

ISSN 2410-6593

# ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fine  
Chemical  
Technologies

- | Теоретические основы химической технологии
- | Химия и технология органических веществ
- | Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений
- | Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе
- | Химия и технология неорганических материалов
- | Математические методы и информационные системы в химической технологии

2

2017

ТОМ  
XII

[finechemtech.mirea.ru](http://finechemtech.mirea.ru)

**Главный редактор:**

Проф. А.К. Фролкива

**Заместитель главного редактора:**

Проф. В.В. Фомичев

**Редакционная коллегия:**

Чл.-корр. НАН РК З.С. Абишева (Казахстан)

Проф. С.П. Веревкин (Германия)

Проф. Д.В. Дробот (Россия)

Д.х.н. К.Ю. Жижин (Россия)

Проф. К.А. Кардона (Колумбия)

Чл.-корр. РАН О.И. Койфман (Россия)

Проф. В.Ф. Корнюшко (Россия)

Проф. Э.Т. Крутько (Беларусь)

Акад. РАН А.И. Мирошников (Россия)

Проф. Ю.П. Мирошников (Россия)

Акад. РАН А.М. Музафаров (Россия)

Акад. РАН И.А. Новаков (Россия)

Чл.-корр. РАН А.Н. Озерин (Россия)

Проф. Т. Пакканен (Финляндия)

Проф. А. Помбейро (Португалия)

Проф. Л.А. Серафимов (Россия)

Акад. РАН А.С. Сигов (Россия)

Проф. В.А. Тверской (Россия)

Проф. А.М. Тойкка (Россия)

Проф. А. Трохимчук (Польша)

Акад. РАН А.Ю. Цивадзе (Россия)

Акад. РАН В.И. Швец (Россия)

**Ответственный секретарь:**

Доц. О.В. Есипова

**Редакция:**

А.В. Марков

Л.Г. Семерня

Г.Д. Середина

Адрес редакции:

119571, г. Москва,

пр. Вернадского, 86, оф. Л-119

тел.: +7(495) 246-05-55 (#2-88)

e-mail: vestnik@mitht.ru

**Учредитель и издатель:**

федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение

высшего образования

«Московский технологический университет»

Издается с февраля 2006 года

(прежнее название «Вестник МИТХТ»).

Выходит один раз в два месяца.

**Editor-in-Chief:**

Prof. A.K. Frolova

**Deputy Editor-in-Chief:**

Prof. V.V. Fomichev

**Editorial Board:**

Corr. Member of NAS RK Z.S. Abisheva  
(Kazakhstan)

Prof. S.P. Verevkin (Germany)

Prof. D.V. Drobot (Russia)

Dr. K.Yu. Zhizhin (Russia)

Prof. C.A. Cardona (Columbia)

Corr. Member of RAS O.I. Koifman (Russia)

Prof. V.F. Korniyushko (Russia)

Prof. E.T. Krut'ko (Belarus)

Acad. of RAS A.I. Miroshnikov (Russia)

Prof. Yu.P. Miroshnikov (Russia)

Acad. of RAS A.M. Muzafarov (Russia)

Acad. of RAS I.A. Novakov (Russia)

Corr. Member of RAS A.N. Ozerin (Russia)

Prof. T. Pakkanen (Finland)

Prof. A. Pombeiro (Portugal)

Prof. L.A. Serafimov (Russia)

Acad. of RAS A.S. Sigov (Russia)

Prof. V.A. Tverskoy (Russia)

Prof. A.M. Toikka (Russia)

Prof. A. Trochimczuk (Poland)

Acad. of RAS A.Yu. Tsivadze (Russia)

Acad. of RAS V.I. Shvets (Russia)

**Executive Editor:**

O.V. Esipova

**Editorial:**

A.V. Markov

L.G. Semernya

G.D. Seredina

Address:

Vernadskogo pr., 86,

Moscow, 119571 Russia

phone: +7(495) 246-05-55 (#2-88)

e-mail: vestnik@mitht.ru

**Founder and Publisher:**

Federal State Budget

Educational Institution

of Higher Education

«Moscow Technological University»

Published from February 2006

(former name is «Vestnik MITHT»)

six times per year.

# ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

## Научно-технический журнал

### СОДЕРЖАНИЕ

### CONTENTS

#### Химия и технология неорганических материалов

*Ischenko A.A., Tarasov Yu.I., Schäfer L.*  
Structural dynamics of free molecules and condensed matter. Part I. Theory and experimental technique

5

*Голубев Д.В., Савинкина Е.В.,  
Аль-Хазраджи А.С.Х., Давыдова М.Н.*  
Исследование термического разложения комплексных соединений хлоридов никеля и кобальта с уротропином

34

#### Теоретические основы химической технологии

*Захаров М.К., Лобанов Н.В.*  
Внутреннее энергосбережение в ректификационных колоннах с дискретным и непрерывным контактом фаз

42

*Силина И.С., Кацман Е.А., Трегер Ю.А.,  
Розанов В.Н., Исхакова Л.Д., Ермаков Р.П.,  
Колташев В.В., Брук Л.Г.*  
Кинетика процесса окислительного хлорирования метана

50

#### Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

*Деженков А.В., Чешков Д.А., Прохоров И.А.,  
Люттик А.И., Кириллова Ю.Г.*  
Преорганизация  $\gamma$ -ПНК: синтез модельного димера и исследование его структуры методами двумерной ЯМР-спектроскопии

62

*Румянцева В.Д., Щелкунова А.Е., Горшкова А.С.,  
Алексеев Ю.В., Шилов И.П., Иванов А.В.,  
Давыдов Е.В., Миронов А.Ф.*  
Иттербиевые комплексы порфиринов и их применение в медицине

72

#### Chemistry and Technology of Inorganic Materials

*Ischenko A.A., Tarasov Yu.I., Schäfer L.*  
Structural dynamics of free molecules and condensed matter. Part I. Theory and experimental technique

*Golubev D.V., Savinkina E.V., al-Khazraji A.,  
Davydova M.N.*  
Thermal decomposition of urotropine complexes with nickel and cobalt chlorides

#### Theoretical Bases of Chemical Technology

*Zakharov M.K., Lobanov N.V.*  
Internal energy saving in distillation columns with real plates and in filled distillation columns

*Silina I.S., Katsman E.A., Treger Yu.A.,  
Rozanov V.N., Iskhakova L.D., Ermakov R.P.,  
Koltashev V.V., Bruk L.G.*  
Kinetics of oxidative chlorination of methane

#### Chemistry and Technology of Medicinal Compounds and Biologically Active Substances

*Dezhenkov A.V., Cheshkov D.A., Prokhorov I.A.,  
Lutik A.I., Kirillova Yu.G.*  
 $\gamma$ -PNA preorganization: Synthesis of model dimer and its structure study by 2D NMR spectroscopy

*Rumyantseva V.D., Shchelkunova A.E.,  
Gorshkova A.S., Alekseev Yu.V., Shilov I.P.,  
Ivanov A.V., Davydov E.V., Mironov A.F.*  
Ytterbium porphyrins complexes and their application in medicine

*Шестакова К.М., Дудко Г.А., Дикунец М.А.*  
Разработка методики масс-спектрометрического определения рилизинг-гормона гонадотропина и его аналогов в целях допинг-контроля

**Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе**

*Баранов А.Б., Цапенко И.Н., Петроградский А.В., Симонов-Емельянов И.Д., Шембель Н.Л.*  
Реологические свойства и термостабильность литьевых композиций на основе полифениленсульфидов

**Страницы истории**

*Яковлева Г.Н., Богатиков Б.Ф., Хабарова Е.И.*  
Николай Прокофьевич Федоренко: точный расчет и предвидение

**Юбилей**

*Shestakova K.M., Dudko G.A., Dikunets M.A.*  
81 Development of a technique for the mass-spectrometric determination of gonadotropin-releasing hormone and its analogs for doping control

**Synthesis and Processing of Polymeric Composites**

*Baranov A.B., Tsapenko I.N., Petrogradsky A.V., Simonov-Emelyanov I.D., Shembel N.L.*  
100 Rheological properties and thermal stability of cast compositions based on polyphenylenesulphides

**History Notes**

*Yakovleva G.N., Bogatikov B.F., Khabarova E.I.*  
105 Nikolay Prokofyevich Fedorenko: Exact calculation and foresight

111 **Anniversary**

STRUCTURAL DYNAMICS OF FREE MOLECULES AND CONDENSED MATTER.

Part I. THEORY AND EXPERIMENTAL TECHNIQUE

Anatoly A. Ischenko<sup>1,@</sup>, Yuriy.I. Tarasov<sup>1</sup>, Lothar Schäfer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

<sup>2</sup>Department of Chemistry and Biochemistry, University of Arkansas, Fayetteville, AR, U.S.A., AR72701

@Corresponding author e-mail: aischenko@yasenevo.ru

*To understand the dynamic features of molecular systems with a complex landscape of potential energy surfaces, it is necessary to study them in the associated 4D space-time continuum. The introduction of time in the diffraction methods and the development of coherent principles of the research process opened up new approaches for the study of the dynamics of wave packets, intermediates and transient states of the chemical reactions, short-lived compounds in the gaseous and condensed media. Time-resolved electron diffraction, the new method for the structural dynamic studies of free molecules, clusters and condensed matter, differs from the traditional method of electron diffraction both in the experimental part and in the theoretical approaches used in the interpretation of diffraction data. Here there is particularly pronounced the need of a corresponding theoretical basis for the processing of the electron diffraction data and the results of spectral investigations of the coherent dynamics in the field of intense ultrashort laser radiation. Such unified and integrated approach can be formulated using the adiabatic potential energy surfaces of the ground and excited states of the systems under study. The combination of state-of-the-art optical techniques and electron diffraction methods based on different physical phenomena, but complementing each other, opens up new possibilities of the structural studies at time sequences of ultrashort duration. It provides the required integration of the triad, "structure – dynamics – functions" in chemistry, biology and materials science.*

**Keywords:** structural dynamics, transient structures, transition state for chemical reaction, molecular quantum state tomography, time-resolved electron diffraction, wave packets, coherent nuclear dynamics.

СТРУКТУРНАЯ ДИНАМИКА СВОБОДНЫХ МОЛЕКУЛ И КОНДЕНСИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ ВЕЩЕСТВА. Часть I. ТЕОРИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

А.А. Ищенко<sup>1,@</sup>, Ю.И. Тарасов<sup>1</sup>, Л. Шефер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий), Москва, 119571 Россия

<sup>2</sup>Факультет химии и биохимии, Университет штата Арканзас, Фэйтвилл, 72701, Арканзас, США

@Автор для переписки, e-mail: aischenko@yasenevo.ru

*Для понимания особенностей динамики молекулярных систем со сложным ландшафтом поверхности потенциальной энергии, необходимо исследовать их в четырехмерном пространственно-временном континууме. Введение времени в дифракционные методы и развитие когерентных принципов процесса исследования открывают новые подходы к изучению динамики волновых пакетов, промежуточных и переходных состояний химических реакций, короткоживущих соединений в газовой и конденсированной средах. Дифракция электронов с временным разрешением, новый метод структурных динамических исследований свободных молекул, кластеров и конденсированных сред, отличается от традиционного метода дифракции электронов как по экспериментальному оборудованию, так и те-*

оретическими подходами, используемыми при интерпретации дифракционных данных. В методах с временным разрешением особенно выражена необходимость соответствующей теоретической основы для обработки данных дифракции электронов и результатов спектральных исследований когерентной динамики с использованием интенсивного ультракороткого лазерного излучения. Такой единый и комплексный подход можно сформулировать, используя понятие адиабатической поверхности потенциальной энергии основного и возбужденных состояний исследуемых систем. Сочетание самых современных оптических технологий и методов дифракции электронов, основанных на различных физических явлениях, дополняющих друг друга, открывает новые возможности структурных исследований с использованием импульсных последовательностей ультракороткой длительности. Такое сочетание обеспечивает необходимую интеграцию триады «структура – динамика – свойство» в химии, биологии и материаловедении.

**Ключевые слова:** структурная динамика, промежуточные структуры, переходное состояние химических реакций, томография квантового состояния молекул, электронография с временным разрешением, волновые пакеты, когерентная ядерная динамика.

## CONTENTS

Introduction
1. Theory and data analysis in time resolved electron diffraction
1.1. Basic assumptions and approximations
1.2. Time-dependent molecular diffraction intensity
2. Illustration of the diffraction signatures of excited molecules
3. Photodissociation dynamics of spatially aligned molecules by time-resolved electron diffraction
3.1. Coherent nuclear dynamics in aligned molecules: theory elements
3.2. The dynamics of the wave packets
3.3. Modeling the coherent photodissociation dynamics of laser-aligned molecular ensembles
4. Molecular quantum state tomography
4.1. Basic assumptions
4.2. Theoretical approach
4.3. Dual-channel nonadiabatic photodissociation of CS <sub>2</sub>
5. Experimental technique of the time-resolved electron diffraction
5.1. First experiments
5.2. Development of the time-resolved electron diffraction method
Concluding remarks: future outlook
Acknowledgements
References

## Introduction

In the beginning of 1980's, the diffraction paradigm was formulated: implementing electron diffraction with time resolution adds a temporal coordinate to the determination of molecular structures [1–4]. Time-resolved electron diffraction (TRED) rested on the concept of flash photolysis originally proposed by Norrish and Porter in 1949 [5]. Advances in the generation of

X-ray pulses have made possible the closely related time-resolved X-ray diffraction (TRXD) [6]. In both methods, short laser pulses create the transient structures and induce chemical dynamics that are subsequently imaged by diffraction at specific time interval.

TRED and TRXD as methods for structural and dynamic studies of fundamental properties differ from traditional diffraction methods in both the experimental implementation and in the theoretical approaches used to interpret the diffraction data [7–9]. The transition to the picosecond and femtosecond temporal scales raises numerous important issues related to the physical essence of the dynamic parameters of the systems studied by analyzing time-dependent scattering intensities. There is a particularly pronounced need of corresponding theoretical basis for the processing of the diffraction data and the results of spectral investigations of the coherent dynamics of non-equilibrium molecular ensembles in the field of intense ultrashort laser radiation. Such a unified and integrated approach can be formulated using the adiabatic potential energy surfaces (APES) of the ground and excited states of the molecular systems under study [10, 11].

