянном свете от пятна возбуждающего света, направленного из световода направленного под 30–40 градусов к поверхности и сфокусированного в пятне строго под рефлектометрическим зондом расположенном нормально к поверхности раздела фаз.

Чистый люминофор BODIPY-C10 (Рисунок 1) не образует устойчивый монослой при сжатии. Об этом свидетельствует величина давления на изотерме, при котором сжимаемость становится отрицательной (наблюдается перегиб на изотерме). Коллапс происходит при давлении 0.5 мН/м. Вид изменения спектров поглощения слоя после наступления коллапса указывает на образование агрегатов J-типа — образуется узкий интенсивный батохромно смещенный максимум поглощения.

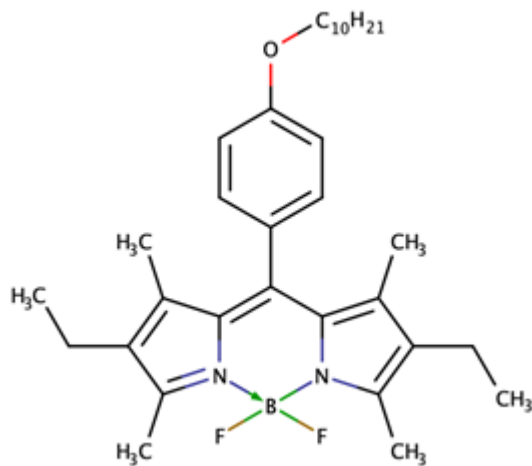


Рисунок 1. Структурная формула BODIPY-C10

В качестве ко-сурфактантов были выбраны 4-ноктил-4'-цианобифенил (8CB), цетиловый спирт (Cetyl alcohol), тритон X-100 (TX-100) и пальмитиновая кислота (Palmitic Acid), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) как наиболее яркие представители технологически и биологически важных сурфактантов. Для первичной оценки характера взаимодействия красителей с ПАВ было выбрано соотношение 3:1 (сурфактант:краситель по числу молекул).

Во всех исследуемых системах хозяин-гость поверхностное давление в точке первого фазового перехода значительно выше, чем таковое для слоя чистого BODIPY-C10, при этом в изотерма в разных системах в большей или меньшей степени воспроизводит характеристичную форму чистого сурфактанта. Яркое сравнение можно сделать на пример пары слоев с 8CB и цетиловым спиртом. В случае с 8-СВ изотерма практически в точности воспроизводит таковую для чистого сурфактанта, в то время как в системе с цетиловым спиртом характерный перегиб с участком отрицательной сжимаемости и дальнейший фазовый переход чистого BODIPY-C10 с низким поверхностным давлением первого фазового перехода доминирует в форме pi-A изотермы.

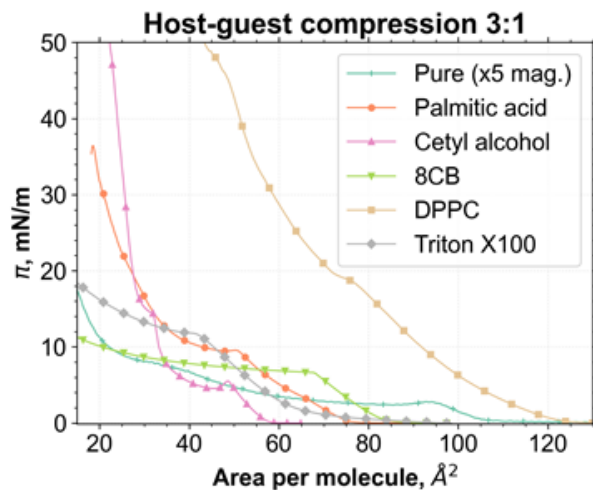


Рисунок 2. Вид изотерм сжатия BODIPY-C10 в чистом виде и с добавлением разбавителя в соотношении 1:3.

Интересно, что в случаях соединений, в которых форма изотермы наиболее близка к форме таковой для чистого сурфактанта (8CB, DPPC и TX-100) характер изменений в спектрах поглощения иной — полоса J-агрегата не наблюдается, в то время как экстинкция уменьшается, что может говорить об образовании агрегатов H-типа.

По характеру наблюдаемых изменений (Рисунок 2) ко-сурфактанты можно разделить по эффективности взаимодействия с молекулой хромофора. В системах, где для хромофора характерны гомомолекулярные взаимодействия (чистый слой, пальмитиновый и цетиловый спирт), процесс носит кооперативный характер (после достижения предельной площади на молекулу,



агрегация происходит быстро), в случаях же, когда сурфактант способен в достаточной степени взаимодействовать с молекулой флуорофора (8CB, DPPC и TX-100), процесс носит антикооперативный характер и преобладают гетеромолекулярные взаимодействия, при этом во всех случаях образуется устойчивый монослой, особенно эластичный в случае DPPC.

Таким образом, использование ко-сурфактантов позволяет гибко контролировать параметры образующегося монослоя. Показано, что любой из исследованных ко-сурфактантов в высокой степени повышает эластичность слоя, позволяя добиваться для BODIPY-C10 образования монослоя, что критически значимо в технологии фотоэлектронных устройств, поскольку введение дополнительного амфифила в слой при использовании технологии Ленгмюра проще и экономически целесообразней дериватизации самого хромофора. С другой стороны, показано как спектральные свойства образующегося слоя можно использовать для первичной оценки структурных характеристик слоя — это более

удобный метод в сравнении с постоянным контролем поверхностного давления в системе.

*Работа выполнена при финансовой поддержке стипендии Президента РФ (Проект № СП-4814.2022.4).*

#### Список литературы

1. Loudet A., Burgess K. BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties //Chemical reviews. – 2007. – Т. 107. – №. 11. – С. 4891-4932.
2. Descalzo A. B. et al. On the Aggregation Behaviour and Spectroscopic Properties of Alkylated and Annelated Boron-Dipyrromethene (BODIPY) Dyes in Aqueous Solution //ChemPhotoChem. – 2020. – Т. 4. – №. 2. – С. 120-131.
3. Stuchebryukov S. D. et al. Peculiarities of the reflection-absorption and transmission spectra of ultrathin films under normal incidence of light //Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces. – 2013. – Т. 49. – №. 2. – С. 189-197.

УДК 544.72

Дегтярева В.А., Райтман О.А.

## ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДНЫЕ МОНОСЛОИ НА ОСНОВЕ РОРС И СПИРОСОЕДИНЕНИЙ

Дегтярева Вероника Андреевна – бакалавр 4-го года обучения кафедры общей и неорганической химии; e-mail: degtyareva.ver.2000@gmail.com

Райтман Олег Аркадьевич – кандидат химических наук, заведующий кафедрой физической химии; ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

*В данной работе рассмотрены физико-химические свойства монослоев 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (РОРС), а также его бинарных смешанных монослоев со спиросоединениями. Внимание уделяется применению фотохромных соединений, в частности, спиропиранов и спирооксазинов, возможности использования их светового воздействия для контроля эффективности и селективности функционирования различных биологических структур.*

*Ключевые слова: монослой ленгмюра, спиросоединения, фосфолипид, смешанные монослои, фотохромизм, рорс.*

## PHOTOSENSITIVE PHOSPHOLIPID MONOLAYERS BASED ON POPC AND SPIROCOMPOUNDS

Degtyareva V.A., Raitman O.A.

Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation.

*The article discusses the physicochemical properties of monolayers of 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC), as well as its binary mixed monolayers with spirocompounds. Attention is paid to the use of photochromic compounds, more precisely spiroyrans and spirooxazines, namely the possibility of using light exposure to control the efficiency and selectivity of the functioning of various biological structures.*

*Keywords: langmuir monolayer, spirocompounds, phospholipids, photochromism, mixed monolayer, popc.*

**Введение**

Липиды – органические вещества биологической природы, нерастворимые в воде и растворимые в неполярных растворителях [1]. Они являются важными участниками процессов жизнедеятельности организма. К одной из основных групп сложных липидов относятся фосфолипиды [2]. За последнее время, молекулярные пленки этих биомолекул привлекают все больше и больше внимание из-за их активного применения ведущими исследователями в различных областях в качестве простых моделей биологических мембран [3]. Молекулярное моделирование предоставляет ценную дополнительную информацию об ориентации и конформации молекулы [4], для этого используют ленгмюровские монослои, как модельные системы биологической мембраны [5].

Клеточная мембрана, в которой присутствуют ненасыщенные липиды в больших количествах, более жидкая. Появляется возможность встраивания молекул и дальнейшего управления проницаемостью мембран. Молекулярные переключатели – соединения или супрамолекулярные ассоциаты, обладающие свойствами бистабильности [6], то есть вещества, которые легко подвергаются фотоиндуцированной изомеризации между двумя термодинамически устойчивыми формами, которые существенно различаются своими физическо-химическим свойствам [7]. В темноте или под действием видимого света соединения превращаются в исходные [8]. На данный момент одними из наиболее изученных бистабильных соединений являются спирооксазины и спиропираны. Фотохромизм стал рассматриваться как

один из наиболее эффективных механизмов молекулярного переключения.

Исходя из сказанного, целью данной работы является исследование свойств мономолекулярных слоев на основе фосфолипида РОРС со спироциклическими соединениями в различных молярных соотношениях для изучения структурно-функциональных свойств и выявление основных физико-химических факторов для использования в управлении проницаемостью биологических мембран.

**Экспериментальная часть.**

Приготовлены растворы 1',3'-дигидро-1'-гексадецил-3'3'-диметил-6-нитроспиро[2Н-бензопиран-2,2'-(2Н)индола](SP-1) и 3,3-диметил-1-гексадецил-1,3-дигидроспиро[индолин-2,3'-нафто[2,1-b][1,4]оксазин]-9'-ола(SNO-16) с концентрацией  $10^{-4}$  М, а также раствор РОРС с концентрацией  $10^{-2}$  М. В качестве растворителя использовался хлороформ, стабилизированный 0,5% этанолом. При изучении свойств бинарных смесей исходные растворы были смешаны в необходимых соотношениях.

Для получения монослоев применяли установку Kibron (Inc. Oy. Malminkaari 23 A, 00700 Helsinki, Finland), состоящую из тefлоновой ванны Ленгмюра, весов Вильгельми, двух подвижных барьера. Фотохромные характеристики спиросоединений исследовали при возбуждении монослоев с помощью ультрафиолетовой лампы, а также лазерного источника света AvaLight-DHc «Avantes» (Нидерланды). Источник света размещали непосредственно над монослоем. Электронные спектры и спектры флуоресценции монослоев на жидкой подложке регистрировали с помощью

оптоволоконных спектрофотометра AvaSpec-2048x64 (Нидерланды).

### Обсуждение результатов.

РОРС имеет цис-двойную связь в одной из алкильных цепей. Наличие данного фактора нарушает движение другой алкильной цепи, значит, силы Ван-дер-Ваальса межмолекулярного взаимодействия уменьшаются, и за счет этого текучесть монослоя увеличивается. Вещество образует пленки так называемого жидкого типа (рис. 1). Сжатие вызывает усиление отталкивания между молекулами, что приводит к постепенному поочередному изменению ориентации плоскостей относительно поверхности субфазы.

Для чистого спиропирана, как показано на рисунке 2, выяснено, что в темноте монослой не образуется, это объясняется тем, что наличие нитрогруппы, которая является сильным электроноакцептором, делает соединение полностью гидрофобным, поэтому связь с молекулами воды отсутствует. Но при облучении разрывается связь  $C_{\text{spiro}}-O$ , дальнейшая перегруппировка циклической структуры способствует образованию изомерной полярной мероцианиновой формы, в которой появившийся фенолятный атом кислорода располагает сильными

донорными свойствами, и становится возможным образование мономолекулярного слоя (см.рис.3(a)). Спектр флуоресценции (рис.3(в)) показывает, что при сжатии слоя концентрация молекул, приходящаяся на единицу площади, увеличивается, и интенсивность поглощения растет.

В закрытой форме соединение SNO-16 также не обладает флуоресценцией в видимом диапазоне. Облучение спирооксазина ультрафиолетовым светом приводит к образованию мероцианиновой формы.

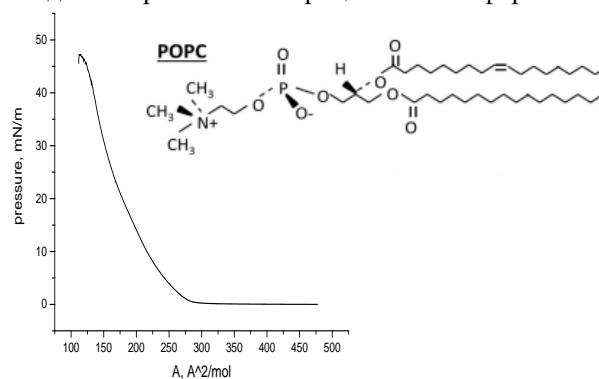


Рисунок 1. Изотерма сжатия чистого фосфолипида POPC.

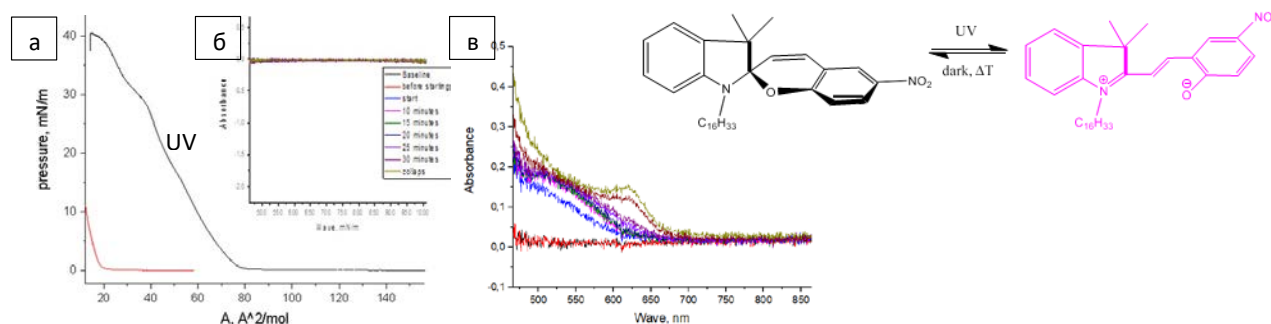


Рисунок 2. а) изотермы сжатия SPI в темноте и при облучении; б) спектр поглощения спиропирана при сжатии без действия УФ; в) при сжатии с воздействием света.

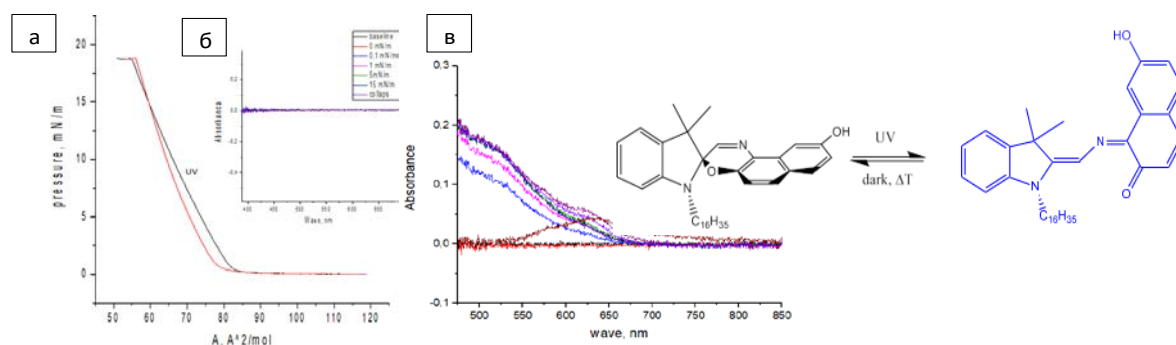


Рисунок 3. а) изотермы сжатия SNO16 в темноте и при облучении; б) спектр поглощения спирооксазина при сжатии без действия УФ; в) при сжатии облученной формы.

В отличие от спиропирана, спирооксазин образует монослой в темноте (рис. 3(a)), так как в молекуле присутствует электронодонорная гидроксильная группа, увеличивающая полярность молекулы увеличивается. Анализ изотерм сжатия показывает, что площадь, занимаемая одной молекулой облученного SNO-16, больше, чем для необлученного фотохрома, так как раскрытая форма более объемная. Спектральные исследования показали (рис. 3(в)), что в процессе двумерного сжатия происходит

постепенный рост поглощения, так как увеличивается концентрация вещества.

Далее рассмотрены  $\pi$ -A изотермы для смешанных монослоев. Кривые, представленные на рисунке 4(a), постепенно смещаются по оси абсцисс в сторону больших площадей, приходящихся на одну молекулу, при увеличении концентрации липида в смеси. Отметим, что без УФ характерным для пленок, полученных на основе смеси компонентов при разном молярном отношении, является наличие двух участков. Состояние монослоя при низких  $\pi$

определяется смесью веществ, а при высоких  $\pi$  молекулы спиропирана вытесняются из монослоя в гидрофобную часть липида. При облучении характер изотерм сжатия изменяется, наблюдается уменьшение эластичности слоя, резкий рост поверхностного давления. Молекулярный монослой приобретает более плотную упаковку в сравнении с необлученной

формой. Фотохромный эффект наблюдается в пленках (см. рис. 4(б,в)), лежащих на водной поверхности. Смешанные монослои в видимой области или же в темноте не проявляют никакой активности, но после облучения появляется полоса поглощения, у которой по мере сжатия интенсивность растет, согласно закону Бугера-Ламберта-Бера.

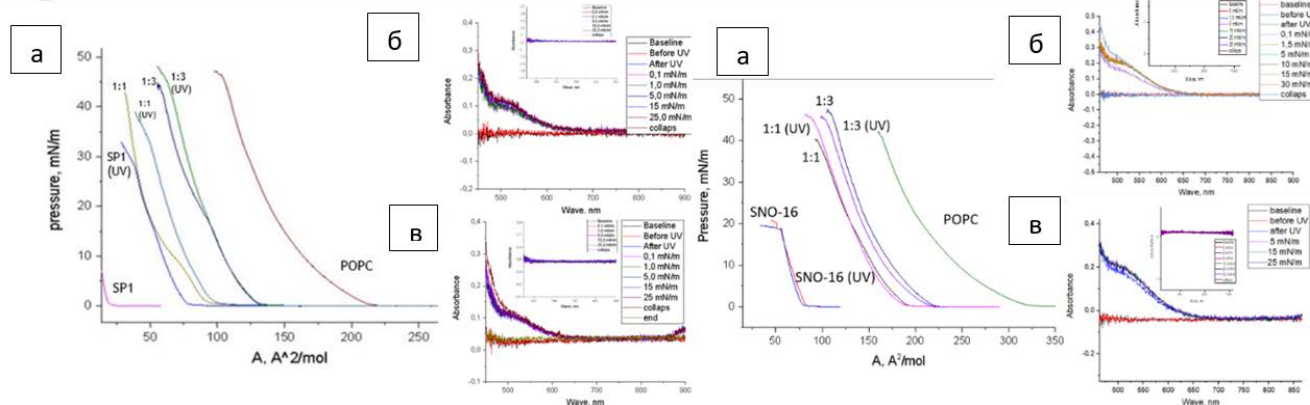


Рисунок 4. а) Изотермы сжатия индивидуальных веществ и их смесей при молярных соотношениях SP-1 к POPC 1:1 и 1:3 при ультрафиолетовом облучении и без. Спектры поглощения смешанных монослоев в молярном соотношении SP-1:POPC б) 1:1, в) 1:3.

Рисунок 5. а) Изотермы сжатия индивидуальных веществ SNO-16 и POPC и их смесей в молярных соотношениях 1:1 и 1:3 при ультрафиолетовом облучении и без. Спектры поглощения смесей в молярном соотношении SNO-16:POPC а) 1:1, б) 1:3.

Для случая спирооксазина с фосфолипидом поведение мономолекулярных слоев на свободной поверхности представлено на рисунке 5. Физико-химические и спектральные свойства (рис. 5(б,в)) схожи со спиропириновыми смесями. Но изотермы однородны, что предполагает регулярное распределение веществ в монослоях. Эластичность их при добавлении спиросоединения уменьшается. Облучение смеси компонентов приводит к более резкому росту поверхностного давления, SNO-16 оказывает конденсирующее действие на монослой.

#### Закключение.

Впервые сформированы мономолекулярные слои, содержащие в своем составе смеси спиросоединений с фосфохолином, и проведено их сравнительное изучение. Такие пленки проявляют способность подвергаться обратимым фотохимическим превращениям.

Функционализация спироциклическими фотохромами позволяет с помощью света контролировать проницаемость искусственных мембран, придавать этим структурам дополнительные физические свойства. При облучении плотность молекулярной упаковки увеличивается, такие организации имеют важное фундаментальное и прикладное значение. Приобретенные разнообразные физико-химическими свойства монослоев открывают перспективы к использованию спироциклических соединений в качестве молекулярных переключателей для управления проницаемостью мембран.

#### Список литературы.

1. Тейлор Д., Грин Н., Стаут У. Биология: В 3-х т. Т.1: Пер. с англ./Под ред. Р. Сопера – 3-е изд., - М.: Мир, 2004. – 454 с.

2. Qiao L. et al. Oxidative Degradation of the Monolayer of 1-Palmitoyl-2-Oleoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (POPC) in Low-Level Ozone // J. Phys. Chem. B. - 2015. - Vol. 119, № 44. - 14188–14199 p.

3. Moehwald H., Brezesinski G. From Langmuir Monolayers to Multilayer Films // Langmuir. - 2016. - Vol. 32, № 41. - 10445–10458 p.

4. Калинина М. А. Субстрат-индуцированная самоорганизация в монослоях Ленгмюра и пленках Ленгмюра-Блуджетт: автореферат дис. ... доктора химических наук: 02.00.04, 02.00.11 / Калинина Мария Александровна; [Место защиты: Ин-т физ. химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН]. - Москва, 2013. - 48 с.

5. Yun H. et al. Physicochemical properties of phosphatidylcholine (PC) monolayers with different alkyl chains, at the air/water interface // Bull. Korean Chem. Soc. - 2003. - Vol. 24, № 3. - 377–383 p.

6. Минкин В. И. Фотоконтролируемые молекулярные переключатели на основе бистабильных спироциклических органических и координационных соединений // Успехи Химии. - 2013. - 82, № 1. - 1–26 с.

7. Frolova L.A. et al. Design of rewritable and read-only non-volatile optical memory elements using photochromic spiropyran-based salts as light-sensitive materials // J. Mater. Chem. C. Royal Society of Chemistry. - 2015. - Vol. 3, № 44. - 11675–11680 p.

8. Barachevsky V.A. Negative photochromism in organic systems // Rev. J. Chem. - 2017. - Vol. 7, № 3. - 334–371 p.

## **Технология органических веществ**

УДК 54.057

Дахно П.Г., Левченко А.Г., Жилиев Д.М., Доценко В.В.

## РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

Дахно Полина Григорьевна – студентка бакалавриата 4-го года обучения кафедры органической химии и технологий; p.dahno@yandex.ru.

Левченко Арина Григорьевна – студентка бакалавриата 4-го года обучения кафедры органической химии и технологий;

Жилиев Даниил Михайлович – студент бакалавриата 1-го года обучения кафедры органической химии и технологий;

Доценко Виктор Викторович – доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии и технологий; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Россия, Краснодар, 350040, Ставропольская улица, 149;

Производные цианотиоацетамида – 2-цианотиоакриламиды – были введены в реакции окисления с красной кровяной солью (1), нитритом натрия (2), диметилсульфоксидом (3), диэтилсульфоксидом (4) и перекисью водорода в уксусной кислоте (5). Установлено, что строение продуктов окисления зависит от природы выбранного окислителя. Так, в случае окислителей 1–4 происходит реакция окислительной димеризации и образуются соответствующие функционально замещенные производные 1,2,4-тиадиазола. В случае использования окислительной системы (5) образуются амиды или эпоксиамиды в зависимости от строения ароматического заместителя исходного 2-цианотиоакриламида. Структура полученных соединений была подтверждена методами ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: цианотиоацетамид, 2-цианотиоакриламиды, 1,2,4-тиадиазолы, окисление тиоамидов, эпоксиамиды

## OXIDATION REACTIONS IN A SERIES OF CYANOTHIOACETAMIDE DERIVATIVES

Dahno P.G., Levchenko A.G.<sup>1</sup>, Zhilyaev D.M.<sup>1</sup>, Dotsenko V.V.<sup>1</sup><sup>1</sup> Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation

Cyanothioacetamide derivatives – 2-cyanothioacrylamides – were introduced in oxidation reactions with potassium ferricyanide (1), sodium nitrite (2), dimethyl sulfoxide (3), diethyl sulfoxide (4) and hydrogen peroxide in acetic acid (5). We found that the structure of the oxidation products depends on the nature of selected oxidants. Thus, in the case of oxidizing agents 1-4, an oxidative dimerization reaction occurs and the corresponding functionalized 1,2,4-thiadiazoles were isolated. In the case of oxidizing system (5), either amides or epoxyamides are formed depending on the structure of the aromatic substituent of the starting 2-cyanothioacrylamide. The structure of the obtained compounds was confirmed by IR and NMR spectroscopy.

Key words: cyanothioacetamide, 2-cyanothioacrylamides, 1,2,4-thiadiazoles, oxidation of thioamides, epoxyamides

## Введение

Окисление тиоамидов является одной из наиболее непредсказуемых реакций в органической химии и его результат существенно зависит от строения субстрата, условий проведения реакции и природы окислителя. В числе продуктов окисления тиоамидов наиболее часто образуются дисульфиды, амиды, бензотиазолы, соли 1,2-дитиолия, 1,2,4-тиадиазола, аминсульфины (тиоамид-S-оксиды), диоксид тиомочевины, соли 1,2,3-дитиазолия [1]

Целью нашего исследования было определение структуры продуктов окисления 2-цианотиоакриламидов под действием различных доступных окислителей, а также оптимизация условий реакции. Полученные соединения могут представлять интерес как реагенты для гетероциклического синтеза.

## Экспериментальная часть

На первом этапе работы нами были получены 2-цианотиоакриламиды (схема 1) путём введения в реакцию Кнёвенагеля ароматических альдегидов с цианотиоацетамидом в водно-спиртовой среде с использованием в качестве катализатора триэтиламина [2].

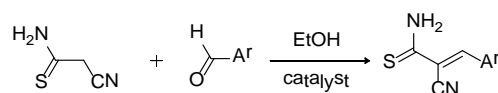


Схема 1 Получение 2-цианотиоакриламидов

Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Для подтверждения строения полученных соединений были использованы методы ИК- и ЯМР-спектроскопии на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C. В ИК-спектрах 2-цианотиоакриламидов наблюдаются характерные полосы поглощения в области 3390–3300 см<sup>-1</sup> (аминогруппа) и в области 2200 см<sup>-1</sup> (сопряжённая нитрильная группа). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H характерный сигнал, относящийся к протонам тиоамидной группы, находится в области 9,90–10,90 м.д.

Согласно статье [3], 2-цианотиоакриламиды были введены в реакцию с 30%-ной HCl в растворе ДМСО при 25 °С. Протекает быстрая реакция, сопровождающаяся образованием диметилсульфида и элементарной серы. В качестве основного продукта были выделены производные 1,2,4-тиадиазола (схема 2). Использование избытка ДМСО или HCl способствует более быстрой и полной конверсии субстратов, и не влияет на выходы целевых продуктов. Также описано взаимодействие 2-цианотиоакриламидов с системой

ДМСО–НСl–ацетон в аналогичных условиях. Установлено, что данная реакция даёт те же продукты окислительной димеризации.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений обнаруживается удвоенный набор сигналов ароматического заместителя и два сигнала протонов СН акрилонитрильного фрагмента в интервале 8,36–8,83 м.д. В ИК-спектрах присутствуют интенсивные полосы поглощения при 2208–2221  $\text{см}^{-1}$ , соответствующих валентным колебаниям сопряженных групп  $\text{C}\equiv\text{N}$ .



Схема 2 Окислительная димеризация 2-цианотиоакриламидов под действием DMSO-HCl  
Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

По аналогии с окислением системой ДМСО–НСl, арилметиленицианотиоацетамиды были введены в реакцию с диэтилсульфоксидом и концентрированной соляной кислотой. Установлено, что продуктами данной реакции являются функционально замещённые производные 1,2,4-тиадиазола (схема 3).

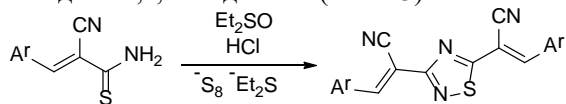


Схема 3 Окислительная димеризация 2-цианотиоакриламидов под действием Et<sub>2</sub>SO-HCl  
Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Арилметиленицианотиоацетамиды также были введены в реакцию с красной кровяной солью

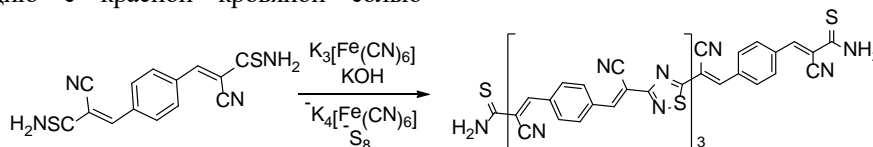


Схема 5 Окислительная димеризация дитиоакриламида под действием красной кровяной соли

В реакцию окисления с водным раствором  $\text{NaNO}_2$  в среде уксусной кислоты были введены арилметиленицианотиоацетамиды с различными заместителями. Установлено, что продуктами реакции являются соответствующие функционально замещённые производные 1,2,4-тиадиазола (схема 6).

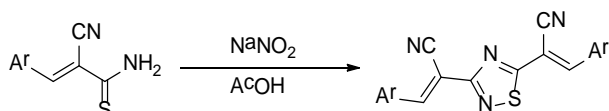


Схема 6 Окислительная димеризация 2-цианотиоакриламидов под действием нитрита натрия  
Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Установлено, что данная реакция с успехом реализуется только для тиоамидов с электроакцепторными заместителями в ароматическом цикле. В случае тиоамидов с электронодонорными заместителями наблюдается осмоление реакционной смеси, вероятно, из-за побочной реакции нитрозирования ароматических субстратов.

$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  в присутствии 10%-ного водного раствора KOH в среде спирт–вода (схема 4).

Продуктами реакции являются соответствующие функционально замещённые производные 1,2,4-тиадиазола. Так как продукты загрязнены примесью жёлтой кровяной соли и коллоидной серы, их необходимо многократно очищать, что неизбежно снижает выходы (15–30%).

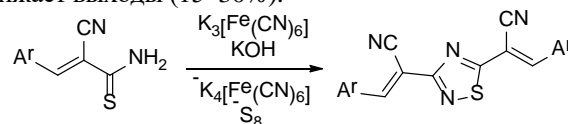


Схема 3 Окислительная димеризация 2-цианотиоакриламидов под действием красной кровяной соли. Ar = 4-ОНС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Помимо арилметиленицианотиоацетамидов, по данной методике может быть окислен также продукт конденсации цианотиоацетамида с изатином (схема 4).

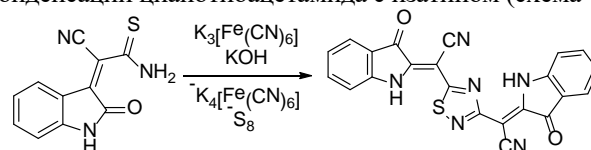


Схема 4 Окислительная димеризация продукта конденсации цианотиоацетамида с изатином под действием красной кровяной соли

Дитиоакриламид также был введен в реакцию с красной кровяной солью (схема 5). Продуктом реакции является олигомер. Его усредненный состав был определен по соотношению интегральных интенсивностей в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре.

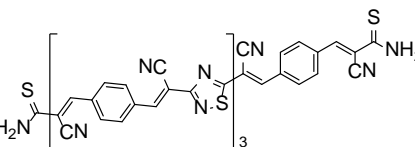


Схема 5 Окислительная димеризация дитиоакриламида под действием красной кровяной соли

Исходные арилметиленицианотиоацетамиды были введены в реакцию с надуксусной кислотой, генерируемой *in situ* из ледяной уксусной кислоты и 60%  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Реакцию проводили при интенсивном кипячении и в отсутствие катализаторов.

Установлено, что строение продукта эпоксицирования зависит от строения ароматического заместителя. Так, для 2-цианотиоакриламидов с заместителями в орто-положении в кольце было показано, что при окислении происходит одновременное эпоксицирование связи  $\text{C}=\text{C}$  и окисление тиоамидной группы, при этом  $\text{C}\equiv\text{N}$  фрагмент молекулы не затрагивается. Продуктами реакции являются соответствующие 3-арилоксиран-2-циано-2-карбоксамиды с довольно высокими выходами (70–85%) (Схема 7).

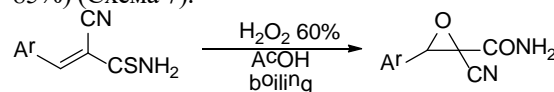


Схема 7 Окисление 2-цианотиоакриламидов под действием перекиси водорода в уксусной кислоте  
Ar = 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Для 2-цианотиоакриламидов с заместителями в пара- и мета-положении в кольце, наблюдается только окисление тиоамидной функции до амидной, при этом эпексидирования С=C связи не происходит, и образуются соответствующие амиды с высокими выходами (70-80%) (схема 8).

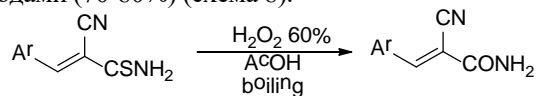


Схема 8 Окисление 2-цианотиоакриламидов под действием перекиси водорода в уксусной кислоте

Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

(E)-3-(4-Хлорфенил)-2-цианопрор-2-

ентиоамид в условиях реакции претерпевает полный гидролиз и окисление с образованием 4-хлорбензойной кислоты (Схема 9).

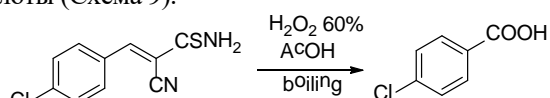
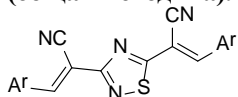


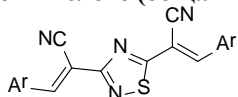
Схема 9 Окисление (E)-3-(4-хлорфенил)-2-цианопрор-2-ентиоамида под действием перекиси водорода в уксусной кислоте

#### Окисление 2-цианотиоакриламидов красной кровяной солью (общая методика).



К суспензии (2,4 ммоль) соответствующего тиоакриламида в 5 мл этилового спирта при перемешивании добавляли водный раствор (10 мл воды) гексацианоферрата (III) калия (3,16 г, 9,6 ммоль), а затем по каплям добавляли 2,5 мл (4,8 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН ( $\rho = 1,0904 \text{ г/см}^3$ ). Реакционная масса желтеет, наблюдали образование осадка. Реакционную смесь перемешивали ещё 30 минут, после чего осадок отфильтровали, многократно промывали горячей водой. Полученный продукт подвергали очистке методом перекристаллизации из ацетона или смеси ацетон-этилацетат, ацетон-этиловый спирт.

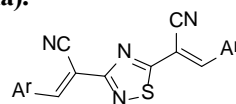
#### Окисление 2-цианотиоакриламидов нитритом натрия в уксусной кислоте (общая методика).



В круглодонную колбу, снабженную дефлегматором, помещали 1,5 ммоль соответствующего тиоакриламида в 5 мл уксусной кислоты. При интенсивном перемешивании и нагревании (100 °С) в колбу добавляли 0,6 г (9 ммоль) нитрита натрия в 3 мл дистиллированной воды. Тиоакриламид растворялся, реакционная масса краснела и мутнела (образование коллоидной серы), и в течение 30 минут образовывался осадок продукта (*Внимание! Выделяется оксид азота (IV)!*). После охлаждения продукт осаждали 10 мл дистиллированной воды, после чего осадок отфильтровывали, многократно промывая

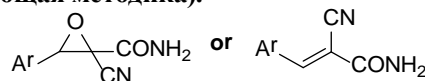
петролевым эфиром. Полученный продукт подвергали очистке перекристаллизацией из ацетона.

#### Окисление 2-цианотиоакриламидов Et<sub>2</sub>SO-HCl (общая методика).



К раствору ариметиленицианотиоацетида 13 (1,5 ммоль) в 0,8 мл (8,45 ммоль) диэтилсульфоксида при интенсивном перемешивании и нагревании (70 °С) прибавляли 0,5 мл (4,7 ммоль) 30% HCl. При этом происходило моментальное окрашивание реакционной смеси в красный цвет, затем обесцвечивание и помутнение (образование коллоидной серы), и в течение нескольких секунд образовался осадок продукта (*Внимание! Выделяется диэтилсульфид!*). Полученную суспензию перемешивали при кипении в течение 1–2 мин, охлаждали, разбавляли 5 мл этилового спирта, отфильтровывали осадок. Для очистки от примеси серы полученный продукт перекристаллизовывали из ацетона или муравьиной кислоты.

#### Окисление 2-цианотиоакриламидов H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 60% - AcOH (общая методика).



В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили (1,1 ммоль) соответствующего тиоакриламида и растворяли в 5 мл уксусной кислоты. Смесь нагревали до кипения. Затем по каплям прибавляли 0,5 мл (0,011 моль) 60% раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $\rho = 1,24 \text{ г/см}^3$ ). Смесь кипятили при постоянном перемешивании до завершения экзотермической реакции (*Выделяется кислород!*). Реакционную смесь оставляли на 2 недели до завершения кристаллизации продукта. Осадок отфильтровали, промывали петролевым эфиром и водой.

#### Заключение

В заключение стоит отметить, что приведенные методы окисления могут быть с успехом использованы для окисления непредельных тиоамидов. Строение полученных продуктов подтверждено комплексов спектральных методов.

#### Список литературы

1. Петров, К. А. Химические свойства тиоамидов / К. А. Петров, Л. Н. Андреев - Текст: непосредственный // Успехи химии. - 1971. - Т. 40. - №. 6. - С. 1014-1057. Библиогр.: с. 1053-1057 (274 назв.)
2. Litvinov, V. P. Partially hydrogenated pyridinechalcogenones. / V, P. Litvinov, - Текст : непосредственный // Russian Chemical Bulletin - 1998. - Vol. 47. №11. - P. 2053-2073. Библиогр.: с. 2070-2073 (106 назв.)
3. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Окисление тиоамидов системой ДМСО-HCl: удобный и эффективный метод синтеза 1,2,4-тиадиазолов, изотиазоло[5,4-b]пиридинов и гетероциклических дисульфидов // Химия гетероциклических соединений. 2013. №4. С. 682-690.



УДК 547.781.1

Куликова Е.А., Басанова Е.И., Перевалов В.П., Никитина П.А.

## АЛКИЛИРОВАНИЕ 1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛОВ

Куликова Екатерина Андреевна – бакалавр 4-го года обучения кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей;

Басанова Елизавета Ивановна – аспирант, инженер 1 категории кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей; basanovaei@mustr.ru.

Перевалов Валерий Павлович – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей;

Никитина Полина Андреевна – кандидат химических наук, доцент кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей; ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

В работе был осуществлен синтез ранее не описанных производных *N* – алкоксиимидазола и *N*-оксид имидазола. Изучена реакция алкилирования 1-гидроксиимидазолов, протекающая по атому кислорода гидроксильной группы. Рассмотрены спектральные особенности алкилированных производных в сравнении с 3-оксидом имидазола.