To understand the dynamic features of molecular systems within the complex landscapes of APES it is necessary to explore them in the associated 4D space-time continuum. The introduction of time in diffraction methods and the development of foundational principles of their analysis opens up new methodologies to study transient structures of the reaction centers and short-lived intermediate compounds in gaseous and condensed media.

The use of pico- or femtosecond bunches of electrons as probes synchronized with the pulses of the exciting ultrashort laser radiation led to the development of ultrafast electron crystallography and nanocrystallographic techniques [12], of dynamic transmission electron microscopy [13–17] and of molecular quantum state

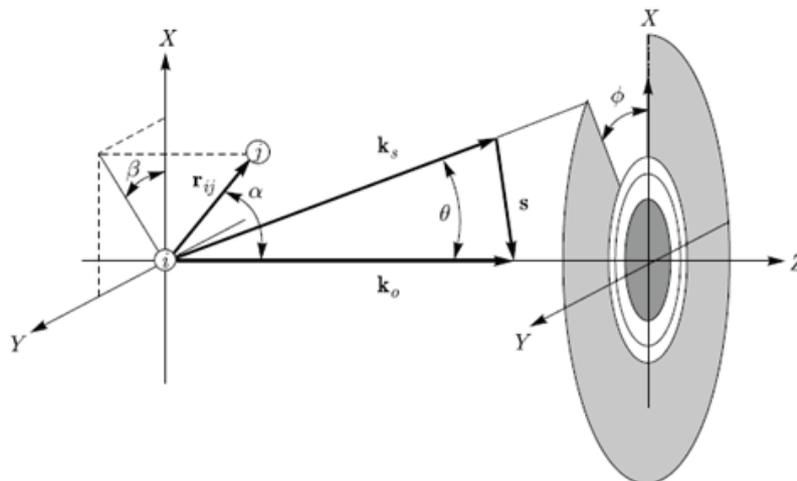
tomography [18]. One of the promising applications developed by the electron diffraction methods is their use for the characterization and the “visualization” of processes occurring in the photo-excitation of free molecules and biological objects for the analysis of surfaces, thin films, and nanostructures (see the recent review articles [19–29]). The combination of state-of-the-art optical techniques and diffraction methods using different physical phenomena but complementing each other opens up new possibilities for structural research at ultrashort time sequences. It provides the required integration of the triad “Structure-Dynamics-Function” in chemistry, biology, and materials science [15, 16, 23].

## 1. THEORY AND DATA ANALYSIS IN TIME-RESOLVED ELECTRON DIFFRACTION

### 1.1. Basic assumptions and approximations

A plane wave electron that is *elastically* scattered by an atom emerges as a spherical wave [30] given by:

$$\Psi(\mathbf{R}, \vartheta) = \frac{\exp(i\mathbf{k}\mathbf{R})}{R} f(\vartheta) \quad (1)$$



**Fig. 1.** Definition of scattering coordinates used for the derivation of the intensity equations in electron diffraction.  $\theta$  is the scattering angle, and  $\phi$ , the azimuthal angle in the detector plane;  $\mathbf{k}_0$  and  $\mathbf{k}_s$  are the wave vectors of the incident and scattered electrons, respectively;  $\mathbf{s}$  is the momentum transfer vector;  $\mathbf{r}_{ij}$  is the internuclear distance vector between the nuclei of atoms  $i$  and  $j$ , which are positioned at  $\mathbf{r}_i$  and  $\mathbf{r}_j$ , respectively;  $\alpha$  and  $\beta$  give the orientation of the molecular framework with respect to the XYZ laboratory frame.

where  $\mathbf{k}_0$  and  $\mathbf{k}_s$  are the wave vectors of the incident and scattered electrons, respectively, and  $|\mathbf{k}_0| = |\mathbf{k}_s|$  for elastic scattering. Introducing the momentum transfer vector  $\mathbf{s}$  with a magnitude of  $|\mathbf{s}| = |\mathbf{k}_0 - \mathbf{k}_s| = \frac{4\pi}{\lambda} \sin(\vartheta/2)$ , and invoking the superposition principle, one obtains the amplitude of the electron wave scattered by the molecular system of  $N$  atoms as:

where  $\mathbf{R}$  is the distance between the scattering center and the detector plane, and the absolute value of the wave vector  $\mathbf{k}$  is given by  $k = |\mathbf{k}| = \frac{2\pi}{\lambda}$  with  $\lambda$  the wavelength

of the electron. For an isolated atom, the atomic electron scattering amplitude  $f(\vartheta)$  determines the amplitude of the electron beam scattered into the angle  $\vartheta$  (Fig. 1). As the electron traverses the atom, it experiences a phase delay making the scattering factor complex [30]. While for scattering from a single atom this phase shift is inconsequential, scattering from multiple atoms may entail different phase shifts from each individual atom.

The amplitude of the wave scattered by atom  $i$  within a molecule is written as [30]:

$$\Psi_i(\mathbf{R}, \vartheta) = \frac{\exp(i\mathbf{k}(\mathbf{R} - \mathbf{r}_i))}{|\mathbf{R} - \mathbf{r}_i|} \exp(ik_0 z_i) f_i(\vartheta), \quad (2)$$

where  $z_i$  is the projection of the atomic position vector  $\mathbf{r}_i$  onto the Z-axis (Fig. 1), and  $R$  is the scattering distance. Since  $R$  is a macroscopic parameter (i.e.,  $r_i \ll R$ ), eqn. (2) can be expressed as:

$$\Psi_i(\mathbf{R}, \vartheta) = \frac{\exp(i\mathbf{k}\mathbf{R})}{R} \exp(i(\mathbf{k}_0 - \mathbf{k}_s)\mathbf{r}_i) f_i(\vartheta), \quad (3)$$

$$\Psi = \sum_{i=1}^N \Psi_i = \frac{\exp(i\mathbf{k}\mathbf{R})}{R} \sum_{i=1}^N f_i(\mathbf{s}) \exp(i\mathbf{s}\mathbf{r}_i). \quad (4)$$

The intensity of the scattered electrons can be expressed in terms of the electron current density  $\mathbf{j}$  [11]:

$$\mathbf{j}(\mathbf{s}) = \frac{eh}{4i\pi m_e} (\Psi * \nabla \Psi - \Psi \nabla \Psi^*), \quad (5)$$

where  $e$  and  $m_e$  are the electron charge and mass,  $\nabla$  the gradient operator, and  $\Psi^*$  the complex conjugate wave function  $\Psi$ , eqn. 4.

Using Eqns. (4) and (5) one obtains for the intensity:

$$I(s) = I_o(\mathbf{j}_{sc}/\mathbf{j}_o) = I_o \operatorname{Re} \frac{1}{2ik_o} \sum_{i=1}^N \Psi_i^* \nabla \Psi_i - \Psi_i \Psi_i^* = \frac{I_o}{R^2} \operatorname{Re} \left( \sum_{i=1}^N f_i(s) \exp(i\mathbf{s}\mathbf{r}_i) \sum_{j=1}^N f_j^*(s) \exp(-i\mathbf{s}\mathbf{r}_j) \right) = \frac{I_o}{R^2} \left( \sum_{i=1}^N |f_i(s)|^2 + \operatorname{Re} \sum_{i \neq j=1}^N f_i(s) f_j^*(s) \exp(i\mathbf{s}(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)) \right) \quad (6)$$

In equation 6,  $I_o$  is the intensity of the incident electron beam,  $\mathbf{j}_o = \frac{eh\mathbf{k}_o}{2\pi m_e}$  and  $\mathbf{j}_{sc}$  are the current densities for the incident and the scattered electrons, respectively.  $\operatorname{Re}$  denotes the real part of the function. Higher order terms corresponding to multiple scattering are neglected for the current purpose.

Equation (6) is often written as  $I(s) = I_a(s) + I_{mol}(s)$  where the first term is ascribed to the incoherent “atomic scattering”, because it does not depend on the internuclear distances. The second term, which does depend on the internuclear distances, is ascribed to the coherent “molecular scattering”. For each pair of atoms ( $i, j$ ) separated by the instantaneous internuclear distance,  $\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j$  eqn. (6) yields the molecular intensity function:

$$I_{mol}(s) = \frac{I_o}{R^2} \operatorname{Re} \sum_{i \neq j=1}^N |f_i(s)| |f_j(s)| \exp(i\Delta\eta_{ij}(s)) \exp(i\mathbf{s}\mathbf{r}_{ij}) \quad (7)$$

$$I_{mol}(s, t) = \left\langle \left\langle I_{mol}(s) \right\rangle_{vib} \right\rangle_{sp} = \frac{I_o}{R^2} \sum_{i \neq j=1}^N |f_i(s)| |f_j(s)| \operatorname{Re} \left( \exp(i\Delta\eta_{ij}(s)) \left\langle \exp(i\mathbf{s}\mathbf{r}_{ij}) \right\rangle_{vib} \right\rangle_{sp} = \frac{I_o}{R^2} \sum_{i \neq j=1}^N |f_i(s)| |f_j(s)| \operatorname{Re} \left( \exp(i\Delta\eta_{ij}(s)) \int_0^\infty P_{vib}(r_{ij}, t) \int_0^{\pi} \int_0^{2\pi} P_{sp}(\alpha_{ij}, \beta_{ij}, t) \exp(i\mathbf{s}\mathbf{r}_{ij}) \sin(\alpha_{ij}) d\beta_{ij} d\alpha_{ij} dr_{ij} \right) \quad (8a)$$

In eqn. 8a,  $\langle \dots \rangle$  denotes the vibrational and spatial (orientational) averaging over the scattering ensemble,  $P_{vib}(r_{ij}, t)$  and  $P_{sp}(r_{ij}, \alpha_{ij}, \beta_{ij}, t)$  are the vibrational and spatial p.d.f., respectively, and  $\alpha_{ij}$  and  $\beta_{ij}$  are the angles of the spherical polar coordinate system (Fig. 1) that define the

$$I_{mol}(s, t) = \frac{I_o}{R^2} \sum_{i \neq j=1}^N |f_i(s)| |f_j(s)| \cos(\Delta\eta_{ij}(s)) \int P_{vib}(r_{ij}, t) \left[ \sin(sr_{ij}) / sr_{ij} \right] dr_{ij} \quad (8b)$$

The time-dependent p.d.f.,  $P_{sp}(\alpha_{ij}, \beta_{ij}, t)$  and  $P_{vib}(r_{ij}, t)$  in eqn. 8a, determine the molecular intensity function,  $I_{mol}(s, t)$  at each point in time,  $t$ . The former describes the evolution of the spatial distribution in the system under investigation. The vibrational p.d.f. describes the evolution of structure in the ensemble of

where  $\Delta\eta_{ij}(s)$  is the difference in the phase shifts incurred by the electrons while scattering from atoms  $i$  and  $j$ , respectively [31].

Inherent in eqn. 7 is an approximation known as the Independent Atom Model (IAM), which assumes that the electronic wave function of each atom in a molecule is just that of the isolated atom [30]. This implies that the effects of chemical bonding on the electron density distribution of the atoms are ignored. Within the IAM approximation, the molecular surrounding of an atom does not affect its scattering, so that tabulated atomic scattering factors can be used for each atom in a molecule.

Assuming single scattering processes for fast electrons ( $> 10$  keV) with short (attosecond) coherence time, the electrons encounter molecules that are essentially “frozen” in their rotational and vibrational states. Thus, the latter can be accounted for by using probability density functions (p.d.f.) that characterize the ensemble under investigation.

## 1.2. Time-dependent molecular diffraction intensity

If the molecular systems investigated are not at equilibrium, as is the case in studies of laser-excited molecules, a time-dependent p.d.f. must be used to describe the structural evolution of the system. In addition, rotational and vibrational motions can be separated adiabatically, since the latter involves much faster processes.

In TRED the time-dependent molecular intensities can then be represented by averaging eqn. 7 with the p.d.f. that represents the spatial and vibrational distributions of the scattering ensemble [32, 33]:

orientation of the internuclear distance vector  $\mathbf{r}_{ij}$  in the scattering coordinate frame.

For spatially isotropic, randomly oriented molecules,  $P_{sp}(\alpha_{ij}, \beta_{ij}) = 1/4\pi$ , and eqn. 8a simplifies to the following expression for the time-dependent molecular intensity function:

laser-excited species. In what follows, we concentrate on internuclear dynamics that evolves on a time-scale much shorter than the orientational effects, such as the rotational recurrence [11]. Therefore, only the time-independent spatial p.d.f.,  $P_{sp}(\alpha_{ij}, \beta_{ij})$ , will be considered in the current analysis. For spatially

anisotropic ensembles the theory will be presented in Section 3. For the particular case of a molecular

ensemble at thermal equilibrium, eqn. 8b can be written in the form first derived by Debye [34]:

$$I_{mol}(s) \propto \text{Re} \sum_{i \neq j=1}^N f_i^*(s) f_j(s) \langle \sin(sr_{ij})/sr_{ij} \rangle_{vib-rot} = \sum_{i \neq j=1}^N |f_i(s)| |f_j(s)| \cos(\eta_i(s) - \eta_j(s)) \int [\sin(sr_{ij})/sr_{ij}] dF_T(r_{ij}) \quad (9)$$

where  $dF_T(r_{ij})$  is the probability distribution function at the vibrational temperature  $T$ , and  $dF_T(r_{ij}) = P_T(r_{ij}) dr_{ij}$ .

As in the time-independent case, the method of averaging in eqns. 8a,b may be defined freely, so long as certain conditions of convergence and normalization are fulfilled. The modified molecular intensity function  $sM(s,t)$  can be calculated as:

$$sM(s,t) = sI_{mol}(s,t)/I_{at}(s), \quad (10)$$

where  $I_{at}(s)$  is the atomic background [31] considered here to be time-independent.