Ключевые слова: 1-гидроксиимидазолы; *N*-алкоксиимидазолы, алкилирование.

## ALKYLATION OF 1-HYDROXYIMIDAZOLES

Kulikova E.A., Basanova E.I., Perevalov V.P., Nikitina P.A.

<sup>1</sup> D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

In this work, the synthesis of previously undescribed derivatives of *N*-alkoxyimidazole and imidazole *N*-oxide was realized. The alkylation of 1-hydroxyimidazoles at the oxygen atom of the hydroxyl group has been studied. The spectral features of alkylated derivatives in the presence of imidazole 3-oxide are excluded.

Key words: 1-hydroxyimidazoles; *N*-alkoxyimidazoles, alkylation.

## Введение

Производные имидазола занимают важное место в химии гетероциклических соединений благодаря тому, что входят в состав важных биологических объектов, а также представляют интерес в медицинской химии. Молекулы, содержащие имидазольный цикл, обладают широким спектром противовирусной активности [1-4]. Так ранее на кафедре технологии тонкого органического синтеза и химии красителей была обнаружена перспективная активность производных 1-гидроксиимидазола в отношении ортопоксвирусов (рис.1) [5].

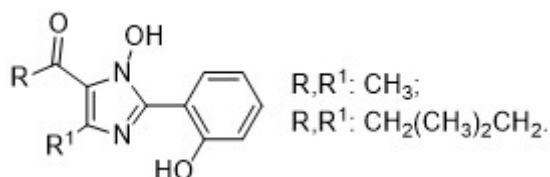


Рисунок 1. Производные 1-гидроксиимидазола, обладающие противовирусной активностью в отношении осповакцины.

Целью настоящего исследования является алкилирование производных 1-гидроксиимидазола с целью получения потенциальных биологически активных соединений.

## Экспериментальная часть

Распространённым и удобным методом синтеза 1-гидроксиимидазолов является конденсация

исходных альдегидов с соответствующими оксимами и ацетатом аммония [6].

Сначала был получен исходный оксим **1** реакцией нитрозирования димедона в растворе серной кислоты (схема 1).

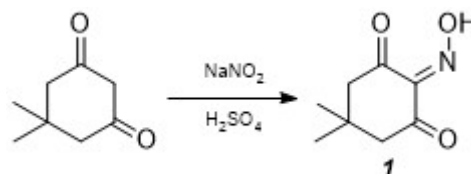


Схема 1. Синтез оксима **1**.

Затем был получен 1-гидроксиимидазол **2** реакцией конденсации монооксима **1** с 4-нитробензальдегидом и ацетатом аммония в уксусной кислоте (схема 2).

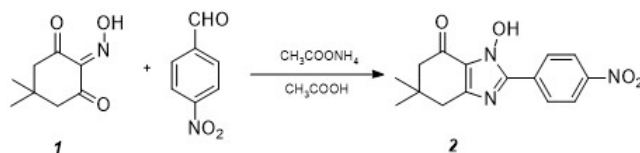


Схема 2. Синтез 1-гидроксиимидазола **2**.

Реакцию алкилирования 1-гидроксиимидазола **2** проводили в присутствии йодида калия, карбоната калия в ацетонитриле при кипении (Схема 3).

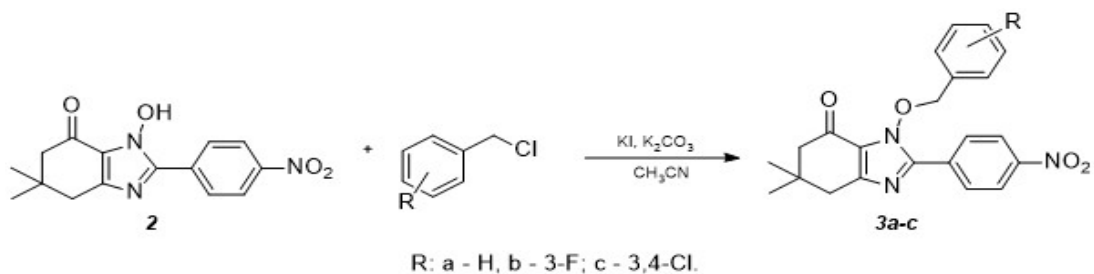


Схема 3. Алкилирование 1-гидроксиимидазола 2.

Реакция алкилирования 1-гидроксиимидазолов может протекать по атому кислорода в гидроксигруппе и по азоту азота в гетероцикле [7]. Для того, чтобы доказать O-алкилирование был синтезирован N-оксид имидазола 5 через азометин 4 (схема 4). Реакцию проводили в этаноле с бензиламином при комнатной температуре. 3-Оксид 1-бензилимидазола 5 был получен реакцией конденсации азометина 4 с оксимом 1 в уксусной кислоте при комнатной температуре и длительной выдержки.

Рассмотрим спектр N – алкокси-производного 3 и N – оксида 5 (рис. 2). Сигналы алифатических

протонов метильных и метиленовых групп практически совпадают. У N – оксида 5 ароматические протоны бензильного фрагмента наблюдаются в виде триплета на 7.28 м.д. ( $J=8,5 \text{ Гц}$ ) и дублета на 7.01 м.д. ( $J=7,1 \text{ Гц}$ ). При алкилировании 1-гидроксиимидазола 2 в спектре соединения 3а протоны бензильного фрагмента наблюдаются в виде синглета на 7.23 м.д. Благодаря изменению сигналов для бензила можно предположить, что алкилирование идет по атому кислорода в гидроксильной группе

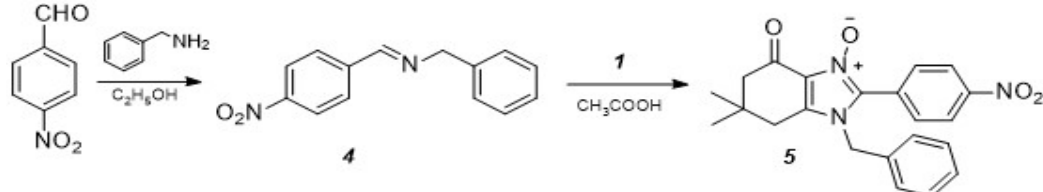
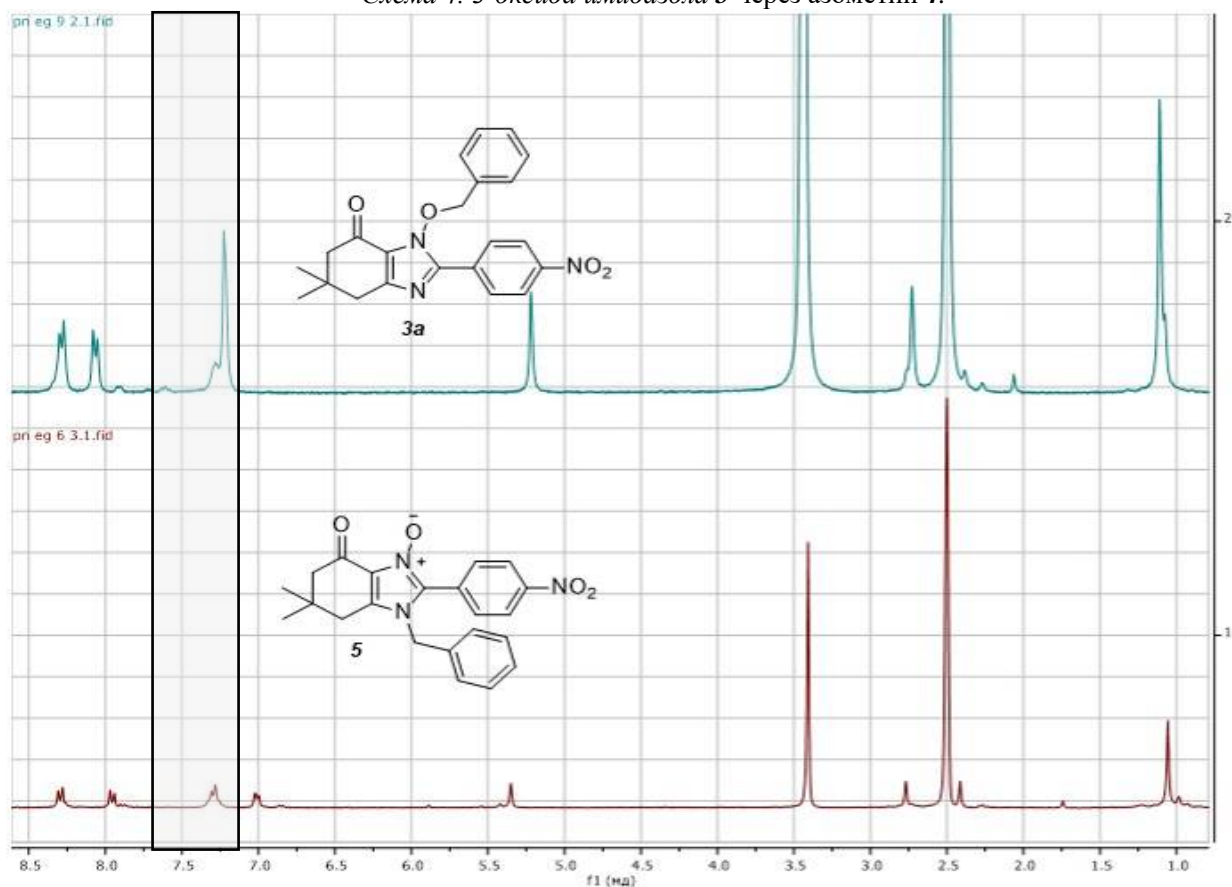


Схема 4. 3-оксида имидазола 5 через азометин 4.

Рисунок 2.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр N – алкокси-производного 3а и N – оксида 5 в DMSO-d6 в области 0.5 - 8.5 м.д.

Таким образом, в данной работе исследованы реакции алкилирования 1-гидроксиимидазолов. На примере соеднения **3a** и модельного N-оксида **5** рассмотрены <sup>1</sup>H ЯМР спектры, подтверждающие протекание O-алкилирования.

#### Список литературы

1. Wittine K., Babić M. S., Makuc D., Plavec J., Pavelić S.K., Sedić M., Pavelić K., Leyssen P., Neyts J., Balzarini J., Mintas M. Novel 1,2,4-triazole and imidazole derivatives of l-ascorbic and imino-ascorbic acid: Synthesis, anti-HCV and antitumor activity evaluations // *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, 20. P. 3675-3685.
2. Kirsch P., Jakob V., Oberhausen K., Stein S.C., Cucarro I., Schulz T.F., Empting M. Fragment-based discovery of a qualified hit targeting the latency-associated nuclear antigen of the oncogenic kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 // *J. Med. Chem.*, 2019, 62. P. 3924-3939.
3. Peters H.L., Jochmans D., de Wilde A.H., Posthuma C.C., Snijder E.J., Neyts J., Seley-Radtke K.L. Design, synthesis and evaluation of a series of acyclic fleximer nucleoside analogues with anti-coronavirus activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25. P. 2923-2926.
4. Cheng H., Wan J., Lin M., Liu Y., Lu X., Liu J., Xu Y., Chen J., Tu Zh., Cheng Y.E., Ding K. Design, synthesis, and in vitro biological evaluation of 1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives as new anti-influenza a agents targeting virus nucleoprotein // *Chem. Res. Chin. Univ.*, 2015, 31(6). P. 942-951.
5. Nikitina P.A., Bormotov N.I., Shishkina L.N. et al. Synthesis and antiviral activity of 1-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)imidazoles against vaccinia virus // *Russ. Chem. Bull.*, 2019, 68(3). P. 634-637.
6. Никитина П.А., Перевалов В.П. Методы синтеза и физико-химические свойства 1-гидроксиимидазолов, имидазол-3-оксидов и их бензоаннелированных аналогов. // *Химия гетероциклических соединений*. 2017. 53(2). С. 123-149.
7. Kamitori Y. A convenient synthesis of 4-trifluoromethylimidazol-1-ols. // *Heterocycles*. 2000. V. 53. № 1. P. 107-113.

УДК 547.781.1

Пронкина А.С., Серова О.А., Бормотов Н.И., Шишкина Л.Н., Никитина П.А.

## СИНТЕЗ, ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ОСПОВАКЦИНЫ 5-АЦЕТИЛ-2-ГЕТАРИЛ-1-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛИМИДАЗОЛОВ

Пронкина Анна Сергеевна, обучающийся 4 курса бакалавриата факультета нефтегазохимии и полимерных материалов РХТУ им. Д.И. Менделеева

Серова Ольга Алексеевна, н.с. отдела профилактики и лечения особо опасных инфекций ГНЦ ВБ «Вектор»

Бормотов Николай Иванович, заведующий лабораторией химических препаратов отдела профилактики и лечения особо опасных инфекций ГНЦ ВБ «Вектор»

Шишкина Лариса Николаевна, д.б.н., заведующая отделом профилактики и лечения особо опасных инфекций ГНЦ ВБ «Вектор»

Никитина Полина Андреевна, к.х.н., н.с. лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН, доцент кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И.

Менделеева E-mail: polinandrevna@yandex.ru

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

125047, Москва, Миусская пл., 9

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия,

630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН), Москва, Россия

119991, Москва, ул. Вавилова, 28

*В продолжение нашего поиска молекул, обладающих противовирусной активностью в отношении вируса осповакцины, были синтезированы производные 5-ацетил-1-гидрокси-4-метилимидазола, содержащие в положении 2 гетероциклические фрагменты хромона, кумарина, хинолинона. Были оценены их цитотоксичность и вирусингибирующая активность в отношении вируса осповакцины. Показано, что наиболее перспективным для дальнейшей разработки противовирусных препаратов в отношении ортопоксвирусов является производное 2-(3-кумаринил)имидазола.*

*Ключевые слова: 1-гидроксиимидазолы, кумарина, хромона, хинолиноны, вирус осповакцины, противовирусная активность, цитотоксичность*

## SYNTHESIS, EVALUATION OF CYTOTOXICITY AND ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST VACCINIA VIRUS OF 5-ACETYL-2-HETARYL-1-HYDROXY-4-METHYLIMIDAZOLES

Pronkina A.S.<sup>1</sup>, Serova O.A.<sup>2</sup>, Bormotov N.I.<sup>2</sup>, Shishkina L.N.<sup>2</sup>, Nikitina P.A.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> State Research Centre of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk Region

<sup>3</sup> A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Science, Moscow, Russia

*As a continuation of our search for small molecules possessing antiviral activity against Vaccinia virus, 5-acetyl-1-hydroxy-4-methylimidazole derivatives containing heterocyclic moieties (i.e., chromene, coumarine, quinolinone) in position 2 of imidazole were synthesized. Their cytotoxicity and antiviral activity against Vaccinia virus were estimated. It was demonstrated that in this series the most perspective compound for the further search for antiviral agents against orthopoxviruses was a derivative of 2-(3-coumarinyl)imidazole.*

*Key words: 1-hydroxyimidazoles, chromenes, coumarines, quinolinones, Vaccinia virus, antiviral activity, cytotoxicity*

В современном мире через 40 лет после искоренения натуральной оспы родственные ей зоонозные ортопоксвирусные инфекции продолжают представлять угрозу для здоровья человека [1,2]. Реально опасными для людей являются такие ортопоксвирусы, как вирусы оспы обезьян [3], оспы коров [4], оспы буйволов [5]. При этом, несмотря на наличие вакцин против оспы, их применение, например, невозможно для людей с различными видами врожденного или приобретенного иммунодефицита [1]. Это обуславливает необходимость разработки противовирусных препаратов, обладающих специфичной активностью в отношении ортопоксвирусов. В настоящее время для лечения ортопоксвирусных инфекций

рекомендовано три препарата: Цидофовир [6], Бринцидофовир [7], Тековиримат [8]. Четвёртый эффективный и биодоступный противооспенный препарат, успешно прошедший доклинические испытания, НИОХ-14, находится на стадии клинических испытаний [9,10].

При этом поиск малых органических молекул, обладающих противовирусной активностью в отношении ортопоксвирусов, не прекращается. Ранее нами было показано, что производные 1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)имидазола также могут обладать противовирусной активностью в отношении вируса осповакцины [11]. В продолжение нашей работы были синтезированы 5-ацетил-1-гидрокси-4-метилимидазолы **1-3**, содержащие в положении 2

имидазола различные гетероциклические фрагменты (Схема 1).

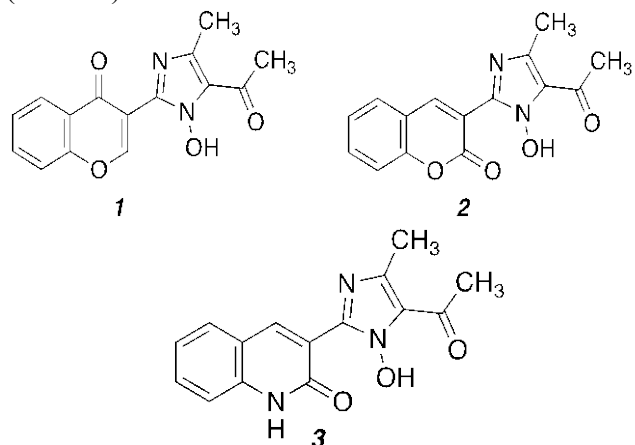


Схема 1. Структуры обсуждаемых производных 2-гетарил-1-гидроксиимидазола.

1-Гидроксиимидазолы **1-3** были синтезированы конденсацией исходных гетероциклических альдегидов с монооксимом пентантриона и ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте (Схема 2).

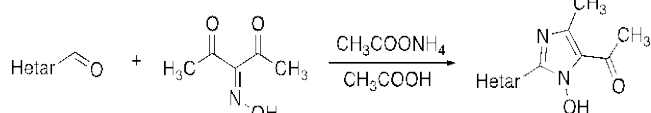


Схема 2. Синтез 5-ацетил-2-гетарил-1-гидрокси-4-метилимидазолов **1-3**.

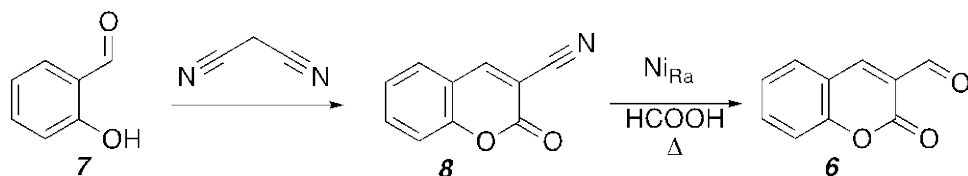


Схема 4. Получение 2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегида **6**.

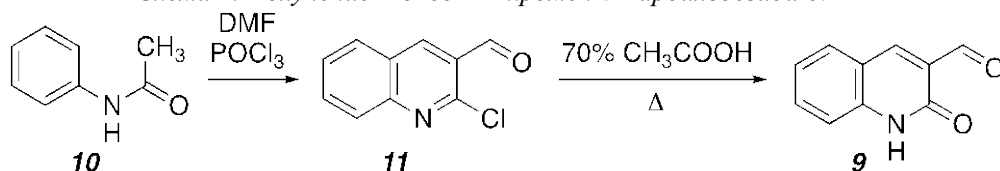


Схема 5. Получение 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида **9**.

Производные 2-гетарил-1-гидроксиимидазола **1-3** были полностью охарактеризованы комплексом современных физико-химических методов анализа и исследованы на наличие активности в отношении вируса осповакцины в культуре клеток Vero. В таблице 1 приведены предварительные результаты исследования активности 1-гидроксиимидазолов **1-3** и препарата сравнения НИОХ-14 в отношении вируса осповакцины в культуре клеток Vero.

В этом ряду соединений наиболее хорошую вирус-ингибирующую активность проявляет 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазол **1**, который одновременно является и самым токсичным, что негативно сказывается на его индексе селективности. Замена хроменого гетероциклического фрагмента в положении 2 имидазола на кумариновый в случае соединения **2** приводит к значительному уменьшению цитотоксичности.

Исходные альдегиды были получены по известным методикам.

4-Оксо-4H-хромен-3-карбальдегид **4** был получен формилированием по Вильсмайеру 2-гидрокси-ацетофенона **5** (Схема 3) [12].

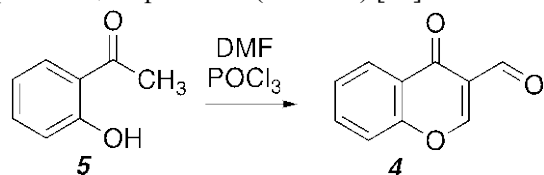


Схема 3. Получение 4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегида **4**.

2-Оксо-2H-хромен-3-карбальдегид **6** был получен в две стадии исходя из салицилового альдегида **7**: сначала взаимодействием с малонодинитрилом был синтезирован 3-цианокумарин **8**, который был восстановлен на никеле Ренея в кипящей муравьиной кислоте до соответствующего 3-формилкумарина **6** (Схема 4) [13].

2-Оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегид **9** также получали в две стадии. В условиях формилирования по Вильсмайеру взаимодействием с диметилформамидом и хлорокисью фосфора ацетанилид **10** был превращён в альдегид **11**, который затем был гидролизован до альдегида **9** (Схема 5) [14].

Таблица 1. Показатели цитотоксичности и противовирусной активности 1-гидроксиимидазолов **1-3** в отношении вируса осповакцины (штамм Копенгаген) в культуре клеток Vero.

	CC <sub>50</sub> , мкг/мл	IC <sub>50</sub> , мкг/мл	SI (CC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub> )
<b>1</b>	47	2,737	17,2
<b>2</b>	>100	4,195	>23,8
<b>3</b>	>100	16,958	>6
НИОХ-14	470,2±90,1	0,003±0,001	156733

Примечание: CC<sub>50</sub> - 50%-я токсическая концентрация препарата, при которой разрушается 50% клеток неинфицированного монослоя; IC<sub>50</sub> - 50%-я ингибирующая вирус концентрация препарата, при которой сохраняется 50% клеток инфицированного монослоя; SI - индекс селективности препарата, отношение CC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>.

Интересно, что замена в данной структуре гетероатома кислорода на фрагмент NH при переходе к производному хинолинона **3** приводит к уменьшению вирус-ингибирующей активности. Таким образом, в рассматриваемом ряду 2-гетарил-1-гидроксиимидазолов наиболее перспективным является 5-ацетил-1-гидрокси-2-(3-кумаринил)-4-метилимидазол **2**.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.*

#### Список литературы

- Meyer H, Ehmman, R., Smith, G.L. Smallpox in the Post-Eradication Era // *Viruses*. 2020. Vol.12. 138..
- Silva N.I.O., de Oliveira J.S., Kroon E.G., Trindade G.d.S, Drumond B.P. Here, There, and Everywhere: The Wide Host Range and Geographic Distribution of Zoonotic Orthopoxviruses // *Viruses*. 2021. Vol. 13. 43.
- Bunge E.M., Hoet B., Chen L., Lienert F., Weidenthaler H., Baer L.R., Steffen R. The changing epidemiology of human monkeypox – A potential threat? A systematic review // *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2021. Vol. 16. e0010141.
- Krankowska D.C., Woźniak P.A., Cybula A., Izdebska J., Suchacz M., Samelska K., Wiercińska-Drapała A., Szaflik J.P. Cowpox: How dangerous could it be for humans? Case report // *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 104. P. 239-241.
- da Silva Domingos I.J., de Oliveira J.S., Soares Rocha K.L., Bretas de Oliveira D., Kroon E.G., Costa G.B., Trindade G.d.S. // *Pathogens*. 2021. Vol. 10. 406.
- Andrei G., Snoeck R. Cidofovir Activity against Poxvirus Infections // *Viruses*. 2010. Vol. 2. P. 2803-2830.
- Chan-Tack K., Harrington P., Bensman T., Choi S.-Y., Donaldson E., O’Rear J., McMillan D., Myers L., Seaton M., Ghantous H., Cao Y., Valappil T., Birnkrant D., Struble K. Benefit-risk assessment for brincidofovir for the treatment of smallpox: US Food and Drug Administration’s Evaluation // *Antivir. Res*. 2021. Vol. 195. 105182.
- Jordan R., Leeds J.M., Tyavanagimatt S., Hruby D.E. Development of ST-246® for Treatment of Poxvirus Infections // *Viruses*. 2010. Vol. 2. P. 2409-2435.
- Mazurkov O.Yu., Kabanov A.S., Shishkina L.N., Sergeev A.A., Skarnovich M.O., Bormotov N.I., Skarnovich M.A., Ovchinnikova A.S., Titova K.A., Galahova D.O., Bulychev L.E., Sergeev A.A., Taranov O.S., Selivanov B.A., Tikhonov A.Ya., Zavjalov E.L., Agafonov A.P., Sergeev A.N. New effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14 // *J. Gen. Virol*. 2016. Vol. 97. P. 1229-1239.
- Мазурков О.Ю., Шишкина Л.Н., Бормотов Н.И., Скарнович М.О., Серова О.А., Мазуркова Н.А., Чернонос А.А., Тихонов А.Я., Селиванов Б.А. Оценка абсолютной биодоступности химической субстанции противооспенного препарата НИОХ-14 в экспериментах на мышах // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020. Т.170. № 8. С. 173-177.
- Никитина П.А., Бормотов Н.И., Шишкина Л.Н., Тихонов А.Я., Перевалов В.П. Синтез и противовирусная активность в отношении вируса осповакцины 1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)имидазолов // *Изв. АН. Сер. хим*. 2019. №3. С. 634-637.
- Nikitina P.A., Kuz'mina L.G., Perevalov V.P., Tkach I.I. Synthesis and study of prototropic tautomerism of 2-(3-chromenyl)-1-hydroxyimidazoles // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69. № 15. P. 3249-3256.
- Bochkov A.Y., Akchurin I.O., Traven V.F. A new facile way for the preparation of 3-formylcoumarins // *Heterocycl. Commun*. 2017. Vol. 23. P. 75-78.
- Laali K.K., Insuasty D., Abonia R., Insuasty B., Bunge S.D. Novel quinoline-imidazolium adducts via the reaction of 2-oxoquinoline-3-carbaldehyde and quinoline-3-carbaldehydes with 1-butyl-3-methylimidazolium chloride [BMIM][Cl] // *Tetrahedron Lett*. 2014. Vol. 55. P. 4395-4399.

УДК 547.781.1

Путилкина Д.В., Никитина П.А.

## СИНТЕЗ 5-АРИЛТИО-1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛОВ

Путилкина Дарья Викторовна, обучающийся 4 курса бакалавриата факультета нефтегазохимии и полимерных материалов РХТУ им. Д.И. Менделеева

Никитина Полина Андреевна, к.х.н., н.с. лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН, доцент кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И.

Менделеева E-mail: polinandrevna@yandex.ru

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

125047, Москва, Миусская пл., 9

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН), Москва, Россия

119991, Москва, ул. Вавилова, 28

*Разработан синтетический подход к новым 5-арилтио-1-гидроксиимидазолам. Оптимизированы условия получения целевых продуктов, содержащих в положении 2 имидазола ароматический фрагмент. Получены и охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа 5-((4-бромфенил)сульфанил)-1-гидрокси-4-метил-2-(4-нитрофенил)имидазол и 5-((4-бромфенил)сульфанил)-1-гидрокси-4-метил-2-(4-хлорофенил)имидазол. В соответствии с данными спектроскопии  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР, обсуждаемые соединения существуют в растворе в ДМСО в таутомерной форме N-гидроксиимидазола.*

*Ключевые слова:* 1-гидроксиимидазолы, арилтиоимидазолы, S-алкилирование, нитрозирование, прототропная таутомерия,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия

## SYNTHESIS OF 5-ARYLTHIO-1-HYDROXYIMIDAZOLES

Putilkina D.V.<sup>1</sup>, Nikitina P.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Science, Moscow, Russia

*Synthetic approach to the novel 5-arylthio-1-hydroxyimidazoles has been worked out. Condensation reaction conditions have been optimized on an example of imidazoles containing aromatic moiety in position 2 of heterocycle. New 5-((4-bromophenyl)sulfanyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-(4-nitrophenyl)imidazole and 5-((4-bromophenyl)sulfanyl)-2-(4-chlorophenyl)-1-hydroxy-4-methylimidazole have been obtained and completely characterized using combination of methods of physico-chemical analysis. According to  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy data, compounds under consideration exist in deuterated DMSO in N-hydroxyimidazole tautomeric form.*

*Key words:* 1-hydroxyimidazoles, arylthioimidazoles, S-alkylation, nitrosation, prototropic tautomerism,  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy

1-Гидроксиимидазолы представляют собой интересный объект для исследования, не только являясь ценными промежуточными продуктами в синтезе сложных гетероциклических соединений, но и проявляя различные виды биологической активности. Многообразие методов синтеза данной гетероциклической системы позволяет получать практически любой набор заместителей у любого из атомов углерода имидазольного кольца [1].

Целью настоящей работы является разработка синтетического подхода к новым 5-арилтио-1-гидроксиимидазолам, содержащим в положении 2 имидазольного цикла ароматический фрагмент. Классическим методом построения гетероциклической системы 1-гидроксиимидазола является конденсация альдегидов с оксимами и ацетатом аммония (Схема 1). При этом условия проведения данной реакции (температура, время выдержки, растворитель) могут широко варьироваться [1].

Таким образом, для получения целевых 5-арилтио-1-гидроксиимидазолов требовалось предварительно синтезировать соответствующие серасодержащие исходные оксими.

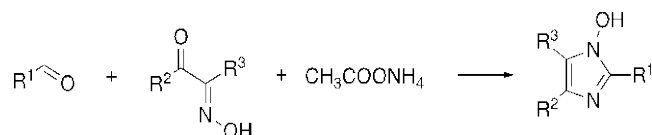


Схема 6. Общая схема синтеза 1-гидроксиимидазолов, используемая в данной работе.

4-Бромтиофенил **1** был проалкилирован по атому серы хлорацетоном в присутствии основания – триэтиламина – при комнатной температуре. 1-((4-Бромфенил)тио)пропан-2-он **2** был получен с выходом 79% (Схема 2).

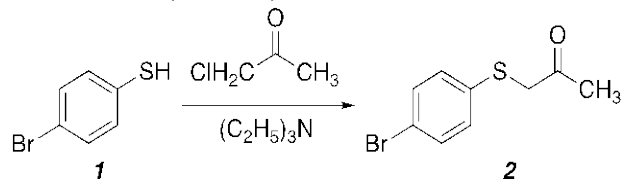


Схема 7. S-Алкилирование 4-бромтиофенола **1**.

Тиокетон **2** был пронитрозирован изопропилнитритом в 5,9 М растворе HCl в изопропиловом спирте (Схема 3). Так как образующийся при этом оксим **3** легко осмояется,

он был незамедлительно использован на следующей стадии без дополнительной очистки, без определения выхода. Был осуществлён подбор условий последующего проведения реакции циклизации (Схема 4, Таблица 1). Контроль за ходом реакции осуществлялся методом тонкослойной хроматографии.

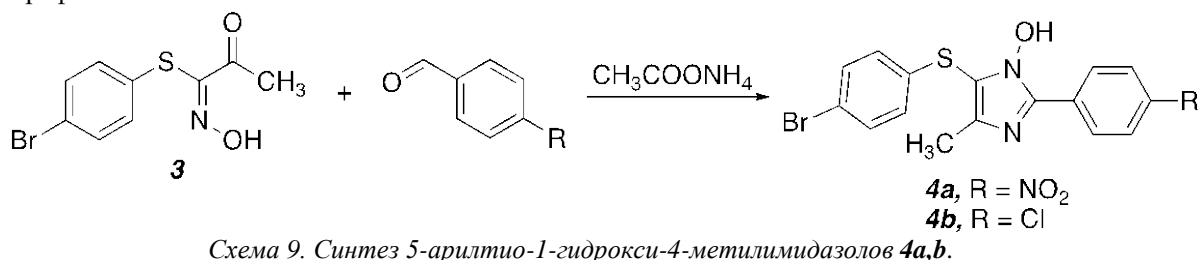
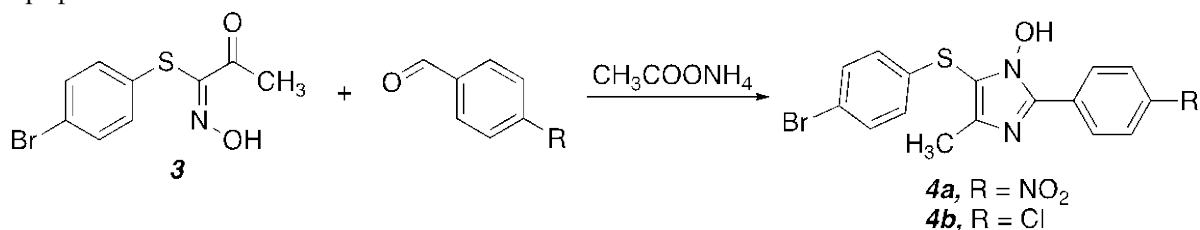


Таблица 1. Подбор условий проведения реакции конденсации.

№ опыта	R	Растворитель	Температура	Время выдержки	Результат
1	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COOH	комнатная температура	7 суток	реакция не идёт
2	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COOH	40-50°C	24 часа	реакция не идёт
3	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COOH	кипение реакционной массы	2 часа	образуется неидентифицируемая смесь веществ
4	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	комнатная	7 суток	реакция не идёт
5	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	кипение реакционной массы	8 часов	образуется продукт 4a с выходом 14%
6	NO <sub>2</sub>	5,9 М HCl в i-PrOH	комнатная температура	2 суток	реакция не идёт
7	NO <sub>2</sub>	5,9 М HCl в i-PrOH	кипение реакционной массы	4 часа	образуется неидентифицируемая смесь веществ
8	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	кипение реакционной массы	24 часа	образуется продукт 4b с выходом 16%

В качестве исходных альдегидов были использованы 4-нитробензальдегид и 4-хлорбензальдегид. Традиционно конденсацию такого рода с ароматическими альдегидами проводят в ледяной уксусной кислоте при длительной выдержке при комнатной температуре или небольшом (40-50°C) нагревании [2-4]. Однако, попытки проведения реакции конденсации 4-нитробензальдегида с оксимом 3 и ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте не увенчались успехом: при комнатной температуре, так же как при небольшом нагревании, реакция не протекала, а более жёсткие условия быстро привели к осмолению реакционной массы. Выделить какой-либо индивидуальный продукт из сложной смеси неидентифицируемых веществ не удалось. Попытка проведения реакции конденсации "one-pot", без выделения промежуточного оксима 3 также не привела к успеху (опыт 7 Таблицы 1). Целевые 5-арилтио-1-гидроксиимидазолы 4a,b удалось получить с умеренными выходами лишь при проведении реакции конденсации при длительной выдержке в кипящем этаноле (Таблица 1).

Полученные новые производные 1-гидроксиимидазола 4a,b были полностью

охарактеризованы комплексом современных физико-химических методов анализа.

Известно, что 1-гидроксиимидазолы могут существовать в формах двух прототропных таутомеров: N-гидроксиимидазола А и N-оксида имидазола В (Схема 5).

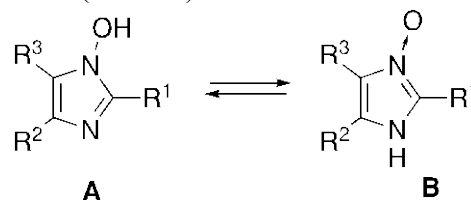


Схема 10. Прототропная таутомерия 1-гидроксиимидазолов.

Ранее [3, 5] было установлено, что положение сигнала атомов углерода <sup>13</sup>C метильной группы в положении 4 1-гидроксиимидазолов чувствительно к преобладающей таутомерной форме исследуемых соединений. Таутомерное превращение 1-гидроксиимидазолов сопровождается изменением природы атома азота в положении 3 имидазола: из акцептора (атом азота пиридинового типа) в случае N-гидроксиитаутомерной формы А он становится



донором (атом азота пиррольного типа) в случае N-оксидного (NH-) таутомера **B**. Это изменение природы атома азота находит отображение в химических сдвигах атомов углерода  $^{13}\text{C}$  соседней метильной группы: для 1-гидроксиимидазолов в N-оксидной таутомерной форме **B** этот сигнал находится при 10-11 м.д., тогда как акцепторные свойства незамещенного атома азота в случае N-гидрокситаутомера **A** приводят к дезэкранированию сигнала, и он проявляется в области 13.5-14 м.д. [3, 5].

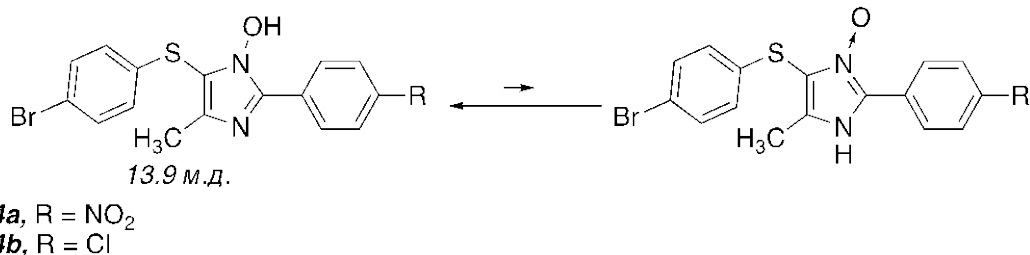


Схема 11. Смещение таутомерного равновесия в растворах в ДМСО исследуемых 5-арилтио-1-гидроксиимидазолов

### Список литературы

1. Никитина П.А., Перевалов В.П. Методы синтеза и физико-химические свойства 1-гидроксиимидазолов, имидазол-3-оксидов и их бензоаннелированных аналогов // ХГС. 2017. Т. 53. № 2. С. 123-149.
2. Никитина П.А., Фролова Е.В., Перевалов В.П., Ткач И.И. Синтез фторсодержащих производных 2-(2,4-дигидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов // Изв. ВУЗов. Серия химия и химическая технология. 2014. Т.57. № 4. С. 33-36.
3. Nikitina P.A., Peregudov A.S., Koldaeva T.Yu., Kuz'mina L.G., Adiulin E.I., Tkach I.I., Perevalov V.P. Synthesis and study of prototropic tautomerism of 2-(2-hydroxyphenyl)-1-hydroxyimidazoles // Tetrahedron. 2015. V. 71. P. 5217-5228.
4. Никитина П.А., Бормотов Н.И., Шишкина Л.Н., Тихонов А.Я., Перевалов В.П. Синтез и противовирусная активность в отношении вируса осповакцины 1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)имидазолов // Изв. АН. Серия химическая. 2019. № 3. С. 637-637.
5. Nikitina P.A., Koldaeva T.Yu., Zakharko M.A., Perevalov V.P. Synthesis and Study of Prototropic Tautomerism of 2-(2-Furyl)-1-hydroxyimidazoles // Aust. J. Chem.. 2020. V. 73. P. 1098-1104.

УДК 665.9.067

Сульповар М.Л., Дужинский Д.А., Сурков В.М., Захаров С.Л.

## ТЕХНОЛОГИЯ УДАЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ АЛЬДЕГИДОВ ИЗ ОЗОНИРОВАННОГО МАСЛА

Сульповар Михаил Леонидович – бакалавр 1-го года обучения кафедры химической технологии полимерных композиционных лакокрасочных материалов и покрытий, Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва, Россия, sulpovar.misha@mail.ru

Дужинский Денис Алексеевич – бакалавр 1-го года обучения кафедры кибернетики химико-технологических процессов, Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва, Россия

Сурков Виктор Максимович – бакалавр 2-го года обучения кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств, Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва, Россия

Захаров Станислав Леонидович - доктор технических наук, профессор кафедры инженерного проектирования технологического оборудования, доцент, Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва, Россия

*В ходе работы была разработана и экспериментально смоделирована технология удаления примесей альдегидов (формальдегид и нональ) в озонированном масле с использованием пористых полимеров. Для достижения наиболее качественного результата были подобраны наиболее подходящие полимерные полупроницаемые поверхности.*

*Ключевые Слова: технология; пористые полимеры; масло; озониды; альдегиды*

## TECHNOLOGY FOR REMOVING ALDEHYDES IMPURITIES IN OZONIZED OIL

Sulpovar M.L., Duzhinskii D.A., Surkov V.M., Zakharov S.L.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

*In the course of the work, a technology for removing aldehyde impurities (formaldehyde and nonal) in ozonated oil using porous polymers was developed and experimentally modeled. To achieve the highest quality result, the most suitable polymer semi-permeable surfaces were selected.*

*Keywords: technology; porous polymers; oil; ozonides; aldehydes*

### Введение

Применение в качестве альтернативного терапевтического средства озонированного оливкового масла широко распространено в медицинской практике, а также в косметической сфере. Широко используется для лечения и профилактики: акне, фурункулёза, иных повреждений кожного покрова. Так, некоторые фармацевтические компании, санатории, лечебно-оздоровительные учреждения в последнее время производят в больших объемах данное средство. Однако, не уделяется должного внимания степени отчистки вещества [4-6].

Было определено наличие токсичных примесей альдегидов. Наибольшую часть из них составляют нональ и формальдегид. Поэтому задача исследования заключалась в улучшении уже существующих технологий синтеза озонированного оливкового масла [4-6].

Ориентировочный расчёт размеров молекул формальдегида и ноналя в сочетании с распределением пор по радиусам капиллярно пористых мембран (КПМ) [3] позволил выбрать вектор развития технологии удаления примесей. При этом встаёт вопрос о необходимости иметь стабильные характеристики разделения

нежелательных компонентов в ходе нескольких этапов фракционирования.

Результаты вычисления размера озонида в озонированном масле показали, что они как минимум на порядок больше молекул исследованных альдегидов. Основываясь на этих данных, можно обозначить, что пористые полимеры могут быть применимы для удаления формальдегида и ноналя из раствора.

Соизмеримость и строгий расчет соответствия характеристик разделения пористых боросиликатных стёкол (КПМ) с их стабильными характеристиками разделения в сравнении с нестабильными характеристиками полимерных позволили выдать задание для производства пористых полимеров с необходимыми параметрами разделения [3].

Получение чистого озонированного масла было осуществлено с использованием схемы (рис.1), в которой применялись разработанные пористые полимеры, с послойными ультрафильтрационными и обратноосмотическими характеристиками в разработанном образце. При этом селективность пористых полимеров может достигать 99-100% при производительности, не уступающей лучшим образцам мировых производителей.

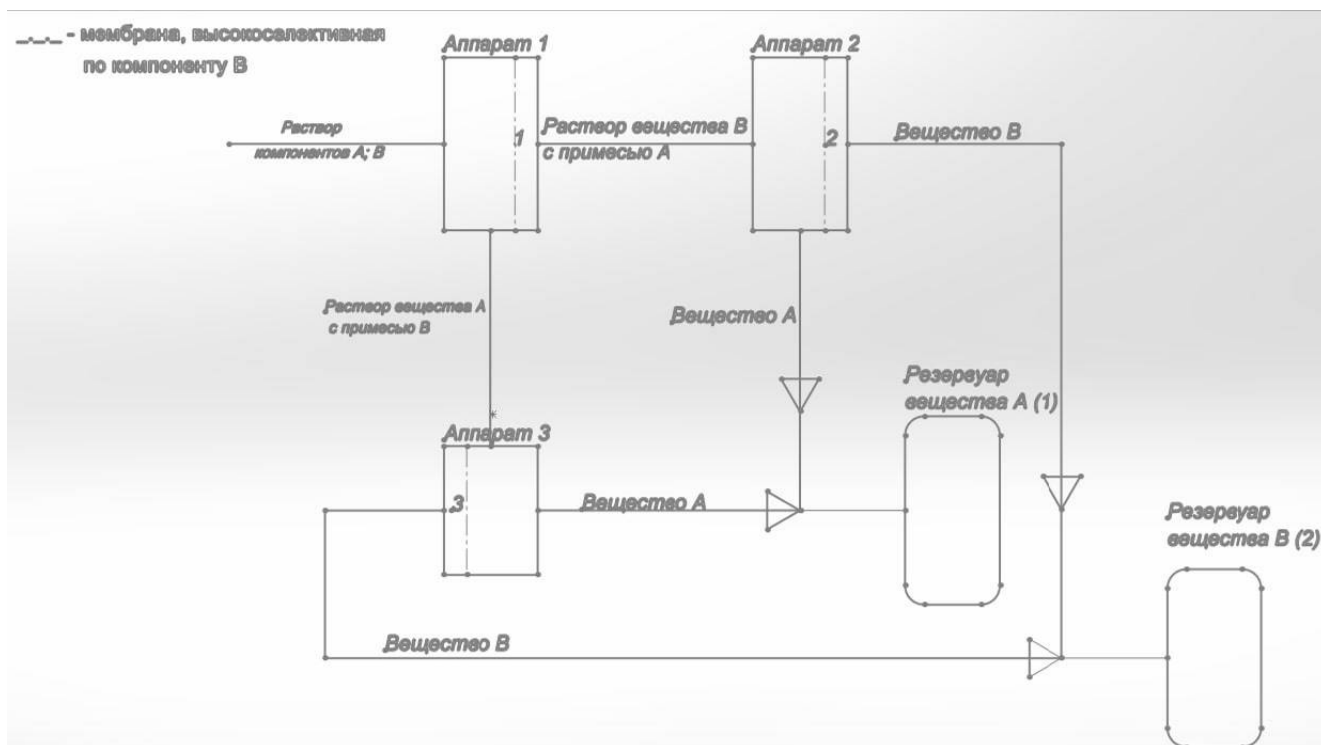


Рис. 1. Схема установки для очистки (А-озонированное оливковое масло, В-формальдегид и нональ)

Представленная схема иллюстрирует процесс фракционирования на примере разделения по фракциям растворенных веществ – А и В. Исходный раствор поступает в 1-й аппарат (или установку), где мембрана высокоселективна по компонентам В, но малоселективна или неселективна по компоненту А. При пропускании раствора через мембрану 1 происходит концентрирование компонента А в аппарате номер 1, концентрация же компонента В уменьшается. Поэтому реагент представляет собой раствор, обогащенный компонентом А, содержащий в качестве примеси компонент В [1].

В аппарате номер 2 происходит концентрирование вещества В, концентрация же вещества А стремится к минимуму. Для еще более тщательной отчистки пропускаем раствор через мембрану 2, что приводит к удалению вещества В. Остаточный объем вещества А помещается в резервуар 1. Вещество В, полученное при прохождении через мембрану 2 помещается в резервуар 2 [1].

Пермеат из 1-го аппарата (установки) представляет собой компонент А и может не содержать компонента В. Этот раствор поступает в 3-ий аппарат (установку), где мембрана 3 высокоселективна по компоненту В (аппарат требуется для более глубокой отчистки вещества), но не селективна или мало селективна по компоненту А. Здесь получают ретант, обогащенный компонентом А. Остаток объема из аппарата 3 перемещают в резервуар 1. Вещество В, полученное прохождением через мембрану 3 помещают в резервуар 2 [1].

Если чистота компонента А в первом резервуаре или компонента В во втором резервуаре нас не удовлетворяет, то их можно очистить до необходимого уровня, используя ту же установку [1].

#### Экспериментальная часть

Проверку работоспособности установки (рис 1) целесообразнее проводить с использованием программного обеспечения. Поэтому в результате проведенных исследований [1] был сделан вывод о необходимости использования средств компьютерного моделирования в производстве химико-фармацевтических средств. В рассматриваемом исследовании была ориентировка на применение современных ЭВМ с последующим использованием программ расчета, учитывающих постоянно меняющиеся во времени рабочие характеристики баромембранного оборудования, отсутствие подобных отечественных разработок объясняется прежде всего трудоемкостью прикладного программирования таких программ как SolidWorks, а также высокой стоимости осуществления экспериментов при давлениях нескольких единиц МПа, как было это указано ранее.

Как уже отмечалось [1], результат проведенных исследований микро- и ультрафильтраций, не удастся проецировать на исследования высоконапорного разделения. Вместе с тем, с разработкой многотельных деталей, появилась возможность проектировать на качественно новом уровне функциональные единицы технологических схем. Благодаря развитию функциональности САД систем, стало возможным компьютерное моделирование гидродинамических процессов (рис. 2), моделирование тепловых процессов (рис. 3).

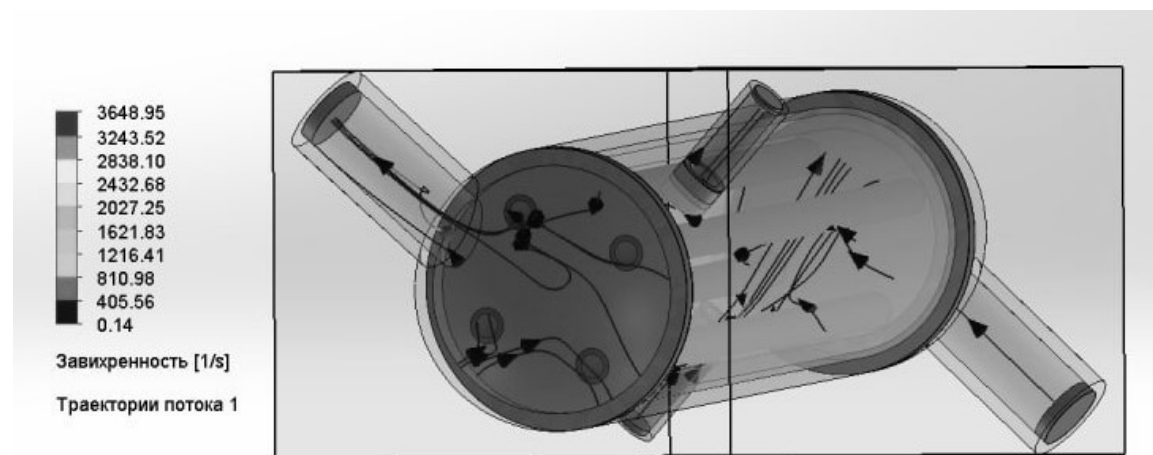


Рис. 2. Пример гидродинамики в аппарате для фракционирования

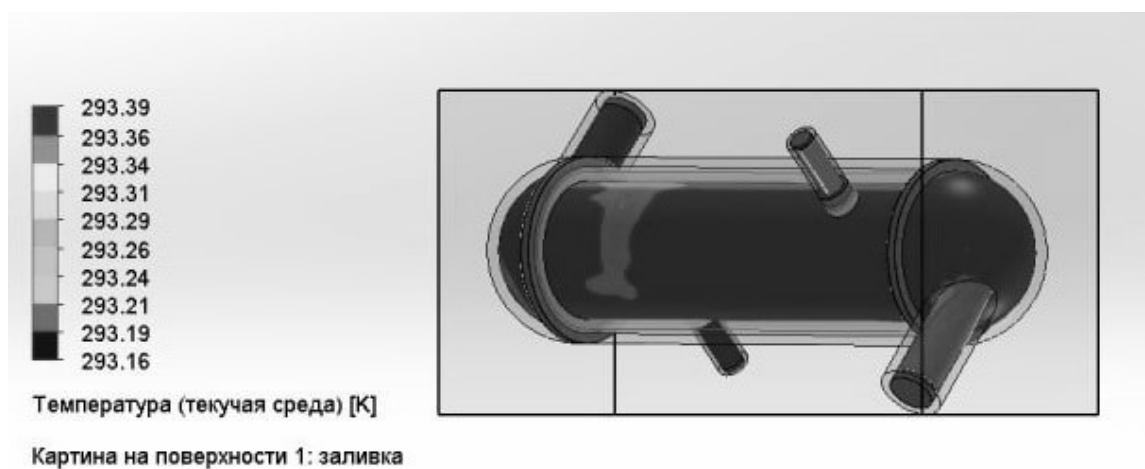


Рис. 3. Пример тепловых процессов в аппарате для фракционирования

Для компьютерного моделирования рассматривается, как вариант, метод конечных элементов и метод конечных объемов при необходимой конкретизации представляются возможными исследования интегрально-дифференциального уравнения напряженно-деформированного состояния твердых материалов. В основе метода заложена идея разбиения внутреннего пространства на многогранники.

Используемые для моделирования системы не имеют аналитического решения, поэтому применяется дискретизация, для каждой элементарной области модели [2]. Благодаря полученной функции распределения пор по радиусам в КПМ, стало возможным применение при моделировании функциональной зависимости от времени величины проницаемости и селективности мембран по отношению к отдельным компонентам раствора. В применяемом другими исследователями подходе, размер пор принимался неизменным при любых условиях их эксплуатации, что, как показали многолетние целенаправленные исследования, не соответствует действительности [1].

Компьютерное моделирование с использованием SolidWorks, позволило подойти к проектированию

аппаратов для отщипки масел при условии устранения вредного влияния концентрационной поляризации и температурных перенапряжений (рис. 1). Дальнейшие разработки в этом направлении позволили использовать вновь разработанные композитные мембраны в аппаратах с наилучшими характеристиками разделения.

Дифференциальная функция распределения пор по размерам в КПМ позволила сделать заказ производителю мембран на устранение доли пор с большим диаметром.

Проведенные исследования позволили осуществить очистку масел по наперед заданным характеристикам медицинских стандартов.

### Заключение

Приведенные выше исследования позволили подойти к технологии удаления примесей из озонированных масел на качественно новом уровне, в частности. Применение моделей с использованием CAD SolidWorks позволяет решать задачи гидродинамического и температурного моделирования на качественно новом уровне.

В ходе исследования была предложена модернизация оборудования для применения разработанных пористых полимеров, которая позволит использовать предложенную технологию отчистки озонированного оливкового масла от примесей альдегидов, а именно от формальдегида и ноналя, в производственных масштабах.

Таким образом, разработанная технология может быть осуществлена посредством применения специально разработанных композитных пористых полимеров, количественные характеристики которых разрабатывались в соответствии с характеристиками разделения КПМ, которые имеют количественно определяемые распределения пор по радиусам.

### Список Литературы

[1]. И.Н. Дорохов, С.Л. Захаров, А.В. Ефремов Структурно-стабилизационные особенности расчёта пористости обратноосмотических мембран разной природы: Теоретические основы химической технологии. 2014, том 48, № 3, с. 287-293 (6)

[2]. Меньшутина Н.В., Гуриков П.А., Колноченко А.В. Модель высвобождения активных веществ из нанопористых тел. // Программные продукты и системы, №1 (85), 2009, с. 64-67

[3]. Захаров С.Л., Володин А.Х. Становление отечественного обратного осмоса // Природообустройство. — 2016. — № 2.

[4]. A.S. Guinesi, C. Andolfatto, I. B. Filho, A.A. Cardoso, J. Passaretti Filho, R.V. Farac Ozonized Oils A Qualitative and Quantitative Analysis: Braz Dent J. 2011;22(1):37-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21519646/>

[5]. V. Silva, C. Peirone, J.S. Amaral, R. Capita, C. Alonso-Calleja, J.A. Marques-Magallanes, A. Martins, A. Carvalho, L. Maltez, J.E. Pereira, J.L. Capelo, G. Igrejas, P. Poeta High Efficacy of Ozonated Oils on the Removal of Biofilms Produced by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) from Infected Diabetic Foot Ulcers: Molecules v.25(16); 2020 Aug. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464232/> (3)

[6]. E. Carata, B.A. Tenuzzo, L. Dini Powerful Properties of Ozonated Extra Virgin Olive Oil: Herbal Medicine. January 2019. URL: [https://www.researchgate.net/publication/330742863\\_Powerful\\_Properties\\_of\\_Ozonated\\_Extra\\_Virgin\\_Olive\\_Oil](https://www.researchgate.net/publication/330742863_Powerful_Properties_of_Ozonated_Extra_Virgin_Olive_Oil)

УДК

Широкова Е.Р., Князев Д.С., Староверов Д.В., Воронов М.С., Луганский А.И.

## МЕДНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИНЕЙНЫХ ВЫСШИХ СПИРТОВ ГИДРИРОВАНИЕМ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

**Широкова Екатерина Романовна**, Студентка 4 курса бакалавриата факультета нефтегазохимии и полимерных материалов;

**Князев Дмитрий Сергеевич**, ассистент кафедры технология основного органического и нефтехимического синтеза;

**Староверов Дмитрий Вячеславович**, к.х.н, доцент кафедры технология основного и нефтехимического синтеза;

**Воронов Михаил Сергеевич**, к.х.н, старший преподаватель кафедры технология основного и нефтехимического синтеза;

**Луганский Артур Игоревич**, к.т.н, старший преподаватель кафедры технология основного и нефтехимического синтеза.

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия.

*В данной статье исследуется альтернативный способ получения жирных линейных спиртов. Способ заключается в гидрировании метиловых эфиров жирных кислот в растворе метанола, который в ходе реакции становится источником водорода. Проведено сравнение двух методик приготовления медных катализаторов для данного способа.*

**Ключевые слова:** гидрирование, жирные кислоты, метиловые эфиры жирных кислот, жирные спирты, метанол, медный катализатор.

## COPPER CATALYSTS FOR THE PRODUCTION OF LINEAR HIGHER ALCOHOLS BY HYDROGENATION OF FATTY ACID METHYL ESTERS

Shirokova Ekaterina Romanovna, Knyazev Dmitry Sergeevich, Kozlovskiy Roman Anatolievich, Voronov Mikhail Sergeevich, Luganskiy Artur Igorevich,

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia.

*This article explores an alternative method for producing fatty linear alcohols. The method consists in hydrogenation of methyl esters of fatty acids in a methanol solution, which during the reaction becomes a source of hydrogen. Two methods of preparation of copper catalysts for this method are compared.*

**Keywords:** hydrogenation, fatty acids, fatty acid methyl esters, fatty alcohols, methanol, copper catalyst.

Разработка новых технологий, предназначенных для конверсии биомассы в коммерчески ценные продукты в последние годы стала актуальной задачей. Одним из перспективных направлений переработки возобновляемых источников сырья на основе растительных жиров является синтез жирных спиртов путем гидрирования сложных эфиров или жирных кислот с использованием катализаторов медных, хромовых и цинковых катализаторов.

На основе высших жирных спиртов производятся различные присадки к горюче-смазочным материалам, такие как полимерные эфиры изобутовой кислоты, фосфородитиокислоты и других органических и неорганических кислот. Спирты ряда C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> применяются в горнорудной промышленности как пенообразователи, при извлечении металлов применяют как экстрагенты солей из их водных растворов. Спирты ряда C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub> применяют как депрессоры испарения воды, в кожевенной промышленности для эластичности, прочности и водонепроницаемости. Спирты C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> применяют в синтезе сложных эфиров для применения их в качестве пластификаторов. Сложные эфиры спиртов C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub> и изобутовой кислоты представляют основу для производства вязких и депрессорных присадок к моторным топливам и маслам. Наилучшие показатели дают загущающие добавки на основе полиизобутоленатов с

октанолом, добавляемые в масла в количестве от 2 до 6%[1].

Для получения высших жирных спиртов (ВЖС) используют несколько способов, различающиеся типом используемого сырья. Первая классификация — это методы, основанные на применении растительного и животного сырья, вторая — на применении нефтегазового сырья.

Наиболее важными методами получения являются:

- гидроформилирование альфа-олефинов с дальнейшим гидрированием альдегидов;
- восстановление высших жирных кислот и их сложных эфиров с применением гетерогенных катализаторов;
- альдольная конденсация альдегидов с последующим гидрированием продуктов конденсации.

Сегодня каталитическое гидрирование жирных кислот или их эфиров широко распространен как способ получения высших жирных спиртов C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> в промышленности. В настоящее время используют гетерогенные катализаторы гидрирования, которые можно разделить на три группы: металлоксидные, массивные и нанесенные катализаторы на основе редкоземельных и благородных металлов-

Известно, что медьсодержащие катализаторы подходят для гидрирования сложных эфиров в соответствующие спирты[2]. Это связано с тем, что

они допускают селективное гидрирование связей С=О и относительно неактивны для гидрогенолиза связей С-С и гидрирования двойных связей. Большинство доступных в настоящее время катализаторов для синтеза жирных спиртов основаны на хромите меди, но ведется поиск альтернатив токсичному хрому в качестве промотора. Кроме того, процесс гидрирования жирных кислот и их эфиров имеет ряд недостатков: высокое давление (до 30-40 МПа), наличие источника водорода. Поэтому исследование альтернативных способов получения ВЖС является актуальной задачей.

Так, в данной работе предлагается альтернативный способ получения ВЖС. Способ заключается в гидрировании метиловых эфиров жирных кислот в присутствии метанола, который в последствии используется как источник водорода, который в свою очередь гидрирует сложный эфир. Данный процесс является хорошей альтернативой традиционному способу, т.к. позволяет проводить в более мягких условиях. Для проведения совмещенного процесса используется медный катализатор, нанесенный на поверхность оксида кремния. [3]

В работе были рассмотрены медные катализаторы на носителе, полученные по двум методам:

- 1) методика соосаждения оксида меди на оксид кремния
- 2) методика осаждения через образование гидроксида меди.

Катализатор методом соосаждения готовился по методике, описанной в статье [4]. Нитрат меди трёх водный массой 13 г. растворяли в воде, затем добавляли туда эквимольное количество мочевины. После растворения всех компонентов в раствор добавляли подкисленный азотной кислотой кремний золь, масса кремней золя бралась 35 г. После смешения рН раствора был равен 2-3. При температуре 90°C наблюдалось выпадение осадка бирюзового цвета и с этого момента суспензия перемешивалась ещё 5 часов. Далее осадок фильтровали, промывали, сушили на протяжении ночи в сушильном шкафу с температурой не выше 110°C, а затем прокаливали при температуре 480°C.

Цвет осадка после прокаливания был чёрного цвета с зелёными вставками.

Другой катализатор готовился с использованием нитрата меди, азотной кислоты, кремнезоля и вместо мочевины использовали гидроксид аммония. Брели нитрат меди трёх водный массой 13 г. и растворяли в воде. Затем доводили рН раствора азотной кислотой до уровня 2-3 и приливали в раствор кремний золь массой 35 г. После этого через капельную воронку добавляли гидроксид аммония массой 12 г. по каплям. Всё это проводили при температуре не выше 90°C и интенсивном перемешивании. С образованием осадка цвет раствора сначала становился синим, что соответствовало образованию гидроксида аммония, а затем цвет раствора менялся на бирюзовый. Далее осадок фильтровали, промывали и сушили. Сушка и прокаливание выполнялись при тех же условиях, как и в предыдущем методе. Цвет катализатора после прокаливания был зелёного цвета.

Эксперименты на катализаторах проводились в автоклаве объёмом 600 мл. В качестве сырья использовался метанол и метиловый эфир каприловой кислоты в массовом отношении 60 и 20 соответственно. Метиловый эфир каприловой кислоты предварительно готовили этерификацией на катионитах. Полученный эфир был чистотой 99,5%. В реактор загружали жидкие компоненты и добавляли твёрдый гидрированный катализатор массой 8 г. Катализаторы перед экспериментом гидрировались в токе водорода и при температуре 300°C в течение часа. После загрузки компонентов реактор герметично закрывался и проводился эксперимент. Эксперимент проводили при температуре 230-240°C. Давление в реакторе постепенно увеличивалось, сначала за счёт насыщенных паров метанола, а затем, когда начинался распад метанола на  $H_2$  и  $CO$ , давление продолжало расти дальше за счёт газов и достигало 98 ати. После эксперимента газовая и жидкая фаза отдавались на анализ методами газовой хроматографии (ГХ) и газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Из полученных данных были посчитаны конверсия метанола ( $X_{мет}$ ) и метилового эфира каприловой кислоты ( $X_{мэкк}$ ), выход октанола-1 ( $Вок$ ) и выход октилового эфира каприловой кислоты ( $Вокк$ ). Данные результатов представлены в таблице 1.

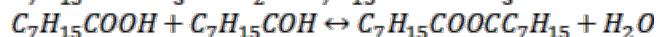
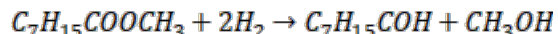
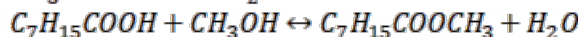
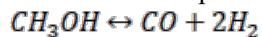
Таблица 1. Результаты экспериментов.

Образец катализатора	Содержание меди, %масс	Давление в реакторе, ати	$X_{мет}$ , %	$X_{мэкк}$ , %	$Вок$ , %
1 $CuO/SiO_2$	9,5	72	17	15%	0,3
2 $CuO/SiO_2$	14,7	98	30,17	62,7	4,3

Из данных таблицы 1 видно, что образец (2) приготовленный с гидроксидом аммония работает лучше, чем образец с мочевиной. Если смотреть на давление в реакторе и конверсию метанола, то видно, что второй образец лучше конвертирует метанол до синтез-газа. Соответственно выделяется больше водорода в системе, который и принимает

участие в гидрировании эфира до спирта. На втором катализаторе выход октанола-1 низкий, однако это можно объяснить образованием октилоктаноата – продукта этерификации октанола-1 и каприловой кислоты. Каприловая кислота является промежуточным продуктом гидрирования сложного эфира. По результатам анализа ГХ-МС

относительное содержание октилоктаноата примерно в 2 раза больше содержания целевого спирта. Т.к. побочных продуктов практически нет в системе, МЭКК переходит в октанол-1 и каприловую кислоту, а затем уже превращается в октилоктаноат. По данным ГХ-анализа каприловой кислоты практически не наблюдается. Химизм процесса можно описать реакциями:



Различие в активности катализаторов можно объяснить тем, что в первом образце распределение меди по поверхности происходит не равномерно. Оба образца после приготовления отдавали на РФЛА, где было видно отсутствия меди на некоторых частях катализатора первого образца. На рисунках 1 и 2 представлены спектры отдельных частей катализатора.

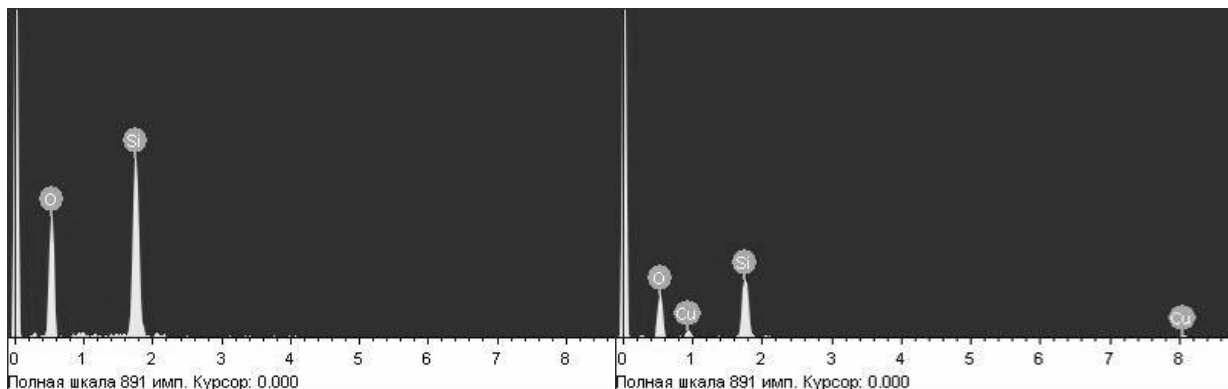


Рисунок 1. Спектр образца 1 катализатора двух разных фрагментов поверхности катализатора.

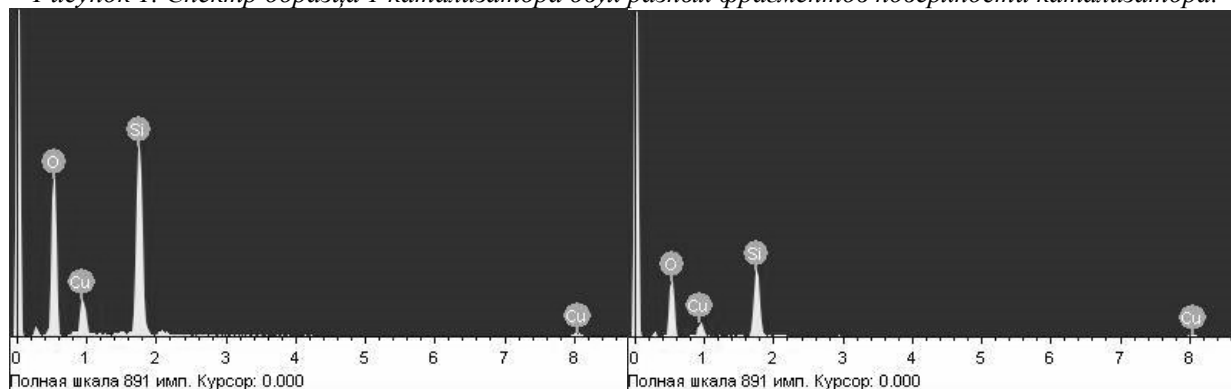


Рисунок 2. Спектр образца 2 катализатора двух разных фрагментов катализатора.

Отметим, что плохое распределение металла на поверхности оказывает негативное влияние на реакцию дегидрирования метанола.

В ходе работы было установлено, что замена мочевины на гидроксид аммония при приготовлении катализаторов способствует увеличению сорбции меди. Данный способ является перспективным, т.к. позволит отказаться от использования собственного источника водорода, что значительно смягчит условия процесса (процесс проводится при температуре 230-240 °С и давлении в пределах 100 атм). Дальнейшие исследования процесса должны быть направлены на повышение выхода линейных спиртов.

Измерения (исследования) выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования имени Д.И. Менделеева.

#### Список использованной литературы

1. Fozilov Hasan Sadridin Ugli. Obtaining higher fatty alcohols based on low molecular polyethylene and their usage as lubricating additives for diesel fuels // Int. J. Integr. Educ. 2020. Vol. 3, № 12. P. 44–46.
2. Sad M.R., Mazzieri V.A. Hidrogenación selectiva de metil ésteres de ácidos grasos para obtención de alcoholes grasos. I. Perspectivas actuales, catalizadores y mecanismos de reacción. // Av. En Quím. 2007. P. 9.
3. Алференко А.В., Князев Д.С., Козловский Р.А., Воронов, М.С., Луганский А.И. безводная конверсия метиловых эфиров жирных кислот в линейные жирные спирты // МКХТ 2020.
4. Wei Di, Jihong Cheng, Shuxun Tian, Jing Li, Jingyun Chen, Qi Sun Synthesis and characterization of Supported copper phyllosilicate catalysts for Acetic Ester Hydrogenation to Ethanol // Applied Catalysis A: General S0926-860X(15)30203-9



## **Технология химико-фармацевтических средств**

УДК 66.063.62

Антонова М.М., Никитин А.А., Ермоленко Ю.В., Гельперина С.Э.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ САМОСОБИРАЮЩИХСЯ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ГИДРОФОБИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И НАНОЧАСТИЦ SPION

**Антонова Мария Михайловна**, студентка 4-го года обучения кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов; *e-mail*: antonova.maria.m@mail.com

**Никитин Алексей Андреевич**, к.х.н., Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС"; 119049, Москва, Ленинский пр-кт, д. 4, стр. 1;

**Ермоленко Юлия Валерьевна**, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов; ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Москва, Россия; 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20;

**Гельперина Светлана Эммануиловна**, д.х.н., начальник лаборатории систем доставки лекарственных средств; ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Москва, Россия; 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20.

*В статье рассмотрено получение мицеллярных форм гидрофобизированной гиалуроновой кислоты, нагруженных наночастицами суперпарамагнитного оксида железа (SPION). Полученные мицеллы визуализированы и охарактеризованы по размерам, зарядам и содержанию в них железа. Методом динамического светорассеяния изучена стабильность мицелл при разбавлении и установлены критические концентрации мицеллообразования.*

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота, мицеллярные формы, наночастицы суперпарамагнитного оксида железа

## DEVELOPMENT OF TECHNOLOGICAL APPROACHES FOR OBTAINING SELF-ASSEMBLY STRUCTURES BASED ON HYDROPHOBIZED HYALURONIC ACID AND SPION NANOPARTICLES

Antonova M.M.<sup>1</sup>, Nikitin A.A.<sup>2</sup>, Ermolenko Y.V.<sup>1</sup>, Gelperina S.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National University of Science and Technology (MISIS), Moscow, Russia

*The article discusses the preparation of micellar forms of hydrophobized hyaluronic acid loaded with nanoparticles of superparamagnetic iron oxide (SPION). The micelles are visualized and characterized by size, charge, and iron content. Using the dynamic light scattering method the stability of micelles upon dilution has been studied and the critical micelle concentration has been established.*

**Keywords:** hyaluronic acid, micellar forms, superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPION).

### Введение

Возможность применения неорганических наночастиц (НЧ) в медицине вызывает повышенный интерес в последние годы. В сравнении с традиционной химиотерапией использование НЧ, как носителей лекарственных веществ, имеет ряд преимуществ, таких как оптимизация фармакокинетики лекарственного вещества и эффективная доставка в опухолевые ткани, что приводит к общему снижению системной токсичности [1]. Суперпарамагнитные НЧ оксидов железа (SPION) биосовместимы и нетоксичны, а также обладают выраженными магнитными свойствами, что делает их пригодными для использования в качестве платформы для создания тераностиков [2]. Гиалуроновая кислота является одним из наиболее перспективных биополимероносителей, способным связываться с клеточным рецептором CD44, гиперэкспрессия которого характерна для многих опухолевых клеток [3]. Целью нашей работы являлось изучение возможности получения мицеллярных структур на основе гидрофобизированной олеиновой кислотой

гиалуроновой кислоты (ГК-C18), нагруженных НЧ SPION, и характеристика их физико-химических параметров, в том числе, размер (гидродинамический диаметр), дзета-потенциал поверхности, содержание железа и критическая концентрация мицеллообразования (ККМ).

### Экспериментальная часть

**Получение мицеллярных форм ГК-C18, нагруженных НЧ SPION.** В работе использовали следующие НЧ SPION: НЧ SPION (30 нм, Fe 3,67 мг/мл) – образец 1; НЧ SPION, содержащие кобальт - CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (10 нм, Fe 2,05 мг/мл) – образец 2; НЧ SPION (13 нм, Fe 7,47 мг/мл) – образец 3, а также гиалуроновую кислоту (олеилгиалуронат натрия, Delcote, производства Contipro a.s.), степень замещения 5-15%, молекулярная масса 5-15 кДа.

200 мг ГК-C18 растворили в 20 мл деионизированной воды (MQ). Раствор перемешивали в течение 2 часов, после чего гомогенизировали на ультразвуковом гомогенизаторе 60 с (70Вт, цикл 1 с). К полученному раствору добавляли 700 мкл SPION, ресуспендированных в хлороформе, и

гомогенизировали в течение 15 минут (70Вт, цикл 1 с) при охлаждении до 0° С. Растворитель упаривали до пленки, которую затем ресуспендировали в 20 мл деионизированной воды (MQ). Полученный раствор центрифугировали (4500 об/мин, 10 минут), супернатант отбирали во флаконы и лиофилизировали. С использованием данной методики получали мицеллы, нагруженные НЧ SPION (образец 1, образец 2 и образец 3).

**Определение физико-химических параметров мицеллярных форм.** С помощью наносайзера (Zetasizer Nano ZS, Malvern Instruments, Malvern, UK) определяли размер мицелл (метод динамического светорассеяния) и дзета-потенциал их поверхности (метод микроэлектрофореза). Морфологию мицелл оценивали методом просвечивающей электронной спектроскопии (электронный микроскоп JEOL JEM-1400, JEOL, Ltd, Япония, ускоряющее напряжение 120 кВ).

**Количественное определение железа в мицеллах ГК-C18:SPION.** Содержание железа в полученных мицеллярных формах определяли методом прямой спектрофотометрии (Shimadzu UV-1800, Shimadzu Corp., Япония) по реакции двухвалентной ионной формы железа с фенантролином (о-фенантролин, 1-водн., Sigma-Aldrich). Градуировочную зависимость строили, используя в качестве стандарта раствор Fe<sup>2+</sup> (соль Мора, хч). Для подавления мицеллообразования растворы градуировочной серии и анализируемые растворы готовили в 50% водном растворе ДМСО.

**Определение критической концентрации мицеллообразования / сравнение стабильности мицеллярных форм ГК-C18 и ГК-C18:SPION.** Готовили 7 растворов ГК-C18 и ГК-C18:SPION с убывающей концентрацией 0,5; 0,2; 0,1; 0,05; 0,01; 0,005; 0,001; 0,0005 мг/мл. Из полученных растворов отбирали пробы объемом 1 мл и измеряли CountRate (скорость счёта) (Zetasizer Nano ZS) в режиме

обратного рассеяния с максимальной аттенуацией. Строили график в координатах зависимости Count Rate от концентрации. По пересечению линейных участков графика определяли ККМ.

#### Результаты и их обсуждение

Мицеллы, загруженные SPION, получали методом ультразвуковой гомогенизации, как описано в работе [4]. Использовали три образца НЧ SPION, отличающихся по размеру и составу (образцы 1, 2, 3). Характеристики полученных мицелл приведены в таблице 1. Для количественной оценки загрузки НЧ SPION в мицеллы рассчитывали эффективность загрузки по формуле:

$$\text{ЭЗ} = \frac{\text{кол-возагруженного Fe}}{\text{исходное кол-во Fe}} * 100\%$$

Размеры определяли сразу после получения мицелл и при разбавлении в 50 раз. Уменьшение гидродинамического диаметра частиц при разбавлении указывает на то, что в концентрированном растворе мицеллы, возможно, ассоциированы друг с другом, что следует отнести к действию водородных связей между молекулами ГК. Следует отметить, что мицеллы, загруженные SPION, имеют существенно меньшие размеры: 158 нм для образца 1, 186 нм для образца 2, 120 нм для образца 3 по сравнению с 346 нм для мицелл ГК-C18 без SPION. Дзета-потенциал поверхности всех полученных структур отрицательный, что объясняется наличием карбоксильных групп (таблица 1).

Изучение стабильности полученных структур при разбавлении показало, что включение SPION повышает стабильность мицелл ГК-C18. ККМ для мицеллярных форм ГК-C18:SPION составляет 0,002 мг/мл, тогда как для мицелл ГК-C18 она намного выше - 0,01 мг/мл (рис.1).