We now consider more generally the intensities of electrons scattered by a molecular ensemble after excitation by a short laser pulse. Let us assume that

the laser field produces a wave packet [35] of highly vibrationally excited states that propagates on the potential energy surface of the excited electronic state of the molecule. The time-dependent function  $\Psi(r,t)$  of the wave packet can be expanded in terms of the orthonormal basis functions  $\phi_n(r)$  in the following way (see, for example, [36]):

$$\Psi(r,t) = \sum_{n=0}^{\infty} C_n \phi_n \exp(-2\pi i E_n t/h) \quad (11)$$

where  $n$  is the quantum number identifying the state with energy  $E_n$ ,  $C_n$  is the amplitude, and the  $\phi_n(r)$  are a complete set of arbitrary analytic functions.

The modified molecular intensity for randomly oriented species can then be represented by [37]:

$$sM(s,t) = g(s) \int \Psi^*(r,t) \Psi(r,t) [\sin(sr)/r] dr = g(s) \sum_{n,m=0}^{\infty} C_n^* C_m \exp(-2\pi i \Delta E_{nm} t/h) \int \phi_m^*(r) \phi_n(r) [\sin(sr)/r] dr \quad (12)$$

where  $\Delta E_{nm} = E_m - E_n$ , and  $g(s)$  is the reduced atomic scattering factors [31].

Therefore, the radial distribution function obtained from a time resolved electron diffraction (TRED) experiment, i.e., the Fourier transform  $F(r,t)$  of the modified molecular intensity  $sM(s,t)$ , also depends explicitly on both the internuclear distances and the time. Thus, it contains direct information on the time-evolution of the molecular structure through:

$$F(r,t) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \int sM(s,t) \exp(isr) ds \quad (13)$$

Applying the general form of the molecular intensities, eqn. (8b), to the one-dimensional case, it is possible to write:

$$sM(s,t) = g(s) \int P(r,t) [\sin(sr)/r] dr \quad (14)$$

where  $P(r,t) = \Psi^*(r,t) \Psi(r,t)$  and, consequently:

$$F(r,t) \propto P(r,t)/r \quad (15)$$

Thus, eqns. 12–15 show that in TRED, the modified molecular intensities of scattered electrons depend explicitly on both the time-evolution of internuclear distances and the energy distribution. Averaging the molecular intensity function  $sM(s,t)$  over an electron pulse profile function  $I_0(s; t_d)$  yields the TRED

diffraction intensities  $sM(s; t_d)$  parametrically dependent on the delay time  $t_d$  between the pump laser pulse and the electron probe pulse of duration  $\tau$ :

$$\langle sM(s; t_d) \rangle_{\tau} = \int_t^{t+\tau} I_0(t'; t_d) sM(s, t') dt' \quad (16)$$

In this way data refinement involves minimization of the functional:

$$\sum_{i=1}^m \left[ \langle s_i M(s_i; t_d) \rangle_{\tau, \text{exp}} - R \langle s_i M(s_i; t_d) \rangle_{\tau, \text{theo}} \right]^2, \quad (17)$$

where  $m$  is the number of data points, and  $R$  the index of resolution.

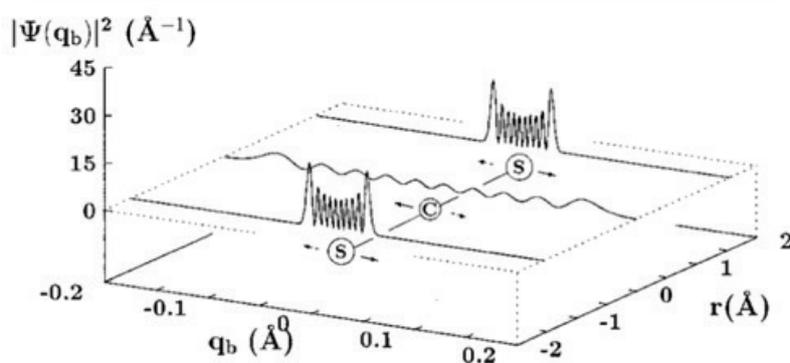
The solution of the inverse diffraction problem is a characteristically ill-posed problem [38], and it is described for TRED data refinement in the monograph [7] (Chapter 4, Section 3). For now we will illustrate the effect of molecular excitation on electron diffraction patterns using some specific examples.

## 2. ILLUSTRATION OF THE DIFFRACTION SIGNATURES OF EXCITED MOLECULES

The separation of conventional, gas phase electron diffraction signatures into an incoherent ‘atomic’ scattering term and a coherent ‘molecular’ scattering term,  $I_{\text{total}}(s) = I_{\text{atomic}}(s) + I_{\text{mol}}(s)$ , is a mathematical construct that aids the extraction of the oscillations

due to the molecular structure from the overall electron diffraction signal that decays rapidly with increasing momentum transfer. But it would, of course, not be correct to understand the scattering from a molecule as comprised of distinct and additive atomic and molecular intensity terms. Rather, the diffraction signal represents the Fourier transform of the molecular structure, as defined by the complete molecular probability density function including its electronic, vibrational and rotational parts. The small modulation depth of observed electron diffraction signals of gas phase samples stems from the orientational averaging over isotropic molecular ensembles and from the Gaussian-like distributions of internuclear separations in most thermal samples.

It is then interesting and instructive to consider the diffraction patterns that would result from molecules excited to specific, well-defined quantum states. Such patterns, for  $\text{CS}_2$  molecules elevated to certain vibrational states, have been calculated by Ryu, Weber and Stratt [39]. Fig. 2 shows the vibrational probability density distribution in the laboratory frame, when the molecule is excited to a state with nine quanta of bending vibration. The motions of the carbon atom and the sulfur atoms are manifested in the oscillations of the wave function. Since the mass of sulfur is much larger than that of carbon, the displacement of the latter greatly exceeds those of the former: the carbon atom essentially swings between the almost-stationary sulfur atoms.

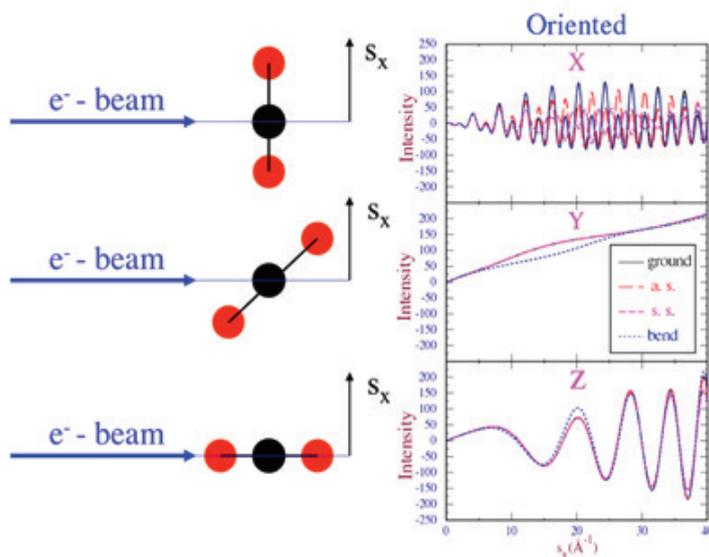


**Fig. 2.** The probability density distribution  $|\Psi(q_b)|^2$  of the vibrational motions when 9 quanta of vibrational energy are in the bending mode ( $q_b$ ) of the  $\text{CS}_2$  molecule (zero vibrational angular momentum).

For this illustration, the amplitudes of vibrations in the other three normal modes are not shown. From ref. [39].

Vibrational excitation of a molecule to a state such as the one shown in Fig. 2 imparts additional modulations in the diffraction pattern, which Ryu [et al.] [39] have calculated.

For molecules that are clamped at specific orientations with respect to the incoming electron beam and the outgoing scattered beam, Fig. 3 shows the resulting diffraction patterns.



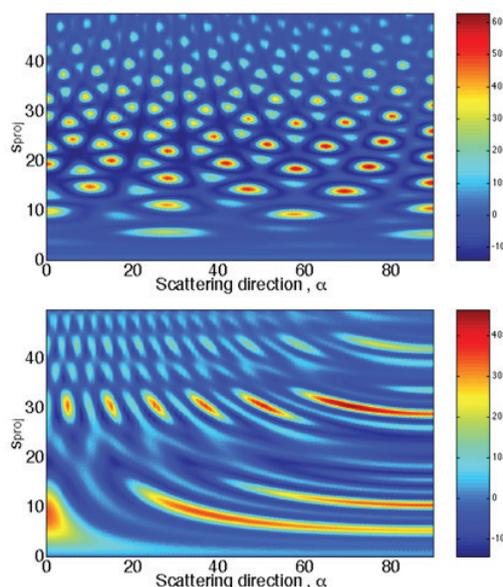
**Fig. 3.** For  $\text{CS}_2$  molecules clamped at specific orientations, different diffraction patterns result from different vibrational excitations. Plotted at the right are the molecular components of the diffraction patterns, for the molecule in the vibrational ground state, and for molecules excited by four quanta of symmetric stretch (s.s.), antisymmetric stretch (a.s.) and the bending vibration. From ref. [39].

Note in Fig. 3 that when the  $\text{CS}_2$  molecules are aligned perpendicular to the direction of observation, X, and the electron beam, Z, the molecular part of the diffraction signature is almost featureless: the wavelets originating at each of the atoms are (almost) always in phase (middle frame, black curve, which is underneath the pink one). When the molecule is excited to either the symmetric or the antisymmetric stretch vibration, there is no change: all those traces are on top of each other. However, when the bend vibration is excited (blue dotted trace), the molecular probability density function picks up an out-of-plane oscillatory structure that gives rise to a slight modulation in the diffraction pattern.

For scattering of electrons into the X-direction from X-aligned  $\text{CS}_2$  molecules (top frame), the electron diffraction signal is more sensitive to the molecular structure, as seen by the rapidly oscillating (black) trace

of the ground state molecule. Excitation of either the symmetric stretch or the antisymmetric stretch vibrations causes additional oscillations that are easily observed in the diffraction trace. In this geometry, the excitation of out-of-plane motions in the bend vibration does not, however, lead to additional oscillations, so that the diffraction traces of so excited molecules closely resemble that of the ground state molecule. For molecules aligned with the incoming electron beam (bottom), it is again the out-of-plane vibration that is captured in the diffraction trace.

These concepts can be readily extended to the diffraction signatures of larger vibrating polyatomic molecules. In the papers [40–42] it has been calculated the patterns expected when the cyclic, 6-atomic aromatic ring molecule s-tetrazine ( $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_3$ ) is excited to specific vibrations in its electronically excited state  $S_1$ . Fig. 4 illustrates the richly structured nature of the diffraction



**Fig. 4.** Diffraction signal expected for s-tetrazine clamped in specific geometries with respect to the incoming and the outgoing electron beams. The images show the diffraction signals for molecules in their ground vibrational states, for molecules with the aromatic plane perpendicular to the electron beam (top) and with the electron beam parallel to the aromatic plane (bottom). Plotted are the diffraction signals as a function of momentum transfer,  $s_{\text{proj}}$  and the angle of rotation about the electron beam axis,  $\alpha$ . From ref. [40].

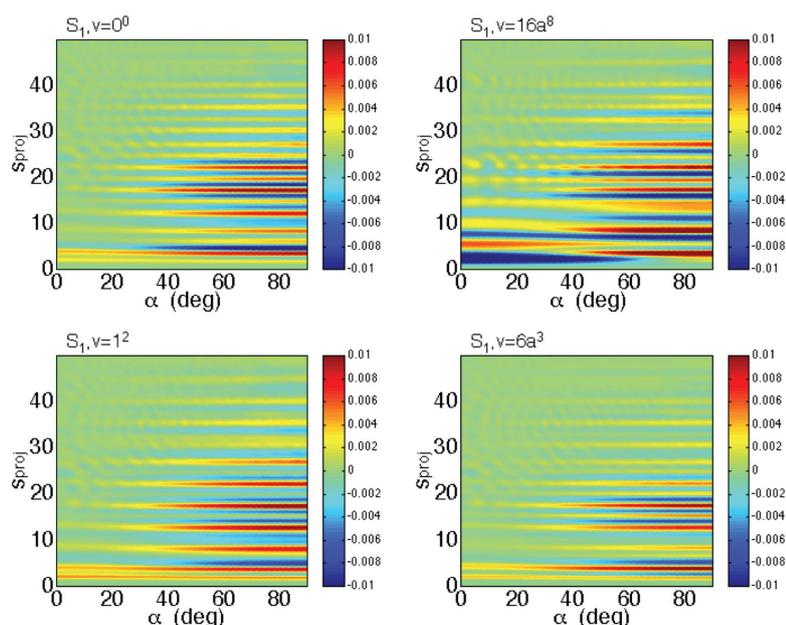
signal that would be obtained when the molecules were clamped at specific orientations with respect to the incoming and the outgoing beams.

Even in the polyatomic s-tetrazine molecule, vibrational excitation leads to additional structure in the diffraction patterns, because the vibrational p.d.f modulates the molecular structure. Importantly, this modulation still manifests itself when isotropically distributed molecules in the gas phase are investigated: excitation with a linearly polarized laser beam induces a sufficient anisotropy to make the observation of the vibrational modes possible. Fig. 5 illustrates this on a variety of vibrational motions in the excited  $S_1$  electronic state of s-tetrazine. Noteworthy is that again, the out-of-

plane bending vibrations (mode 16a) have qualitatively different diffraction signatures than the in-plane stretch vibrations (modes 1 and 6a).