Таблица 1. Характеристики полученных мицелл ГК-C18 и ГК-C18:SPION

№ образца	Размеры конц. р-р, нм растворе, нм	Размеры при разб., нм	PDI	Дзета-потенциал, мВ	Эффективность загрузки, %
1	245,9 ± 1,3	158,4 ± 3,7	0,143 ± 0,025	-49,0 ± 1,3	50,2 %
2	439,1 ± 5,75	186,4 ± 1,7	0,096 ± 0,012	-135,0 ± 2,8	88,2 %
3	223,3 ± 2,8	120,8 ± 6,2	0,147 ± 0,036	-108,2 ± 2,9	92,6 %
Мицеллы ГК-C18 без SPION	834,6 ± 23,4	346,5 ± 31,9	0,320 ± 0,041	-	-

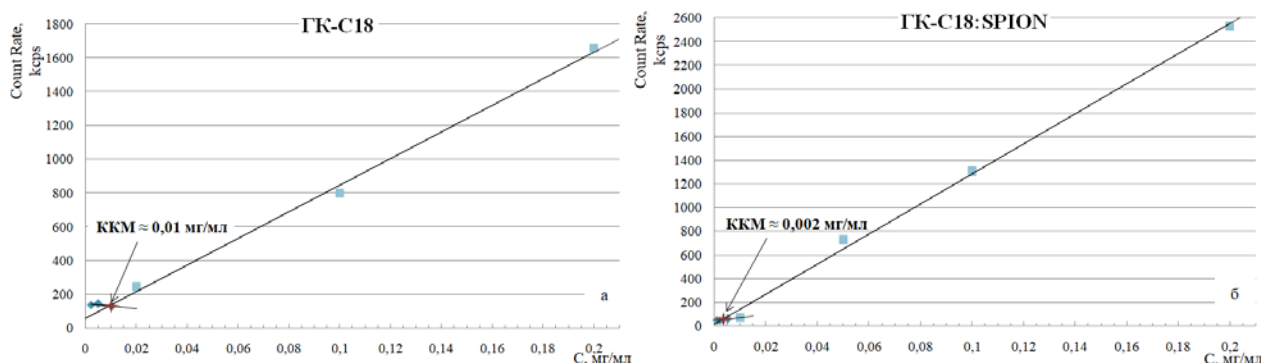


Рис. 1. Определение ККМ методом ДСР для а) мицелл ГК-C18; б) мицеллярных форм ГК-C18:SPION

Эффективность проникновения мицелл в ткани опухоли увеличивается с уменьшением их размера [5]. Для выделения фракции мицелл с меньшими размерами использовали центрифугирование (образец №1 ГК-C18:SPION). Размеры полученных мицелл при разбавлении в 50 раз сразу после получения, через пять дней и через месяц ( $-2^{\circ}\text{C}$ ) приведены в таблице 2. Увеличивая скорость

центрифугирования до 8000 об/мин, удается отобрать фракцию мицелл размером около 110 нм. Как следует из данных таблицы 2, мицеллы весьма устойчивы: их размер сохраняется не менее 1 месяца.

Для визуализации полученных структур и оценки полидисперсности использовали просвечивающую электронную микроскопию (ПЭМ).

Таблица 2. Влияние скорости центрифугирования на размер мицелл ГК-C18, нагруженных SPION

Скорость центрифугирования, об/мин	Размеры мицелл в 1 день, нм	Размеры мицелл на 5 день, нм	Размеры мицелл на 30 день, нм
3000 об/мин	$165,7 \pm 6,225$	$175,2 \pm 2,798$	$151,5 \pm 0,755$
4500 об/мин	$155,8 \pm 5,166$	$154,4 \pm 1,745$	$144,7 \pm 1,682$
8000 об/мин	$116,1 \pm 2,027$	$126,3 \pm 1,652$	$116,8 \pm 1,744$

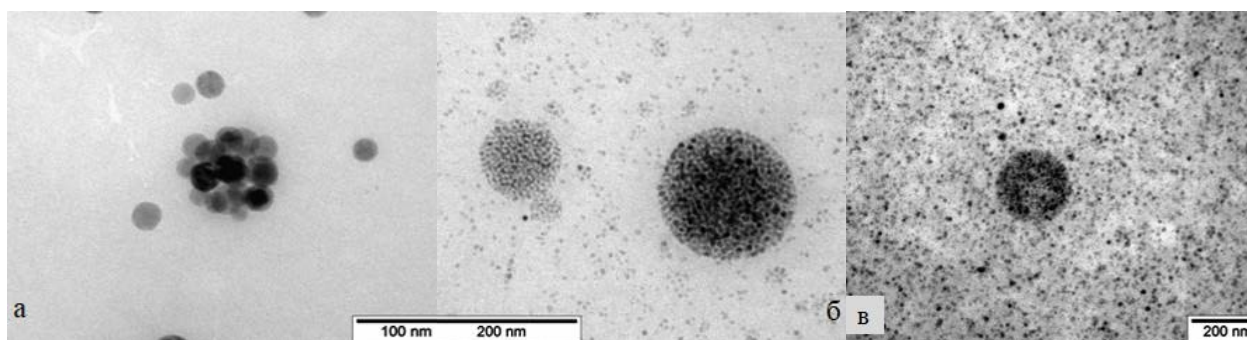


Рисунок 2. ПЭМ-изображения мицеллярных форм ГК-C18:SPION. 16а – образец 1; 16б – образец 2; 16в – образец 3

Как видно на Рис. 2, мицеллярные структуры содержат ядро, состоящее из агломерированных SPION. Полученные структуры отличаются по размерам, все образцы полидисперсны, наибольшее количество невключенного железа присутствует в образце 3. Полученные результаты коррелируют с результатами, представленными в таблице 1. Зарегистрированное уменьшение размеров мицелл ГК-C18 при включении в них НЧ SPION с нашей точки зрения следует объяснять стабилизирующей ролью ядра. Стабилизированные олеиновой кислотой НЧ SPION собираются в агломераты в гидрофобном ядре мицелл, образуемых амфифильными молекулами ГК-C18, стабилизируя их форму и размер.

#### Выводы

Методом ультразвуковой гомогенизации получены мицеллы гидрофобизированной гиалуроновой кислоты, нагруженные НЧ SPION (ГК-C18:SPION). Наилучшие результаты получены при использовании НЧ SPION, содержащих кобальт ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ , образец 2): эти НЧ наиболее эффективно включаются в мицеллы (ЭЗ 88,2%) и обладают наименьшим индексом полидисперсности (PDI 0,096). Мицеллы сохраняют устойчивость при хранении в течение 1 месяца. Загрузка мицелл ГК-C18 НЧ SPION приводит к уменьшению их размера и индекса полидисперсности по сравнению с незагруженными (с 350 нм до  $\sim 150$  нм и с 0,320 до 0,096, соответственно), а также к увеличению

стабильности при разбавлении в 5 раз (с ККМ 0,01 до 0,002 мг/мл). Полученные мицеллярные структуры следует отнести к НЧ типа ядро/оболочка. В случае загрузки их лекарствами такие мицеллы могут быть использованы для конструирования тераностиков.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 20-015-00381.

#### Список литературы

- Zhu L. et al. Magnetic nanoparticles for precision oncology: Theranostic magnetic iron oxide nanoparticles for image-guided and targeted cancer therapy // *Nanomedicine*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 73–87.
- Laurent S. et al. Iron Oxide Based MR Contrast Agents: from Chemistry to Cell Labeling // *Current Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 16. – P. 4712–4727
- Day A.J., Prestwich G.D. Hyaluronan-binding proteins: Tying up the giant // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 277, № 7. – P. 4585–4588.
- Šmejkalová, Daniela; Nešporová, Kristina et al. Selective In Vitro Anticancer Effect of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles Loaded in Hyaluronan Polymeric Micelles // *Biomacromolecules*. – 2014. – Vol. 11, №15. – P. 4012–4020
- Soenen S.J. et al. Cellular toxicity of inorganic nanoparticles: Common aspects and guidelines for improved nanotoxicity evaluation // *Nano Today*. – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. 446–465.

УДК 547.791

Битович Е.С., Цаплин Г.В., Алексеенко А.Л., Попков С.В.

## СИНТЕЗ 1-(2-АРИЛОКСИЭТИЛ)-4-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ И ИХ ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ

**Битович Екатерина Сергеевна**, студентка 5 курса специалитета факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов;  
e-mail: katerina-bitovitch@yandex.ru

**Цаплин Григорий Валерьевич**, ассистент кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева; младший научный сотрудник лаборатории №13 ИОХ РАН

**Алексеенко Анна Леонидовна**, ведущий инженер кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева; научный сотрудник лаборатории №13 ИОХ РАН

**Попков Сергей Владимирович**, к.х.н., заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза.

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия.

<sup>2</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

*Разработан эффективный метод получения 1-(2-арилоксиэтил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов основанный на реакции «клик-химии» арилоксиэтилазидов и 1-пропаргил-1,2,4-триазола. Целевые соединения были исследованы на фунгицидную активность in vitro по отношению к шести видам фитопатогенных грибов.*

*Ключевые слова:* азолы, клик-химия, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, фунгицидная активность.

## SYNTHESIS OF 1-(2-ARYLOXYETHYL)-4-(1,2,4-TRIAZOLE-1-YLMETHYL)-1,2,3-TRIAZOLES AND STUDY OF FUNGICIDAL ACTIVITY

Bitovich Ekaterina Sergeevna<sup>1</sup>, Tsaplin Grigory Valer'evich<sup>1,2</sup>, Alekseenko Anna Leonidovna<sup>1,2</sup>, Popkov Sergey Vladimirovich<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Organic Chemistry N.D. Zelinsky RAS, Moscow, Russia

*An effective method of synthesis of 1-(2-aryloxyethyl)-4-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,2,3-triazoles has been developed. It based on the click-chemistry reaction of aryloxyethyl azides and 1-propargyl-1,2,4-triazole. Target compounds were tested for fungicidal activity in vitro against six species of phytopathogenic fungi.*

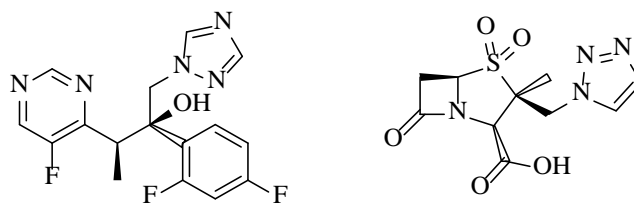
*Keywords:* azoles, click chemistry, fungicidal activity, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole.

**Введение**

На сегодняшний день производные 1,2,4-триазола и имидазола являются наиболее многочисленной группой противогрибковых препаратов, представленных на рынке. Такие азаетероциклы играют роль фармакофорной группы, посредством которой препарат связывается с атомом железа мишени, блокируя Р450 цитохромоксидазу. Данные препараты широко применяются в клинической практике. Так, *вориконазол* (рис.1), известный антимикотик, вошел в топ 200 самых продаваемых препаратов в мире [1]. Высокая фунгитоксичность *вориконазола* обуславливается наличием в структуре молекулы 1,2,4-триазола и 5-фторпиримидинового фрагмента, соединенных через 2-гидрокси-3-метилпропановый линкер. Такое строение позволяет более тесно связываться с активным сайтом фермента. Известны данные РСА комплекса молекулы *вориконазола* с СУР51В [2].

Благодаря синтетической доступности 1,2,3-триазольный цикл закрепился в группе современных фармакофорных групп. В результате этого на рынке лекарственных средств появились препараты с данным азаетероциклом, среди которых хочется выделить антибиотик *тазобактам*, являющийся

ингибитором  $\beta$ -лактамаз. Настоящая работа посвящена дизайну и синтезу соединений, содержащих в своем составе 1,2,4-триазольный и 1,2,3-триазольный циклы, соединенные метиленовым линкером.



*Вориконазол*

*Тазобактам*

Рис. 1 Препараты в структуру которых входит 1,2,4- и 1,2,3-триазол

**Экспериментальная часть**

Для получения целевых молекул N<sup>1</sup>-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов была разработана двухстадийная схема синтеза. Данный метод (рис.2) включает две стадии, первая – получение 1-проп-2-инил-1H-1,2,4-триазола путем алкилирования 1,2,4-триазола 1-пропаргилбромидом аналогично литературной методике [3], вторая стадия основана на методе

«клик-химии», по реакции 1,2,4-триазолилметилацетилена и арилоксиэтилазидов в присутствии катализа аскорбатом меди. На первой стадии 1-проп-2-инил-1*H*-1,2,4-триазол **1** был получен по литературной методике с выходом 52%. На второй стадии целевые соединения **2a-e** были получены с выходами от 77 до 89%. Наибольший вклад в понижение выхода продукта вносит устойчивость образующихся комплексов 1,2,3-триазольных производных с медью (Таблица 1,

Таблица 2). Данная проблема была решена использованием, на стадии очистки, системы насыщенный водн. раствор ЭДТА – хлороформ, которая позволяет удалить остаточные количества медного катализатора и выделить чистые, индивидуальные соединения.

Целевые 1-(2-арилоксиэтил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолы **2a-e** были испытаны на фунгицидную активность по известной методике [4] по отношению к 6 видам фитопатогенов (Таблица 3).

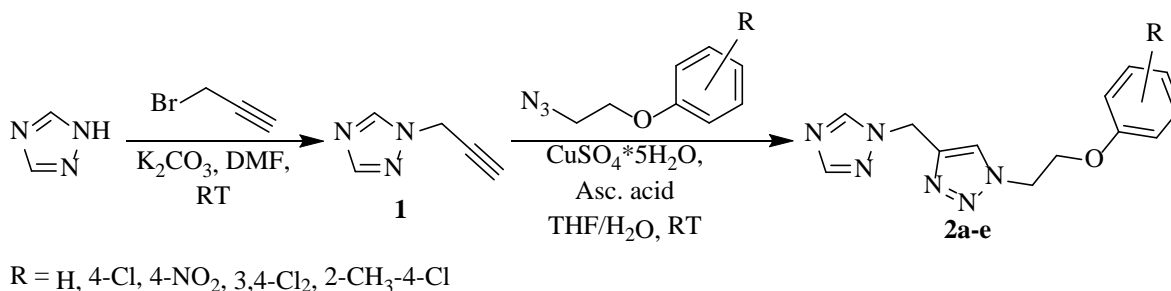


Рис. 2 Метод синтеза целевых 1-(2-арилоксиэтил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов **2a-e**

Таблица 1. Выходы и физико-химические свойства полученных соединений **1**, **2a-e**

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	Выход, %	T пл., °C
<b>1</b>	-	-	-	45 (ср. с лит. [3] 89)	36-37 (ср. с лит. [3] жидкое)
<b>2g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	1	77	64-65
<b>2h</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	1	78	85-87
<b>2j</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	1	78	91-92
<b>2k</b>	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	1	89	81-83
<b>2l</b>	2CH <sub>3</sub> -4ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	1	78	80-82

Таблица 2. ЯМР-спектры полученных соединений **1**, **2a-e**

Соединение	Данные ЯМР-спектроскопии, (δ, м.д.; J, Гц, в d <sub>6</sub> -DMSO)
<b>1</b>	3.37 с (1H, CH), 5.17 д (2H, CH <sub>2</sub> , J=2.9), 8.04 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> ), 8.59 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> )
<b>2a</b>	4.39 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=5.1), 4.77 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=5.1), 5.22 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.90-6.98 м (5H, CH <sub>Ar</sub> ), 7.98 с (1H, CH <sub>1,2,3-Trz</sub> ), 8.20 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> ), 8.62 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> )
<b>2b</b>	4.41 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=5.1), 4.77 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=5.1), 5.53 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.95 д (2H, CH <sub>Ar</sub> , J=8.8), 7.33 д (2H, CH <sub>Ar</sub> , J=8.8), 8.04 с (1H, CH <sub>1,2,3-Trz</sub> ), 8.21 уш. с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> ), 8.69 уш. с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> )
<b>2c</b>	4.58 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=5.1), 4.83 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=5.1), 5.52 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.14 д (2H, CH <sub>Ar</sub> , J=8.8), 7.21 д (2H, CH <sub>Ar</sub> , J=8.8), 7.98 с (1H, CH <sub>1,2,3-Trz</sub> ), 8.19 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> ), 8.61 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> )
<b>2d</b>	4.48 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=5.1), 4.82 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=5.1), 5.54 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.18 д (1H, CH <sub>Ar</sub> , J=9.5), 7.35-7.39 дд (1H, CH <sub>Ar</sub> , J=8.8, J=2.2), 7.56 д (1H, CH <sub>Ar</sub> , J=2.2), 7.98 с (1H, CH <sub>1,2,3-Trz</sub> ), 8.16 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> ), 8.61 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> )
<b>2e</b>	1.96 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.37 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=5.1), 4.79 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=5.1), 5.53 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.95 д (1H, CH <sub>Ar</sub> , J=9.5), 7.17-7.19 м (2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7.98 с (1H, CH <sub>1,2,3-Trz</sub> ), 8.17 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> ), 8.62 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>1,2,4-Trz</sub> )

Таблица 3. Результаты испытаний *in vitro* 1-(2-арилоксиэтил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов **2a-e** на фунгицидную активность

Соединение	Подавление радиального роста мицелия грибов-патогенов в % к контролю, (30 мг/л)					
	<i>V.i.</i> **	<i>R.s.</i>	<i>F.o.</i>	<i>F.m.</i>	<i>B.s.</i>	<i>S.s.</i>
<b>2a</b>	29	21	6	14	15	21
<b>2b</b>	17	32	11	25	27	20
<b>2c</b>	39	<b>44</b>	17	10	11	26
<b>2d</b>	27	<b>56</b>	22	47	<b>72</b>	20
<b>2e</b>	31	<b>46</b>	20	32	<b>44</b>	30
Эталон*	<b>41</b>	<b>43</b>	<b>77</b>	<b>87</b>	<b>44</b>	<b>61</b>

\*Эталон – триадимефон – 3,3-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-хлорфенокси)-бутанон-2

\*\**V.i.* - *Venturia inaequalis*, *R.s.* - *Rhizoctonia solani*, *F.o.* - *Fusarium oxysporum*, *F.m.* - *Fusarium moniliforme*, *B.s.* - *Bipolaris sorokiniana*, *S.s.* - *Sclerotinia sclerotiorum*.

По данным испытаний, самые активные соединения **2d**, **2e** содержат в своей структуре дизамещенный арилоксиэтильный фрагмент, позволяющий, по-видимому, как за счет высокой липофильности проникать в клетку гриба, так и значительно эффективнее связываться с активным сайтом фермента за счет атомов хлора, моделирующих гидроксильную группу ланостерина.

#### Заключение

Нами был разработан высокоэффективный двухстадийный метод получения 1-(2-арилоксиэтил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов **2a-e** по реакции «клик-химии» арилоксиэтилазидов и 1-пропаргил-1,2,4-триазола **1** с последующим разрушением их медных комплексов. Целевые соединения были исследованы на фунгицидную активность *in vitro* по отношению к шести видам фитопатогенных грибов. Такие соединения, как **2d**, **2e** превосходят эталон *триадимефон* по фунгитоксичности по отношению к двум из шести видов фитопатогенов.

#### Список литературы

1. Smith D.T., Smith B.R., Qureshi H., Njardarson J.T. // *J. Chem. Ed.* - 2010. - Vol. 87. - P.1348.
2. Hargrove T.Y., Wawrzak Z., Lamb D.C., Guengerich F. P., Lepesheva G.I. Structure-Functional Characterization of Cytochrome P450 Sterol 14 $\alpha$ -Demethylase (CYP51B) from *Aspergillus fumigatus* and Molecular Basis for the Development of Antifungal Drugs// *J. Biol. Chem.* – 2015. – Vol.290. – P. 23916-23934.
3. Межд. заявка PCT WO 2008/143649, C07D 413/02. Novel oxazolidinone compounds as anti-infective agents./ Takhi M., Jagattaran D., Iqbal J., Selvakumar N.. – Заявл. 04.12.2007, Опубл. 27.11.2008
4. Gazieva G.A. et al. Synthesis and biological evaluation of new substituted thioglycolurils, their analogues and derivatives/ Gazieva G.A., Anikina L.V., Nechaeva T.V., Pukhov S.A., Karpova T.B., Popkov S.V., Nelyubina Y.V., Kolotyrykina N.G., Kravchenko A.N.// *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol.140.- P.141-154.

УДК: 547.831.8 + 637.073:636.087.7

Глушкова М.А., Цаплин Г.В., Попков С.В.

**СИНТЕЗ  $\beta$ 2-АГОНИСТА ПРОКАТЕРОЛА**

Глушкова Мария Александровна – соискатель кафедры химии и технологии органического синтеза; maria-n1002@mail.ru.

Цаплин Григорий Валерьевич – ассистент кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева; младший научный сотрудник лаборатории №33 ИОХ РАН.

Попков Сергей Владимирович – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза.

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,

Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,

Россия, Москва, 119991, Ленинский проспект, 47.

*В статье рассмотрен шестистадийный способ получения селективного  $\beta$ 2-агониста прокатерола с использованием доступных реагентов. Ключевой стадией разработанной схемы синтеза является ацилирование 8-гидроксихинолин-2-она  $\alpha$ -бромбутироилбромидом. Необходимый для данных превращений 8-гидроксихинолин-2-он был получен методом окисления 8-гидроксихинолина с последующими реакциями O-ацилирования, N<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>-перегруппировки и гидролиза.*

*Ключевые слова:  $\beta$ 2-агонисты, ацилирование, 8-гидроксихинолин-2-он, прокатерол, синтез.*

**SYNTHESIS OF THE  $\beta$ 2-AGONIST PROCATEROL**Glushkova M.A.<sup>1</sup>, Tsaplin G.V.<sup>1,2</sup>, Popkov S.V.<sup>1</sup><sup>1</sup>D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>N.d. Zelinsky institute of organic chemistry of Russian academy of science, Moscow, Russian Federation

*The article discusses a six-stage method for obtaining a selective  $\beta$ 2-agonist procaterol using available reagents. The key stage of the developed synthesis scheme is the acylation of 8-hydroxyquinoline-2-one  $\alpha$ -brombutyroyl bromide. The 8-hydroxyquinoline-2-oh required for these transformations was obtained by oxidation of 8-hydroxyquinoline with subsequent reactions of O-acylation, N1-C2 rearrangement and hydrolysis.*

*Keywords:  $\beta$ 2-agonists, acylation, 8-hydroxyquinoline-2-one, procaterol, synthesis.*

В настоящее время для лечения хронических обструктивных заболеваний легких и бронхиальной астмы широко используется группа соединений под названием  $\beta$ 2-агонисты. Данные препараты оказывают бронхолитическое и спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов. Важным шагом вперед является синтез новых  $\beta$ 2-агонистов, которые обладают селективностью, минимальными побочными эффектами и длительным периодом действия. К данному ряду относят прокатерол (рис. 1), являющийся пероральным селективным агонистом  $\beta$ 2-адренорецепторов, демонстрирующим безопасное и эффективное лечение обратимой бронхоспастической болезни. Соединение проявляет высокую бронходилататорную активность в микрограммовых дозах, оказывает быстрое и продолжительное действие и имеет высокую селективность по отношению к  $\beta$ 2-адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов по сравнению с рецепторами сердечно-сосудистой мускулатуры [1, 2]. Прокатерол широко применяется при лечении астмы у детей, снижая проницаемость микрососудов дыхательных путей, вызванную медиаторами воспаления, такими как эйкозаноиды, не влияя при этом на системное кровообращение [3].

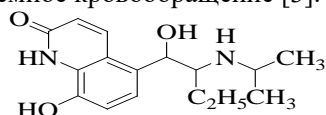


Рис. 1 Структурная формула прокатерола

Наряду с использованием в медицинских целях  $\beta$ 2-агонисты применяют в ряде стран в качестве кормовых добавок для увеличения привеса у сельскохозяйственных животных, поскольку данные соединения способствуют снижению жировых отложений и увеличению мышечного роста. Применение  $\beta$ 2-агонистов в животноводстве в нашей стране запрещено и их наличие строго контролируется в мясной продукции, ввозимой в Россию из-за рубежа. Случаев обнаружения остаточных количеств прокатерола в продуктах питания и кормах для животных на данный момент не зарегистрировано. Но с каждым годом количество новых  $\beta$ 2-агонистов, используемых в сельскохозяйственных целях, увеличивается. Для оценки влияния препарата на людей и контроля применения соединения в качестве кормовой добавки существует необходимость по синтезу и наработке стандартного образца прокатерола.

Цель данной работы – разработка способа получения  $\beta$ 2-агониста прокатерола с использованием доступных реагентов.

При поиске оптимального метода получения прокатерола первоначально было необходимо синтезировать ключевое исходное соединение 8-гидроксихинолин-2-он. На основании литературных данных 8-гидроксихинолин-2-он может быть получен как методами внутримолекулярной



конденсации, так и методами окисления 8-гидроксихинолина.

Впервые 8-гидроксихинолин-2-он был получен методом последовательного окисления 8-гидроксихинолина 30%-ным водным раствором пероксида водорода в уксусной кислоте при нагревании, после нейтрализации избытка уксусной кислоты был выделен N-оксид-8-гидроксихинолина [4]. Затем его вводили в реакцию O-ацилирования уксусным ангидридом при нагревании. Полученный продукт O-ацилирования и O-перегруппировки был подвержен кислотному гидролизу в присутствии концентрированной соляной кислоты.

Начиная с 2005 года, выходит ряд патентов, направленных на более дешевые промышленные методы N-окисления и перегруппировки N-оксида-8-гидроксихинолина в 8-гидроксихинолин-2-он, основанные на N<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>-перегруппировке атома кислорода N-оксида [5, 6]. Принципиальных отличий метода синтеза 8-гидроксихинолин-2-она, описанного в 1970 году [4], не наблюдается. В работах авторов из Китая было показано, что при нейтрализации избытка уксусной кислоты можно использовать как аммиак, так и поташ [7].

Исторически первый способ получения [4] 8-гидроксихинолин-2-она активно используется и в настоящее время. При этом окислительный агент может быть заменен на *мета*-хлорпербензойную кислоту [8]. В работе Эффенди было предложено проводить N-окисление в присутствии катализатора дигидрата вольфрамата натрия при температуре 75°C [9].

В 1980-х годах был впервые предложен вариант получения 8-гидроксихинолин-2-она методом внутримолекулярной циклоконденсации [10]. Данный способ включает в себя последовательное N-ацилирование исходных анилинов и C-N-алкилирование по реакции Михаэля с последующим отщеплением молекулы этилового спирта или воды в присутствии кислотного катализатора. Позже авторами из Канады было показано, что гидролиз 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-8-илацетата возможен не только в кислых условиях, но и в присутствии оснований, например, поташа в метаноле [11].

В 2018 году авторами из Китая был опубликован ряд патентов по получению 8-гидроксихинолин-2-она, основанных на внутримолекулярной циклоконденсации ацилированных аминифенолов или 2-аминофенилбороновых кислот и их эфиров хлорангидридами 3-арилакриловой кислоты [12, 13].

Следующим этапом в синтезе прокатерола является ацилирование 8-гидроксихинолин-2-она по реакции Фриделя-Крафтса различными ацилирующими агентами. Далее, если ацилирующий агент обладал подвижными атомами галогена в  $\alpha$ -положении, то проводили дальнейшее алкилирование изопропиламина и его восстановление [14-16]. В случае если полученный кетон не содержал атомов галогена, то из него авторы из Испании [17, 18] первоначально

отщепляли воду с получением алкена, превращали его в соответствующий эпоксид и им алкилировали изопропиламин с последующим восстановлением [19, 20]. Методы по получению данного рода производных 8-гидроксихинолин-2-она встречаются только в патентах авторов из Испании и Японии, опубликованных с 1975 по 1984 годы. В указанных патентах отсутствуют примеры, в точности, приводящие как к промежуточным веществам, так и к самому целевому соединению.

Наиболее выполнимый способ синтеза прокатерола приведен в статье авторов из Японии [21]. На первой стадии авторы ацилировали 8-гидроксихинолин-2-он  $\alpha$ -бромбутироилбромидом в присутствии хлористого алюминия в сероуглероде. Затем полученное соединение вводили в реакцию N-алкилирования изопропиламина, взятого в большом избытке, при температуре 30-50°C в среде изопропилового спирта, выход продукта составил 55 %. Полученный кетон сразу вводили в реакцию восстановления натрий борогидридом в метаноле, что позволило получить целевой прокатерол с выходом 73 %.

На основе описанных в литературе методов получения прокатерола [4, 9, 21] была разработана шестистадийная схема его синтеза из доступных реагентов (рис. 2), ключевой стадией которой является ацилирование 8-гидроксихинолин-2-она (**4**)  $\alpha$ -бромбутироилбромидом. Первоначально в результате окисления перекисью водорода 8-гидроксихинолина (**1**) в присутствии катализатора дигидрата вольфрамата натрия в среде метанола при кипячении был получен N-оксид 8-гидроксихинолин (**2**) с выходом 63 %, который далее был подвержен реакции O-ацилирования и N<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>-перегруппировки под действием уксусного ангидрида при температуре 100°C в атмосфере аргона с выходом продукта **3** 88 %. Затем полученный ацетат **3** гидролизировали в присутствии соляной кислоты при температуре 95°C до 8-гидроксихинолин-2-она (**4**) с выходом 93 %. Синтезированное соединение **4** вводили в реакцию ацилирования  $\alpha$ -бромбутироилбромидом в присутствии хлористого алюминия в сероуглероде при кипячении, был получен 2-бром-1-(8-гидроксихинолин-5-ил)бутан-1-он (**5**) с техническим выходом 75 %. Примесью оказался продукт вторичного ацилирования по гидроксильной группе в 8-ом положении. Затем полученный бромкетон **5** вводили в реакцию с 10-кратным избытком изопропиламина в изопропанолу при температуре 30°C, был получен 1-(8-гидроксихинолин-5-ил)-2-(изопропиламино)бутан-1-он (**6**) с выходом 90 %, который сразу же вводили в реакцию восстановления борогидридом натрия в среде метанола. Целевой продукт был переведен в форму гидрохлорида **7** с выходом 70 %.

Структуры синтезированных соединений были подтверждены данными <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии (табл. 1).

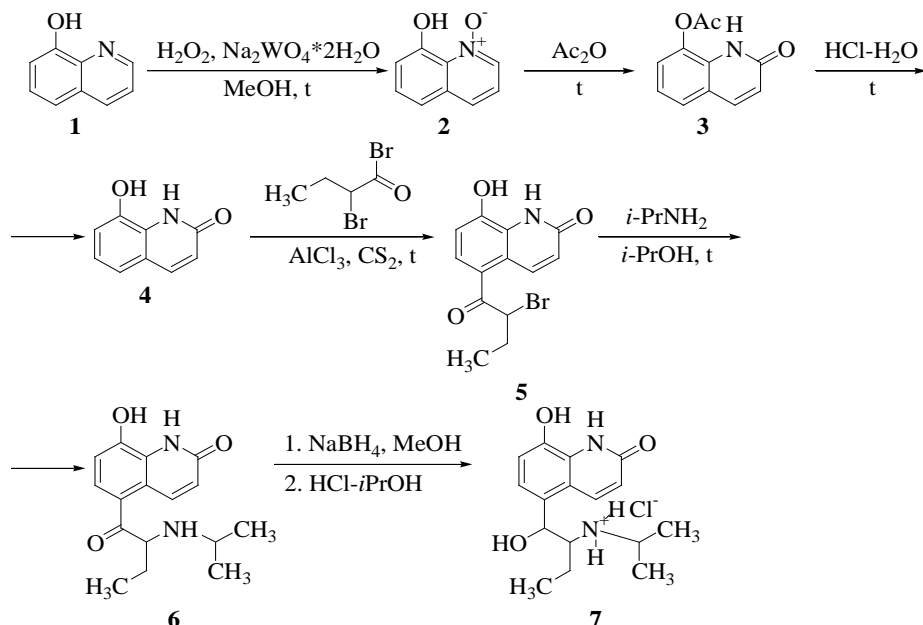


Рис. 2 Разработанная схема синтеза прокатерола

Таблица 1.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектры и масс-спектры синтезированных соединений

Соединение	Данные $^1\text{H}$ ЯМР-спектроскопии ( $\delta$ , м.д.; J, Гц)	Данные хромато-масс-спектрометрии, m/z
2	( $d_6$ -DMSO): 6.96 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Ar}}$ , $J=7.9$ ), 7.39 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ar}}$ , $J=8.2$ ), 7.44 м (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.51 т (1H, $\text{C}^7\text{H}_{\text{Ar}}$ , $J=7.9$ ), 8.04 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{Ar}}$ , $J=8.5$ ), 8.47 д (1H, $\text{C}^2\text{H}_{\text{Ar}}$ , $J=6.6$ ), 15.44 уш.с (1H, OH)	162.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$
3	( $d_6$ -DMSO): 2.35 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 6.52 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_{\text{Ar}}$ , $J=9.5$ ), 7.16 м (1H, $\text{C}^6\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.27 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.55 м (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.94 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{Ar}}$ , $J=9.8$ ), 11.62 уш.с (1H, OH-NH)	204.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$
4	( $d_6$ -DMSO): 6.50 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_{\text{Ar}}$ , $J=9.9$ ), 6.97 м (2H, $\text{C}^6\text{H}_{\text{Ar}}$ , $\text{C}^7\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.09 м (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.82 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{Ar}}$ , $J=9.9$ ), 10.23 уш.с (1H, NH), 10.49 уш.с (1H, OH)	162.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$
5	( $d_6$ -DMSO): 1.01 м (3H, $\text{CH}_3$ ), 1.97-2.02 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.61 т (1H, $\text{CH}^{\text{Br}}$ ), 6.64 м (1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.01 м (1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.83 м (1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.49 м (1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 10.78 уш.с (1H, OH), 11.56 уш.с (1H, NH)	-
6	-	289.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$
7	( $d_6$ -DMSO): 1.23 м (9H, 3 $\text{CH}_3$ ), 2.19-2.37 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.26 м (1H, $\text{CHOH}$ ), 5.05 м (2H, 2 $\text{CH}$ ), 5.85 с (1H, $\text{CHOH}$ ), 6.78 м (1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.51-7.64 м (2H, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.50 м (1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 11.81 уш.с (1H, OH), 12.06 уш.с (1H, NH)	291.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$

По данным ВЭЖХ-МС чистота гидрохлорида прокатерола составила более 95 %, что позволяет использовать его в качестве стандартного образца как для оценки фармакокинетических, фармакодинамических и ряда других показателей, так и для определения остаточных количеств в сельскохозяйственной продукции.

#### Список литературы

- Eldon M.A., Blake D.S., Coon M.J., Nordblom G.D., Sedman A.J., Colburn W.A. Clinical pharmacokinetics of procaterol: dose proportionality after administration of single oral doses // *Biopharm. Drug Dispos.* 1992. Vol. 13. P. 663-669.
- Eldon M.A., Battle M.M., Coon M.J., Nordblom G.D., Sedman A.J., Colburn W.A. Clinical

pharmacokinetics and relative bioavailability of oral procaterol // *Pharm. Res.* 1993. Vol. 10, № 4. P. 603-605.

- Huang C.-H., Chu Y.-T., Kuo C.-H., Wang W.-L., Hua Y.-M., Lee M.-S., Hung C.-H. Effect of procaterol on th2-related chemokines production in human monocyte and bronchial epithelial cells // *Pediatric Pulmonology.* 2010. Vol. 45. P. 977-984.

4. Fleming W.C. Synthesis of 6- and 7-hydroxy-5,8-dioxoquinolines lampterol and withafarin A / PhD Thesis (Chemistry, organic) / Arizona St. University, Arizona. 1970. 270 P.

- Патент WO2005/061499A1, МПК C07D 471/10, C07D 221/20, C07D 209/54, A61K 31/438, A61K 31/403, A61K 31/407, A61P 11/06, A61P 11/08, A61P 19/02, A61P 29/00. Novel tricyclic spiroderivatives as

- modulators of chemokine receptor activity / Hossain N., Ivanova S. заявл. 22.12.2003, опублик. 07.07.2005.
6. Патент JP200831067 (Япония), МПК C07D 215/60, C07B 61/00. Method for preparing carbostyryl derivative / Koichi N. заявл. 27.07.2006, опублик. 14.02.2008.
7. Pu L.-X., Xiao R., Zhang Y.-W., Song H. Process improvement on the synthesis of 5-(2-bromobutylacetyl)-8-hydroxy quinolone // Chin. J. Synth. Chem. 2013. Vol. 21, № 6. P. 739-742.
8. Jhong H.-M., Liu Y.-H., Peng S.-M., Liu S.-T. Oxidative cleavage of styrenes catalyzed by a Pd<sup>II</sup> complex of an 8-hydroxyquinolinonate ligand // Eur. J. Inorg. Chem. 2016. Vol. 35. P. 5449-5455.
9. Effendi N., Ogawa K., Mishiro K., Takarada T., Yamada D., Kitamura Y., Shiba K., Maeda T., Odani A. Synthesis and evaluation of radioiodinated 1-{2-[5-(2-methoxyethoxy)-1H-benzo[d]imidazole-1-yl]piperidin-4-amine derivatives for platelet-derived growth factor receptor  $\beta$  (PDGFR $\beta$ ) imaging // Bioorg. Med. Chem. 2017. Vol. 25. P. 5576-5585.
10. Yoshizaki S., Osaki M., Nakagawa K., Tamura Y. Synthesis of 8-hydroxycarbostyryl // Chem. Pharm. Bull. 1980. Vol. 28, № 11. P. 3441-3443.
11. Sigouin O., Beauchamp A.L. Oxo-rhenium(V) complexes with 8-hydroxyquinoline derivatives // Can. J. Chem. 2005. Vol. 83. P. 460-470.
12. Патент CN107629000 (Китай), МПК C07D 215/26. Preparation method of indacaterol intermediate 5-chloroacetyl-8-benzoyloxy-2(1H)-quinolinone / Wang K., Hu Z. заявл. 19.09.2017, опублик. 26.01.2018.
13. Патент CN107602462 (Китай), МПК C07D 215/22. Method for preparing hydroxyl-2(1H)-quinoline / Lu D., Wang X., Xiao H. заявл. 10.10.2017, опублик. 19.01.2018.
14. Патент BE823841 (Бельгия), МПК C07D 215/26, C07D 215/32, A61K 31/47, A61P 11/08, A61P 25/02. Derives de 5-(1-hydroxy-2-amino substitue)alkyl-8-carbostyryle substitue et de 5-(1-hydroxy-2-amino substitute)alkyl-8-(3,4-dihydro)carbostyryle substitue et leur procede de preparation / Nakagawa K., Yoshizaki S., Tanimura K., Tamada S. заявл. 24.12.1974, опублик. 16.04.1975.
15. Патент ES519011 (Испания), МПК C07D 215/22, A61K 31/47. Procedimiento para la obtencion de un compuesto derivado del carbostirilo / Andreoli Rovati R., Lioveras Parera P., Cirera Dotti X. заявл. 14.01.1983, опублик. 16.04.1984.
16. Патент ES519384 (Испания), МПК C07D 215/22, A61K 31/47. Procedimiento para la obtencion de un compuesto derivado de la 2-quinolinona / Andreoli Rovati R., Lioveras Parera P., Cirera Dotti X. заявл. 28.01.1983, опублик. 16.03.1984.
17. Патент JP51136678 (Япония), МПК C07D 215/26, C07D 401/06, C07D 413/06, A61K 31/47, A61K 31/535, A61P 9/08, A61P 9/12. Process for preparing 5-[(2-alkylamino-1-hydroxy)alkyl]carbostyryl derivatives / Nakagawa K., Yoshizaki S., Tanimura K., Tamada S. заявл. 19.05.1975, опублик. 26.11.1976.
18. Патент ES549575 (Испания), МПК C07D 215/22, A61K 31/47. Un procedimiento para la preparacion de quinolonas sustituidas / Arin Abad M.J., Cossent Aguinaco I., Fernandes Martin J.A. заявл. 14.12.1985, опублик. 16.03.1986.
19. Патент JP51141880 (Япония), МПК C07D 215/26, A61K 31/47. Process for preparing carbostyryl derivatives / Nakagawa K., Yoshizaki S., Tanimura K., Tamada S. заявл. 28.05.1975, опублик. 07.12.1976.
20. Патент JP51143678 (Япония), МПК C07D 215/26, A61K 31/47. A process for preparing carbostyryl derivatives / Nakagawa K., Yoshizaki S., Tanimura K., Tamada S. заявл. 05.06.1975, опублик. 10.12.1976.
21. Yoshizaki S., Tanimura K., Tamada S., Yabuuchi Y., Nakagawa K. Sympathomimetic amines having a carbostyryl nucleus // J. Med. Chem. 1976. Vol. 19, № 9. P. 1138-1142.

УДК: 547.568.1'833.3 + 615.234'224

Глушкова М.А., Скворцова М.Н., Попков С.В.

СИНТЕЗ  $\beta$ -АГОНИСТА ХИГЕНАМИНА

Глушкова Мария Александровна – соискатель кафедры химии и технологии органического синтеза; maria-n1002@mail.ru.

Скворцова Мария Николаевна - кандидат химических наук, ведущий инженер кафедры химии и технологии органического синтеза;

Попков Сергей Владимирович – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза кафедры.

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,

Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

*В статье рассмотрен четырехстадийный способ получения  $\beta$ -агониста хигенамина с использованием доступных реагентов. В результате конденсации 2-(3,4-диметоксифенил)этиламина и 4-метоксифенилуксусной кислоты был получен N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-(4-метоксифенил)ацетамид, который в дальнейшем подвергли циклизации с последующим восстановлением полученного производного дигидроизохинолина. Удаление на заключительной стадии метоксигруппы под действием трибромид брома приводит к хигенамину.*

*Ключевые слова:  $\beta$ -агонисты, восстановление, конденсация, метоксигруппа, синтез, хигенамин, циклизация.*

SYNTHESIS OF  $\beta$ -AGONIST HIGENAMINE

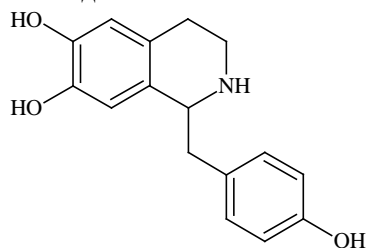
Glushkova M.A., Skvorcova M.N., Popkov S.V.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

*The article discusses a four-stage method for obtaining a  $\beta$ -agonist of higenamine using available reagents. As a result of condensation of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamine and 4-methoxyphenylacetic acid, N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)acetamide was obtained, which was further cyclized with subsequent recovery of the resulting dihydroisoquinoline derivative. In the final step, the methoxy groups were removed by the action of bromine tribromide.*

*Key words:  $\beta$ -agonists, reduction, condensation, methoxygroup, synthesis, higenamine, cyclization.*

*Бета-адренергические агонисты ( $\beta$ -агонисты) – давно известные и широко применяемые в медицинских и ветеринарных целях терапевтические средства для лечения бронхиальной астмы и других обструктивных заболеваний бронхов, оказывающих расслабляющее и спазмолитическое действие. Также было установлено, что данные соединения стимулируют синтез белка, оказывают значительное антикатаболическое и жиросжигающее действие. К группе данных соединений относят хигенамин (рис. 1).*



*Рис. 1 Структурная формула хигенамина*

Хигенамин, также известный как норкоклаурин, – это алкалоид, выделенный в виде оптически инертной рацемической смеси из различных растений, таких как борец Кармихеля (*Acontium carmichaelii*), семян лотоса орехоносного (*Nelumbo nucifera*), плодов анноны чешуйчатой (*Annona squamosa*), копытень гетеротроповидный (*Asarum heterotropoides*) и стеблей и лозы подмаренника дикого (*Galium verum*) [1]. Хигенамин, являющийся активным компонентом этих растений, давно и широко используется в восточной

традиционной медицине Китая в составе препаратов с кардиотоническим, мочегонным, обезболивающим эффектом и как средство от ревматоидного артрита и паралича [1-3]. Данное соединение обладает антитромбоцитарной активностью и антитромбическим потенциалом [4], является агонистом  $\beta_1$ -адренорецепторов, увеличивая сердечный выброс, но при этом расширяет сосуды скелетных мышц, стимулируя  $\beta_2$ -адренорецепторы, обладает кардиоваскулярным эффектом [5]. Хигенамин усиливает липолиз и термогенез и считается эффективным агентом против ожирения [6]. В настоящее время данный  $\beta$ -агонист как самостоятельный препарат не используют в медицинских целях, но за счет низкой токсичности и безопасности в дальнейшем он может найти применение в качестве эффективного жиросжигателя и средства для терапии ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Для исследований хигенамина на предмет оценки фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности, переносимости и ряда других показателей требуется стандартный образец.

Целью данной работы является разработка альтернативного метода получения  $\beta$ -агониста хигенамина.

В литературных источниках представлено несколько способов получения интересующего нас соединения. Многостадийный синтез оптически активных (R)-(+)- и (S)-(-)-хигенамина был предложен

корейскими учеными [7]. Для синтеза (*R*)-(+)-хигенамина смесь коммерчески доступных 3,4-диметоксифенилэтиламина и 4-метоксифенилуксусной кислоты была нагрета до 200°C. В ходе реакции конденсации был получен соответствующий амид с выходом 94 %. Далее амид циклизовали по реакции Бишлера-Напиральского до нестабильного имина с выходом 98 %. Ключевой стадией синтеза стало ассиметричное восстановление имина с использованием катализатора Нойри RuCl[(*S,S*)-*TsDPEN*(*p*-*cumene*)]. Полученный продукт содержал ряд побочных продуктов, после дополнительной очистки его выход составил 62 %. Синтезированный амин оказался нестабильным, поэтому был переведен в форму гидробромида под действием 48 %-ного раствора бромоводородной кислоты, выход продукта – 84 %. На заключительной стадии было проведено деметилирование при воздействии на гидробромид амина трибромидом брома. Выход оптически активного (*R*)-(+)-хигенамина составил 78 %. Оптически активный (*S*)-(-)-хигенамин был получен по схеме аналогичной для (*R*)-(+)-хигенамина, за исключением используемого катализатора на стадии восстановления имина: вместо (*S,S*)-катализатора Нойри был использован (*R,R*)-катализатор.

Самым распространенным способом получения хигенамина является взаимодействие дофамина с 4-гидроксифенилацетальдегидом. Так в статье американских авторов [8] исследовано взаимодействие различных аминов и альдегидов по реакции Пикте-Шпенглера. Основной синтетической проблемой в этой реакции является низкая стабильность обоих субстратов: дофамин легко подвергается окислительной дегградации, в то время как 4-гидроксифенилацетальдегид полимеризуется в щелочных и кислотных условиях. Было предположено, что проведение реакции в буферном растворе позволит получить продукт с хорошим выходом, при этом буферный раствор будет действовать как эффективный мягкий катализатор и являться ключевым компонентом в исследуемой реакции. Синтез хигенамина был проведен в таких буферах, как HEPES, Tris, MOPS и различных фосфатных буферах. Результаты однозначно показали, что буферы, приготовленные из гидрофосфата калия или натрия и дигидрофосфата калия или натрия, способствовали увеличению выхода целевого продукта до 77 %.

Альтернативный способ синтеза хигенамина предложен в статье Мареша и др. [9]. На первой стадии в ходе реакции окислительного декарбоксилирования тирамина с гипохлоритом натрия в среде фосфатного буфера был получен 4-гидроксифенилацетальдегид с выходом 71 %. Далее по реакции Пикте-Шпенглера альдегид вводили во взаимодействие с дофамином в среде фосфатного буфера с получением хигенамина, выход которого составил 81 %.

Авторами статьи также успешно проведена попытка осуществить данную схему синтеза хигенамина «one-pot». Изначально тирозин суспендировали в фосфатном буфере при температуре 37°C, а затем медленно окисляли его гипохлоритом

натрия. Далее добавляли твердую аскорбиновую кислоту, которая играет важную роль в данной реакции, поскольку снижает окислительные свойства гипохлорита и окисление проходит мягко, без побочных реакций. После увеличения концентрации буфера добавляли твердый гидрохлорид дофамина.

Также авторами был проведен ферментативный синтез (*S*)-хигенамина. Фермент Норкоклауринсинтаза (NCS) реагировал с дофамином и 4-гидроксифенилацетальдегидом, полученным в результате реакции окислительного декарбоксилирования тирозина, что позволило стереоселективно выделить (*S*)-хигенамин. Ранее в 2010 году был описан аналогичный способ получения (*S*)-хигенамина с использованием NCS методом «one-pot» [10].

Таким образом, обзор литературы по методам получения хигенамина позволяет сделать вывод, что существует два основных пути синтеза данного соединения: синтетический, а именно первоначальный синтез 4-гидроксифенилацетальдегида, который потом вводят во взаимодействие с дофамином [8, 9], либо ферментативный, согласно которому взаимодействие 4-гидроксифенилацетальдегида и дофамина проводят в присутствии фермента NCS [9, 10].

Изначально нами для синтеза хигенамина был опробован одностадийный способ, заключающийся в конденсации дофамина и 4-гидроксифенилацетальдегида по реакции Пикте-Шпенглера [8] (рис. 2). Условия, в которой проводилась реакция: 1 экв. амина, 1,2 экв. альдегида; растворитель – ацетонитрил / 0,1 М буферный раствор с pH=6 (1:1, об.), температура реакции – 50°C; время реакции – 12 ч. Но несмотря на двукратное повторение, выделить из многокомпонентной реакционной массы хотя бы малые количества целевого продукта методом колоночной хроматографии не удалось.

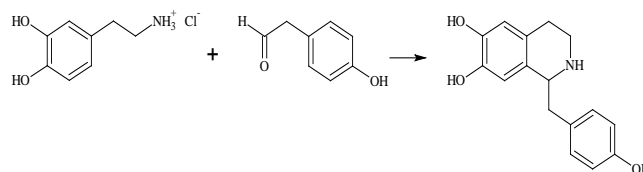


Рис. 2 Опробованная схема синтеза хигенамина по реакции Пикте-Шпенглера

В связи с этим была разработана четырехстадийная схема синтеза хигенамина с использованием доступных реагентов. На первой стадии в результате реакции конденсации 2-(3,4-диметоксифенил)этиламина (1) и 4-метоксифенилуксусной кислоты (2), проводимой в присутствии триэтиламина и *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруний тетрафторбората в среде хлористого метилена, был получен ацетамид 3 с выходом 89 %. Синтезированный продукт 3 очищали методом колоночной хроматографии. Затем в результате циклизации *N*-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-(4-метоксифенил)ацетамида (3) с использованием хлорокси фосфора с выходом 97 % был получен дигидроизохинолин 4. Реакцию проводили при кипячении в среде сухого

ацетонитрила. Технический продукт **4** дополнительной очистке не подвергался. На следующем этапе в результате реакции восстановления дигидроизохинолина **4** борогидридом натрия, проводимой в среде метанола, был получен тетрагидроизохинолин **5** с выходом 96 %. Продукт **5** был очищен методом колоночной хроматографии. Заключительной стадией разработанной схемы синтеза

было снятие метоксигрупп действием трибромида брома при температуре 0°C в среде хлористого метилена. В результате реакции был получен свободный хигенамин, который был очищен методом полупрепаративной жидкостной хроматографии и переведен в форму гидрохлорида **6**. Выход конечного продукта **6** составил 68 %.

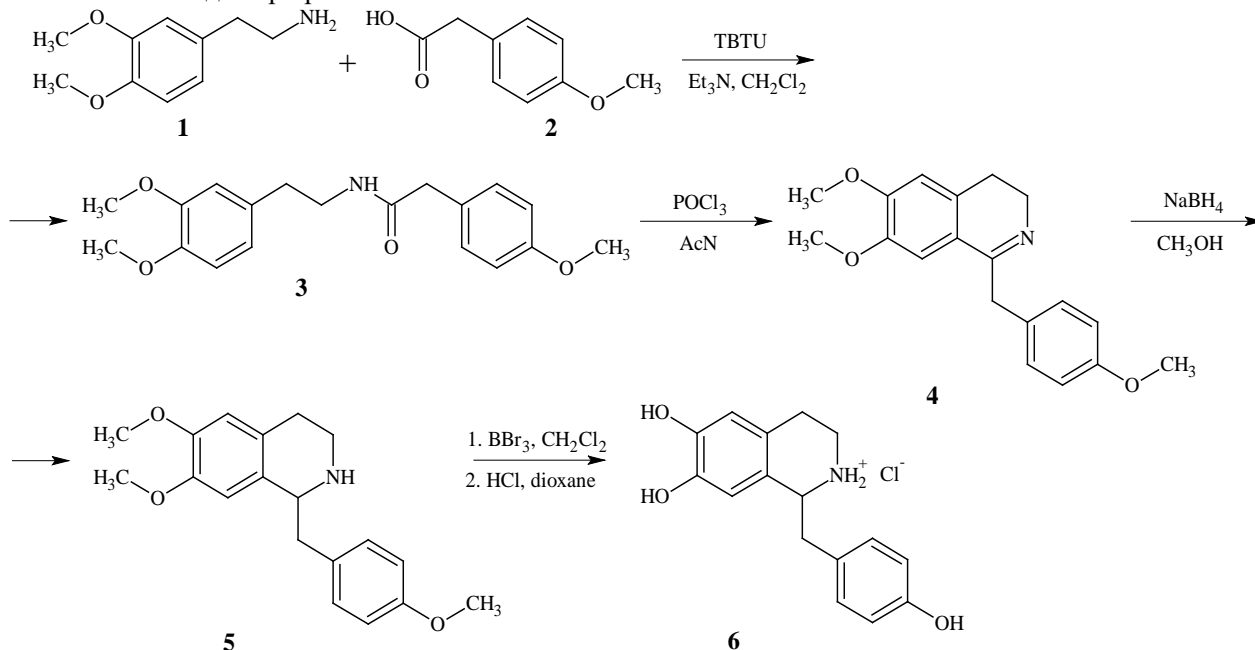


Рис.3 Разработанная схема синтеза хигенамина

Структуры синтезированных соединений были подтверждены данными <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии. По данным ВЭЖХ-МС чистота гидрохлорида хигенамина составила более 95 %, что позволяет использовать его в качестве стандартного образца для оценки фармакокинетических, фармакодинамических показателей.

#### Список литературы

- Liang Z., Xu C., Dong L., Fu Y., Wu Q., Zhao J., Ye L., Cai Z., Liu M., Xia B., Tang L., Liu Z. Involvement of UDP-glucuronosyltransferases in higenamine glucuronidation and the gender and species differences in liver // *Biomed. Pharmacother.* 2017. Vol. 93. P. 172-179.
- Yun-Choi H.S., Pyo M.K., Park K.M., Chang K.C., Lee D.H. Anti-thrombotic effects of higenamine // *Planta Med.* 2001. Vol. 67, № 7. P. 619-622.
- Feng S., Jiang J., Hu P., Zhang J., Liu T., Zhao Q., Li B. A phase I study of pharmacokinetics and pharmacodynamics of higenamine in healthy Chinese subjects // *Acta Pharmacologica Sinica.* 2012. Vol. 33. P. 1353-1358.
- Yun-Choi H.S., Kim M.H. Higenamine reduced mortalities in the mouse models of thrombosis and endotoxic shock // *Yakhak Hoeji.* 1994. Vol. 38, № 2. P. 191-196.

- Morales M.A., Bustamante S.E., Brito G., Paz D., Cassels B.K. Metabolites norarmepavine, coclaurine and norcoclaurine // *Phytother. Res.* 1998. Vol. 12. P. 103-109.

- Lee S.-R., Schriefer J.H.M., Gunnels T.A., Harvey I.C., Bloomer R.J. Acute oral intake of a higenamine-based dietary supplement increases circulating free fatty acids and energy expenditure in humans subjects // *Lipids in Health and Disease.* 2013. Vol. 12. P. 148-155.

- Pyo M.K., Lee D.-H., Kim D.-H., Lee J.-H., Moon J.-C., Chang K.C., Yan-Choi H.S. Enantioselective synthesis of (R)-(+)- and (S)-(-)-higenamine and their analogues with effects on platelet aggregation and experimental animal model of disseminated intravascular coagulation // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 4110-4114.

- Pesnot T., Gershater M.C., Ward J.M., Hailes H.C. Phosphate mediated biomimetic synthesis of tetrahydroisoquinoline alkaloids // *Chem. Commun.* 2011. Vol. 47. P. 3242-3244.

- Maresh J.J., Crowe S.O., Ralko A.A., Aparece M.D., Murphy C.M., Krzeszowiec M., Mullowney M.W. Facile one-pot synthesis of tetrahydroisoquinolines from amino acids via hypochlorite-mediated decarboxylation and Pictet-Spengler condensation // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55. P. 5047-5051.

- Bonamore A., Rovardi I., Gasparrini F., Baiocco P., Barba M., Molinaro C., Botta B., Boffi A., Maccone A. An enzymatic, stereoselective synthesis of (S)-norcoclaurine // *Green Chem.* 2010. Vol. 12. P. 1623-1627.

УДК 547.024

Доронин М.М., Мулина О.М., Терентьев А.О.

## РАДИКАЛЬНОЕ СУЛЬФОНИЛИРОВАНИЕ И ТИОЛИРОВАНИЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ СТАБИЛЬНЫХ ЕНАМИНОВ

Доронин Михаил Максимович – аспирант 2-го года обучения Институт органической химии им. Н. Д.

Зелинского Российской академии наук; doroninmm97@gmail.com

Мулина Ольга Михайловна – кандидат химических наук, научный сотрудник; Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,

Россия, Москва, 119991, Ленинский проспект, дом 47.

Терентьев Александр Олегович – доктор химических наук, чл.-корр. РАН;

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,

Россия, Москва, 119991, Ленинский проспект, дом 47.

В статье рассмотрены процессы окислительного сульфонилирования и тиолирования винилазидов как в условиях электролиза, так и при окислении ацетатом марганца (III). Результатом данных процессов являются труднодоступные N-незамещенные сульфонилированные и бистиолированные енамины, образование которых основано на уникальной способности винилазидов перехватывать радикалы с отщеплением молекулярного азота.

Ключевые слова: электросинтез, окислительное сочетание, сульфонилирование, тиолирование, енамины.

## SULFONYL AND THIYL RADICALS MEDIATED SYNTHESIS OF STABLE ENAMINES

Doronin M.M.<sup>1</sup>, Mulina O.M.<sup>1</sup>, Terent'ev A.O.<sup>1</sup><sup>1</sup>Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 47 Leninsky Prospect, 119991 Moscow, Russian Federation

The article discusses processes of oxidative sulfonylation and thiolation of vinyl azides both under electrolysis conditions and during oxidation with manganese (III) acetate. The result of these processes is hard-to-reach N-unsubstituted sulfonylated and bistiolated enamines, the formation of which is based on the unique ability of vinyl azides to trap radicals through elimination of molecular nitrogen.

Key words: electrosynthesis, oxidative coupling, sulfonylation, thiolation, enamines.

В последние годы метод окислительного сочетания стал мощным инструментом в органическом синтезе [1]. Такой подход позволяет вводить раннее недоступные заместители, усложнять структуру субстратов на последних стадиях и вводить заместители в отсутствие уходящих групп. Особенно интересны процессы окислительного сочетания, приводящие к селективному и предсказуемому образованию связей C-S.

Важными интермедиатами процессов окислительного сульфонилирования и тиолирования являются сульфонильные [2] и тиольные [3] радикалы, источниками которых зачастую являются сульфонил гидразиды, соли сульфоновых кислот, тиолы и дисульфиды, соответственно. В ходе таких процессов источник S-центрированных радикалов окисляется под действием окислителя с образованием S-центрированных радикалов, которые

затем перехватываются кратными связями с образованием продуктов по типу **A**, либо в ходе предварительного отрыва атома водорода от субстрата, содержащего C-H связи, радикалами, рекомбинирует с образующимся C-центрированным радикалом с образованием продуктов по типу **B** (рис.1).

Несмотря на положительные аспекты окислительного сочетания, такие как атом-эффективность, широкий ряд субстратов, простота исполнения, существует ряд недостатков, которые заключаются в переокислении и фрагментации исходных соединений [1]. Нетривиальность такого подхода заключается в том, что исследователю необходимо лавировать между процессами фрагментации и переокисления с целью достижения продукта окислительного сочетания.

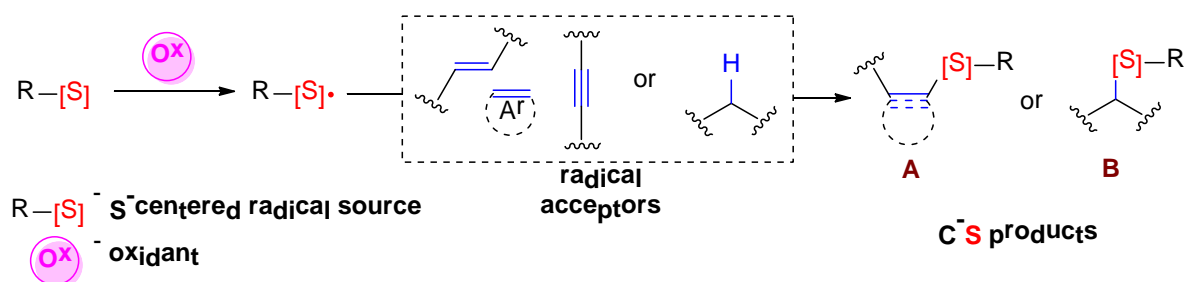


Рис.1 Общая схема процессов окислительного сочетания с участием S-центрированных радикалов.

Нами был обнаружен ряд процессов окислительного C-S сочетания солей сульфоновых кислот и тиолов с винилазидами, в условиях окисления как электрическим током [4,5], так и триацетатом марганца [6], протекающее через образование сульфонильных и тиильных радикалов. Результатом такого процесса являются стабильные сульфонилированные и бистиолированные N-незамещенные енамины (рис.2).

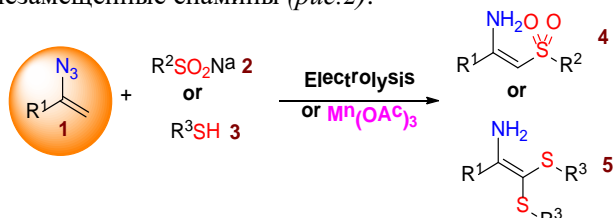


Рис. 2 Сульфонилирование и бистиолирование винилазидов под действием электрического тока и триацетата марганца.

Механизм электрохимического бистиолирования винилазида **1a** (рис.3) начинается с анодного окисления йодид-аниона с образованием молекулярного йода, который затем взаимодействует с тиофенолом **3a** с образованием сульфенилйодида **A**, который в результате гомолиза дает тиильный радикал **B**. Радикал **B** перехватывается винилазидом **1a** с отщеплением молекулярного азота и образованием иминильного радикала **C**. В ходе 1,3-водородного сдвига интермедиат **C** превращается в C-центрированный радикал **D**, который может перехватывать тиильный радикал с образованием продукта **5a**. Существует иной путь протекания данного процесса, в котором иминильный радикал **C** в результате отрыва атома водорода от тиофенола превращается в монотиолированный енамин **E**, который перехватывает тиильный радикал с образованием C-центрированного радикала **F**. В результате рекомбинации **F** с радикалом йода образуется интермедиат **G**, последующая стадия элиминирования приводит к конечному бистиоенимину **5a**.

В случае сульфонилирования винилазида **1a** реализуется два варианта окисления исходного

сульфинат-аниона **2a** – электрохимический и химический под действием ацетата марганца (III) (рис.3). Электрохимический вариант предполагает анодное окисление йодид-аниона с образованием молекулярного йода, который может напрямую окислять сульфинат-анион **2a** с образованием сульфонильного радикала **I**, либо с образованием сульфенил йодида **H**, дающего тот же сульфонильный радикал **I** в результате гомолиза связи S-I. Радикал **I** в результате перехвата винилазидом **1a** инициирует образование иминильного радикала **J** с отщеплением молекулярного азота. Затем радикал **J** отрывает атом водорода от присутствующего в смеси ТГФ с образованием имида **K**. В результате таутомеризации **K** образуется конечный енаминосульфон **4a**. В случае химического окисления ацетатом марганца (III) сульфинат-анион **2a** одноэлектронно окисляется триацетатом марганца с образованием сульфонильного радикала **I** и далее аналогично электрохимическому варианту приводит к образованию енаминосульфона **4a**.

Представленные подходы позволяют получать сульфонилированные и бистиолированные N-незамещенные енамины различного строения. Так, в случае синтеза енаминосульфонов при окислении ацетатом марганца (III) ряд исходных субстратов не ограничивается только ароматическим рядом, но также эффективно протекает и для алифатических винилазидов и сульфидов (рис.4). Для аналогичного электрохимического процесса результирующие енаминосульфоны получают с меньшими выходами, что можно связать с наличием побочных процессов, обусловленных использованием неразделенной электрохимической ячейки. Однако для большинства примеров в представленном ряду для электрохимического сульфонилирования винилазидов сохраняются хорошие выходы. Также был синтезирован структурный ряд N-незамещенных гем-бистиоениминов, выходы для которых колеблются от 31% до 58% (рис.5).

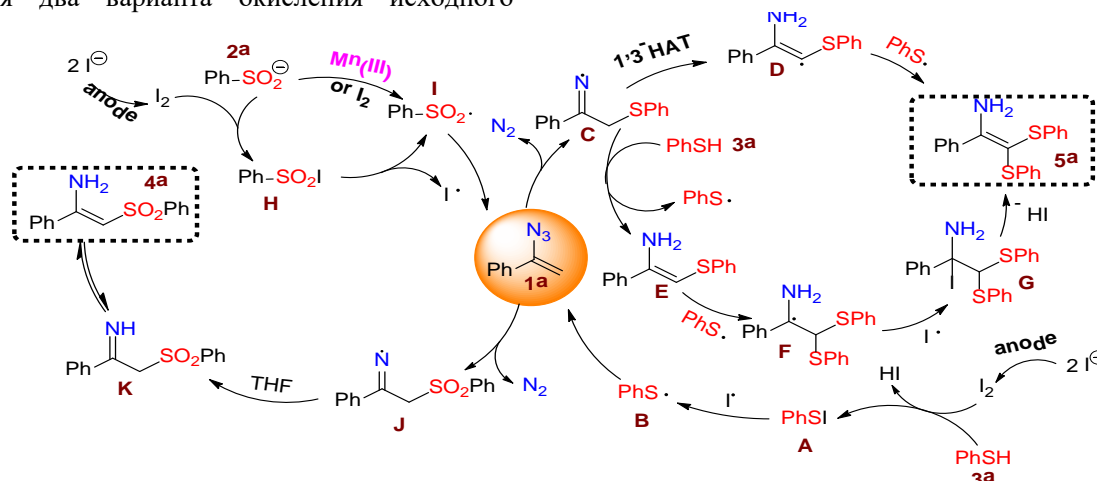


Рис. 3 Механизм сульфонилирования и бистиолирования под действием электрического тока и триацетата марганца



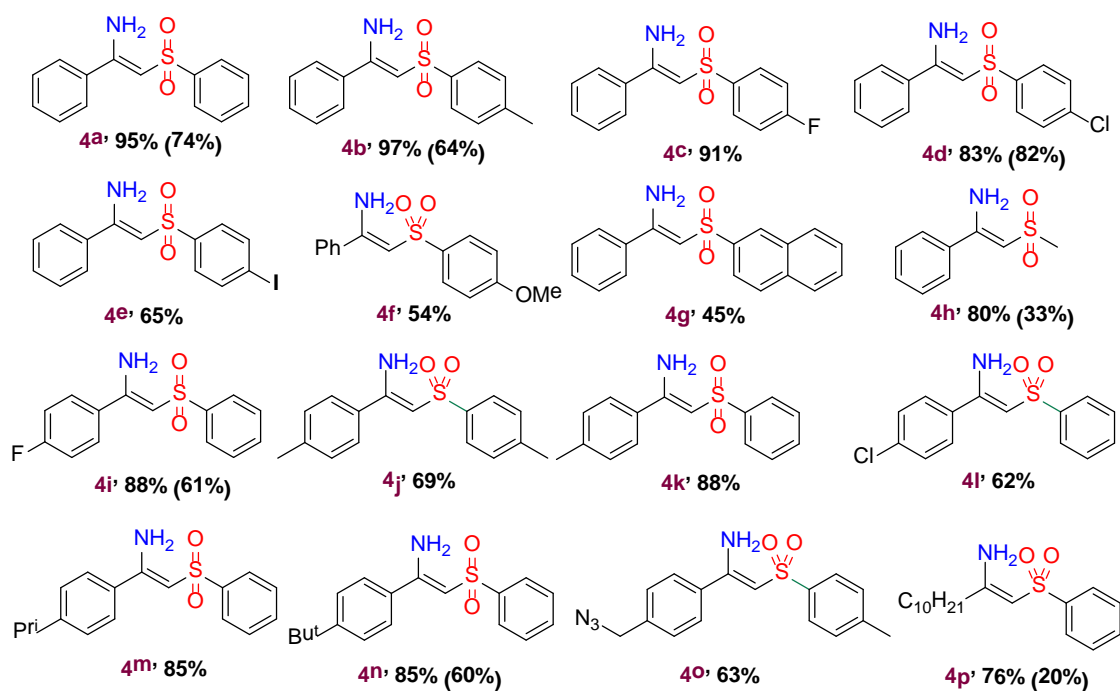


Рис. 4 Структурный ряд и выходы енаминосульфонов (без скобок – при окислении ацетатом марганца (III), в скобках при электрохимическом окислении)

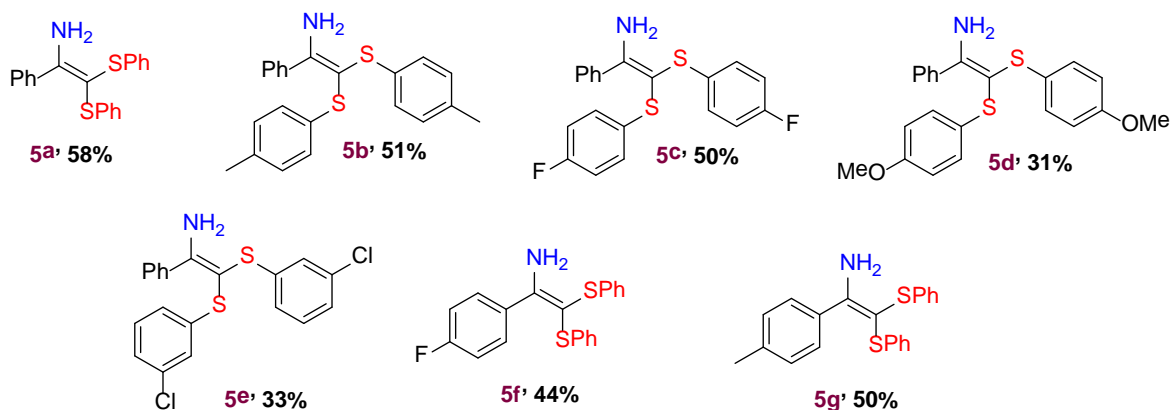


Рис. 5 Структурный ряд и выходы гем-бистиоенаминов

В ходе проделанной нами работы был обнаружен необычный процесс перехвата сульфонильных и тиольных радикалов винилазидами в условиях как электрохимического окисления, так и химического окисления ацетатом марганца (III). Продуктами этих реакций являются труднодоступные N-незамещенные енаминосульфоны и гем-бистиоенамины.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант №21-73-10016)

#### Список литературы

1. Oxidative Cross-Coupling Reactions/ A. Aiwen Lei, Wei Shi, Chao Liu, Wei Liu, Hua Zhang, and Chuan He. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany, 2017.
2. O.M. Mulina, Oxidative Sulfonation of Multiple Carbon-Carbon bonds with Sulfonyl Hydrazides,

Sulfinic Acids and their Salts / O.M. Mulina, A.I. Ilvoisky, V.D. Parshin. A.O. Terent'ev // Adv. Synth. Catal., -2020, -№362, -C.4579.

3. F. Dénès, Thiyl Radicals in Organic Synthesis / F. Dénès, M. Pichowicz, G. Povie, P. Renaud // Chem. Rev., -2014, -№114, -C.2587-2693.

4. O.M. Mulina, Electrosynthesis of N-unsubstituted enamino-sulfones from vinyl azides and sodium sulfonates mediated by  $\text{NH}_4\text{I}$  / O.M. Mulina, M.M. Doronin; A.O. Terent'ev // Tetrahedron Lett., -2021, -№84, -C.153436.

5. O.M. Mulina, Electrochemical Synthesis of gem-Bis(sulfonyl)enamines from Vinyl Azides and Thiols / O.M. Mulina, M.M. Doronin, V.A. Kostyagina // Russ. J. Org. Chem., -2021, -№57, -C.1302-1308.

6. O.M. Mulina,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -Mediated Sulfonation of Vinyl Azides Resulting in N-Unsubstituted Enamino-sulfones / O.M. Mulina, M.M. Doronin, A.O. Terent'ev // ChemistrySelect, -2021, -№6, -C.1025.

УДК 547.794

Климонов А.И., Цаплин Г.В., Попков С.В.

## РЕАКЦИИ ТИПА ANRORC В ХИМИИ 5-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОЛА

Климонов Антон Игоревич, студент 4 курса специалитета факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов; e-mail: [anton201370@yandex.ru](mailto:anton201370@yandex.ru)

Цаплин Григорий Валерьевич, ассистент кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева; младший научный сотрудник лаборатории №33 ИОХ РАН

Попков Сергей Владимирович, к.х.н., заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза. Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия.

Исследованы реакции типа ANRORC на примере 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов и N-нуклеофилов с целью создания альтернативного способа получения 4-замещенных-1,2,4-триазол-3-тионов.

**Ключевые слова:** азолы, ANRORC механизм, 1,3,4-оксадиазол-2-тиол, 1,2,4-триазол.

## ANRORC TYPE REACTIONS IN CHEMISTRY OF 5-(1,2,4-TRIAZOLE-1-YLMETHYL)-1,3,4-OXADIAZOLE-2-THIOL

Klimonov Anton Igorevich, Tsaplin Grigory Valer'evich, Popkov Sergey Vladimirovich.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia.

ANRORC-type reactions were studied using the example of 5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiols and N-nucleophiles in order to create an alternative method for the preparation of 4-substituted-1,2,4-triazole-3-thiones.

**Keywords:** ANRORC mechanism, azoles, 1,3,4-oxadiazol-2-thiol, 1,2,4-triazole.

Перегруппировки типа ANRORC занимают особое место в современной химии гетероциклических соединений и играют важную роль в преобразованиях шестичленных гетероциклов, однако в случае пятичленных гетероциклов с тремя гетероатомами они описаны мало. В особенности мало охвачены такие важные структуры, как триазолы и оксадиазолы. [1]

ANRORC механизм – механизм реакции, включающий в себя присоединение нуклеофила, раскрытие цикла и последующее его закрытие. В классическом варианте этот процесс сопровождается введением различных внешних нуклеофилов.

Пятичленные гетероциклы, такие как производные 1,2,4-триазола часто входят в структуру действующих веществ, как лекарственных препаратов, так и в

структуру химических средств защиты растений. Методы получения 4-замещенных 1,2,4-триазол-3-тионов хорошо описаны в современной литературе, однако ключевыми необходимыми для их синтеза интермедиатами являются N,N'-дизамещенные тиосемикаразиды. [2] Их получают из соответствующих гидразидов карбоновых кислот и тиоизоцианатов, последние из которых часто ограниченно представлены в химических лабораториях. Однако использование аминов в реакциях типа ANRORC с 1,3,4-оксадиазол-2-тионами позволяет решить эту проблему (Схема 1). Данный подход существенно упрощает получение 4-замещенных 1,2,4-триазол-3-тионов и может быть использован в синтезе различных биологически активных веществ.

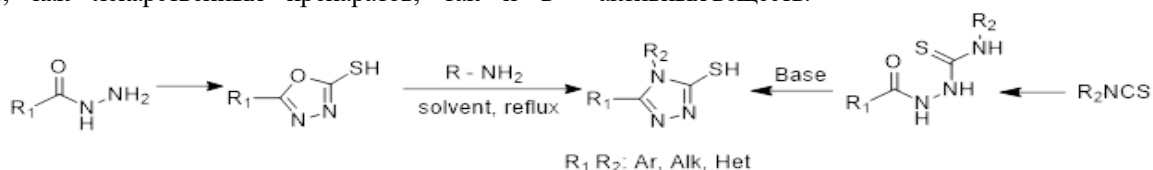


Схема 1.

Сегодня антимикотики — одна из наиболее многочисленных групп дерматологических препаратов, направленных на борьбу с грибковыми заболеваниями человека. Производные 1,3,4-оксадиазолов проявляют высокую биологическую активность: антибактериальную, фунгицидную, противовоспалительную, обезболивающую, гипогликемическую, противомаларийную, противотуберкулезную и многие другие [4], они часто входят в состав действующих веществ современных лекарственных препаратов и химических средств защиты растений, например, протиоконазол, содержащий в своей структуре 1,2,4-триазол-3-тионный фрагмент, или ворикоконазол — известный противогрибковый препарат. Данная работа посвящена изучению реакций типа ANRORC на основе 5-(1,2,4-

триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов, как одному из примеров многочисленных 5-гетерилметил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов. Этот процесс приводит к получению соответствующих 4-замещенных-1,2,4-триазол-3-тионов **3a-d**, которые являются важными исходными в синтезе химических средств защиты растений [1].

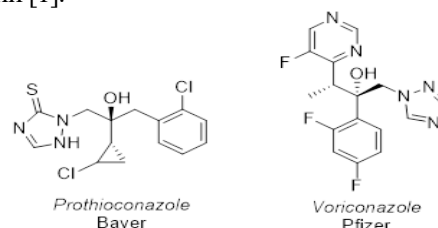


Рис. 1. Азольные фунгицидные препараты

Ключевым исходным соединением для изучения перегруппировок является 5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол **2**, который был получен путем взаимодействия ацетгидразида-1,2,4-триазол-1-илуксусной кислоты **1** с сероуглеродом с выходом 84% (Схема 2.).