### 3. PHOTODISSOCIATION DYNAMICS OF SPATIALLY ALIGNED MOLECULES BY TIME-RESOLVED ELECTRON DIFFRACTION

Because of the chaotic orientation of molecules in the gas phase, unlike X-ray diffraction by a crystal, the electron diffraction technique in the absence of additional information (e.g., about equilibrium configuration symmetry of the study system, equivalence of certain



**Fig. 5.** Diffraction patterns (difference between excited state patterns and the ground state patterns) of s-tetrazine, where a polarized laser excites the molecules of an isotropic sample to specific vibronic states. The abscissa gives the rotation about the electron beam axis, with the laser polarization at  $\alpha = 0^\circ$ , and the ordinate is the projection of the s-vector onto the detector. From ref. [42].

chemical bonds, character of vibrational energy distribution) permits determining only a one-dimensional molecular structure or a set of internuclear distances. It restricts applications of the electron diffraction method for studying the structure and dynamics of complex polyatomic molecules. The solution of a structure-related problem even in the case of relatively small molecules implies the involvement of results obtained by other experimental methods, such as vibrational spectroscopy and/or quantum-chemical computation [43–48].

X-ray crystallography is believed to be the most adequate tool for the elucidation of the structure of complex polyatomic molecules. However, this method can be applied only for the study of crystalline objects. Moreover, the local environment of a molecule distorts its structure and makes it difficult to study the nuclear dynamics.

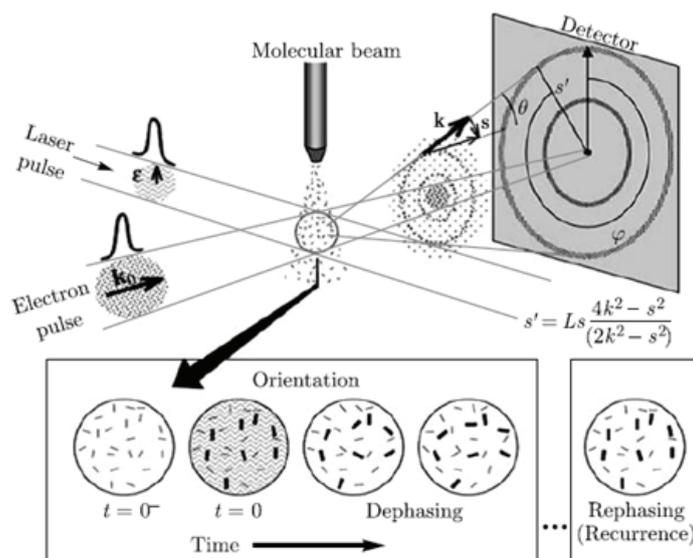
A new approach to structural research based on isolated molecule irradiation by a large number of photons contained in a single X-ray laser pulse was proposed in ref. [48]. The use of ultrashort laser pulses enabled the researchers to obtain diffraction patterns before the study system was destroyed. Diffraction patterns for micro- and nanometer objects were taken with femtosecond pulses of soft X-ray radiation [49–52]. However, this method is currently employed only in studies of fairly large objects, such as nano-sized particles.

The schematic experimental layout for TRED study of aligned molecules is presented in Fig. 6. A linearly polarized laser pulse ( $\epsilon$ ) excites molecules in the gas phase, and the sample is diagnosed by an electron pulse generated with a given delay time. The laser and electron beams intersect at  $90^\circ$ . The electron pulse scattered from the sample is a bunch

of electrons; its longitudinal extent is  $v\Delta t$ , where  $v$  is the electron velocity, and  $\Delta t$  is the pulse length.

Each point on the detector (Fig. 6) is characterized by the scattering angle  $\theta$  and azimuth angle  $\phi$ , which corresponds to the wave vector  $\mathbf{k}$  and the vector of momentum transfer  $\mathbf{s}$ . Radial distance between the registration point and the center of the unscattered electron beam denoted as  $s'$  is given as a function of  $s$ ,  $\mathbf{k}$ , and  $L$  – the distance from the scattering point to the center of the diffraction pattern on the detector. *Insert:* the schematic representation of the time series of the dipole transitions of molecules in the scattering volume. At  $t = 0$  the laser pulse, which has a vertical polarization, crosses the volume creating a certain population of excited states consisting of molecules having dipole transitions primarily oriented in the vertical direction. Rotation with different angular velocities, both excited and unexcited molecules, leads to a loss of the original order. On a significantly longer time intervals that order can be restored after the rotational revival of the wave packet. From ref. [53]

The pulse (electron bunch) leaving the scattering volume makes up the central core of unscattered electrons surrounded by the expanding cloud of scattered electrons of varying intensity shown in the figure in the form of rings. The electron diffraction pattern is taken far from the scattering center in a relatively small region of scattering angles on a flat detector, the center of which coincides with the incident beam axis. Each point on the detector is characterized by scattering angle  $\theta$  and azimuthal angle  $\phi$  corresponding to the wave vector



**Fig. 6.** Ultrafast electron diffraction experimental setup for studying anisotropic ensembles of laser-excited molecules.

The linearly polarized laser pulse ( $\epsilon$ ) excites the molecules in the gas phase, and the sample is diagnosed using an electron pulse with a certain time delay. Laser and electron beams intersect at an angle of  $90^\circ$ . Electron pulse scattered by the sample has longitudinal dimensions equal to  $v\Delta t$ , where  $v$  is the speed of the electrons, and  $\Delta t$  is the pulse duration.

The electron bunch leaving the scattering region is represented by a central core of the unscattered electrons surrounded by an expanding cloud of scattered electrons. Electron diffraction pattern is recorded at a distance from the scattering center in a relatively small range of scattering angles on the flat detector. From ref. [53].

$\mathbf{k}$  and the momentum variation vector  $\mathbf{s}$ . The radial distance between the registration point and the center of the unscattered beam denoted by  $\mathbf{s}'$  is presented in the figure as the expression through quantities  $s$  and  $k$ ; the camera distance between the scattering point and the center of the diffraction pattern on the detector is denoted by  $L$  (Fig. 6).

An alternative approach takes advantage of the TRED method as applied to anisotropic ensembles ('oriented' molecules whose dipole transitions are oriented in the direction of polarization of the laser radiation) in the gas phase. The anisotropic environment of laser-excited molecules can be formed, for example, under the effect of fs pulses of polarized laser radiation. It was theoretically predicted in refs. [11, 32, 39–41, 53, 54] that the electron diffraction pattern from 'oriented' molecules in the gas phase furnishes an opportunity of determining not only internuclear distances, but also valence angles.

The theory was first confirmed experimentally in refs. [55–57] for adiabatically oriented  $\text{CS}_2$  molecules using the TRED method with a resolution of 10 ns. To elucidate the structure of organic molecules, such as low-molecular weight proteins scarcely amenable to crystallization, the authors of ref. [58] used a jet of liquid gel droplets and a continuous electron beam producing a diffraction pattern. Organic molecules, e.g., small proteins, in a droplet or inside a glassy ice shell can be spatially oriented under the effect of polarized radiation of a powerful continuous wave laser. Iterative methods for solving the phase problem have been proposed.

### 3.1. Coherent nuclear dynamics in aligned molecules: theory elements

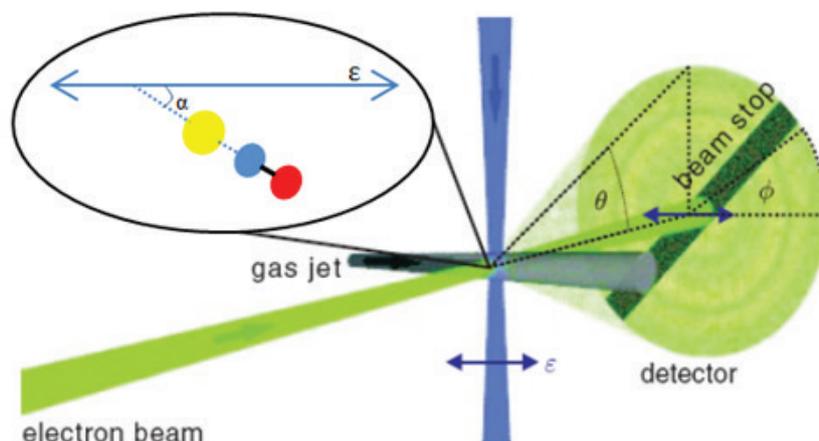
The interaction of ultrashort pulses of polarized laser radiation with an isotropic medium of randomly oriented molecules leads to photoexcitation of molecules whose dipole moments are oriented in the direction of polarization of the laser radiation.

Thus, the spatial anisotropy of coherently excited molecules is created generating different types of spatial order of the ensemble. The electron scattering theory for spatially oriented ensembles of molecules require substantial modification of the electron diffraction theory for randomly oriented molecules in the gas phase [11, 32, 39–41, 53, 54]. Assuming single scattering processes for fast electrons ( $>10$  keV) with short (attosecond) coherence time, the electrons encounter molecules that are essentially "frozen" in their rotational and vibrational states. Thus, the latter can be accounted for by using probability density functions (p.d.f.) that characterize the ensemble under investigation. TRED experimental geometry for laser-aligned molecules is shown on Fig. 7.

If the molecular systems investigated are not at equilibrium, as is the case in studies of laser-excited molecules, a time-dependent p.d.f. must be used to describe the structural evolution of the system. In addition, rotational and vibrational motions can be separated adiabatically, since the latter involves much faster processes.

The equation for the time-dependent molecular scattering intensity can be written as follows (please, see, e.g. ref. [32]):

$$I_{mol}(s,t) = \left\langle \left\langle I_{mol}(s) \right\rangle_{vib} \right\rangle_{sp} = \frac{I_0}{R^2} \sum_{i \neq j=1}^N |f_i(s)| |f_j(s)| \operatorname{Re} \left\{ \exp(i\Delta\eta_{ij}(s)) \left\langle \exp(isr_{ij}) \right\rangle_{vib} \right\rangle_{sp} = \frac{I_0}{R^2} \sum_{i \neq j=1}^N |f_i(s)| |f_j(s)| \cos(\Delta\eta_{ij}(s)) \int_0^\infty P_{vib}(r_{ij},t) \left[ \int_0^{\pi/2} \int_0^{2\pi} P_{sp}(\alpha_{ij},\beta_{ij},t) \exp(isr_{ij}) \sin(\alpha_{ij}) d\beta_{ij} d\alpha_{ij} \right] dr_{ij} \quad (18)$$



**Fig. 7.** TRED experimental geometry for laser-aligned molecules: the electron beam, laser beam, and gas jet are mutually orthogonal. The polarization of the laser beam is orthogonal to the direction of propagation of the electron beam.  $\theta$  is the scattering angle, and  $\phi$  is the azimuthal detector angle with respect to the laser polarization.  $\epsilon$  laser polarization (blue arrow), ICN molecule (schematic);  $\alpha$ : angle between the C-I bond (dissociation axis) and laser polarization. The constituent atoms are color-coded, with yellow for iodine, light-blue for carbon, and red for nitrogen. From ref. [59] with minor revision.

In eqn. 18,  $\langle \dots \rangle$  correspond to vibrational and spatial (orientational) averaging over the scattering ensemble.  $P_{vib}(r_{ij},t)$  and  $P_{sp}(\alpha_{ij},\beta_{ij},t)$  – vibrational and orientational probability density functions (p.d.f.), respectively;  $\alpha_{ij}$  and  $\beta_{ij}$  are angles in the spherical polar coordinate system (Fig. 1), which defines the orientation of the internuclear distance vector  $\mathbf{r}_{ij}$ .

Time-dependent functions  $P_{sp}(\alpha_{ij},\beta_{ij},t)$  and  $P_{vib}(r_{ij},t)$  in eqn. 18 determine the molecular scattering intensity at time  $t$ . The first function determines the evolution of the spatial distribution. Vibrational probability density function describes the structural dynamics in the ensemble of laser-excited particles. Orientational probability density function for an ensemble of laser-excited molecules is described in several publications [60–62]. A systematic study was carried out by Zare [61]. In this study there were obtained equations in classical and quantum mechanical approximations. For spatial anisotropy produced via plane-polarized laser beam, both approximations yield similar results.

While eqn. 18 is general enough for description of polyatomic molecules, we first consider the case of linear polyatomic molecules. For electron scattering on oriented linear molecules we need to consider two main cases: scattering from molecules oriented parallel to the primary electron beam, which will be called the *parallel scattering*, and scattering from molecules oriented

perpendicular to the incident electron beam, which we call *perpendicular scattering*. In the first case,  $P_{sp}(\alpha,\beta;t)$  depends only on angle  $\alpha$  (Fig. 1), since the polarization of the laser beam is collinear to axis Z. Laser radiation at the initial time  $t = 0$  separates the excited and unexcited molecules ensembles. In this case, the p.d.f. can be written as [60, 61]:

$$\|P_{sp}^{ex}(\alpha) = (3/4\pi)\cos^2\alpha \quad (19)$$

$$\|P_{sp}^{unex}(\alpha) = (3/8\pi)\sin^2\alpha \quad (20)$$

where  $\|P_{sp}^{ex}$  and  $\|P_{sp}^{unex}$  refer to the excited and unexcited ensembles, respectively.