Далее были изучены условия реакций типа ANRORC на основе 1,3,4-оксадиазол-2-тиола **2** с различными N-нуклеофилами. Реакция с гидразин гидратом протекает с хорошими выходами. В нашем случае - 63%, в литературе 84% [3]. Переходя к более слабым нуклеофилам – алкиламинам, модельным процессом была выбрана реакция с 4-хлорбензиламином (Пример 2-4, **3b**), где мы варьировали такие условия, как растворитель и температуру проведения реакции. Было выявлено, что данный процесс протекает наиболее хорошо в *n*-бутаноле при 115-117°C (Табл.1.), при

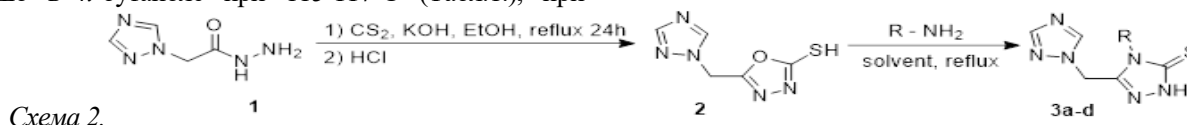


Таблица 1. Выходы 5-((1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-замещенных-1,2,4-триазол-3-тиолов

№ Соединения	R	Время реакции, ч	Температура, °C	Растворитель	Выход, %
<b>3a</b>	NH <sub>2</sub>	6	78	EtOH	63
	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	16	132	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -Cl	38
<b>3b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	72	78	EtOH	0
	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	12	115	<i>n</i> -BuOH	61
<b>3c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	14	115	<i>n</i> -BuOH	58
<b>3d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	16	115	<i>n</i> -BuOH	47

Таблица 2. ЯМР-спектры полученных соединений

Соединение	Данные ЯМР-спектроскопии, (δ, м.д.; J, Гц, в d <sub>6</sub> -DMSO)
<b>1</b>	4,85 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,97 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>Triz</sub> ), 8,51 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>Triz</sub> ), 9,46 с (1H, NH)
<b>2</b>	3,28 уш. с (1H, NH), 5,68 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 8,09 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>Triz</sub> ), 8,70 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>Triz</sub> )
<b>3a</b>	5,52 с (2H, NNH <sub>2</sub> ), 5,59 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 8,00 с (1H, CH <sup>3</sup> <sub>Triz</sub> ), 8,63 с (1H, CH <sup>5</sup> <sub>Triz</sub> ), 13,78 уш. с (1H, NH).
<b>3b</b>	5,32 с (2H, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,54 с (2H, CH <sub>2</sub> N), 7,14 д (2H, C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H, J <sup>3-5</sup> =8.1), 7,30 д (3H, C <sup>2</sup> H, C <sup>4</sup> H, C <sup>6</sup> H <sub>Ar</sub> , J <sup>2-3</sup> =6.6), 7,9 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>Triz</sub> ), 8,52 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>Triz</sub> ), 14,03 с (1H, NH).
<b>3c</b>	5,31 с (2H, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,56 с (2H, CH <sub>2</sub> N), 7,145 м (2H, 2CH <sub>Ar</sub> ), 7,30 д (2H, 2CH <sub>Ar</sub> ), 7,89 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>Triz</sub> ), 8,51 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>Triz</sub> ), 14,05 с (1H, NH).
<b>3d</b>	5,53 с (2H, CH <sub>2</sub> N <sub>Triz</sub> ), 7,1 м (2H, 2CH <sub>Ar</sub> ), 7,35 м (3H, 3CH <sub>Ar</sub> ), 7,9 (1H, C <sup>5</sup> H <sub>Triz</sub> ), 8,50 (1H, C <sup>3</sup> H <sub>Triz</sub> )

Нами была разработана 2-х стадийная схема синтеза 4-замещенных-1,2,4-триазол-3-тионов, включающая в себя взаимодействие гидразида 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты с сероуглеродом в сухом этаноле в присутствии гидроксида калия, с получением 5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и последующей его ANRORC реакцией с арил и алкиламинами в *n*-бутаноле, что позволило получить целевые 5-((1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-замещенные-1,2,4-триазол-3-тионы с выходами до 61%. Было установлено, что целевые 5-((1,2,4-триазол-1-илметил)-4-ариламино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионы представляют из себя масла желтого цвета, без характерного запаха.

Ключевым результатом работы является разработка универсального подхода к синтезу 5-замещенных-1,2,4-триазол-3-тионов по реакции типа ANRORC из легко доступных 1,3,4-оксадиазол-2-тиолов. Мы показали возможность внедрения различной силы N-нуклеофилов. Наш подход позволяет решить проблему использования малодоступных тионизоцианатов в синтезе 5-замещенных-1,2,4-триазол-3-тионов и решает

температурах ниже, в случае этанола, реакция протекает слишком долго, и даже после 72 ч. кипячения продукта реакции не наблюдается. При использовании ароматических растворителей, например, хлорбензола при температуре 132°C происходит значительное образование побочных продуктов реакции. Очевидно, что в данном процессе исходный 1,3,4-оксадиазол-2-тиол **2** может подвергаться термической деструкции и приводить к образованию, как мы предполагаем, амидов 1,2,4-триазол-1-илуксусной кислоты, а также соответствующих тиосемикарбазидов. Поэтому в дальнейшем были исследованы еще более слабый нуклеофил – анилин, и было показано, что реакция для него также характерна, и приводит к образованию 4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиона **3d** с выходом 47% (Табл.1., Табл.2.).

вопрос циклизации не стабильных в щелочных условиях тиосемикарбазидов.

### Список литературы

1. Патент РФ №2668212. N4-Замещенные 3-алкилсульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы, способ их получения, фунгицидные и рострегуляторные композиции на их основе / Цаплин Г.В. и др., г. Москва. 20 с.
2. Popiołek Ł. et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-thiadiazole derivatives // Medicinal Chemistry Research. – 2013. – Vol. 22. – №. 7. – С. 3134-3147.
3. XU L. et.al. Structure and biological activities of novel triazole compounds containing 1, 3, 4-oxadiazole ring // Chemical Research in Chinese Universities. – 2008. – Vol. 24. – №. 3. – P. 299-302.
4. Gupta D., Jain D. K. Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1, 2, 4-triazole derivatives // Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. – 2015. – Vol. 6. – №. 3. – С. 141.

УДК 547; 577.19

Лифинцева А.А., Борискина М.В., Калистратова А.В., Ощепков М.С., Иванова М.С., Акимов М.Г., Коваленко Л.В.

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ О-ОКСАМОИЛЭТИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-АРИЛКАРБАМАТОВ

Лифинцева Анастасия Александровна, студент 3 курса бакалавриата факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, Москва, Россия;

e-mail: [nlifintseva1406@gmail.com](mailto:nlifintseva1406@gmail.com)

Борискина Мария Витальевна, студент 4 курса бакалавриата факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, Москва, Россия;

Калистратова Антонида Владимировна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов;

Ощепков Максим Сергеевич, д.х.н., зав. кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов;

Иванова Мария Сергеевна, аспирант кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов; ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,

Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9;

Акимов Михаил Геннадьевич, к.х.н., с.н.с., ФГБУН Института биорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Россия, Москва, 117997, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

Коваленко Леонид Владимирович, д.х.н., профессор кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

*В статье приведен синтез аналогов картолина-2 на основе щавелевой кислоты – O-оксамоилэтилзамещенных-N-арилкарбаматов. Полученные соединения были испытаны рострегуляторную активность антистрессового действия на растениях, а также на антиоксидантную и противораковую активность на животных клетках.*

*Ключевые слова: арилзамещенные карбаматы, регуляторы роста растений, антиоксиданты, оксаматы.*

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF O-OXAMOYLETHYL-SUBSTITUTED N-ARYLCARBAMATES

Lifintseva A.A.<sup>1</sup>, Boriskina M.V.<sup>1</sup>, Kalistratova A.V.<sup>1</sup>, Oshchepkov M.S.<sup>1</sup>, Ivanova M.S.<sup>1</sup>, Akimov M.G.<sup>2</sup>, Kovalenko L.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

*The article presents the synthesis of kartolin-2 analogues based on oxalic acid – O-oxamoylethyl-substituted-N-arylcarbamates. The resulting compounds were tested for plant growth-regulatory anti-stress activity, as well as for antioxidant and anti-cancer activity in animal cells.*

*Key words: aryl-substituted carbamates, plant growth regulators, antioxidants, oxamates.*

### Введение

Арилзамещенные карбаматы – это большой класс соединений, в той или иной степени проявляющих биологическую активность. Среди них можно выделить картолин-2 – регулятор роста растений антистрессового действия с цитокининподобной активностью [1]. Цитокинины — это низкомолекулярные биологически активные соединения из группы фитогормонов, которые играют важную роль в росте и развитии растений. Они обладают активностью и в отношении животных клеток: цитотоксическое действие [2],

которое изучается в отношении ряда раковых заболеваний, и антиоксидантная активность, которая находит применение в косметологии [3].

Для большинства биоактивных эндогенных метаболитов растений характерна активность в отношении клеток животных, и потому то же самое можно предположить и для синтетических цитокининоподобных арилкарбаматов.

Мы предположили, что замена формиатного фрагмента в молекуле картолина-2 на оксаматный (рис.1) позволит получить более доступные арилкарбаматы со сходной активностью.

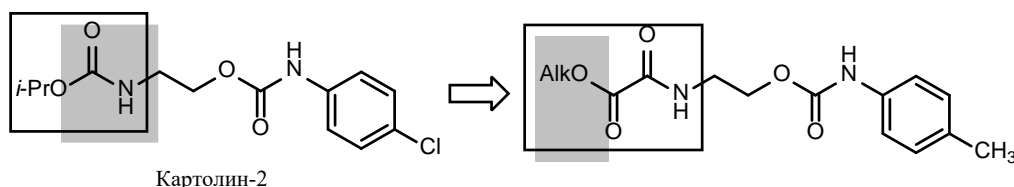


Рис.1. Структурные формулы регулятора роста растений – картолина-2 и его оксаматных аналогов

Кроме того, нами были проведены биологические испытания на животных клетках с картолином-2 и его оксаматными аналогами с целью обнаружения у них антиоксидантной и противораковой активности.

### Обсуждение результатов

О-Оксамиолиэтилзамещенные N-арилкарбаматы были получены в результате реализации простой и доступной схемы синтеза из щавелевой кислоты (рис.2).

На первом этапе щавелевую кислоту этерифицировали избытком спирта в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с удалением из реакционной массы воды. Полученный диэфир щавелевой кислоты легко вступает в реакцию аминолиза с этаноламином при 0°C, в качестве побочного продукта образуется диамид, который удаляется из реакционной массы фильтрованием. На последней стадии амидоэфир щавелевой кислоты вступает в реакцию с арилизоцианатом с образованием

целевого карбамата. Целевые соединения перекристаллизовывали из изопропилового спирта, структуру подтверждали комплексом физико-химических методов и элементным анализом.

Полученные бисфункциональные арилкарбаматы были протестированы в опытах на пшенице, где они проявили выраженную рострегуляторную активность антистрессового действия на уровне с картолином-2 [4], что подтверждает наше предположение о сохранении активности при замене формиатного фрагмента на оксаматный.

Вещества 8-10 и картолин-2 были также протестированы на цитотоксичность в отношении четырех линий опухолевых клеток человека: меланомы A-375, глиобластомы U-87 MG, рака молочной железы MDA-MB-231 и нейробластомы SH-SY5Y (рис.3). Клетки инкубировали с соединениями в течение 24 часов и определяли жизнеспособность с помощью МТТ теста.

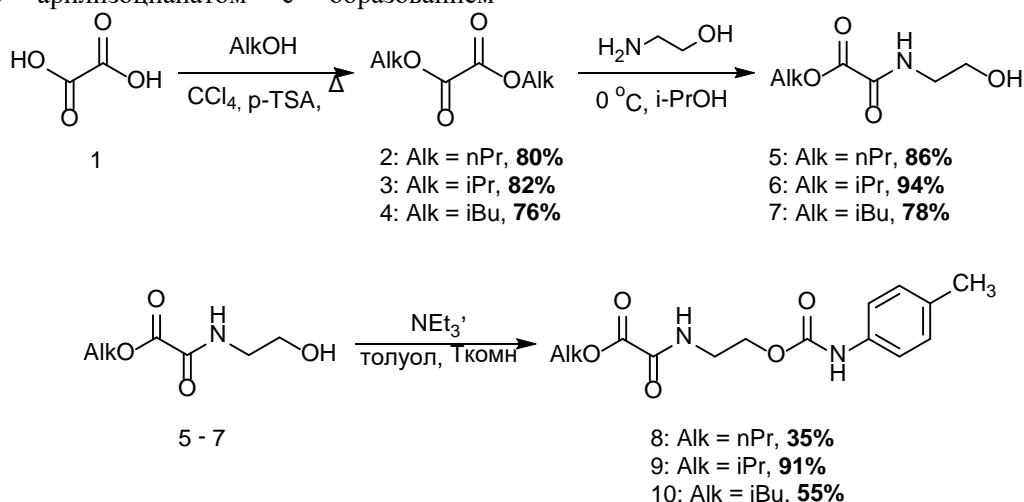


Рис. 2. Схема синтеза О-оксамоилэтилзамещенных арилкарбаматов

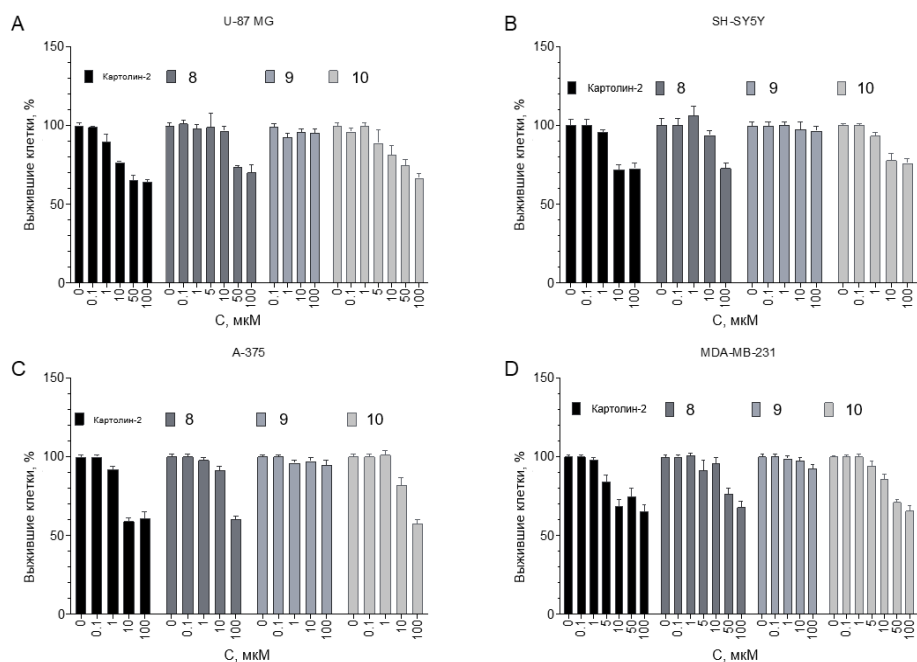


Рис. 3. Антипролиферативная активность арилкарбаматов для клеточных линий глиобластомы U-87 MG (A), нейробластомы SH-SY5Y (B), меланомы A-375 (C) и карциномы MDA-MB-231 (D). 24-часовая инкубация, данные МТТ-теста. Среднее значение ± стандартная ошибка (N = 5 экспериментов)

Обнаружено, что все протестированные арилкарбаматы, кроме соединения 9, обладают умеренной антипролиферативной активностью для рассмотренных клеточных линий, снижая жизнеспособность клеток примерно на 40% при 100 мкМ.

Защитное действие синтезированных соединений исследовано на моделях окислительного стресса, вызванного активными формами кислорода: действия  $H_2O_2$  (рис. 4А) и химической гипоксии, вызванной  $CoCl_2$ , (рис. 4В). Токсическое вещество добавляли одновременно с тестируемыми соединениями и инкубировали с клетками в течение 24 ч, после чего определяли жизнеспособность с помощью МТТ-теста. Выбор концентрации отравляющего вещества, вызывающей гибель 60-70% клеток, осуществляли на основе ранее разработанных [5] кривых доза-ответ для  $H_2O_2$  и  $CoCl_2$ .

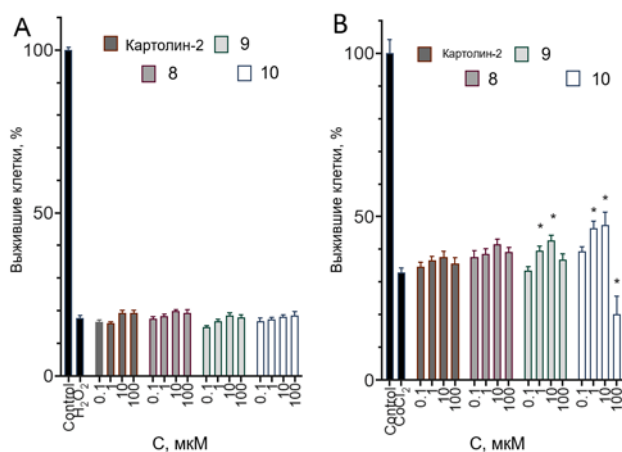


Рис. 4. Влияние арилкарбаматов 8-10 и картолина-2 на цитотоксичность  $H_2O_2$  (А) и  $CoCl_2$  (В) для клеточной линии SH-SY5Y. Время инкубации 24 часа, данные анализа МТТ, среднее  $\pm$  стандартная ошибка, \* - достоверное отличие от контроля без вещества, дисперсионный анализ с пост-тестом Тьюки,  $p \leq 0.05$  ( $N=3$  эксперимента)

В экспериментах по цитопротекторной активности исследуемые вещества практически неактивны (рис.4). Однако соединения 9 и 10 в концентрациях от 1 до 10 мкМ были способны достоверно увеличивать выживаемость клеток в тесте на цитотоксичность  $CoCl_2$  на 3–8%.

Таким образом нами были получены новые регуляторы роста растений антистрессового действия, аналогичные картолину-2, но обладающие лучшей синтетической доступностью. Полученные

соединения проявляют умеренную активность в отношении животных клеток в тестах на противораковое и антиоксидантное действие.

#### Экспериментальная часть

Клеточные среды и добавки для культивирования клеток: DMEM, MEM, эмбриональная коровья сыворотка (FBS), L-глутамин, смесь пенициллина и стрептомицина, амфотерицин В, раствор трипсина, раствор Версена, МТТ, D-глюкоза, раствор Хэнкса, раствор заменимых аминокислот, раствор пирувата натрия были приобретены в фирме ПанЭко, Россия. Изопропанол, DMSO,  $H_2O_2$  и соляная кислота были приобретены в фирме Химмед, Россия. Тритон X-100,  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ , Hoechst 33258 были приобретены в фирме Sigma-Aldrich, США. Все использованные в работе реактивы были максимально доступной чистоты.

Биологические испытания и синтез Оксамоилэтилзамещенных N-арилкарбаматов осуществляли по методикам, описанным в литературе [6] и [4], соответственно.

*Авторы выражают благодарность РФФИ за финансовую поддержку проведенных исследований. Работы проведены в соответствии с грантом №22-73-10076.*

#### Список литературы

- Oshchepkov, M.S., et. al. Natural and Synthetic Cytokinins and Their Applications in Biotechnology, Agrochemistry and Medicine // *Russian Chemical Reviews*, **2020**. 89. P. 787–810.
- Voller J., Zatloukal M., et. al. Anticancer activity of natural cytokinins: a structure-activity relationship study // *Phytochemistry*, **2010**. 71. P. 1350–1359.
- Othman E.M., Naseem M., et. al. The Plant Hormone Cytokinin Confers Protection against Oxidative Stress in Mammalian Cells // *PLoS ONE*, **2016**. 11. e0168386.
- Kalistratova, A. V., et. al. Wheat (*Triticum Aestivum* L.) Reaction to New Bifunctional Carbamate Compounds // *Journal of Agricultural Science*, **2021**. 13. p. 36.
- Akimov M. G., et. al., Neuroprotective Action of Amidic Neurolipins in Models of Neurotoxicity on the Culture of Human Neural-Like Cells SH-SY5Y // *Dokl. Biochem. Biophys.*, **2019**. 485. p. 141.

УДК 54.022

Минин Д.В., Попков С.В.

ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА ДЛЯ ПОИСКА ПЕРСПЕКТИВНЫХ АГОНИСТОВ PPAR $\beta/\delta$ 

Минин Дмитрий Вячеславович - соискатель кафедры химии и технологии органического синтеза, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия; e-mail: minin30@mail.ru.

Попков Сергей Владимирович - к.х.н., заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия.

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

Показано применение программно-аппаратного комплекса «Алгокомб» для расчета докинга в сайт связывания рецептора PPAR $\beta/\delta$  на стадии *in silico* дизайна перспективных агонистов.

**Ключевые слова:** агонисты, докинг, эндуробол, PPAR $\beta/\delta$ , GW501516.

APPLICATION OF MOLECULAR DOCKING IN SEARCH OF PROMISING PPAR $\beta/\delta$  AGONISTS

Minin D.V., Popkov S.V.

D. Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russian Federation

The application of the AlgoComb hardware and software complex for calculating docking to the binding site of the PPAR $\beta/\delta$  receptor at the *in silico* stage of the design of promising agonists is shown.

**Keywords:** docking, endurobol, GW501516, PPAR $\beta/\delta$ -agonists.

## Введение

В последние годы возрастает интерес к проблеме диабета и ожирения вследствие возрастающего числа больных этими недугами. Для борьбы с диабетом и метаболическим синдромом разрабатывается большое количество лекарственных средств, среди которых находят применение агонисты рецепторов, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs) [1]. Одним из таких препаратов является синтезированный в 1990-х годах компанией GlaxoSmithKline эндуробол GW501516 (рис.1). Препарат показывал хорошие результаты в лабораторных тестах на крысах, в частности ускорял метаболизм жирных кислот в скелетных мышцах, а также защищал от ожирения и диабета второго типа. Однако позже выяснилось, что в больших дозах эндуробол вызывает быстрый рост раковых опухолей в печени [2].

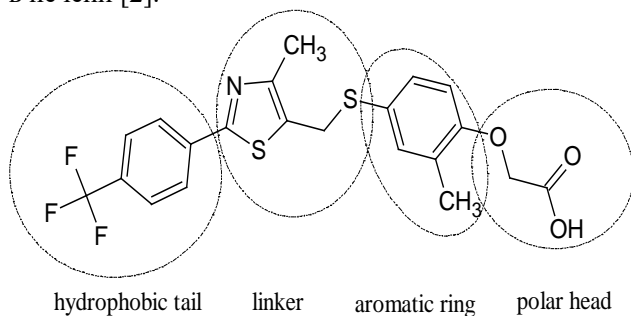


Рис.1 Структурная формула эндуробола

Развитие информационных и программно-технологических средств позволяет *in silico* прогнозировать генотоксичность соединений с помощью модуля ACD/Percepta [ACD/Labs 2017. Build 2977. 30 Sep 2017], основанного на использовании данных краткосрочных тестов и SAR-

анализа (Structure-Activity Relationships). При анализе эндуробола было установлено, что наибольшую генотоксичность в молекулу вносит область линкера. Замена метилтиазольного фрагмента «linker» на другие, вероятно, позволит снизить генотоксичность и максимально сохранить биологические свойства молекулы.

Настоящая работа посвящена поиску соединений - аналогов эндуробола содержащих в своем составе различные гетероциклы и терминальные фрагменты в области «hydrophobic tail», с помощью молекулярного докинга.

## Экспериментальная часть

При дизайне новых молекул за основу принимали известную конформацию рецептора с лидерным соединением PPAR $\beta/\delta$ :GW501516 из базы данных структур PDB (Protein Data Bank) под номером 5U46. Области «Polar Head» и «Aromatic ring» оставляли без изменений. Так как карбоксильная группа «Polar head» образует водородные связи в atm-1, а тиофенольный фрагмент в «Aromatic ring» идеально располагается в центре Y-образной полости рецептора (рис.2), изменяли метилтиазольное гетероциклическое кольцо GW501516 на различные гетероциклы. Для расчета метаболитов ациклическую серу в линкере последовательно окисляли до сульфоксида и сульфона. В области «Hydrophobic tail» в бензольное кольцо в орто, пара и мета - положения вводили различные терминальные фрагменты, такие как трифторметил-, трифторметоксигруппы, атомы хлора или брома.

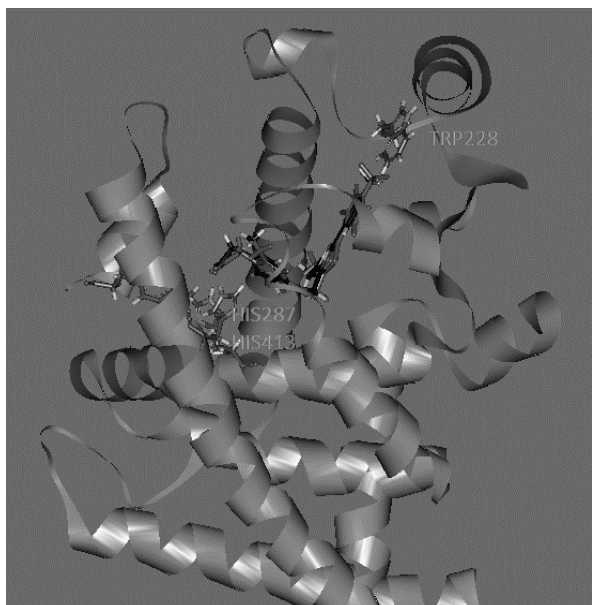


Рис.2 Визуализация рецептора PPARβ/δ с молекулой GW501516 с помощью программно-аппаратного комплекса «Алгокомб»

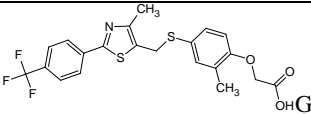
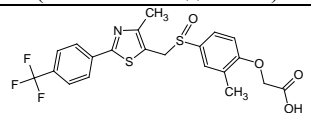
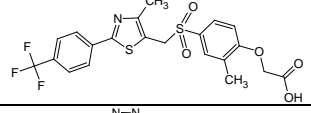
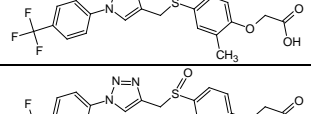
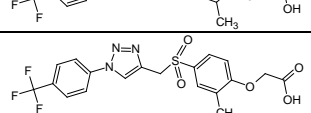
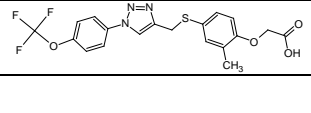

Для нескольких сотен соединений был проведен расчет докинга в сайт связывания белка PPARβ/δ из комплекса с идентификатором 5u46 в базе данных Protein Data Bank (PDB) [www.rcsb.org/structure/5U46]. Расчет проводили с помощью программно-аппаратного комплекса «Алгокомб», обладающего рядом уникальных особенностей, а именно: при оценке энергии

связывания белка с лигандом учитывается локальное сходство белкового окружения атомов лиганда с белок-лигандными комплексами из базы данных PDB и взаимодействия между атомами лиганда [3,4].

Найденное в результате расчетов положение GW501516 в сайте связывания PPARβ/δ совпало с положением, известным из пространственной структуры комплекса 5u46 (рис. 2). Полярная группа (остаток уксусной кислоты) образует четыре водородные связи с аминокислотами His449, His232 и Tyr473. Фрагмент 2-метилфенил показал гидрофобные контакты с Ile326, Phe327, Cys285, His323 и His449. Фенильная группа в области «Tail» образует гидрофобные контакты с Leu330 и Ile333. Фрагмент трифторметилфенила в Y образном кармане связан гидрофобными взаимодействиями с Ile249, Leu255, Val 281, Arg284, Leu 339, Val341 и Val348. Соединение GW501516 за счет водородных и гидрофобных взаимодействий образует комплекс PPARβ/δ с высокой энергией, которая в сумме равна -13.08473.

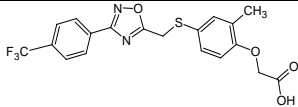
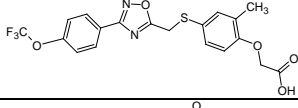
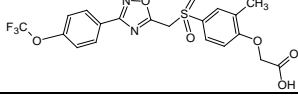
Были отобраны соединения, у которых значения энергии связывания комплекса с белком не отличались более, чем на ± 15 % по сравнению с GW501516. Дополнительно проводилась оценка амфифильности (log P) и гидрофильности (log Sw) сгенерированных молекул с помощью программы ACD/Percepta (Таблица 1).

Таблица 1. Расчетные характеристики агонистов PPARβ/δ, отобранные для дальнейшего синтеза и экспериментальных исследований

Шифр	Формула	Оценка связывания с рецептором PPARβ/δ	Число вращательных связей	Число тяжелых атомов	log P	Log Sw
1.	 GW501516 (эталонное соединение)	-13.08473	8	30	6.29±0.62	-6.37
2.		-12.31304	8	31	6.77±0.59	-5.36
3.		-11.90559	8	32	4.73±0.63	-5.90
4.		-11.83971	8	29	4.00±0.99	-4.65
5.		-11.03192	8	30	4.47±0.94	-4.13
6.		-11.01088	8	31	2.43±1.02	-3.96
7.		-11.93401	9	30	4.38±1.13	-4.76



Шифр	Формула	Оценка связывания с рецептором РРАβ/δ	Число вращательных связей	Число тяжелых атомов	log P	Log S <sub>w</sub>
8.		-11.52226	9	31	4.85±1.09	-4.16
9.		-10.8936	7	27	4.83±0.69	-5.39
10.		-10.8936	7	27	3.27±0.7	-4.69
11.		-10.9934	7	27	5.01±0.72	-5.15
12.		-10.9138	7	27	3.14±0.69	-4.53
13.		-10.8835	7	27	3.45±0.73	-4.18
14.		-10.8775	7	28	5.50±0.70	-5.18
15.		-10.0592	7	30	3.94±0.70	-4.73
16.		-12.0222	8	30	5.12±0.71	-5.74
17.		-11.4891	8	32	3.56±0.72	-5.04
18.		-12.23346	8	30	5.04±0.71	-5.74
19.		-11.48326	8	31	3.17±0.69	-4.91
20.		-10.6007	8	32	3.48±0.72	-5.04
21.		-11.97583	9	31	5.27±0.90	-5.76
22.		-10.1176	7	26	5.28±0.60	-5.81
23.		-10.3205	7	27	5.95±0.60	-6.07
24.		-9.5526	7	29	4.39±0.61	-5.74

Шифр	Формула	Оценка связывания с рецептором PPAR $\beta/\delta$	Число вращательных связей	Число тяжелых атомов	log P	Log S <sub>w</sub>
25.		-11.6605	8	29	5.48±0.61	-6.21
26.		-11.5517	9	30	5.72±0.86	-6.2
27.		-10.5477	9	32	4.16±0.86	-5.77

### Заключение

Было установлено, что при замене метилтриазольного фрагмента на 1,2,3-триазольный, метил-1,2,4-триазольный и 1,2,4-оксадиазольный энергия связывания с рецептором уменьшается незначительно на две единицы до  $-11.2942 \pm 0.4726$ ,  $-11.4411 \pm 0.8175$  и  $-11.1549 \pm 0.4379$  по сравнению с GW501516, что делает данные структуры наиболее привлекательными в качестве агонистов PPAR $\beta/\delta$ . При сравнении терминальных фрагментов наибольшее значение энергии показал 4-трифторметильный радикал, далее с уменьшением энергии в ряду 4-трифторметокси и 3-трифторметил радикалы. Соединения, содержащие 4-хлор, 3,4-дихлор, 4-бром заместители показали практически одинаковые значения энергии комплекса с белком. Среди соединений, отличающихся состоянием окисления серы, больших отличий по оценке связывания не наблюдается. Данные соединения синтезированы и в дальнейшем будет оценено их сродство к рецептору PPAR $\beta/\delta$  методом поверхностного плазмонного резонанса.

Авторы выражают благодарность Лизунову А.Ю и Зайцевой Н.И. за помощь в проведении докинга.

### Список литературы

1. Sahebkar A., Chew G.T., Watts G.F. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 15. - №. 4. – P. 493 – 503.
2. Maltarollo V. G., Kronenberger T., Windshügel B., Wrenger C., Trossini G. H., Honorio K. M. Advances and challenges in drug design of PPAR $\delta$  ligands // *Curr. Drug Targets.* – 2018. – Vol. 19. - №. 2. – P. 144 – 154.
3. Лизунов А.Ю., Зайцева Н.И., Зосимов В.В. Учет взаимодействий между атомами лиганда в задаче докинга с помощью потенциала усредненных энергий // *Труды МФТИ.* – 2014. – Т.6. - № 1. – С. 54 - 65.
4. Ramensky V., Sobol A., Zaitseva N., Rubinov A., Zosimov V. A novel approach to local similarity of protein binding sites substantially improves computational drug design results // *Proteins.* – 2007. – Vol. 69. - № 2. – P. 349 – 357.

УДК 547.532'326

Минин Д.В., Бабаянц Н.А., Романова Ю.Е., Попков С.В.

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЭФИРОВ ГАЛОГЕНМЕТИЛАРИЛОКСИУКСУСНЫХ КИСЛОТ - ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ СИНТЕЗЕ АГОНИСТОВ PPAR $\beta/\delta$ 

Минин Дмитрий Вячеславович - соискатель кафедры химии и технологии органического синтеза, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия; e-mail: minin30@mail.ru.

Бабаянц Наталья Анатольевна – студентка 4 курса бакалавриата факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия.

Романова Юлия Евгеньевна – выпускница кафедры химии и технологии органического синтеза, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия.

Попков Сергей Владимирович - к.х.н., заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия.

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

*Разработаны два альтернативных метода получения эфиров галогенметиларилоксиуксусных кислот, которые могут использоваться на конечных стадиях синтеза новых агонистов PPAR $\beta/\delta$ .*

**Ключевые слова:** агонисты PPAR $\beta/\delta$ , арилоксиуксусные кислоты, эндуробол, GW501516.

METHODS FOR OBTAINING ESTERS OF HALOMETHYLARYLOXYACETIC ACIDS - INTERMEDIATES IN THE SYNTHESIS OF PPAR $\beta/\delta$  AGONISTS

Minin D.V., Babayants N.A., Romanova Yu.E., Popkov S.V.

D. Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russian Federation

*Two alternative methods have been developed for the production of halomethylaryloxyacetic acid esters, which can be used at the final stages of the synthesis of new PPAR $\beta/\delta$  agonists.*

**Keywords:** agonists PPAR $\beta/\delta$ , aryloxyacetic acids, endurobol, GW501516.

## Введение

У животных и человека определены три вида ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR) — PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta/\beta$  и PPAR $\gamma$  [1]. PPAR ответственны за липидный, глюкозный гомеостаз, а также участвуют в ответе на провоспалительные стимулы. Нарушение функционирования PPAR приводит к развитию ожирения, диабета 2 типа и различным хроническим воспалительным процессам. Выше перечисленные состояния сопровождаются гипертензией, гипергликемией и дислипидемией [2]. Одним из наиболее известных активных PPAR  $\delta/\beta$  агонистов является препарат *эндуробол* (2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)гиазол-5-илметилтио]фенокси)уксусная кислота) (рис. 1).

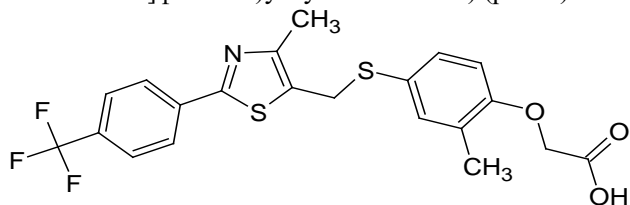


Рис.1 Структурная формула эндуробола

Все известные агонисты PPAR $\delta/\beta$  имеют структуру аналогичную *эндуроболу*, так как данное соединение идеально располагается в центре Y-образной полости рецептора. При расчете с помощью программно-аппаратного комплекса «Алгокомб» было установлено, что полярная группа (остаток уксусной кислоты) образует четыре водородные связи

с аминокислотами His449, His232 и Tyr473. Фрагмент 2-метилфенил показал гидрофобные контакты с Ile326, Phe327, Cys285, His323 и His449. При дизайне новых агонистов PPAR $\delta/\beta$ , аналогов *эндуробола*, эта часть молекулы остается без изменений.

Для получения целевых молекул на заключительных стадиях проводят S-алкилирование производными меркаптанов с хлорметилсодержащими пятичленными гетероциклами. Данная работа предлагает другой подход при синтезе новых агонистов PPAR $\delta/\beta$  путем получения промежуточных этил 2-(4-(хлорметил)-2-метилфенокси)ацетатов, содержащих вместо сульфгидрильной хлорметильную группу.

## Экспериментальная часть

По первому способу путем взаимодействия *орто*-крезола и этилхлорацетата в присутствии основания - карбоната калия, взятого в 1,5-кратном избытке, был получен этил 2-(*о*-толилокси)ацетат **1**. Реакция проводилась в сухом ацетонитриле в атмосфере аргона при кипячении в течение 14 часов. Далее синтезировали конечный этил 2-(4-(хлорметил)-2-метилфенокси)ацетат **2**. Для этого было использовано три метода: конденсация сложного эфира **1** и формальдегида в концентрированной соляной кислоте (метод А); взаимодействие эфира **1** с параформом в соляной кислоте (метод В); взаимодействие эфира **1**, формалина и соляной кислоты в среде органического растворителя (петролейный эфир/гексан) (метод С), (рис. 2).

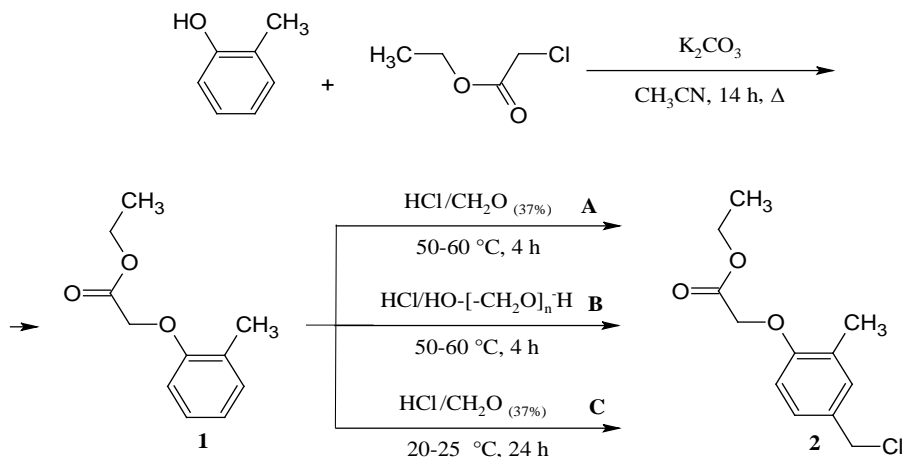


Рис. 2 Схема синтеза этил 2-(4-(хлорметил)-2-метилфенокси)ацетата (способ 1)

При синтезе по методу А удалось достичь 54% выхода хлорметилкрезоксиацетата **2**, однако помимо целевого соединения в конечной смеси, как следует из данных ГЖХ-масс спектрометрии, обнаруживалось большое количество продуктов поликонденсации до 44 % (рис. 3), что существенно снижало выход целевого продукта.