For perpendicular scattering, the polarization vector of the laser beam is perpendicular to the Z axis, and the p.d.f. is dependent on the angle  $\alpha$  and the angle  $\beta$ :

$$\perp P_{sp}^{ex}(\alpha,\beta) = (3/4\pi) \sin^2\alpha \cos^2\beta \quad (21)$$

$$\perp P_{sp}^{unex}(\alpha,\beta) = (3/8\pi) [1 - \sin^2\alpha \cos^2\beta] \quad (22)$$

The scalar product  $(\mathbf{s}\mathbf{r}_{ij})$  in eqn. 18 can be written in terms of trigonometric functions of angles  $\alpha$  and  $\beta$ , which determine the orientation of the vector  $\mathbf{r}_{ij}$  in coordinates of scattering angles  $\theta$  and  $\phi$ , which describe electron scattering:

$$(\mathbf{sr}_{ij}) = [-\cos\phi\cos(\theta/2)\sin\alpha\cos\beta - \sin\phi\cos(\theta/2)\sin\alpha\sin\beta + \sin(\theta/2)\cos\alpha]sr_{ij} \quad (23)$$

Using the eqn. 18 and p.d.f. (eqns. 19–22), after integration by  $\alpha$  and  $\beta$  [63, 64] we obtain the intensities for parallel molecular scattering of electrons:

$$\|I_{\text{mol}}^{\text{ex}}(s,t) = (I_0/R^2)\sum_{i \neq j=1}^N |f_i(s)| |f_j(s)| \cos(\Delta\eta_{ij}(s)) \int P_{\text{vib}}(r_{ij},t) \{[\sin(sr_{ij})/sr_{ij}] \cdot [(1/s^2r_{ij}^2)(1-3s^2/4k_0^2)+s^2/4k_0^2] - [\cos(sr_{ij})/s^2r_{ij}^2](1-3s^2/4k_0^2)\} dr_{ij} \quad (24)$$

$$\|I_{\text{mol}}^{\text{unex}}(s,t) = (I_0/R^2)\sum_{i \neq j=1}^N |f_i(s)| |f_j(s)| \cos(\Delta\eta_{ij}(s)) \int P_{\text{vib}}(r_{ij},t) \{[\sin(sr_{ij})/sr_{ij}] \cdot (1-s^2/4k_0^2) - [\cos(sr_{ij}) - \sin(sr_{ij})/sr_{ij}](1/s^2r_{ij}^2)(1-3s^2/4k_0^2)\} dr_{ij} \quad (25)$$

As can be seen from eqns. 24, 25, the dependence on the wavelength of electrons ( $k_0 = 2\pi/\lambda$ ) is weak for electrons with energies greater than 10 keV in the whole range of typical values of  $s$ . Moreover, just as in the case of isotropically oriented molecules, scattering intensity

is axially symmetric and depends only on the scattering angle  $\theta$ .

In contrast to this result, the intensity of perpendicular molecular scattering is not axially symmetric and explicitly depends on the azimuthal angle  $\phi$ :

$$\perp I_{\text{mol}}^{\text{ex}}(s,\phi,t) = (I_0/R^2)\sum_{i \neq j=1}^N |f_i(s)| |f_j(s)| \cos(\Delta\eta_{ij}(s)) \cdot \int P_{\text{vib}}(r_{ij},t) \{[\sin(sr_{ij})/(sr_{ij}) - \cos(sr_{ij})](1/sr_{ij})^2 - (1-s^2/4k_0^2)[(3/s^3r_{ij}^3 - 1/sr_{ij}) \cdot \sin(sr_{ij}) - (3/s^2r_{ij}^2)\cos(sr_{ij})]\cos^2\phi\} dr_{ij} \quad (26)$$

$$\perp I_{\text{mol}}^{\text{unex}}(s,\phi,t) = (I_0/R^2)\sum_{i \neq j=1}^N |f_i(s)| |f_j(s)| \cos(\Delta\eta_{ij}(s)) \cdot \int P_{\text{vib}}(r_{ij},t) \{[\sin(sr_{ij})/(sr_{ij})][1 - (1-s^2/4k_0^2)\cos^2\phi] + [\cos(sr_{ij}) - \sin(sr_{ij})/(sr_{ij})] \cdot (1/sr_{ij})^2 [1 - (1-s^2/4k_0^2)3\cos^2\phi]\} dr_{ij} \quad (27)$$

For derivation of those equations, each p.d.f. (eqns. 19–22) was normalized. Therefore,  $I_{\text{mol}}(s,t)$  represented by eqns. 24–27 are also normalized [32]. In the ensemble of excited and unexcited particles there must be introduced corresponding relative weights of these states. Equations (24–27) require explicit expressions for  $P_{\text{vib}}(r_{ij}, t)$ , which can be represented, for example, on the basis of a stochastic approach to the analysis of electron diffraction data [11].

For accounting for quantum effects in the diffraction intensity it is required to define time-dependent p.d.f.,  $P(r,t) = |\Psi(r,t)|^2$  by solving corresponding time-dependent Schrödinger equation. Various approaches for solving this problem were suggested [65–67]. In an article of [32] it is suggested utilizing FGH (Fourier Grid Hamiltonian) method [67–69].

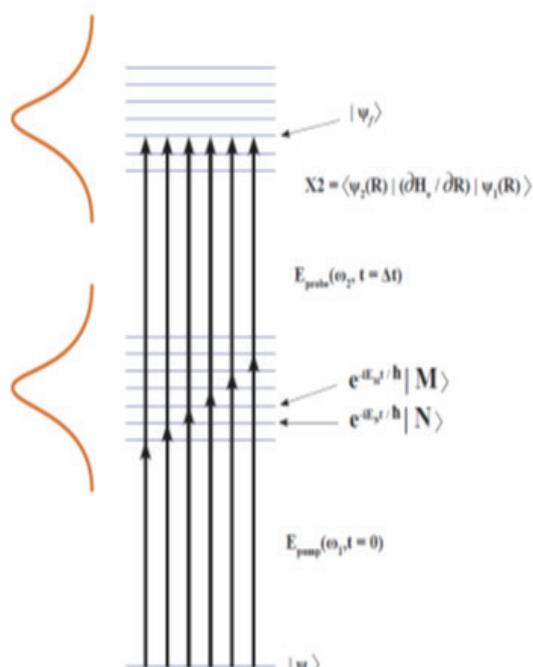
### 3.2. The dynamics of the wave packets

The experimental exploration of isolated molecular systems with high temporal resolution involves the creation and detection of wave packets. A wave packet can be described as a coherent superposition of certain eigenstates  $\langle N|$ . By the definition, the exact (not in the approximation of Born-Oppenheimer) eigenstates are the solutions of the time-independent Schrödinger equation and are stationary. Therefore, the dependence on time appears only because of the superposition of the different

states and arises from the quantum-mechanical phases  $\exp(-2\pi i E_N t/h)$  that are associated with each eigenstate. Conceptually, a "pump-probe" experiment has three stages: (1) the preparation of the molecule in the excited state (the pump); (2) the dynamical evolution of the wave packet; (3) the probe of the transient superposition of states. A typical femtosecond "pump-probe" experiment is illustrated in Fig. 8 [70]. As a result of the two-photon transition created by the pump and the probe pulses, the final state  $|\Psi_f\rangle$  arises at the end of the sequence of two laser pulses. Since the two-photon transition is coherent, we should sum up the transition amplitudes and then square the sum to get the final probability. As it will be discussed later, the signal contains the interference between all components of the degenerate two-photon transitions.

If the temporal delay between the two laser pulses is changed, the phase relations between the amplitudes of the two-photon transitions also change, which in turn leads to a change in the interference in the final state of the wave packet.

During the interaction of the pump laser pulse, the amplitudes and the initial phases of the set of eigenstates corresponding to the first excited state are determined by the amplitude and the phase of this laser pulse and the amplitudes of the dipole moments of the transition between the ground and the first excited state. At the end



**Fig. 8.** Creation, evolution and detection of a wave packet.

The pump laser pulse  $E_{\text{pump}}$  (black) creates a coherent superposition of the molecular eigenstates from the ground state  $|\Psi_i\rangle$  at time  $t = 0$ .

The set of eigenstates  $|N\rangle$  in this superposition (a wave packet) has different phase factors, which results in non-stationary behavior, i.e., the evolution of the wave packet. At time  $t = \Delta t$ , the wave package is projected by the probe pulse  $E_{\text{probe}}$  (gray) to a set of the final states  $|\Psi_f\rangle$ , which act as a "template" for the dynamics. Here the time-dependent probability to be in the given final state  $|\Psi_f\rangle$  is modulated by the interference between the amplitudes of all degenerate coherent two-photon transitions, which leads to the final state. From ref. [70] with minor revision.

of the pump pulse the wave packet  $\Psi(t)$  undergoes a free evolution in accordance with the equation:

$$|\Psi(t)\rangle = \sum_N A_N \exp(-2\pi i E_N t/h) |N\rangle \quad (28)$$

The complex coefficients  $A_N$  in eqn. 28 contain both the amplitudes and the initial phases of the exact eigenstates of the molecule  $|N\rangle$ , each with energy  $E_N$ , which are prepared by the action of the pump laser pulse. The probe laser pulse interacts with the wave packet at the end of the pump pulse projecting the wave packet on the chosen final state  $|\Psi_f\rangle$  at some temporal delay  $t = \Delta t$ . This final state is the "template", onto which the wave packet dynamics is projected. The temporal dependence of the differential signal for the projection onto a single final state can be written as

$$S_f(t) = |\langle \Psi_f | E_{\text{probe}}(\omega) d | \Psi(t) \rangle|^2 = |\sum_N B_N \exp(-2\pi i E_N t/h)|^2, \quad (29)$$

where the complex coefficients  $B_N$  contain both the amplitudes of the wave packet  $A_N$  and the (complex) elements of the matrix of the transition dipole moment under the influence of the pump pulse and link each state with the final state in the superposition  $|N\rangle$ :

$$B_N = A_N \langle \Psi_f | E_{\text{probe}}(\omega) d | N \rangle \quad (30)$$

Thus, the eq. (29) can be rewritten as:

$$S_f(t) = 2 \sum_N \sum_{M < N} |B_N| |B_M| \cos[2\pi(E_N - E_M)t/h + \Phi_{NM}], \quad (31)$$

where the phase factor  $\Phi_{NM}$  contains the initial phase differences of the eigenstates of the molecule and the phase differences of the matrix elements of the dipole moment transition to the excited state by the action of the pump pulse, connecting the states  $|N\rangle$  and  $|M\rangle$  to the final state. *This differential signal of the final state,  $S_f(t)$ , contains the most detailed information:* it arises from the coherent sum over all amplitudes of two-photon transitions within the bandwidth of the laser pump and probe pulses and contains the interference components between all degenerate two-photon transitions [70]. It is clearly seen that the signal as a function of temporal delay  $t = \Delta t$  contains modulations at the frequencies of  $2\pi(E_N - E_M)/h$  corresponding to the set of energy differences in the superposition. This equation gives the relationship between the dynamics of the wave packet and the observed pump-probe signal. It is the interference between the individual two-photon transitions through the different excited eigenstates, but terminating in the same final state. Therefore, the Fourier transform of the signal in this temporal interval contains the frequencies that yield the energy level differences of the excited state. A similar expression is observed in the intensity of the electron scattering in the diffraction experiments.

### 3.3. Modeling the coherent photodissociation dynamics of laser-aligned molecular ensembles

To illustrate the basic effects arising in the scattering time-dependent intensities and their corresponding Fourier transforms (the radial distribution functions of the inter-atomic distances), we will focus on the linear triatomic molecules (A-B-C), in which the action of a laser pulse breaks the bond A-B. In many cases, the potential function for such systems can be expressed as [71]:

$$V(R, r) = V_0 \exp[-(R - \gamma r)/\rho], \quad (32)$$

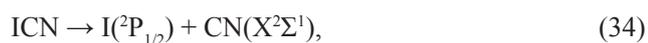
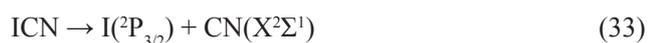
where  $R$  is the distance between the nucleus A and the center of mass of the fragment B-C in the molecule A-B-C;  $r = r_0(BC) - r_c(BC)$ ;  $\gamma = m_c/(m_B + m_c)$ ;  $r_0(BC)$  and  $r_c(BC)$  – internuclear distance in the ground vibrational state and the equilibrium internuclear distance of the

fragment B-C, respectively;  $\rho$  is a so-called range parameter [71, 72]. The reactions and APES of this kind are well known for a number of systems [71–73]. At the first stage of the analysis, the manifestation of nuclear dynamics in the scattering of ultrashort pulses of fast electrons by systems dissociating in accordance with adiabatic potential functions was demonstrated.

The ground state of the ICN molecule is approximated by the Morse function with the parameters:  $a_M = 190 \text{ pm}^{-1}$ ;  $R_e$  (the equilibrium distance from the iodine atom to the center of mass of the molecule) = 261.7 pm,  $D_e = 26340 \text{ cm}^{-1}$ . The dissociative state is selected from several that are possible, and it obeys eqn. (12), with the parameters  $V_0 = 242720 \text{ cm}^{-1}$ ,  $R_0 = 262.2 \text{ pm}$  and  $\rho = 80 \text{ pm}$ , as given in refs. [73, 74].

The photodissociation of ICN has been studied extensively both by experimental and theoretical methods, including femtosecond transient state spectroscopy (please see ref. [75] and references therein).

The dissociation of ICN ( $210 < \lambda < 350 \text{ nm}$ ) proceeds via two channels [75,76]:



producing the CN radicals predominantly in the ground electronic state  $\text{X}^2\Sigma^1$ , and the iodine atoms in the  ${}^2\text{P}_{3/2}$  and  ${}^2\text{P}_{1/2}$  states. The vibrational distribution of the CN fragment of the ICN molecule was measured [74] and at 266 nm it was found that vibrational population ratios,  $n(v=1)/n(v=0) = 0.012$ ;  $n(v=2)/n(v=0) = 6 \times 10^{-4}$ ;  $n(v=3)/n(v=0) = 1 \times 10^{-4}$ .

In the 266 nm photolysis, the experiment [77] determined rotational distribution of the radicals can be presented as a sum of three  $B_0$  main distributions centered at the rotational temperatures  $T_1 = 37(3) \text{ K}$ ,  $T_2$

= 489(12) K and  $T_3 = 6134(250) \text{ K}$ , with approximately equal in grated fractional populations.

Rotational excitation of the CN fragments requires an additional term in the potential function, eqn. (32), and can be approximated in diffraction intensities by including the centrifugal distortion  $\delta r$  of the  $r(\text{CN})$  internuclear distance in a relatively long time range. However, considering time scale of the dissociation, the evolution of the angular momentum can be neglected.

In a series of studies (please see, e.g., ref. [75] and references cited therein) it was shown that, at the wavelength of 306 nm, the dissociation channel leading to the iodine excited state  $\text{I}({}^2\text{P}_{1/2})$  is effectively closed. Thus, based on the experimental studies described in ref. [75], in our model calculations the dissociation of the ICN was assumed to proceed via a stretching reaction coordinate, and the parameters of ref. [75] for the dissociative potential leading to  $\text{I}({}^2\text{P}_{3/2})$  were used (eqn. 33). The molecular electron diffraction intensities,  $sM(s)$ , for the molecules in their ground state were calculated with the parameters of refs. [32] and [74] using standard computational procedures [78].

One approach that can be used to describe the dynamics of the excited molecules is an approximation of the wave packet [79–82]. The wave packet carries the information on the relative positions and nuclear momenta, as well as their components at different APES, corresponding to different electron states [80, 81]. For the wave function with minimal uncertainty Gaussian function can be used as the basis for the creation of the wave functions of the system, as it was proposed in refs. [81–83] (please, see also ref. [80]). Considering the classical trajectory in the phase space, where the Hamiltonian in the vicinity of the moving point  $\{p(t); R(t)\}$  can be expressed in terms of the degrees of  $(p - \langle p(t) \rangle)$  and  $(R - \langle R(t) \rangle)$  up to the second order, the wave function is defined as follows [81]:

$$\Psi(r,t) = \exp\left\{ \frac{2\pi i}{h} \left[ \alpha(t) (R - \langle R(t) \rangle)^2 + \langle p(t) \rangle (R - \langle R(t) \rangle) + \gamma(t) \right] \right\}, \quad (35)$$

where  $\alpha(t)$  gives the spreading of the wave packet,  $\gamma(t)$  is its complex phase, and  $\langle \dots \rangle$  is the expected value. Using the time-dependent Schrödinger equation we can obtain the differential equations for the position and the momentum:

$$\partial \langle R(t) \rangle / \partial t = \langle p(t) \rangle / m \text{ and } \partial \langle p(t) \rangle / \partial t = - \langle \partial V(R) / \partial R \rangle, \quad (36)$$

where  $V(R)$  is the potential in the Born-Oppenheimer approximation. The eqns (36) describe the trajectory of the wave packet. For large time delays after excitation of the investigated molecules and the use of longer probing electron pulses, it is necessary to take into account the increase in the width (spread) of the wave

packet manifested in the diffraction pattern. In this case, the probability density of interatomic distances in an ensemble of dissociating molecules can be represented as follows:

$$P(R, t) = [2\pi\sigma^2(t)]^{-1/2} \exp\{-[R - R(t)]^2 / 2\sigma^2(t)\}, \quad (37)$$

where  $\sigma(t=0)$  is the dispersion of the wave packet at the initial time of the laser excitation, and  $R(t)$  is the classical trajectory of the center of gravity of the wave packet. Consequently, the dispersion of the propagating wave packet can be expressed as a linear function of time during its free motion:

$$\sigma(t) = \sigma(0) [1 + h^2 t^2 / 16\pi^2 m^2 \sigma^4(0)]^{1/2}. \quad (38)$$

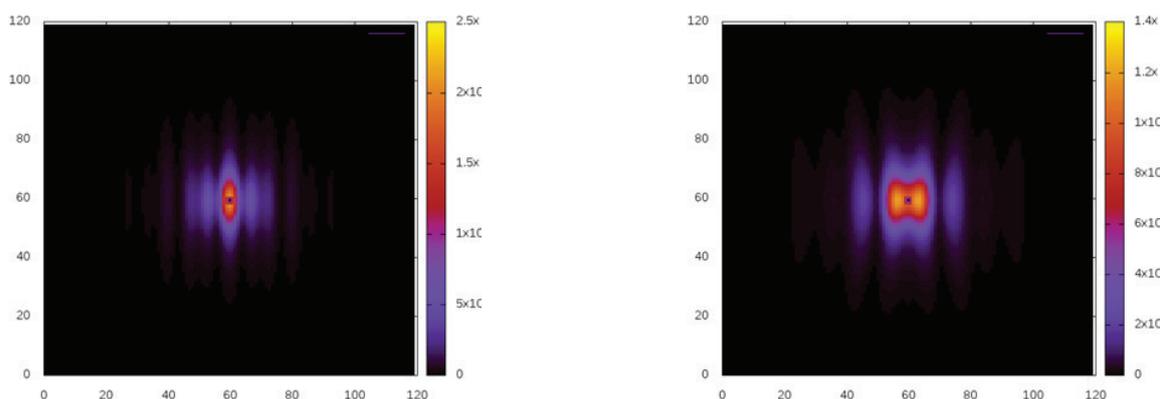
If the pulse laser pump has a form of  $\delta$ -function at  $t = 0$ , the temporal dependence of the molecular intensity will be:

$$sM(s, t) = g(s) \int (\sin(sR)/R) P(R, t) dR. \quad (39)$$

When the form of the probing electron pulse is approximated by the Gaussian function with the central point  $t = t_0$  and corresponding duration of  $\tau$ , the averaged molecular intensities can be written as:

$$\langle sM(s, t) \rangle_\tau = (2\pi\tau^2)^{-1/2} \int \exp[-(t-t_0)^2/2\tau^2] sM(s, t) dt \quad (40)$$

Using the above theory, time-dependent molecular scattering intensities and the corresponding radial distributions of internuclear distances in the ICN photodissociation processes were calculated [84], Fig. 9 (please, see Reference [83] for comparison of results).

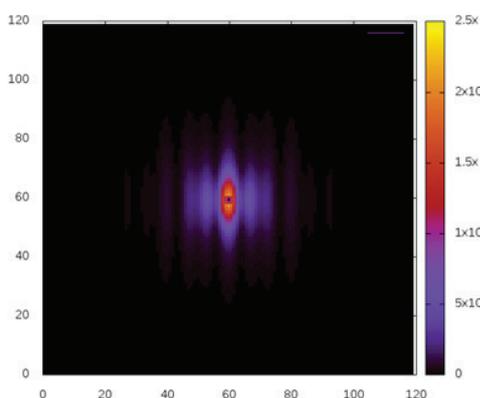


**Fig. 9.** Difference in molecular scattering intensities  $\Delta sM(s, \phi)$  of isotropic and anisotropic vibrationally excited nonequilibrium molecular ensembles of ICN molecules for angles  $\phi = 0$  (upper part), and  $90^\circ$  (lower part). Linear polarization of laser radiation is along the axis X (perpendicular scattering). From ref. [84].

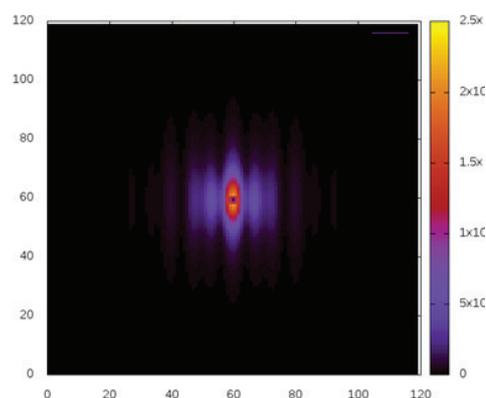
Comparison of the diffraction intensities for parallel and perpendicular scattering (eqns. (24) and (26)) shows differences (Fig. 9) in the angular dependence of the molecular intensities. The intensity pattern of the latter is no longer axially symmetric, the essential features can still be recorded with a linear detector system, such as a CCD camera. This is because all angular effects at the detector can be measured by rotating the plane of polarization of the laser light. The vibrational p.d.f. is rather flexible for use in studies of different types of vibrational distributions in laser-excited molecules [11, 32]. It can be used in analyses of TRED

data by refining the parameters that define  $P_{\text{vib}}(r, t)$ , directly from the experimental data. However, it cannot be applied to dissociative processes, because the cumulant expansion does not converge in such cases (please see monograph [7] of Ischenko, Girichev and Tarasov, Part IV).

Correlations between wave packet dynamics and the modes of laser excitation are important for spectroscopic investigations, but not for electron scattering. Thus, they were not taken into account in the current modeling calculations. Some representative results for ICN obtained in this way are given in Figs. 10 and 11.



**Fig. 10.** Diffraction intensity pattern for aligned laser photodissociating ICN molecules. Probe time  $t = 200$  fs and the probe pulse duration  $\tau = 25$  fs. From ref. [84].



**Fig. 11.** Radial distribution functions for aligned laser photodissociating ICN molecules. Probe time  $t = 200$  fs and the probe pulse duration  $\tau = 25$  fs. From ref. [84].

The speed of propagation of the ICN wave packet is faster in the current calculations than in those reported previously [11]. This is because the speed of propagation of the center of gravity of the wave packet in the calculations of ref. [11] depends on the asymptotic group velocity  $v = (2E/m)^{1/2}$ , which in turn depends on the available energy  $E$ . The present calculations refer to slightly higher available energy values.

The good agreement between the two sets of results – those based on quantum dynamical calculations and those based on the Gaussian wave packet approximation [11, 32] – is an important finding, because the latter represent a more straightforward and convenient method for analysing TRED data in terms of a limited number of adjustable parameters which can be refined more readily from the experimental data.

## 4. MOLECULAR QUANTUM STATE TOMOGRAPHY

### 4.1. Basic assumptions

In accordance with the basic principles of quantum mechanics, the state of a single molecule cannot be determined experimentally [85]. However, for an ensemble of identical systems it is possible to determine their density matrix. Knowing the status of the system means that we have the most information about all physically measurable quantities [86]. The density matrix and the probability density function in the phase space – the Wigner function [87–90] – have a one-to-one correspondence [91], which describes the maximum of the available statistical information. Therefore, when the term molecular quantum state is used, the quantum state of the ensemble of molecules is assumed.

In 1933, it was demonstrated [92] (see also [85]) that a pure quantum state  $|\Psi\rangle$  can be recovered from the time-dependent probability density function  $P(\mathbf{r},t) = |\Psi(\mathbf{r},t)|^2$  and its derivative  $\partial P(\mathbf{r},t)/\partial t$ . Pure quantum state can also be recovered by measuring  $P(\mathbf{r},t)$  at time  $t$  and its time sequence (evolution) through a fairly short interval  $\Delta t$ , that is, as shown in  $P(\mathbf{r},t + N\Delta t) = |\Psi(\mathbf{r},t + N\Delta t)|^2$  ( $N = 0, 1, 2, \dots$ ) [93].

Scattering intensities in TRED have a *direct correlation with the time-dependent probability density function of internuclear distances*  $P(\mathbf{r},t)$ . In TRED pulsed electron source is utilized for probing the ensemble of ensembles of particles in a certain time sequence. Synchronized electron and laser pulses provide a stroboscopic picture of the evolving process. Thus, an additional variable is introduced into the measurements, which is time. It becomes possible to study the coherent dynamics of the nuclei in the laser-excited systems, the transition state of the chemical reaction and the dynamics of molecular wave packets [11, 33, 83, 94–96]. TRED method can be utilized for probing dynamics of wave packets – coherent superposition of quantum states

created by short optical pulses with controlled phase [97–102]. Consequently, it becomes possible to directly observe the coherent nuclear dynamics of excited molecules [11, 33, 37, 83] as a single act of the elastic electron scattering occurs on the attosecond time scale [10, 11].

The time-dependent intensities of molecular scattering of electrons  $M(\mathbf{s},t)$ , obtained using TRED with coherent excitation of the molecular system provide the possibility of determining the fundamental elements of the density matrix and the tomographic reconstruction of molecular quantum state of the system.

### 4.2. Theoretical approach

In TRED (UED) a function of the intensity of the molecular scattering of  $M(\mathbf{s},t)$  is determined:

$$M(\mathbf{s},t) = (I_0/R^2) g(\mathbf{s}) \operatorname{Re} \int P(\mathbf{r},t) \exp(i\mathbf{s}\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (41)$$

In eqn. 41,  $I_0$  is the profile of the incident electron pulse [10, 11],  $R$  is the distance from the scattering point to the detector,  $g(\mathbf{s})$  is the scattering function [30], and  $(\mathbf{s}\mathbf{r})$  is the scalar product of the scattering vector  $\mathbf{s}$  and the vector of interatomic distances  $\mathbf{r}$ . The integration in eqn. 41 and subsequent equations is carried out in an infinite domain.

In classical mechanics, there is no equation describing the evolution of the probability density function  $P(\mathbf{r},t)$  and  $P(\mathbf{p},t)$ ; only the joint probability density function,  $W_{cl}(\mathbf{p},\mathbf{r},t)$ , can be expressed using Liouville equation [88]. Therefore, there are no corresponding quantum equations for  $P(\mathbf{r},t)$ , as well as  $P(\mathbf{p},t)$ . However, the known Wigner-Liouville equation [89, 90] can be used to describe the evolution of the Wigner function –  $W(\mathbf{r},\mathbf{p},t)$ . For derivation of the equation describing the time-dependent function of the molecular component of the scattering intensity  $M(\mathbf{s},t)$  via Wigner function, consider some boundary properties of  $W(\mathbf{r},\mathbf{p},t)$ :

$$\int W(\mathbf{p},\mathbf{r},t) d\mathbf{p} = P(\mathbf{r},t) \quad (42)$$

$$\int W(\mathbf{p},\mathbf{r},t) d\mathbf{r} = P(\mathbf{p},t) \quad (43)$$

The function  $M(\mathbf{s},t)$ , eqn. 41, can be written as [103]:

$$M(\mathbf{s},t) = (I_0/R^2) g(\mathbf{s}) \operatorname{Re} \int d\mathbf{p} \int W(\mathbf{r},\mathbf{p},t) \exp(i\mathbf{s}\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (44)$$

Equation 44 is the most general representation of the intensity of the molecular scattering in TRED, expressed in terms of the Wigner function. *In this representation of  $M(\mathbf{s},t)$  can be interpreted as a filtered projection of the Wigner function, where the scattering operator  $\exp(i\mathbf{s}\mathbf{r})$  is a filter, modified by scattering functions  $g(\mathbf{s})$ .* For many problems Wigner function  $W(\mathbf{r},\mathbf{p},t)$  can be derived

in analytical form (see, for example, a review articles [89, 90]) or by solving Wigner-Liouville equations numerically with the corresponding potential function of the molecule.