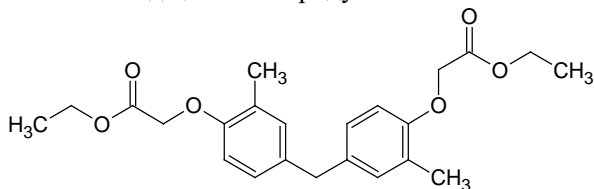


Рис. 3 Продукт поликонденсации в реакции хлорметилирования по методу А

По методу В целевое соединение было получено в минимальных количествах, так как основными стали продукты поликонденсации эфира.

Наиболее удобным и предпочтительным оказался метод С, согласно которому синтез проводился при комнатной температуре в среде органического растворителя (при этом синтез в петролейном эфире протекал менее полно, нежели в гексане). Используя этот метод, удалось достичь 53% выхода (часть вещества терялась при выделении, но

чистота его составляла 88%, что значительно выше, чем в случае метода А).

Для хлорметильного эфира **2** получены масс-спектральные характеристики, отсутствующие в базе данных NIST2020. Масс-спектр электронной ионизации этил 2-(4-(хлорметил)-2-метилфенокси)ацетата **2**, содержит радикал-ионы:  $[M]^+$  (23),  $[M-35]^+$  (100),  $[M-63]^+$  (33),  $[M-121]^+$  (35).

По второму способу (рис. 4) также из *o*-крезола в три стадии получали гидроксиметильное производное **5**. Путем взаимодействия *o*-крезола с хлороформом получили 4-гидрокси-3-метилбензальдегид **3** с выходом 13%. Далее в результате взаимодействия бензальдегида **3** с этилбромацетатом в атмосфере азота получали формилкрезоксиацетат **4** с выходом 52%. Затем проводили реакцию восстановления боргидридом натрия в этаноле до гидроксильной группы с выходом 41%. Полученный таким образом гидроксиметилкрезоксиацетат **5** хорошо хранится длительное время без разложения. По мере необходимости перед реакцией алкилирования гидроксильную группу хлорируют тионилхлоридом в присутствии пиридина с получением этил 2-(4-(хлорметил)-2-метилфенокси)ацетата **2** с выходом 92%. Данные ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений представлены в таблице 1.

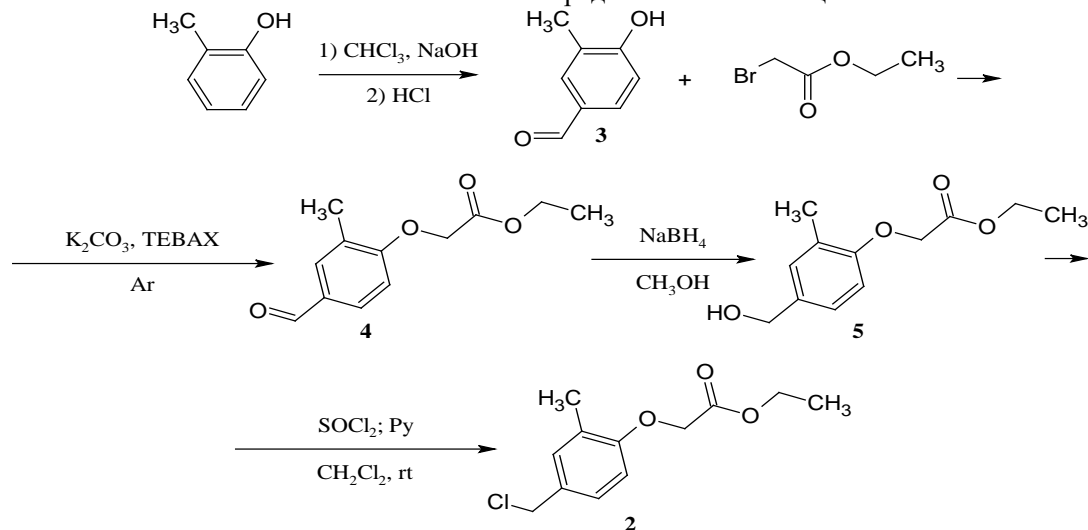


Рис. 4 Схема синтеза этил [4-(хлорметил)-2-метилфенокси] ацетата (способ 2)

Таблица 1 - <sup>1</sup>H ЯМР-спектры полученных соединений

Соединение	Данные <sup>1</sup> H ЯМР –спектроскопии, (300 MHz, δ, м.д.: J, Гц, в ДМСО
1	1.3 т (3H, J = 7.2, CH <sub>3</sub> ), 2.3 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.27 к (2H, J=7.1, CH <sub>2</sub> ), 6.71 д (H, J = 8.3, CH <sub>Ar</sub> ), 6.90 т (H, J = 7.4, CH <sub>Ar</sub> ), 7.17-7.11 м (2H, 2CH <sub>Ar</sub> ).
2	1.26 т (3H, J=7.3, CH <sub>3</sub> ), 2.25 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.22 к (2H, J=7.3, CH <sub>2</sub> ), 4.49 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.60 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.63 д (H, J=8.1, CH <sub>Ar</sub> ), 7.11 д (H, J=8.1, CH <sub>Ar</sub> ), 7.23 с (H, CH <sub>Ar</sub> ).
3	2.19 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.97 д (H, J=8.1, CH <sub>Ar</sub> ), 7.61 д (H, J=8.1, CH <sub>Ar</sub> ), 7.64 с (H, CH <sub>Ar</sub> ), 9.77 с (H, HC=O).
4	1.21 т (3H, J=6.6, CH <sub>3</sub> ), 2.28 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.18 к (2H, J=7.3, CH <sub>2</sub> ), 4.41 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.80 д (H, J=8.1, CH <sub>Ar</sub> ), 7.07 д (H, J=8.1, CH <sub>Ar</sub> ), 7.13 с (H, CH <sub>Ar</sub> ), 9.87 с (H, CHO).
5	1.22 т (3H, J=6.6, CH <sub>3</sub> ), 2.20 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.17 к (2H, J=7.3, CH <sub>2</sub> ), 4.40 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.78 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.79 д (H, J=8.1, CH <sub>Ar</sub> ), 7.06 д (H, J=8.1, CH <sub>Ar</sub> ), 7.11 с (H, CH <sub>Ar</sub> ).

### Заключение

По первому способу (метод С) в результате взаимодействия эфира, формалина и соляной кислоты в гексане получают эфиры хлорметиларилоксиуксусных кислот с хорошими выходами, но недостаточной чистотой. Такие хлорметильные эфиры подвержены деструкции и долго не хранятся. По второму способу целесообразно вести синтез до стабильных гидроксиметильных производных, которые необходимо заместительно хлорировать перед дальнейшим использованием и без дополнительной

очистки вводить в следующую стадию синтеза. Полученные эфиры галогенметиларилоксиуксусных кислот являются промежуточными соединениями при синтезе новых агонистов PPAR.

### Список литературы

1. Mangelsdorf D.J., Evans R.M. The RXR Heterodimers and Orphan Receptors // Cell. - 1995. - Vol. 83. - P. 841–850.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // РЖГТК. - 2010. - № 1. - С. 4–13.

УДК 547.544.32

Мозжегоров А.В., Мулина О.М., Доронин М.М., Терентьев А.О

## ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ СОЧЕТАНИЕ МЕЖДУ ЗАМЕЩЁННЫМИ АЛКЕНАМИ И ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФИНОВЫХ КИСЛОТ

Мозжегоров Андрей Вячеславович, студент 4 курса факультета нефтегазохимии и полимерных материалов; Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047, Миусская пл., 9, Москва, Россия, e-mail: [mozzhegorov.andrej@yandex.ru](mailto:mozzhegorov.andrej@yandex.ru)

Мулина Ольга Михайловна, кандидат химических наук, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Доронин Михаил Максимович, аспирант, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Терентьев Александр Олегович, д.х.н., член-корр. РАН, профессор РАН, заведующий лабораторией Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

*$\beta$ -Кетосульфоны находят применение в органическом синтезе, изучается их противомикробная активность. Один из методов их получения – кросс-сочетание – обладает рядом недостатков. Нами проведён электросинтез  $\beta$ -кетосульфонов из фенилвинилацетата и сульфината натрия, отличающийся большей экологичностью и эффективностью. Процесс осуществляется в конструктивно простой неразделённой электрохимической ячейке с использованием графитового анода и железного катода в присутствии  $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$  в качестве поддерживающего электролита при плотности тока  $5,9 \text{ mA/cm}^2$ . Целевой продукт получен с хорошим выходом*

**Ключевые слова:** электросинтез, сульфонилирование, алкены, фенилвинилацетаты, сульфинаты, сульфонил гидразиды.

## ELECTROCHEMICAL COUPLING BETWEEN SUBSTITUTED ALKENES AND SULFINIC ACID DERIVATIVES

Mozzhegorov A.V.<sup>1</sup>, Mulina O.M.<sup>2</sup>, Doronin M.M.<sup>2</sup>, Terent'ev A.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia.

<sup>2</sup>N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

*$\beta$ -Ketosulfones are used in organic synthesis, their anti-infective activity is being studied. Cross-coupling are one of the methods for obtaining them, but it has a number of disadvantages. We have carried out the electrosynthesis of  $\beta$ -ketosulfones from phenylvinyl acetate and sodium sulfinate. This method is more environmentally friendly and efficient. The process is carried out in a structurally simple undivided electrochemical cell using a graphite anode and an iron cathode in the presence of  $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$  as a supporting electrolyte at a current density of  $5.9 \text{ mA/cm}^2$ . Target products was obtained in good yields.*

**Keywords:** electrosynthesis, sulfonylation, alkenes, phenylvinyl acetates, sulfonates, sulfonyl hydrazides.

Множество органических соединений, нашедших широкое применение в медицине [1,2], агрохимии [3], а также как полупродукты в органическом синтезе [4,5], содержат в своей структуре C–S и Het–S связи (Схема 1). Особое место среди серосодержащих соединений занимают сульфоны: они используются в текстильной и бумажной промышленности соединения в качестве красителей для окраски целлюлозных волокон [5], в медицинской химии как антилепрозные [6,7] противоопухолевые препараты [8,9]. Помимо этого, они обладают широким спектром биологической активности и используются в качестве антибактериальных средств [6–8], а бактериостатические свойства сульфамидов известны ещё с прошлого века. [9]



Схема 1. Примеры практически значимых серосодержащих органических веществ.

Один из применяемых способов образования серосодержащих соединений – реакции кросс-сочетания [10,11], однако синтез таким методом осложняется дополнительными стадиями введения уходящих групп, что сказывается на общем выходе, а также образованием лишних отходов. Тем временем, распространяющееся в последнее время [12] окислительное сочетание отличается меньшим числом стадий и снижением отходов, так как оно не требует введения специальных уходящих групп (Схема 2). [10,12]

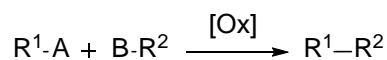
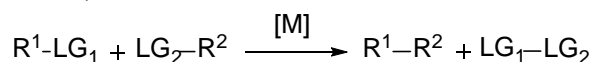


Схема 2. Кросс-сочетание и окислительное сочетание в общем виде.

Существует несколько способов проведения окислительного сочетания. Изучаемый в нашей работе электросинтетический метод выделяется большей экологичностью и безопасностью по сравнению с системами окислителей на основе переходных металлов и их солей. [13,14] Проведение

синтеза в гальваностатическом режиме ( $I=Const$ ) позволяет достичь наибольшей скорости реакции благодаря увеличению плотности тока, однако при слишком больших её значениях возрастает число побочных процессов. [15,16]

Очень удобными реагентами для электрохимического синтеза сульфонов являются ряд замещённых алкенов и производные

сульфиновых кислот, являющиеся источниками  $SO_2$ -группы. В результате превращений между этими веществами можно получить широкий ряд винилсульфонов,  $\beta$ -кетосульфонов и енаминсульфонов, а в присутствии воды или аминов провести дифункционализацию с образованием  $\beta$ -гидроксисульфонов или  $\beta$ -аминосульфонов соответственно (Схема 3).

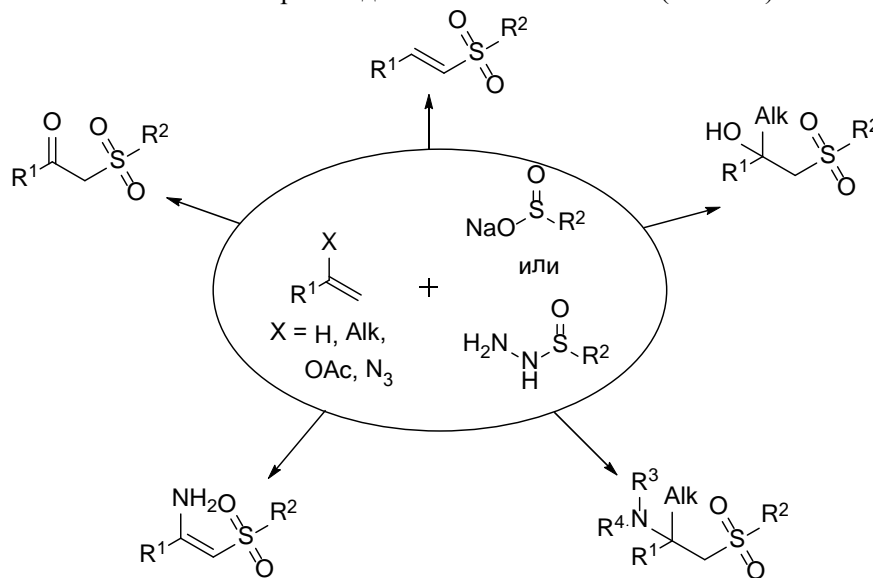


Схема 3. Возможные варианты сочетаний между замещёнными алкенами и производными сульфоновых кислот.

Данные реакции протекают по радикальному механизму. Наибольшее применение среди производных сульфоновых кислот нашли сульфонил гидразиды и сульфиды натрия, что связано с их доступностью, стабильностью при хранении и вместе с этим достаточной реакционной способностью. [17] В ходе анодных процессов они образуют сульфонильные радикалы [17], которые могут быть перехвачены алкенами. [18–20] Примечательной особенностью этих радикалов является то, что в превращения они вступают исключительно как  $S$ -центрированные, несмотря на делокализацию неспаренного электрона по сульфогруппе [21]. Несмотря на то, что сульфонил радикалы известны с 20-х годов прошлого века, изучение их химии было существенно ограничено из-за трудностей в их генерации: чаще всего для их образования использовались сульфонил хлориды и их производные вместе с труднодоступными соединениями кремния и титана в жестких условиях [14].

В настоящей работе мы осуществили электросинтез  $\beta$ -кетосульфонов в конструктивно простой неразделённой электрохимической ячейке при постоянном токе. В качестве акцепторов радикалов нами был использован фенолвинилацетат, а источников сульфонильных радикалов – сульфиды натрия, что позволило получить  $\beta$ -кетосульфоны с хорошим выходом не известным ранее способом. Последние находят широкое применение для получения различных гетероциклов [22], используются в полном синтезе природных

соединений [23], обладают противомикробной активностью. [24]

В ходе обширной серии экспериментов нами было подробно изучено влияние соотношения исходных винилацетата и сульфиды натрия, плотности тока, фонового электролита, материала электродов, природы растворителя. В ряде опытов для предотвращения гидролиза исходного винилацетата до ацетофенона нами добавлялись различные основания, что, однако, не привело к положительному результату. Целевой продукт был получен с достаточно большим выходом (78%).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ 22-23-00476)*

#### Список литературы

1. Reeves D.C. и др. Palladium-catalyzed coupling of vinyl tosylates with arylsulfinate salts // *Tetrahedron Lett.* 2009. Т. 50, № 24. С. 2870–2873.
2. Ekinci E. и др. Repurposing Disulfiram as An Anti-Cancer Agent: Updated Review on Literature and Patents // *Recent Pat. Anticancer. Drug Discov.* 2019. Т. 14, № 2. С. 113–132.
3. Tisdale W.H., Flenner A.L. Derivatives of Dithiocarbamic Acid as Pesticides // *Ind. Eng. Chem.* 1942. Т. 34, № 4. С. 501–502.
4. Noshi M.N. и др. Conversion of Cyclic Vinyl Sulfones to Transposed Vinyl Phosphonates // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Т. 129, № 36. С. 11242–11247.
5. Pagire S.K., Paria S., Reiser O. Synthesis of  $\beta$ -Hydroxysulfones from Sulfonyl Chlorides and Alkenes Utilizing Visible Light Photocatalytic Sequences // *Org.*

Lett. 2016. Т. 18, № 9. С. 2106–2109.

6. Uttamchandani M. и др. Activity-based fingerprinting and inhibitor discovery of cysteine proteases in a microarray // Chem. Commun. 2007. № 15. С. 1518.

7. Mori K., Ohmori K., Suzuki K. Stereochemical Relay via Axially Chiral Styrenes: Asymmetric Synthesis of the Antibiotic TAN-1085 // Angew. Chemie Int. Ed. 2009. Т. 48, № 31. С. 5633–5637.

8. Gordon C., Griffith R., Keller P. Control of HIV Through the Inhibition of HIV-1 Integrase: A Medicinal Chemistry Perspective // Med. Chem. (Los. Angeles). 2007. Т. 3, № 2. С. 199–220.

9. Henry R.J. THE MODE OF ACTION OF SULFONAMIDES // Bacteriol. Rev. 1943. Т. 7, № 4. С. 175–262.

10. Kotha S., Lahiri K., Kashinath D. Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis // Tetrahedron. 2002. Т. 58, № 48. С. 9633–9695.

11. Nicolaou K.C., Bulger P.G., Sarlah D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis // Angew. Chemie Int. Ed. 2005. Т. 44, № 29. С. 4442–4489.

12. Yeung C.S., Dong V.M. Catalytic Dehydrogenative Cross-Coupling: Forming Carbon–Carbon Bonds by Oxidizing Two Carbon–Hydrogen Bonds // Chem. Rev. 2011. Т. 111, № 3. С. 1215–1292.

13. Horn E.J., Rosen B.R., Baran P.S. Synthetic Organic Electrochemistry: An Enabling and Innately Sustainable Method // ACS Cent. Sci. 2016. Т. 2, № 5. С. 302–308.

14. Möhle S. и др. Modern Electrochemical Aspects for the Synthesis of Value-Added Organic Products // Angew. Chemie Int. Ed. 2018. Т. 57, № 21. С. 6018–6041.

15. Elinson M.N. и др. Electrochemical synthesis of cyclopropanes // Russ. Chem. Rev. 2015. Т. 84, № 5. С. 485–497.

16. Paddon C.A. и др. Towards paired and coupled electrode reactions for clean organic microreactor electrosyntheses // J. Appl. Electrochem. 2006. Т. 36, № 6. С. 617–634.

17. Aziz J. и др. Sulfinates derivatives: dual and versatile partners in organic synthesis // Org. Biomol. Chem. 2014. Т. 12, № 48. С. 9743–9759.

18. Luo Y.C., Pan X.J., Yuan G.Q. An efficient electrochemical synthesis of vinyl sulfones from sodium sulfinates and olefins // Tetrahedron. 2015. Т. 71, № 14. С. 2119–2123.

19. Qian P. и др. Electrosynthesis of (E)-Vinyl Sulfones Directly from Cinnamic Acids and Sodium Sulfinates via Decarboxylative Sulfono Functionalization // J. Org. Chem. 2016. Т. 81, № 11. С. 4876–4882.

20. Chan C.K. и др. An Efficient Organic Electrosynthesis of  $\beta$ -Hydroxysulfones // Synth. 2017. Т. 49, № 19. С. 4469–4477.

21. Wei W. и др. Catalyst-free direct arylsulfonylation of N-arylacrylamides with sulfinic acids: a convenient and efficient route to sulfonated oxindoles // Green Chem. 2014. Т. 16, № 6. С. 2988–2991.

22. Markitanov Y.M., Timoshenko V.M., Shermolovich Y.G.  $\beta$ -Keto sulfones: preparation and application in organic synthesis // J. Sulfur Chem. 2014. Т. 35, № 2. С. 188–236.

23. Yang H., Carter R.G., Zakharov L.N. Enantioselective Total Synthesis of Lycopodine // J. Am. Chem. Soc. 2008. Т. 130, № 29. С. 9238–9239.

24. Curti C. и др. Rapid synthesis of sulfone derivatives as potential anti-infectious agents // Eur. J. Med. Chem. 2007. Т. 42, № 6. С. 880–884.



УДК 691.175.5/8 + 547.657

Павлов П.А., Ткаченко С.В., Трухина М.В., Ощепков М.С.

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИАСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Павлов Павел Александрович – аспирант 2-го года обучения кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов; pauli.pavlov@gmail.com.

Ткаченко Сергей Витальевич – кандидат химических наук, доцент кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов;

Ощепков Максим Сергеевич – доктор химических наук, заведующий кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов;

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

Трухина Мария Васильевна – заведующая лабораторией инновационных технологий; ПАО Научный центр "Малотоннажная химия",

Россия, Москва, 107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, 42.

*В статье рассмотрен способ получения и свойства нового флуоресцентного производного аспарагиновой кислоты – ингибитора солеотложения. Показано, что полученные полимеры характеризуются низким индексом полидисперсности, при этом средняя молекулярная масса варьируется в пределах от 2500 до 4000 Да. Из данных по ингибирующей способности полученных полимеров следует, что введение флуоресцентной метки в структуру ингибитора практически не влияет на ингибирующую эффективность в отношении солей жесткости.*

*Ключевые слова: полиаспартаты, ингибиторы солеотложения, флуоресценция*

## SYNTHESIS AND RESEARCH ON THE PROPERTIES OF FLUORESCENT POLYASPARTIC ACID DERIVATIVES

Pavlov P.A.<sup>1</sup>, Tkachenko S.V.<sup>1</sup>, Oshchepkov M.S.<sup>1</sup>, Trukhina M.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> PJSC Research Centre for Low-Tonnage Chemistry, Moscow, Russian Federation

*The study presents a method for the preparation and properties of a new asparagic acid fluorescent derivative, a scale inhibitor. It is shown that the polymers obtained are characterized by a low polydispersity index, the average molecular weight being in the range from 2500 to 4000 Da. The inhibition capacity of the polymers obtained indicates that the introduction of a fluorescent tag in the inhibitor structure has practically no effect on the inhibitory efficiency with respect to the hardness salts.*

*Key words: polyaspartates, scale inhibitors, fluorescence*

### Введение

Отложения минеральных солей на поверхностях технологического оборудования представляют серьезную инженерную проблему в системах водопользования таких отраслей промышленности как, теплоэнергетика, нефтедобыча и нефтепереработка, металлургическая и др., а также при обессоливании морской воды и обработке производственных сточных вод с применением мембранных технологий, в том числе – обратного осмоса, и в работе испарительных установок [1-4]. Экономические расчеты по России показывают, что за счет ухудшения теплопроводности, связанной с появлением на трубках конденсаторов отложений солей жесткости с толщиной слоя 0,6 мм/год энергоблок электрической мощностью 1000 МВт теряет до 4% КПД за год. В целом только по тепловой энергетике нашей страны потери за счет недовыработки электроэнергии составляют около 30 млрд рублей в год [5]. Особую актуальность приобретают технологии опреснения морской и артезианской воды для населения Крыма [6]. Между тем ежегодные затраты на устранение солеотложений только в опреснительных установках в настоящее

время составляют 9 млрд долларов в США, 3 млрд в Японии и 0.8 млрд в Великобритании [7].

Общепризнанным и наиболее эффективным средством борьбы с процессом солеотложения в различных системах водопользования в России и за рубежом является применение ингибиторов. Разработан и промышленно выпускается широкий ассортимент этих реагентов [8]. В настоящее время его основу составляют производные фосфоновых кислот и различные модификации поликарбоксилатов (полиакрилаты, поликарбоксисульфонаты, полиаспартаты) [5]. Объем мирового рынка в стоимостном отношении составляет 4-5 млрд долларов США, а в натуральном выражении – сотни тысяч тонн/год [8].

Однако, несмотря на очевидные успехи и на более, чем полувековой опыт успешного применения, поиски новых ингибиторов и оптимальных условий их применения ведутся в настоящее время во всех индустриально-развитых странах с нарастающей интенсивностью [1,3,7,9]. Во многом это определяется тем обстоятельством, что в литературе отсутствует достаточно ясное понимание механизмов как формирования самих неорганических отложений

(кальцит, арагонит, гипс, барит и т.д.) [10-14], так и механизмов действия ингибиторов [15,16]. Между тем, без понимания сути обоих процессов, невозможно выстраивать оптимальные режимы водоподготовки в теплоэнергетике [17].

Использование ингибиторов в водооборотных системах сопряжено с высоким воздействием их на окружающую среду, поскольку происходит регулярный сброс концентрата, содержащего ингибитор. Это обстоятельство обуславливает повышенные требования к биоразлагаемости ингибитора, в связи с чем, в качестве базовых соединений для создания реагентов были рассмотрены полимерные соединения на основе природных соединений, в частности – янтарной кислоты (полиаспартаты). Для получения флуоресцентных производных используют ее полупродукт – полисукцинимид, который легко вступает в реакции ацилирования. Полисукцинимид может быть получен нагреванием L-аспарагиновой кислоты в присутствии катализатора, однако такой путь получения полимера является дорогостоящим. Другой способ синтеза полисукцинимида заключается в конденсации малеинового ангидрида с аммиаком или мочевиной (рис. 1).

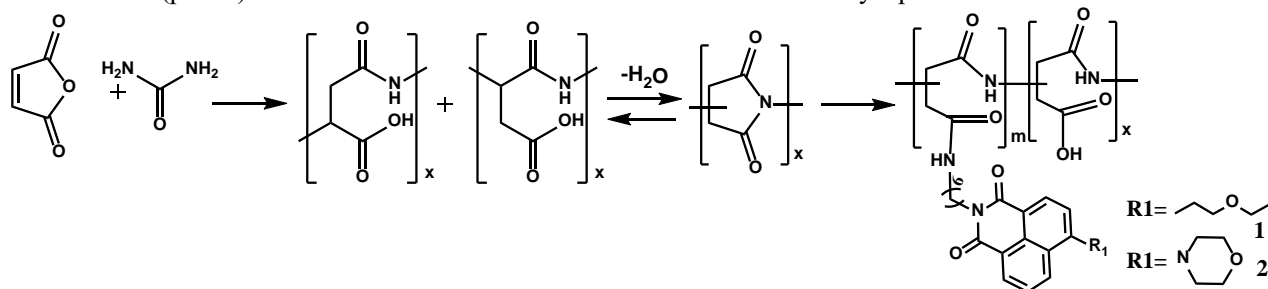


Рис.1 Схема получения флуоресцентных ингибиторов солеотложения на основе аспарагиновой кислоты

Таблица 1. Значения вязкости растворов (4,7 масс. %) полиаспартатов в воде при 20°C и pH=9,3

Образец	Молекулярная масса, Да	Время истечения, T <sub>ср</sub> , с	Вязкость η, мм <sup>2</sup> /с	Флуоресцентный маркер/концентрация, масс. %.
PASP	3000-5000	151,6±0,1	1,677	-
PASP-1	< 3000	109,0±0,5	1,206	Соединение 1/ 0,5%
PASP-2	< 3000	112,1±0,3	1,242	Соединение 2/ 0,5%
PASP-3	< 3000	115,5±0,4	1,266	Соединение 2/ 1 %

Методом гель проникающей хроматографии было показано, что полученные полимеры характеризуются низким индексом полидисперсности, при этом средняя молекулярная масса варьируется в пределах от 2500 до 4000 Да.

Следует отметить, что общий вид ЯМР-спектров идентичен для всех полученных образцов (PASP-1, PASP-2, PASP-3) и, соответственно, мало зависит от условий проведения реакции.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектр полиаспартата натрия достаточно сложен из-за структурных и конформационных особенностей, тем не менее, полученные спектры для PESA и PASP-1, PASP-2, PASP-3 характеризуются интенсивными сигналами в области 2,5-3,2 м.д. и менее интенсивными в интервале 3,6-4,5 м.д., уширение сигналов также свидетельствует о сложной структуре полимера. Поэтому выделить

### Экспериментальная часть

В рамках данной работы было проведено получение полиаспартата методом конденсации малеинового ангидрида с мочевиной. Исходные реагенты являются дешевыми и доступными, а условия реакции сравнительно мягкими. ИК-спектр полученного продукта подтвердил образование на первой стадии процесса полисукцинимида. В спектре хорошо видны характеристические валентные колебания –ОН и –СН групп в области 3000-3500 см<sup>-1</sup>. Также выделяются две интенсивные полосы поглощения 1717 и 1405 см<sup>-1</sup>, соответствующие асимметричным и симметричным валентным колебаниям группы COO–.

Полученный полисукцинимид вступал в реакцию с флуоресцентными маркерами, содержащими концевую аминогруппу 1-2. Последующий щелочной гидролиз позволил наработать серию биоразлагаемых флуоресцентных ингибиторов солеотложения.

Реологические характеристики полученных полимеров приведены в Таблице 1. Они мало отличаются друг от друга, но их вязкость существенно ниже, чем у раствора PASP (производство TaiHe Water Treatment Co. Ltd) с известной молекулярной массой.

характеристические сигналы для определения интервала молекулярной массы полимера не представлялось возможным.

Из данных по ингибирующей способности полученных полимеров следует, что введение флуоресцентной метки в структуру практически не влияет на ингибирующую эффективность (Таблица 2).

Изучение способности к биоразложению синтезированных полимеров проводили в стационарных условиях с использованием методов стандартных испытаний ГОСТ 32427-2013 1–5. Установлено, что все синтезированные полимеры являются биоразлагаемыми, причем PASP-1 разлагается существенно лучше в сравнении с коммерчески доступным полиаспартатом натрия.

Спектрально-люминесцентные свойства полученных флуоресцентных ингибиторов также были изучены в водных растворах (Таблица 2). Показано, что введение флуоресцентной метки в структуру ингибитора практически не влияет на ингибирующую эффективность в отношении солей

жесткости. Фоновые катионы ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ), присутствующие в технической воде, не влияют на люминесценцию полимеров, что крайне важно для создания аналитической методики определения концентрации ингибитора солеотложения в режиме реального времени.

Таблица 2. Ингибирующая способность флуоресцентных ингибиторов по отношению к карбонатным и сульфатным отложениям (по протоколу NACE Standard TM0374-2007) и их оптические свойства

Ингибитор	Концентрация ингибитора, мг/л						
	10		15		10		
	Эффективность ингибирования, %				$\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$ , нм	$\lambda_{\text{max}}^{\text{fl}}$ , нм	$\phi^{\text{fl}}$
	Сульфат кальция		Карбонат кальция				
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>PASP-2</b>	54±4	85±2	52±2	81±3	375	465	0,75
<b>PASP-4</b>	56±4	86±2	47±3	79±3	402	547	0,12
PASP	48±2	73±3	50±2	70±4	–	–	–

### Заключение

Получены новые флуоресцентные производные аспарагиновой кислоты, показавшие себя как эффективные биоразлагаемые ингибиторы солеотложения. Показано, что их ингибирующая активность не уступает коммерчески доступным аналогам, а люминесценция является стабильной и не зависит от присутствия в воде фоновых катионов.

*Работа проведена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, Проект № 21-79-00147.*

### Список литературы

1. Matin A., et al. Scaling of reverse osmosis membranes used in water desalination: Phenomena, impact, and control; future directions. // *Desalination*. 2019. 455.135-157.
2. Quagraine E.K. Insights and lessons learnt from a scaling event in a cooling tower part I: statement of the problem and introduction to the methodology of the investigation. // *Power Plant Chem*. 2017. 19. 213-222.
3. Ibrahim R.I. et al. Review on recent techniques for improving the energy efficiency in industrial steam boilers through boiler tubes corrosion protection and fouling mitigation. // *J. of Eng. Appl. Sci*. 2018. 13.10671-10678.
4. Kang W., Wang T., et al. A dynamic scale location monitor method to predict oilfield blockage during water flooding. // *J. Petr. Sci. Eng*. 2020. 191. 107168.
5. Балабан-Ирменин Ю.В., Рудакова Г.Я., Маркович Л.М. Применение антинакипинов в энергетике низких параметров. Москва: Изд. «Новости теплоснабжения», 2011, 200 с.
6. Новости Крыма [Электронный ресурс] // сайт. — URL: <https://crimea-news.com/> (дата обращения 23.08.2007).
7. M. Chaussemier, et al. State of art of natural inhibitors of calcium carbonate scaling. A review article. // *Desalination* 356, 2015, 47–55.

8. Scale Inhibitors Market – Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2016-2024.

<https://www.transparencymarketresearch.com/>

9. Mazumder, M.A.J. A review of green scale inhibitors: process, types, mechanism and properties. // *Coatings* 2020, 10, 928.

10. Zhang T. H., Liu X. Y. Nucleation: What Happens at the Initial Stage? // *Angew. Chem*. 2009. 121. 1334–1338.

11. Ying W., Siebrath N., Uhl W., Gitis V., Herzberg M. New insights on early stages of RO membranes fouling during tertiary wastewater desalination. // *J. Membr. Sci*. 2014. 466. 26–35.

12. Abdel-Aal E. A., et al. New findings about nucleation and crystal growth of reverse osmosis desalination scales with and without inhibitor. // *Cryst. Growth Des*. 2015. 15. 5133–5137.

13. Линников О.Д. Механизм формирования осадка при спонтанной кристаллизации солей из пересыщенных растворов. *Успехи химии*. 2014. 83. 343-364.

14. Benecke J. et al. Investigating the development and reproducibility of heterogeneous gypsum scaling on reverse osmosis membranes using real-time membrane surface imaging // *Desalination*. 2018. 428. 161–171.

15. Oshchepkov M., et al. An insight into the mechanisms of the scale inhibition. a case study of a novel task-specific fluorescent-tagged scale inhibitor location on gypsum crystals // *ChemNanoMat*. 2019. 5. 586–592.

16. Popov K., Oshchepkov M., et al. A new insight into the mechanism of the scale inhibition: DLS study of gypsum nucleation in presence of phosphonates using nanosilver dispersion as an internal light scattering intensity reference. // *Coll. Surf. A*. 2019. 560. 122–129.

17. Балабан-Ирменин Ю.В. Определение оптимальной концентрации антинакипинов при использовании в системах теплоснабжения. // *Новости теплоснабжения*. 2011. №7. С. 16-20.

УДК 544.777

Рыжова А.С., Колосова О.Ю., Лозинский В.И.

## ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ГЛИЦИНА ИЗ МАТРИЦЫ КРИОГЕЛЕЙ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ГЛИЦИНА В ГЕЛЕВЫЙ НОСИТЕЛЬ

Рыжова Александра Сергеевна, студентка 4 курса Факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, e-mail: alex.r@internet.ru;

Колосова Ольга Юрьевна, старший научный сотрудник, к.х.н. Институт элементоорганических соединений Российской Академии Наук им. А. Н. Несмеянова;

Лозинский Владимир Иосифович, д.х.н., профессор, заведующий лабораторией криохимии биополимеров, Институт элементоорганических соединений Российской Академии Наук им. А. Н. Несмеянова, Москва, Россия 119334, Москва, ул. Вавилова, д.28.

*В последнее время криогели поливинилового спирта все более популярны в качестве носителей для депо-форм биологически активных веществ. В данной работе были изучены криогели поливинилового спирта, сформированные методом «замораживания-оттаивания» растворов поливинилового спирта с добавками различной концентрации глицина. Также образцы, содержащие добавки глицина получены, методом насыщения исходных криогелей поливинилового спирта. Изучено влияние глицина на физико-химические и термические характеристики полученных материалов. Также изучена кинетика высвобождения глицина из гелевой матрицы.*

**Ключевые слова:** криогели ПВС, криотропное гелеобразование, депо-форма

## STUDY OF THE KINETICS OF GLYCINE RELEASE FROM THE POLY(VINYL ALCOHOL) CRYOGEL MATRIX DEPENDING ON THE METHOD FOR GLYCINE INTRODUCING INTO THE GEL CARRIER

Ryzhova A.S.<sup>1</sup>, Kolosova O.Yu.<sup>2</sup>, Lozinsky V.I.<sup>2</sup><sup>1</sup> D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia<sup>2</sup> A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

*Recently, cryogels of poly(vinyl alcohol) have become increasingly popular as carriers for depot forms of biologically active substances. In this work, cryogels of poly(vinyl alcohol), formed by the method of "freezing-thawing" solutions of poly(vinyl alcohol) with additives of various concentrations of glycine, were studied. Also, samples containing glycine additives were obtained by the method of saturation of the initial poly(vinyl alcohol) cryogels. The effect of glycine on the physicochemical and thermal characteristics of the obtained materials has been studied. The kinetics of glycine release from the gel matrix was also studied.*

**Keywords:** cryogels PVA, cryotropic gelation, depo-form

Криогели поливинилового спирта (КГПВС) – гетерофазные макропористые полимерные гели, образующиеся в результате замораживания, выдерживания в замороженном состоянии и последующего оттаивания концентрированных растворов данного полимера [1].

Характерными особенностями этих физических (нековалентных) гелевых материалов являются высокая прочность в сочетании с эластичностью, наличие системы взаимосвязанных макропор, превосходная биосовместимость и нетоксичность. Поэтому криогели ПВС применяют для биомедицинских и биотехнологических целей, например, в качестве покрытий на раны, систем доставки лекарств, искусственных хрящей и т. д.

При этом, на физико-химические свойства и текстуру (морфологию) КГПВС влияют различные факторы. Это и характеристики используемого полимерного предшественника, т.е. поливинилового спирта (ПВС): его молекулярная масса, содержание остаточных О-ацильных группировок, тактичность цепей; а также концентрация полимера в исходном растворе, природа растворителя и условия криогенной обработки – температуры замораживания, продолжительности выдерживания в

замороженном состоянии, скорости оттаивания, числа циклов замораживания-оттаивания. Также влияние оказывают и различные низкомолекулярные добавки, вводимые в исходный раствор поливинилового спирта до криогенной обработки [2].

Известно, что некоторые низкомолекулярные добавки обладают хаотропной природой и ведут к разрушению водородных связей в гелевой матрице, что приводит к существенному понижению жесткости и температуры плавления криогелей и делает такие образцы непригодными для использования в качестве «депо-формы» биологически активных веществ. В этой связи, необходимо было изучить влияние добавок фармакологически важной аминокислоты – глицина (рис. 1) на физико-химические и теплофизические свойства криогелей поливинилового спирта, а также изучить кинетику высвобождения глицина из матрицы криогеля. Также было проведено сравнение способов введения вещества в матрицу криогеля: 1 – непосредственно в исходный раствор полимера до криогенной обработки и 2 – насыщение раствором глицина уже сформированный криогель ПВС.