In equations 41 and 42,  $P(r,t) = |Y(r,t)|^2$ , and in general, it is assumed that  $Y(r,t)$  can describe a mixed quantum state. The wave function  $\Psi(r,t)$  can be represented as an expansion in orthonormal basis

functions  $\psi_n(r)$  as follows:

$$\Psi(r,t) = \sum_n C_n \psi_n(r) \exp(-i\omega_n t) \quad (45)$$

where  $n$  is the quantum number of states with energy  $E_n$ ,  $\omega_n$  is the frequency of oscillations, and  $C_n$  is the probability amplitude. Then, the equation 44 can be written as:

$$M(s,t) = (I_0/R^2) g(s) \sum_{m,n} \rho_{mn} \exp[i(\omega_m - \omega_n)t] \langle \psi_m(r) | \exp(isr) | \psi_n(r) \rangle \quad (46)$$

where  $\rho_{mn}$  are the elements of the density matrix.

Equation 46 shows that the intensity of the molecular scattering explicitly depends on the quantum state of the

molecular system. Accordingly, the probability density function  $P(r,t)$ , which can be obtained using TRED data as the Fourier transform of equation 41:

$$P(r,t) = (2/\pi)^{1/2} (R^2/I_0) \int M(s,t) [g(s)]^{-1} \exp(-isr) ds = \\ (2/\pi)^{1/2} \sum_{m,n} \rho_{mn} \exp[i(\omega_m - \omega_n)t] \int \langle \psi_m(r) | \exp(isr) | \psi_n(r) \rangle \exp(-isr) ds, \quad (47)$$

depends on the internuclear distance  $r$  and time  $t$ , explicitly contains all the information about the quantum state of the system, and represents a projection (or "shadow": [104]) of the Wigner function.

The interference term in the intensity of molecular scattering of electrons (equation 46 and its Fourier image, equation 47) gives the principal possibility for determining the density matrix  $\rho$  and performing tomographic reconstruction of molecular quantum state of the system [11, 105, 106]. Thus, using the temporal sequence of the TRED measurements of the scattering intensity  $M(s,t)$  and the Fourier transform (equation 47), we obtain the required information for the tomographic reconstruction of the Wigner function  $W(r, p)$ . For this purpose, we can use the Radon transform [104, 107–109]:

$$W(r,p) = -\mathbf{P}/(2\pi^2\hbar) \iint P(x,\Theta) (r \cos\Theta + p \sin\Theta - x)^{-2} dx d\Theta \quad (48)$$

where  $\mathbf{P}$  is Cauchy principal value, and  $\Theta = \omega t$  is angle of rotation in the phase space [107] corresponding to the time of motion  $t$  on the potential energy surface of the molecule.

In Equation (48), the integration must be performed in the range  $0 \leq \Theta \leq 2\pi$ . This means that in order to determine the total quantum state of the system, measurements of the scattering intensity  $M(s,t)$  must be performed by the TRED method for a "tomographically complete" set [110], in which the wave packet completed the total recovery period corresponding to the  $T_{rev}$  time [11]. Consequently, the measurements of  $M(s,t)$  must be performed on a time interval  $0 \leq t \leq T_{rev} = 2\pi/\omega$ , which corresponds to the complete rotation cycle of the Wigner function. When

using the full data set for tomographic reconstruction of coherent state the wave packet at  $t = 0$ , the Wigner function,  $W(r,p,0)$  can be recovered using the inverse Radon transform using equation 48. Similarly, by taking measurements of the scattering intensity in the time interval of  $0 + N\tau_d \leq t \leq T_{rev} + N\tau_d$ , where  $N$  is integer, and  $\tau_d$  is delay of the laser and electron pulse, the Wigner function can be restored for time,  $N\tau_d$ . Therefore, TRED provides the capability for recovery of quantum state of the molecules in the ensemble.

Another method for recovery of molecular quantum state is determining the elements of the density matrix,  $\rho_{mn}$ , which have a one-to-one correspondence [91, 111] with the Wigner function:

$$W(r,p) = (1/\pi\hbar) \int \exp(2ipx/\hbar) \langle r-x | \rho | r+x \rangle dx \quad (49)$$

where  $\rho$  is the density matrix [86]:

$$\rho = \sum_{n,m} \rho_{nm} |\psi_n(r)\rangle \langle \psi_m(r)|. \quad (50)$$

In the case when the measurements are performed for incomplete cycle determined by the time interval  $0 + N\tau_d \leq t \leq T_{rev} + N\tau_d$ , only by the diagonal elements of the density matrix can be determined,  $\rho_n = \rho_{nn}$ . Determination can be performed using a probability density function  $\langle P(r,t) \rangle_\tau$  averaged over the time interval  $\tau \gg \sup(|\omega_m - \omega_n|^{-1})$ ,  $m \neq n$ , as was demonstrated in [104,108,110,112–114]:

$$\rho_{nn} = \int \langle P(r,t) \rangle_\tau \{ \partial[\psi_n(r) \phi_n(r)] / \partial r \} dr, \quad (51)$$

where  $\psi_n(r)$  is a regular normalizable solution of time-independent Schrödinger equation, and  $\varphi_n(r)$  is the second linearly independent innormalizable solution [115–119].

The results of such a procedure for tomographic reconstruction of molecular quantum state of  $N_2$  and CS are described in [11, 120] and are presented in Fig. 12 and in Table.



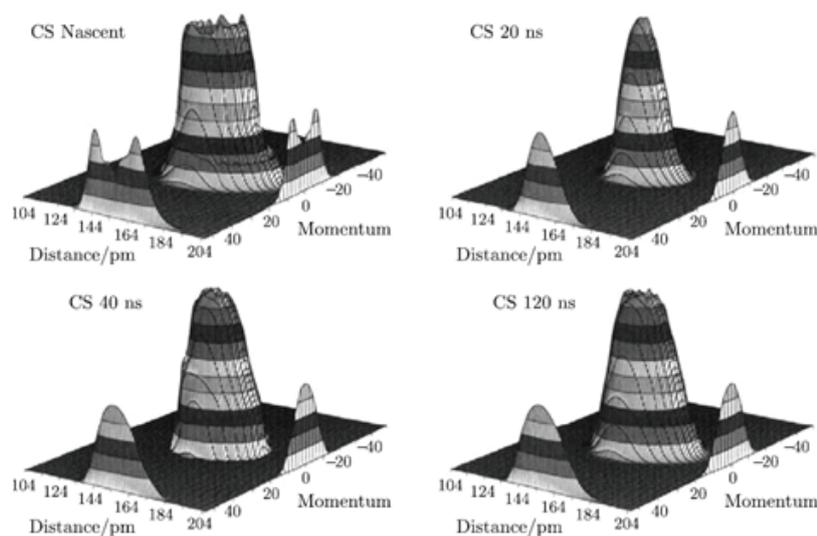
$CS_2$  molecule in the excited state is quasilinear, but has the equilibrium internuclear distances different from those in ground electronic state. Predissociation of  $CS_2$  takes place in  $\sim 1$  ps.

$CS_2$  in a supersonic molecular beam with laser irradiation at a wavelength of 193 nm demonstrates [121, 122] that the

### 4.3. Dual-channel nonadiabatic photodissociation of $CS_2$

Photochemistry of  $CS_2$  molecule was thoroughly investigated in the 180–210 nm range [121,122]. Upon photoexcitation with 193 nm photons photodissociation takes place via dual-channel mechanism:

initial distribution of vibrational energy in the CS molecule, the photodissociation product, is inverted for both dissociation channels ( $^1D_2$  and  $^3P_2$ ). The initial distribution of vibrational energy in CS is described as a bimodal [121] or broad [122] distribution with a low population level for  $n = 0$  and  $n \geq 10$ , as shown in Table 1.



**Fig. 12.** Wigner function for CS molecule. For the initial distribution ( $\sim 1$  ps) Wigner function is determined using the full density matrix. Wigner functions for the delay  $\tau_d$  20, 40 and 120 ns were obtained by tomographic reconstruction using the procedure described above. From ref. [18].

**Table 1.** The diagonal elements of the density matrix for  $N_2$  and CS molecules [18]. Illustration of the accuracy reduction of the molecular quantum state by TRED

$n / \rho_{nn}$	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
$N_2$ (exp) <sup>a</sup>	0.9938	0.0011	0.0102	-0.000	0.001	0.005	-0.009	0.012	-0.011	0.009	-0.005	--	--	--	--
$N_2$ (theor) <sup>b</sup>	0.9935	0.0064	0.0000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
CS (nasc) <sup>c</sup>	0.000	0.049	0.098	0.156	0.101	0.077	0.061	0.070	0.073	0.077	0.077	0.073	0.067	0.021	0.000
CS (nasc) <sup>d</sup>	0.000	0.074	0.148	0.236	0.153	0.116	0.083	0.042	0.042	0.032	0.023	0.023	0.028	--	--
CS (20 ns) <sup>e</sup>	0.349	0.260	0.172	0.099	0.053	0.025	0.013	0.000	-0.001	-0.003	0.001	--	--	--	--
CS (40 ns) <sup>e</sup>	0.204	0.190	0.160	0.129	0.097	0.075	0.058	0.033	0.005	-0.015	-0.015	--	--	--	--
CS (120 ns) <sup>e</sup>	0.173	0.165	0.147	0.124	0.100	0.080	0.058	0.040	0.029	0.021	0.013	--	--	--	--

<sup>a</sup>The values were obtained by electron diffraction at  $T = 673$  K. The accuracy of detection is 0.01.

<sup>b</sup>Calculated values for the Boltzmann distribution at  $T = 673$  K.

<sup>c</sup>The values obtained for the initial distribution ( $\sim 1$  ps) in the CS molecule [122].

<sup>d</sup>Values derived from the nascent ensemble of CS reported in [18].

<sup>e</sup>The data obtained from TRED measurements with time delay  $\tau_d = 20, 40$  and 120 ns after photodissociation of  $CS_2$  molecule followed by photoexcitation with 193 nm photons [18, 121].

The experimental results show that in the first 20 ns the system rapidly evolves to equilibrium, which corresponds to the collisionless intermolecular transfer of vibrational energy (probably due to dipole-dipole interactions). During this time, a bimodal distribution in momentum space, and the space of interatomic distances, becomes monomodal, more narrow distribution (Fig. 12). In the interval from  $\tau_d$  from 20 to 40 ns collisional energy transfer begins to dominate the collisionless process. Thus, changes between 20 and 40 ns demonstrate the conversion of electronic energy into vibrational via collisions with  $S(^1D_j)$  atoms and molecules  $CS(X^1\Sigma_g^+)$ . Between 40 and 120 ns, saturation of this process takes place.

As is seen from Table 1, there is a significant decrease in the populations of the first three vibrational levels of CS between 20 and 120 ns. The most likely explanation of this effect is the transfer of vibrational energy into rotational and translational degrees of freedom of the CS molecule. This hypothesis is supported by an increase in rotational temperature of CS in the process of collisions, from  $T_{rot} = 4200 \pm 300$  K at 20 ns to  $5000 \pm 600$  K at 120 ns [18, 101, 121]. Bimodality of the probability density functions in momentum space,  $P(p,t)$ , and in the space of interatomic distances,  $P(r, t)$  (please see Fig. 12) reflects the fact that photo-dissociation of  $CS_2$  at pump photon wavelength of 193 nm occurs via two channels with formation of atoms  $S(^3P_j)$  and  $S(^1D_j)$ .

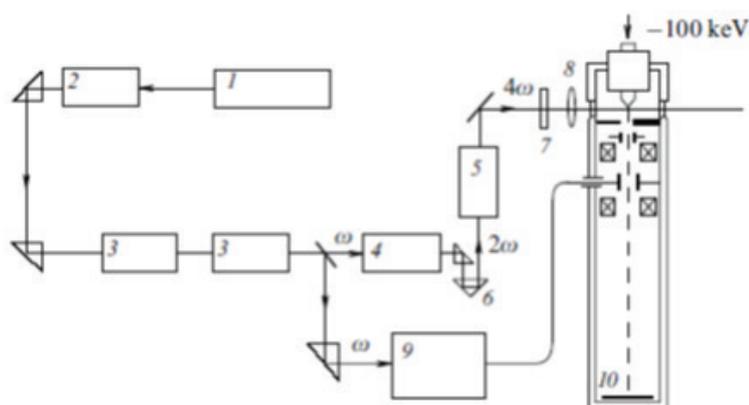
To date, a significant progress in generation of ultrashort electron pulses and measuring their characteristics has been achieved (see, for example,

[14, 124–129] and references therein). A technique which allows for generation of sub 100 fs laser pulses was proposed [124, 130]. Approaches for generation of electron pulse with duration of about 1 fs were also suggested [131]. For femtosecond electron pulses, the interval for time averaging  $\tau$  which is dependent on the probability density function  $P(r,t)$  which satisfies:  $\tau < \sup(|\omega - \omega_n|^{-1})$ ,  $m \neq n$ . For example, for  $I_2$  molecule, the potential energy surfaces of which are well studied [132], with excitation using 520 nm femtosecond laser pulse to the  $B(O_u^+)$  state  $\tau$  is  $\sim 1$  ps [103, 104]. Thus, with femtosecond time resolution TRED opens the possibility for studying the coherent nuclear dynamics and tomographic recovery of wavepacket dynamics.

### 5. Experimental technique of the time-resolved electron diffraction

Formulation of the main principles of the time-resolved electron diffraction method and pioneering experiments showing the possibility of introducing a time coordinate in electron diffraction date back in the USSR to the late 1970s and early 1980s [1, 2, 4, 133]. Flash photolysis method proposed by Norrish and Porter [5] in 1949 was used as a prototype. By that time, it had been understood that spectral methods provide only indirect information on the structural dynamics of the molecule's nuclear subsystem (see refs. [11, 37] for a detailed discussion of this point).

The concept of the time-resolved electron diffraction method is illustrated in Fig. 13.



**Fig. 13.** Schematic of the first TRED setup for the study of coherent nuclear dynamics of the free molecules and condensed matter: 1 – Nd:YAG laser; 2 – single-pulse generator; 3 – amplifiers; 4 – second harmonic generator (SHG); 5 – first harmonic generator (FHG); 6 – quartz prism; 7 – filter; 8 – lens; 9 – photosensitive commutator, and 10 – registration plane. From ref. [10].