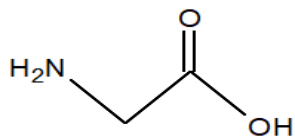


Рис. 1. Формула глицина

Глицин — аминокислота, входящая в состав многих биологически активных соединений и белков в организме; в промышленных масштабах его получают из гидролизатов соевого белка. Глицин широко используется в фармацевтической, пищевой, косметической промышленности. В лечебных целях используются свойства глицина оказывать благотворное воздействие на регуляцию обмена веществ, снижение психоэмоционального напряжения, нормализацию процессов защитного торможения в ЦНС, повышение умственной работоспособности, снижение тяги к сладкому, уменьшение токсического действия лекарственных средств и алкоголя. **Глицин** входит в состав белков кожи человека. При попадании на кожу с кремом или маской глицин помогает увлажнению, улучшению обменных процессов в клетках, защите клеточных мембран от вредоносного воздействия свободных радикалов и замедлению процессов преждевременного старения кожи. Глицин замедляет дегенерацию мышечной ткани, так как является предшественником креатина — вещества, содержащегося в мышечной ткани и используемого при синтезе ДНК и РНК. **Глицин** полезен для восстановления поврежденных тканей, так как улучшает процессы кровообращения и микроциркуляции крови. Благодаря маленькому размеру молекулы этой аминокислоты способны проникать в кожу глубже, чем белки и пептиды [3].

Криогели поливинилового спирта были сформированы из растворов с концентрацией полимера 100 г/л, непосредственно в раствор вносили добавки глицина, концентрацию глицина варьировали от 0.1 до 1.0 моль/л. Контейнеры с растворами полимера с добавками глицина переносили в камеру прецизионного программируемого криостата FP45 HP (Julabo, Германия), где образцы замораживали и инкубировали при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 12 ч, а затем оттаивали со скоростью  $0.03^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ , которая задавалась микропроцессором криостата. При выборе режима криогенной обработки мы отталкивались от результатов исследований, полученных ранее в нашей лаборатории и выбрали наиболее оптимальный режим для получения криогелей ПВС.

Известно, что криогенная обработка концентрированных растворов поливинилового спирта приводит к образованию упруговязких макропористых гелей — так называемых криогелей

ПВС. Полный цикл такой криогенной обработки включает три основных этапа:

- I — замораживание исходного раствора полимера;
- II — выдерживание образцов в замороженном состоянии;
- III — оттаивание замороженных препаратов.

Собственно криотропное гелеобразование ПВС протекает в основном в ходе этапа III криогенной обработки в области субнулевых температур во время постепенного нагревания замороженной системы. Если нагревание осуществляется с высокой скоростью ( $5-10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  и выше), то криогель не формируется вовсе — после такого быстрого оттаивания образуется вязкая и мутная (гетерогенная) жидкость. Поскольку криотропное гелеобразование в неглубоко замороженных полимерных системах вообще происходит в так называемой незамерзшей жидкой микрофазе, где вследствие эффектов криоконцентрирования вязкость очень высока, то желирующей системе нужно некоторое время для перехода золь-гель. Другими словами, этот процесс — довольно медленный, поэтому для получения прочного и теплостойкого КГПВС необходимо продолжительное пребывание размораживаемого образца в зоне субнулевых температур, оптимальных для такого гелеобразования (от  $-4$  до  $-2^{\circ}\text{C}$ ) в случае системы ПВС-вода. Поэтому при выполнении данного исследования мы с помощью программируемого криостата строго выдерживали режимы охлаждения раствора ПВС при его замораживании, дальнейшего термостатирования замороженных образцов и их нагревания в ходе оттаивания.

#### *Влияние добавок глицина на физико-механические и теплофизические свойства криогелей ПВС*

На рисунке 2 приведены графики зависимости модулей упругости и температуры плавления образцов криогелей от концентрации в них глицина. Так, видно, что с повышением концентрации глицина в исходном растворе полимера, жесткость полученных образцов возрастает. В частности, значения модуля Юнга  $E$  вырастает с 10.2 кПа (для образца сформированного без добавок) до 37.3 кПа — при концентрации глицина в исходной системе 1 моль/л, значения условно-мгновенного модуля  $G_0$  изменяются от 8.8 кПа - до 36.2 кПа. Температура плавления криогелей ПВС также возрастает с повышением концентрации глицина в исходном растворе. Так, для образца, сформированного без добавок значение температуры плавления составляет  $73.0^{\circ}\text{C}$ , а для образца, сформированного при концентрации глицина 1 моль/л, значение температуры плавления было  $86.7^{\circ}\text{C}$ .

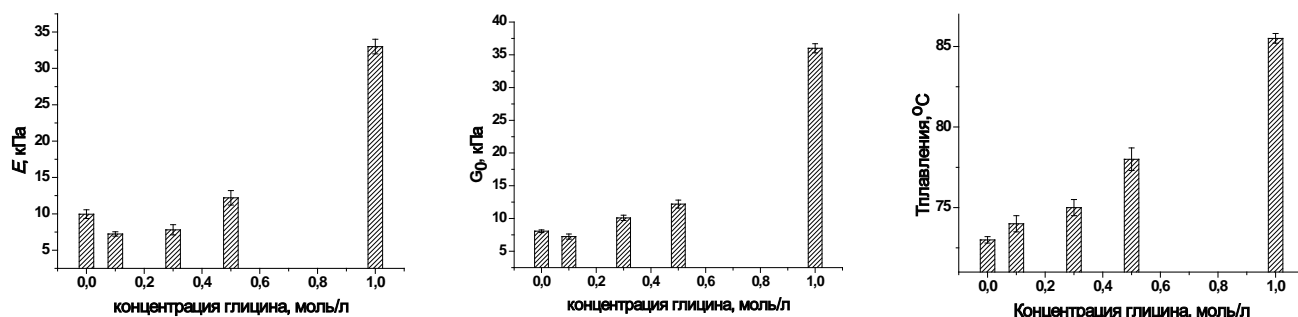


Рис.2. Зависимости модулей упругости  $E$  и  $G_0$ , и температуры плавления криогелей ПВС от концентрации глицина в исходном растворе полимера

Таким образом, присутствие добавок глицина повышает жесткость и теплостойкость криогелей ПВС. Очевидно, глицин проявляет космотропные свойства подобно трегалозе и гидроксипролину [4]. Таким образом, при увеличении содержания космотропных добавок в исходной системе формирование зон микрокристалличности (образование узлов физической сетки криогеля ПВС) происходит эффективнее, чем в системе без добавок.

#### Изучение кинетики высвобождения глицина из матрицы криогелей ПВС

Для изучения кинетики высвобождения глицина из матрицы криогеля ПВС образец, объемом 1.6-1.8 см<sup>3</sup> сформированный при концентрации глицина 0.1 моль/л помещали в 10 мл воды. Через определенные промежутки времени отбирали пробы по 100 мкл. Содержание глицина в них определяли количественной – нингидриновой реакцией. По результатам спектрофотометрического анализа построена кинетическая кривая высвобождения глицина из гелевой матрицы (рис 3).

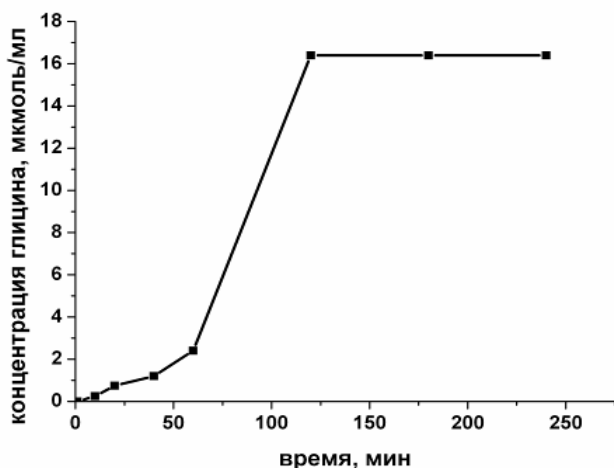


Рисунок 3. Кинетика высвобождения глицина из криогеля ПВС

Показано, что высвобождение глицина из криогелей ПВС протекает свободно и равновесная концентрация добавки достигается примерно за 2 часа.

#### Изучение абсорбции глицина криогелем ПВС и кинетики высвобождения аминокислоты

Поскольку, благодаря своей пористой структуре, криогели способны впитывать в свою матрицу различные вещества, то следующей задачей работы было насыщение матрицы криогеля ПВС раствором глицина (в определенных концентрациях), а затем изучение кинетики его высвобождения.

Для этого были исследованы образцы, сформированные из водных растворов поливинилового спирта такой же концентрации по полимеру, не содержащие добавок глицина. У полученных образцов были измерены модули упругости и объемы образцов. Так, значения модуля Юнга  $E$  и модуля упругости  $G_0$  составляли 9.9 и 9.1 кПа, что хорошо согласуется с предыдущими данными. Объем образцов составлял примерно 1.81 см<sup>3</sup>. Образцы помещались во флакон с водным раствором глицина на 24-48 часов так, чтобы достигалась равновесная концентрация в растворе (0.1, 0.2 и 0.3 моль/л глицина). После этого был измерен объем насыщенного криогеля ПВС (рис. 4). Образцы заметно изменялись: объем образца, насыщенного в растворе глицина с концентрацией 0.1 моль/л, составлял 1.65 см<sup>3</sup>, а в случае образца, насыщенного в растворе глицина с концентрацией 0.3 моль/л, составлял 1.05 см<sup>3</sup>, что говорит о влиянии ионной силы системы на степень набухания полимерного каркаса криогелей ПВС.

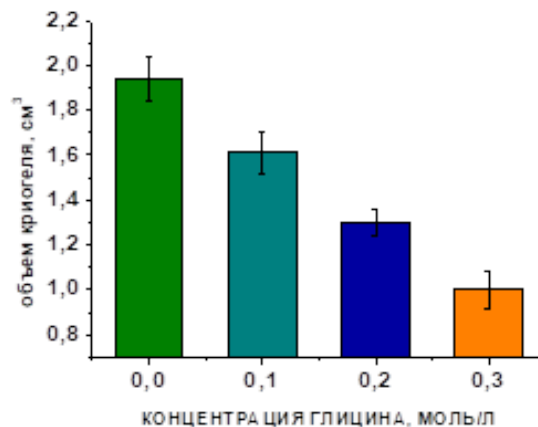


Рис. 4. Изменение объемов образцов в зависимости от концентрации глицина в растворе насыщения

Изучение кинетики высвобождения глицина из матрицы криогеля проводили методом, описанным выше. Было показано, что высвобождение глицина из всех образцов протекает свободно и достигает равновесной концентрации за 3-4 часа (рис. 5).

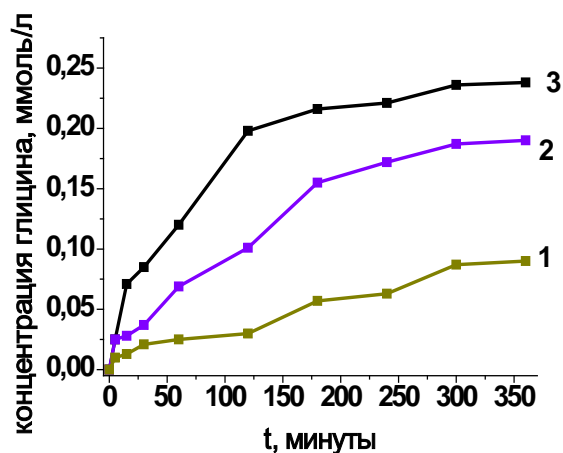


Рисунок 5. Кинетика высвобождения глицина из матрицы криогеля ПВС с различными концентрациями глицина: 0.1 (1-кривая), 0.2 (2-кривая) и 0.3 моль/л (3-кривая)

Таким образом, в работе была изучена кинетика высвобождения глицина из матрицы криогеля ПВС и показано, что независимо от способа введения глицина в матрицу геля высвобождение вещества проходит свободно и достаточно быстро.

Основываясь на полученных данных, можно говорить о возможном применении криогелей поливинилового спирта в качестве «депо-форм» для доставки данного лекарственного вещества.

Работа выполнена в рамках Государственного задания №075-00697-22-00 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

#### Список литературы

1. Лозинский В.И. Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта // Успехи химии. – 1998. – Т. 67, №7. – С. 641-655.
2. Hassan С.М., Peppas N.A. Structure and applications of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/ thawing methods // Adv. Polym. Sci.- 2000 -V. 153 – P.37-52.
3. Григорова О.В., Ромасенко Л.В., Файзуллоев А.З., Вазагаева Т.И., Максимова Л.Н., Нарциссов Я.Р. Применение глицина в лечении пациентов, страдающих расстройством адаптации. // Практическая медицина – 2012. – Т. 57. – № 2. – С. 178 – 182.
4. Kolosova O.Yu., Kurochkin I.N., Kurochkin I.I., Lozinsky V.I. Cryostructuring of polymeric systems. 48. Influence of organic chaotropes and kosmotropes on the cryotropic gel-formation of aqueous poly (vinyl alcohol) solutions // Europ. Polym. J. – 2018 – Vol. 102 – P. 169–177.

УДК 547.792.1; 547-305.1

Шуракова А.О., Цаплин Г.В., Попков С.В.

## ИЗУЧЕНИЕ АЛКИЛИРОВАНИЯ 4-АМИНО-5-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Шуракова Анастасия Олеговна, студентка 4 курса бакалавриата факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов;

*e-mail:* [shurakowa@gmail.com](mailto:shurakowa@gmail.com)

Цаплин Григорий Валерьевич, ассистент кафедры химии и технологии органического синтеза ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125480, ул. Героев Панфиловцев, д.20; младший научный сотрудник лаборатории №33 Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47.

Попков Сергей Владимирович, к.х.н., заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125480, ул. Героев Панфиловцев, д.20;

*Исследованы методы получения 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона и его производных. А также получены их S-алкилированные производные с потенциальной фунгицидной активностью.*

**Ключевые слова:** азолы, алкилирование, 4-амино-1,2,4-триазол, 1,2,4-триазол, фунгициды.

## STUDY OF THE ALKYLATION OF 4-AMINO-5-(1,2,4-TRIAZOLE-1-YLMETHYL)-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE AND ITS DERIVATIVES

Shurakova A.O.<sup>1</sup>, Tsaplin G.V.<sup>1,2</sup>, Popkov S.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>N.d. Zelinsky institute of organic chemistry of Russian academy of science, Moscow, Russian Federation

*Methods for the preparation of 4-amino-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,2,4-triazol-3-thione and its derivatives have been studied. And also their S-alkylated derivatives with potential fungicidal activity were obtained.*

**Keywords:** azoles, alkylation, 4-amino-1,2,4-triazole, 1,2,4-triazole, fungicides.

На рынке представлен широкий ассортимент фунгицидов, в котором значительное место занимают препараты, содержащие азолы, разработанные на основе производных 1,2,4-триазола. Так, согласно Государственному каталогу пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации фунгицидов, примерно пятая часть действующих веществ относится к группе азолов [1]. К таким препаратам относится *тебуконазол*, *протиоконазол*, *бромконазол* и многие другие (Рис.1). Триазолы используются в сельском хозяйстве, начиная с протравливания семян, заканчивая сохранением урожая. Ввиду своей химической стабильности они оказывают длительное системное защитное действие, а растворимость в воде обеспечивает их передвижение из корней в надземную часть

растений. Фунгицидная активность азолов обусловлена, их способностью нарушать биосинтез стерина у грибов. Так, триазолы, связываясь с железом гема и апопротеиновой частью фермента цитохром Р450 зависимой 14- $\alpha$ -деметилазы, ингибируют ее активность, тем самым препятствуя протеканию реакции окисления метильной группы в 14-м положении ланостерина и превращения его в эргостерин [2]. Подавление его биосинтеза вызывает значительные нарушения структуры, устойчивости, проницаемости и функций мембраны грибной клетки, которые и приводят к ее гибели.

Настоящая работа посвящена дизайну соединений, содержащих 1,2,4-триазол-1-илметильный фрагмент, соединенный с таким гетероциклом, как 4-амино-1,2,4-триазол-3-тион и его производным.

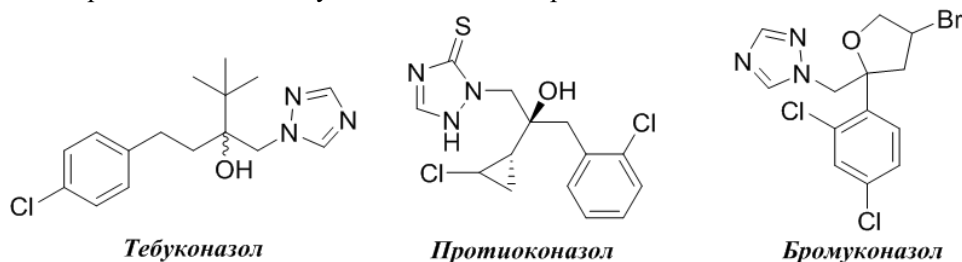


Рис. 1 Фунгицидные препараты



Получение 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **3** было осуществлено двумя способами, основанными на получении 1,3,4-оксадиазол-2-тиола **2** и его дальнейшем взаимодействии с гидразин гидратом (Рис.2). Способ «one pot» основан на взаимодействии 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетогидразида **1** с сероуглеродом в присутствии гидроксида калия в абс.этаноле. После окончания реакции, промежуточную калиевую соль и 1,3,4-оксадиазол-2-тиол не выделяли, в отличие от

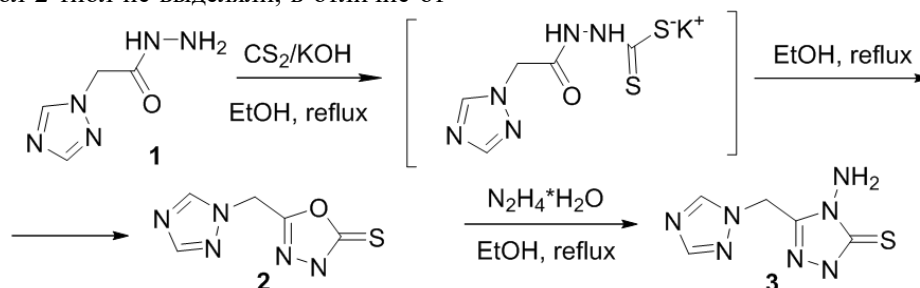


Рис. 2 Методы синтеза 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона

Нами была исследована реакция S-алкилирования 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **3** бензилхлоридом (Рис.3). Для проведения данного процесса нами были испытаны две разные системы основание - растворитель, а именно гидроксид натрия - этанол и карбонат калия - ацетонитрил. Было установлено, что при S-алкилировании 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **3** первичным алкилгалогенидом в системе гидроксид натрия - этанол происходит образованию 5-бензилтио-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола-4-амина **4** и 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-4-амино-2-бензил-1,2,4-триазол-3-тион **5** с выходами 24 и 9% соответственно, в случае бензилхлорида, а при использовании апротонного растворителя образуется множество побочных продуктов (Табл. 1).

Поэтому нами было решено сократить количество нуклеофильных центров в молекуле 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **3** путем введения его в реакцию с различными ароматическими альдегидами в уксусной кислоте согласно литературной методике [4]. Выход оснований Шиффа **6а-г** составил от 73 до 92%

литературной методики [3]. Далее при комнатной температуре вводили в реакционную массу 2,5 экв. 98% гидразин гидрата в абс. этаноле с получением соединения **3** с выходом 56%, что превышает литературные значения. Также мы показали, что при взаимодействии 1,3,4-оксадиазол-2-тиона **2** с 98% гидразин гидратом в абс. этаноле выход 1,2,4-триазол-3-тиона **3** составил 54%, что несколько уступает способу «one pot».

(Рис.3). Стоит отметить, что в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты или толуолсульфонокислоты реакция не протекает.

Далее 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тион **6а** вводили в реакцию алкилирования бензилхлоридом, который может атаковать 1,2,4-триазол-3-тионный фрагмент по экзоциклическому атому серы и эндоциклическому атому азота. Подбирая условия реакции, нам удалось подобрать систему трет-бутилат калия - ТГФ, где образуется только 5-бензилтио-4-бензилиденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол **7** с выходом 77% (Табл. 1). Исходя из экспериментальных данных, очевидно, что использование апротонных растворителей и сильных оснований позволяет предотвратить побочные процессы алкилирования по эндоциклическому атому азота 1,2,4-триазол-3-тиона (N<sup>2</sup>). Данный процесс, в таких системах, как ацетонитрил - карбонат калия, этанол - гидроксид натрия, сопровождается элиминированием S-алкильного фрагмента и дальнейшим алкилированием по эндоциклическому атому азота с образованием 5-замещенного-2-бензил-1,2,4-триазол-3-она (Табл. 2).

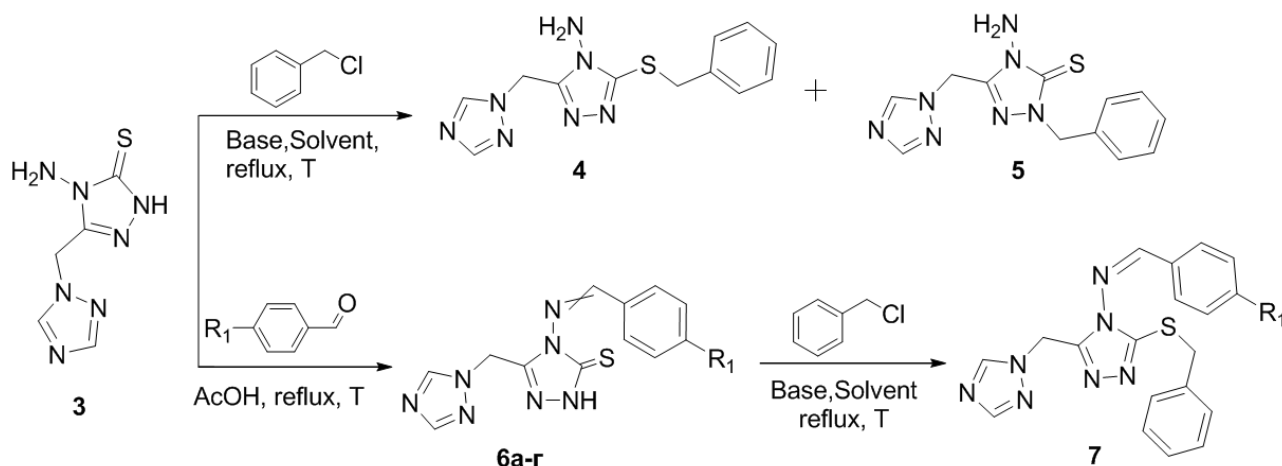


Рис. 3 Методы модификации 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона

Таблица 1. Условия при проведении реакций S-алкилирования

Соединение	Основание	Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %
7	NaOH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	19	10
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	27	72
7	<i>tert</i> -BuOK	THF	26	77
4	NaOH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	19	24
5	NaOH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	19	9
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	15	5

Таблица 2. Выходы, физико-химические свойства и ЯМР-спектры полученных соединений 3,4,5, 6а-г, 7.

Соединение	R <sub>1</sub>	Данные ЯМР-спектроскопии, ( $\delta$ , м.д.; J, Гц, в <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO)	Выход, %	T пл., °C
3	-	5.52 с (2H, NNH <sub>2</sub> ), 5.59 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 8.00 с (1H, CH <sub>3</sub> Trz), 8.63 с (1H, CH <sub>5</sub> Trz), 13.78 уш. с (1H, NH).	56	237-240
6а	H	5.71 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.67-7.49 м (2H, 2CHAr), 7.87 – 8.00 м (3H, 2CHAr, CH <sub>3</sub> Trz), 8.71 с (1H, CH <sub>5</sub> Trz), 10.04 с (1H, 1CHN). 14,17 с (1H, NH).	90	164-166
6б	Cl	5.71 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.61 м (4H, 4CHAr), 8.00 с (1H, CH <sub>3</sub> Trz), 8.73 с (1H, CH <sub>5</sub> Trz), 10.09 с (1H, 1CHN). 13,95 с (1H, NH).	79	226-227
6в	Br	5.71 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.84 м (4H, 4CHAr), 7.99 с (1H, CH <sub>3</sub> Trz), 8.69 с (1H, CH <sub>5</sub> Trz), 10.09 с (1H, 1CHN). 14,16 с (1H, NH)	92	231-232
6г	CH <sub>3</sub>	2.41 с (3H; CH <sub>3</sub> ), 5.69 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.37 д (2H, 2CHAr, J=7.8), 7.75 д (2H, 2CHAr, J=7.8), 7.99 с (1H, CH <sub>3</sub> Trz), 8.68 с (1H, CH <sub>5</sub> Trz), 9.94 с (1H, 1CHN), 14,10 с (1H, NH)	73	227-229
7	H	4.42 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.09 (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.99 с (2H, NH), 7.23 -7.48 м (5H, 5CHAr), 7.55 -7.83 м (5H, 4CHAr), 8.02 с (1H, CH <sup>3</sup> Trz), 8.67 с (1H, CH <sup>5</sup> Trz), 10.01 с (1H, CH).	77	110-111
4	-	4.40 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.59 (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.99 с (2H, NH), 7.24 -7.40 м (5H, 5CHAr), 8.02 с (1H, CH <sup>3</sup> Trz), 8.64 с (1H, CH <sup>5</sup> Trz).	24	87-89
5	-	4.42 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.33 с (2H, CH <sub>2</sub> Ar), 5.58 с (2H, NH), 7.27-7.36 м (5H, 5CHAr, J=8,1), 8,01 с (1H, CH <sup>3</sup> Trz) 8.65 с (1H, CH <sup>5</sup> Trz).	9	75-76

В результате наших исследований было установлено, что 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тион **3** вступает в реакцию с ароматическими альдегидами в ледяной уксусной кислоте при кипячении с выходами от 79 до 92% и наблюдается положительное влияние электроноакцепторных заместителей на выход продукта реакции.

Было показано, что реакция S – алкилирования 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **6а** протекает значительно с большими выходами и более селективно, чем алкилирование N-незамещенного 4-амино-1,2,4-триазол-3-тиона **3** и малым количеством примесей. Показано, что при использовании апротонных растворителей и сильных оснований, например, *трет*-бутилата калия в ТГФ удастся достичь максимального выхода 77% на примере 5-бензилио-4-бензилиденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **7**.

Разработанный нами способ модификации 4-арилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов позволяет селективно и с хорошими выходами получать соединения с потенциальной фунгицидной активностью.

#### Список литературы

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 12 июня 2008 года № 450 «О Министерстве сельского хозяйства Российской Федерации» «Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов»// "Собрание законодательства РФ", 23.06.2008, N 25, ст. 2983.
2. Hargrove T.Y., Wawrzak Z., Lamb D.C., Guengerich F. P., Lepesheva G.I. Structure-Functional Characterization of Cytochrome P450 Sterol 14 $\alpha$ -Demethylase (CYP51B) from *Aspergillus fumigatus* and Molecular Basis for the Development of Antifungal Drugs// J. Biol. Chem. – 2015. – Vol.290. – P. 23916-23934.
3. Xu L. Z. et al. 4-Amino-3-(1, 2, 4-triazol-1-yl)-1H-1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thione //Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. – 2005. – Vol. 61. – №. 7. – P. 2061-2062.
4. Yang X. L. et al. 4-(4-Methylbenzylideneamino)-3-[(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl) methyl]-1H-1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thione monohydrate //Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. – 2006. – Vol. 62. – №. 1. – P. 13-14.

УДК 547.661

Юрьев Д.Ю., Ткаченко С.В., Ощепков М.С.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,8-НАФТАЛИМИДА ДЛЯ СОЗДАНИЯ АДРЕСНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Юрьев Данил Юрьевич – магистрант 2-го года обучения кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов; DanilYuriev35@yandex.ru

Ткаченко Сергей Витальевич – кандидат химических наук, доцент кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов;

Ощепков Максим Сергеевич – доктор химических наук, заведующий кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов;

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9.

*В статье рассмотрены получение и спектрально-люминесцентные свойства флуоресцентных маркеров, построенных на оптической платформе 1,8-нафталимида и использующихся для ковалентной модификации сополимера молочной и гликолевой кислот. Описаны методы синтеза флуоресцентно меченных наночастиц, которые могут быть использованы для проведения исследований по биовизуализации с применением микроскопии сверхвысокого разрешения*

*Ключевые слова: 1,8-нафталимид, сополимер молочной и гликолевой кислот, флуоресцентные наночастицы*

## NEW 1,8-NAPHTHALIMIDE DERIVATIVES FOR TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEMS

Yuriev D.Y., Tkachenko S.V., Oshchepkov M.S.

D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

*The article discusses the preparation and spectral-luminescent properties of fluorescent markers constructed on the optical platform of 1,8-naphthalimide and used for the covalent modification of the copolymer of lactic and glycolic acids. Methods for the synthesis of fluorescently labeled nanoparticles are described, which can be used to carry out bioimaging studies using super resolution microscopy*

*Key words: 1,8-naphthalimide, copolymer of lactic and glycolic acids, fluorescent nanoparticles*

### Введение

Сегодня ведущими областями исследований в нанотехнологии являются нанобиотехнология и наномедицина [1]. Адресная доставка лекарств с использованием наночастиц вызывает широкий интерес, поскольку позволяет достичь максимального терапевтического действия при минимизации побочных эффектов, а также решает проблемы, связанные с биодоступностью и эффективностью веществ [2].

Для изучения распределения наносистем доставки лекарственных препаратов в организме и оценки высвобождения или активации лекарства в клетках необходимо применять различные методы визуализации, в том числе и микроскопию сверхвысокого разрешения. В этих методах используются флуорофоры, которые должны удовлетворять определённым требованиям. В случае STED-микроскопии – они должны обладать высокой фотостабильностью, а для PALM и STORM – флуорофоры должны быть или фотоактивируемые или фотопереключаемые [3]. Необходимо подчеркнуть, что теоретический предел пространственного разрешения зависит от длины волны света: чем короче длина волна возбуждающего света, тем выше получаемое разрешение. Поэтому с точки зрения его повышения использование флуоресцентных меток, поглощающих в синей или зеленой части спектра, в целом является значительно более предпочтительным, чем в красной, так как

потенциально позволит получить самое высокое разрешение и наблюдать объекты и процессы, которые с применением других меток и методов различить невозможно.

Для создания наиболее перспективных систем доставки необходимо использовать полимерную основу, в которую можно ввести различные флуорофоры, векторы, а также загрузить лекарственное вещество. В качестве полимерной основы в рамках представляемой работы был использован полилактид-ко-гликолид (poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA) [4-6], сополимер молочной и гликолевой кислот, который нашёл широкое применение в биомедицине и используется для направленной доставки молекул лекарственных препаратов, белков и других макромолекул с контролируемым высвобождением (рис. 1) [7].

Особенностью использования PLGA является его высокая биосовместимость, биоразлагаемость, минимальная токсичность и возможность контроля скорости высвобождения лекарственного средства из наночастиц. По данным 2016 года на фармацевтическом рынке США присутствовало 15 препаратов, содержащих в своём составе PLGA.

Производные 1,8-нафталимида представляют собой важное семейство органических люминофоров, широко используемых в качестве красителей, оптических отбеливателей, противоопухолевых агентов, а также флуоресцентных маркеров для синтетических полимеров и текстильных материалов [8]. С одной

стороны,  $\pi$ -сопряженная полициклическая кольцевая система нафталимидов является структурной основой хромофоров и флуорофоров, что позволяет использовать их в диагностике и прогнозировании рака. С другой стороны, структурные особенности нафталиimidного скелета, такие как жёсткость, планарность и гидрофобность, позволяют им включаться в полости биомолекул [9].

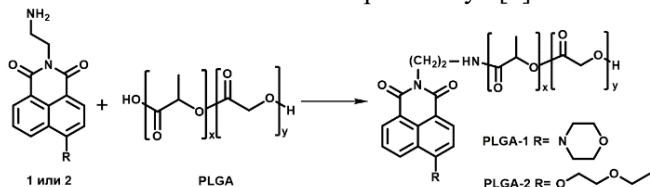


Рис. 1. Схема получения модифицированного PLGA

Производные 1,8-нафталимида, содержащие морфолиновый и этоксиэтильный заместители, были выбраны потому, что являются достаточно доступными синтетически, а также обладают спектральными характеристиками, предполагающими возможность их использования для биовизуализации и других биомедицинских исследований. Производные нафталимида, описанные в настоящее время, как правило,

обладают люминесценцией в синей (450-500 нм) или зелёной (500-570 нм) областях спектра. Оба этих люминесцентных канала доступны для проведения исследований *in vitro* и *in vivo*, поскольку большинство флуоресцентных маркеров, используемых сейчас, имеют максимумы флуоресценции при больших длинах волн.

### Экспериментальная часть

В рамках представленной работы были получены производные 1,8-нафталимида, содержащие концевую аминогруппу и имеющие морфолиновый и этоксиэтильный заместители в 5-ом положении нафталиimidного кольца – соединения **1** и **2** соответственно. Краситель **1** характеризуется максимумом поглощения в области 400 нм (в воде) и максимумом флуоресценции в области 530 нм, что соответствует зелёной области спектра. Краситель **2** характеризуется максимумом поглощения в области 375 нм (в воде), и максимумом флуоресценции в области 460 нм. Спектрально-люминесцентные свойства указанных флуорофоров приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Спектрально-люминесцентные свойства флуорофоров **1** и **2** в различных средах, 25 °С

Флуорофор	$\lambda_{\text{погл}}$ , нм	$\lambda_{\text{фл}}$ , нм	$\epsilon$ , $\frac{\text{л}}{\text{моль}\cdot\text{см}}$	$\Phi_{\text{фл}}$ , %	Яркость, $\frac{\text{л}}{\text{моль}\cdot\text{см}}$
<b>Хлористый метилен</b>					
<b>1</b>	394	532	12 160	64,29	7 818
<b>2</b>	368	430	12 220	83,27	10 159
<b>ДМСО</b>					
<b>1</b>	400	533	14 010	8,2	1 149
<b>2</b>	368	446	9 670	51,96	5 024
<b>Вода</b>					
<b>1</b>	400	565	14 270	1,01	144
<b>2</b>	375	457	10 310	72,21	7 445

В основе ковалентной модификации PLGA лежит реакция аминирования терминальной карбоксильной группы полимера. В качестве аминов в работе были использованы упомянутые выше флуоресцентные производные **1** и **2**. Условия всех реакций были сходными: полимер активировался во всех случаях  $N^{\prime}$ -(3-диметиламинопропил)- $N$ -этилкарбодимидом (EDC) и  $N$ -гидроксисукцинимидом (NHS). В качестве основания были использованы каталитические количества диизопропилэтиламина (DIPEA). В качестве растворителя для производных **1** и **2** подходят как дихлорметан, так и диметилформамид, в которых хорошо растворяются флуорофоры.

Реакция аминирования PLGA протекает в мягких условиях при комнатной температуре в течение 48 часов. Выделение полимеров осуществлялось методом экстракции. Выход полимеров в большинстве случаев составлял около 60-80%.

Наночастицы получали методом наноосаждения. В качестве стабилизатора был выбран 2% раствор поливинилового спирта. Наночастицы

характеризовались близкими значениями размеров и  $\zeta$ -потенциалов: 116,3 нм и – 23,8 мВ, 112,8 нм и – 15,9 мВ соответственно для PLGA-**1** и PLGA-**2**.

Спектры поглощения полимеров и наночастиц характеризуются невыраженной полосой флуоресцентного фрагмента на фоне поглощения PLGA, что связано с невысоким содержанием красителя в полимере (0,5 мас. %). В спектрах флуоресценции присутствуют полосы, соответствующие полосам исходных красителей, некоторое уширение и смещение которых свидетельствует о смене окружения молекулы в составе полимера (рис. 2).

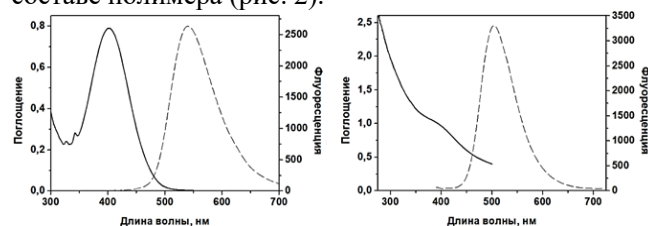


Рис. 2. Спектры поглощения и флуоресценции полимера (А) и наночастиц (Б), содержащих флуорофор **1**

Яркость наночастиц полученных из модифицированных новыми флуорофорами PLGA оказалась на 1-2 порядка выше значений яркости частиц, часто используемых для функционализации PLGA в исследовательских лабораториях с применением стандартных флуорофоров (например, цианиновых).

Изучены спектральные характеристики наночастиц и показано, что они обладают высокой интенсивностью флуоресценции и яркостью как в лиофилизате, так и в растворе, что позволяет предположить возможность их эффективной активации и стабильности во время экспериментов по биовизуализации в опытах *in vitro*.

### Заключение

Таким образом, в рамках представленной работы получены новые конъюгаты PLGA, содержащие в качестве метки флуоресцентные производные 1,8-нафталимида с морфолиновым и этоксиэтильным заместителями в 4-ом положении нафталиimidного ядра. Предлагаемые в работе флуорофоры и наносистемы на их основе в будущем расширят области применяемых флуоресцентных маркеров в методиках визуализации со сверхвысоким разрешением.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (проект FSSM-2020-0004).

### Список литературы

1. Pratiwi F. W., Kuo C. W., Chen B.-C. Recent advances in the use of fluorescent nanoparticles for bioimaging. // *Nanomedicine (Lond.)*. – 2019. – VOL. 14. – №. 13. – P. 1759 – 1769.

2. Lu J.-M., Wang X., Martin-Muller C. Current advances in research and clinical applications of PLGA-based nanotechnology. // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2009. – Vol. 9 – №4. – P. 325 – 341.

3. Lukinavičius G. et al. Fluorescent dyes and probes for super-resolution microscopy of microtubules and tracheoles in living cells and tissues // *Chem. Sci. The Royal Society of Chemistry*, 2018. Vol. 9, № 13. P. 3324–3334.

4. Gentile P. et al. An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering // *Int J Mol Sci*. 2014. Vol. 15, № 3. P. 3640–3659.

5. Kapoor D. et al. PLGA: A unique polymer for drug delivery // *Therapeutic delivery*. 2015. Vol. 6. P. 41–58.

6. Essa D. et al. The Design of Poly(lactide-co-glycolide) Nanocarriers for Medical Applications // *Front. Bioeng. Biotechnol. Frontiers*, 2020. Vol. 1.

7. Makadia H. K., Siegel S. J. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. // *Polymers (Basel)*. – 2011. – Vol. 3. – №3. – P. 13377 – 1397.

8. Oshchepkov M. S., Semyonkin A.S., Melnikov P. A., Tkachenko S. V. Microflow synthesis of fluorescent markers based on 1,8-naphthalimide for polylactide nanoparticles and bioimaging. // *Mendeleviev Communications*. – 2020. – Vol. 30. – №6. – P. 747 – 749.

9. Chen Z, Xu Y, Qian X, Naphthalimides and analogues as antitumor agents: A review on molecular design, bioactivity and mechanism of action. // *Chinese Chemical Letters*. – 2018. – Vol.29. – №12. – P. 1741 – 1756.

**Российский химико-  
технологический  
университет  
имени Д.И. Менделеева**



**При поддержке**

**Совета молодых ученых, специалистов и студентов (СМУСС)  
РХТУ им. Д.И. Менделеева**

**ООО «БИНАКОР-ХТ»**



Научное издание

**УСПЕХИ В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

**Том XXXVI**

**№ 8 (257)**

Компьютерная верстка: Зверева О.В.  
Текст репродуцирован с оригиналов авторов

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

Совет молодых ученых, специалистов и студентов (СМУСС)

Адрес университета: 125047, г. Москва,

Миусская пл., д. 9