A primary unscattered electron beam is blocked by a Faraday cylinder, as in the standard continuous electron diffraction method. Required electron pulse lengths  $t_e$  and laser pulse length  $t_l$  depend on the character of the

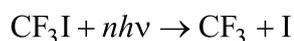
process being investigated. The duration of laser and electron pulses in the studies of coherent processes of nuclear dynamics must be part of the total time of the process, i.e., a snapshot in which events are averaged

over time  $t_c$  for obtaining ‘molecular movies’, with the exciting and probing pulses being generated by the same source. The controlled delay time between  $t_c$  and  $t_L$  denoted in the figure by  $t_d$  also depends on the character of the process being investigated [1, 2, 4, 133].

### 5.1. First experiments

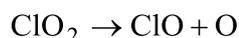
The first setup for studying structural dynamics and intermediate states of a chemical reaction by stroboscopic electron diffraction was designed in 1980 by a group of researchers of the Lomonosov Moscow State University and the Institute of Laser and Information Technologies, Russian Academy of Sciences (designated at that time as NITSTL AN SSSR). An electromagnetic lock was exploited in obtaining 20-ns long electron pulses.

The gaseous target ( $CF_3I$  molecules) was excited by a TEA  $CO_2$  laser. Diffraction patterns of  $CF_3$  free radicals (the products of multiphoton infrared (IR) dissociation of  $CF_3I$  molecules) were recorded for the first time:



It was crucial for experimental integrity in studies [1, 2] that almost 100% of the  $CF_3I$  molecules dissociated under the effect of a single  $10^{-7}$  s IR laser pulse [134], yielding  $CF_3$  radicals. This means that the diffraction pattern of scattering was recorded from the bulk (inside the IR laser beam caustic) containing no molecular components besides  $CF_3$ ; the resulting diffraction pattern was unambiguously associated with  $CF_3$  radicals. To record the diffraction pattern with the use of a secondary electron multiplier, the pulse-resonance method was employed [135, 136].

In 1984, paper [137] reported the application of stroboscopic electron diffraction for the study of  $ClO_2$  photolysis with a resolution of  $\sim 1$  ms:



To investigate coherent structural dynamics processes, an experimental setup was designed, in which a single pulse of an Nd:YAG laser with optical line-controlled delay was utilized to generate picosecond electron pulses and excite the target (Fig. 13).

The electron pulses were generated by the fourth harmonic of laser radiation 40 ps in duration at a wavelength of 266 nm. Electrons were ejected from the tip of a V-shaped tantalum cathode with a high quantum effectiveness  $\sim 10^{-3}$  of the single-photon effect for the fourth harmonic and a slight excess of laser radiation energy over the cathode electron work function. At the same time, the initial alignment of the setup was also possible in the continuous electron beam thermoemission regime [4, 10, 133]. This apparatus was operated in the regime of generation of individual electron pulses

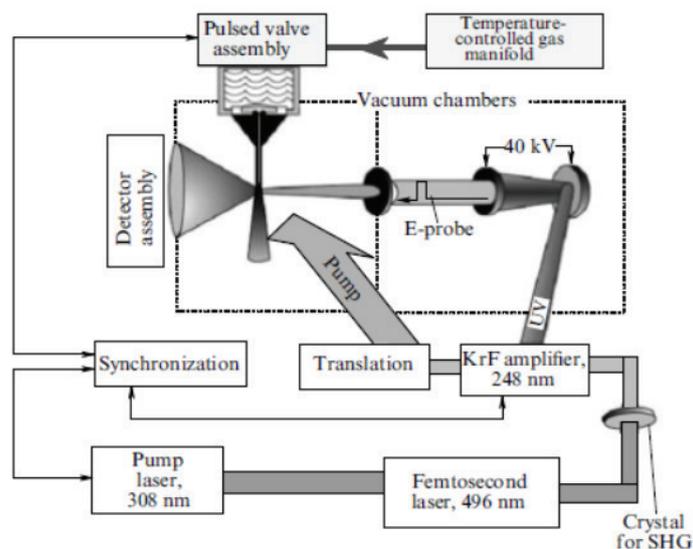
allowing one to measure the pulse lengths ( $t_c \sim 100$  ps), and as a rectilinear scanning chamber to determine the mean number of electrons per single pulse  $\sim 1000$  at a radiation power density  $10^{10}$  W/cm<sup>2</sup> of the Nd:YAG laser. In addition, diffractograms of thin films made from polycrystalline zinc oxide were obtained. A comparison of electron diffraction patterns taken in pulsed and continuous beam regimes showed excellent agreement between them.

The present-day facilities used in the TRED method combine a few constituents, first and foremost a device generating femtosecond laser pulses and then ultrashort electron pulses; an electron-optical system forming electron bunches, synchronizing exciting laser pulses with diagnostic electron pulses; a system recording electron diffraction patterns with subsequent computer-assisted data collection and primary processing. Moreover, they contain systems for measuring pulse lengths and electron flux density, maintaining high vacuum (usually  $\sim 10^{-6}$  Torr), and mass-spectral control of the study sample. Construction of such facilities began in the 1990s and thereafter depended on the degree of development of the relevant base of elements [10, 125].

### 5.2. Development of the time-resolved electron diffraction method

Further development of the TRED experiment is described in ref. [125]. The following elements were utilized: (1) a pulsed nozzle for injection of study matter, which favored marked enhancement of gas density in the scattering volume; (2) a system for amplification of the optical signal detected by a charge coupling device (CCD) camera that markedly increased the signal-to-noise ratio for a measured electron scattering intensity; (3) an internal standard (high-purity nitrogen molecules) for calibration of the diffraction pattern [83]. In this setup (Fig. 14), two synchronized pulses from a femtosecond laser are used for photogeneration of electrons and excitation of the object with the optical delay line between exciting and probing pulses.

The maximum concentration of scattering particles was reached by utilizing a pulsed nozzle for inputting gas into the diffraction chamber. The use of pulsed sources allowed the signal-to-noise ratio to be significantly improved by virtue of increased maximum concentration of particles in the scattering volume; simultaneously, the vacuum conditions were also improved. The combination of a pulsed source of gas supply and an ordinary effusion nozzle proved especially efficacious. In this device, the outlet opening of the pulsed nozzle was extended as a thin (0.2 mm) cylindrical channel, which allowed maintaining a high vacuum ( $10^{-6}$  Torr) and control concentration of molecules in the scattering volume at the nozzle edge, usually at a level of  $10^{13} - 10^{16}$  mm<sup>-3</sup>. The use of the carrier gas for the injection of the study

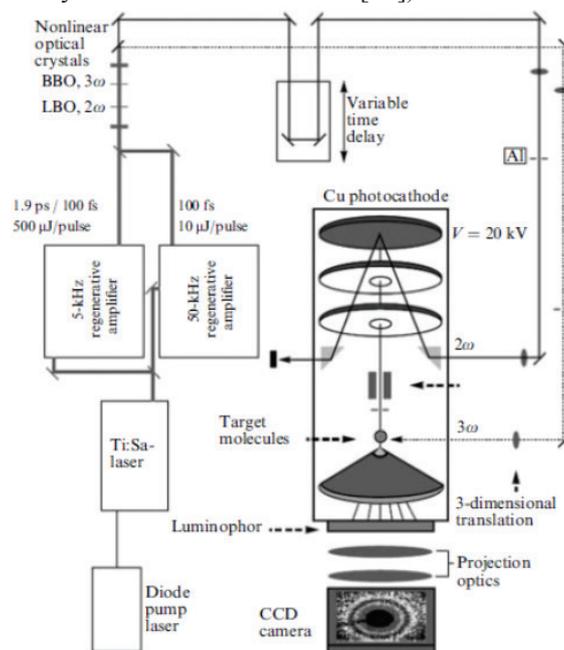


**Fig. 14.** Schematic of an experimental TRED setup. A 500-fs optical pulse (496 nm) is generated by a Lambda-Physics FAMP DFDL laser system, then the frequency is doubled by the second harmonic generator (SHG), and the resulting pulse (248 nm) is amplified as it passes twice through the synchronized krypton fluoride excimer laser, thus producing a subpicosecond pulse with an energy up to 10 mJ. Then, the beam is split by passing through controllable time-delay circuits to obtain pulses for the photoelectron sensor and optical pumping. From refs. [11,125] with minor revision.

substance through the pulsed nozzle permitted avoiding undesirable adiabatic cooling of the gas.

The authors of refs. [138, 139] designed a setup for generating ultrashort electron pulses with a high repetition rate (5 or 50 kHz). The pulses were emitted from a copper cathode. The second harmonic of a Ti:sapphire laser was utilized. The electrons were accelerated to 20 keV and intersected the effusion flux of the molecules of interest. The diffraction pattern was recorded by a CCD camera

cooled by liquid nitrogen. The molecular targets were excited by the 200-fs third-harmonic laser pulse at 265 nm (Fig. 15). The diffraction pattern was imposed on the luminophor and optically projected onto the CCD sensor [139]. The electron current intersecting the molecular beam was 20 pA, and corresponded to  $\sim 2500$  electrons per pulse on the average, which reduced to a minimum pulse lengthening due to Coulomb repulsion (please see ref. [94]).

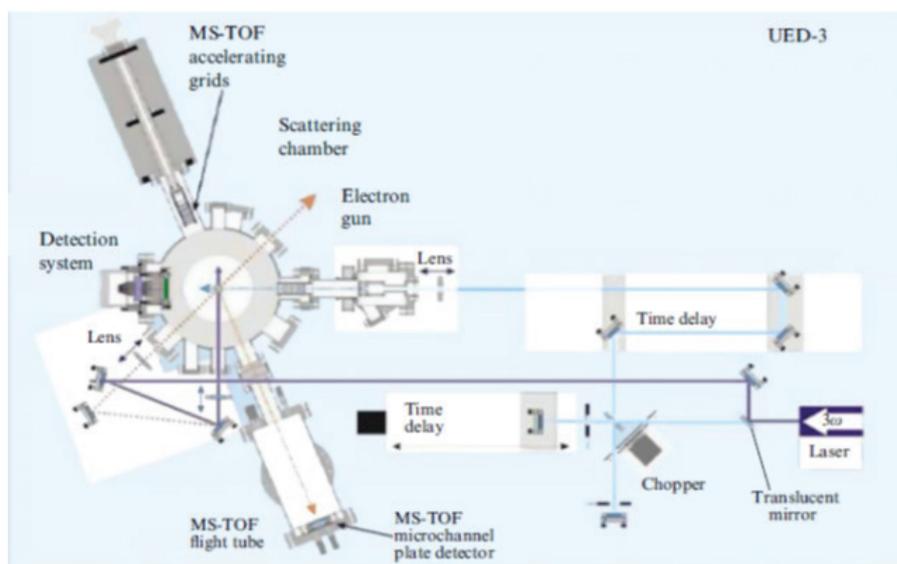


**Fig. 15.** The experimental TRED setup for generating ultrashort electron pulses with a high repetition rate (5 or 50 kHz). The pulses were emitted from a copper cathode. The second harmonic of a Ti:sapphire laser was utilized. The electrons were accelerated to 20 keV and intersected the effusion flux of the molecules of interest. The diffraction pattern was recorded by a CCD camera cooled by liquid nitrogen. From ref. [138].

It should be noted that any instability of laser radiation evolving during electron pulse generation is transformed into pulse instability. To minimize this effect, the laser radiation is focused on a diaphragm 200 mm in diameter. In this case, only the central part of the laser radiation is transmitted, while most of the second-harmonic power is lost. The diaphragm is mapped on the photocathode surface; therefore, the above instabilities of laser radiation are reduced to a minimum in the photocathode region from which electrons were generated. The quantum efficiency of photoemission is rather high, which makes it possible to reach an electron current of about 200 pA near the photocathode. To

decrease the influence of electron Coulomb repulsion, the current was lowered to 20 pA, when the beam traversed the diaphragm with a diameter of 30 mm in front of the target. The central beam of unscattered electrons was removed by a Faraday cylinder 375 mm in diameter. This apparatus was employed to study the structural dynamics of chemical reactions, in particular, the electrocyclic ring-opening reaction of 1,3-cyclohexadiene [138].

Fig. 16 displays a schematic of experimental arrangement for the study of ultrafast electron diffraction (UED). The diffraction chamber in this third-generation unit (UED-3) is coupled with a time-of-flight mass spectrometer (MS-TOF) [140].



**Fig. 16.** Experimental Ultrafast Electron Diffraction (UED-3) setup coupled with a time-of-flight mass-spectrometer (MS-TOF), allowing for in situ control of the gas phase composition. From ref. [140].

The arrangement consists of four separate vacuum chambers, viz. an electron gun, scattering chamber, detection chamber, and MS-TOF for in situ control of the gas composition and detection of potentially corrosive compounds [140]. A vacuum at the level of  $\sim 10^{-7}$  Torr is produced in the scattering chamber in the absence of a gas sample; the pressure builds up to  $10^{-4}$  Torr when the molecules studied are introduced into the chamber. The pressure in the sensor chamber was maintained at the level of  $10^{-2}$  Torr to avoid condensate formation on the thermoelectrically cooled surface. Special attention was given to avoiding parasitic electric or magnetic fields capable of distorting the trajectories of scattered electrons.

The detection system is of primary importance in the ultrafast electron diffraction method. The electron flux should be maintained at a very low level to ensure ultrafast temporal resolution of the system. The UED-3 apparatus contains a system for two-dimensional detection of the diffraction pattern based on a CCD matrix with a low noise level. Because scattering intensity in the course of electron diffraction rapidly decreases as the scattering

angle increases (by 6-8 orders of magnitude), a changeable symmetric optical filter representing an analog of the rotating sector in conventional gas electron diffraction is applied in the radial direction on the back wall of the scintillator [141]. Naturally, there are no moving mechanical parts here. The filter permits simultaneously measuring diffraction intensity over a dynamic range spanning more than seven orders of magnitude, which significantly increases the determination accuracy of structural parameters of the study sample. A typical UED experiment implies recording of 1000 frames per second for an exposition time 240 s (at a pulse repetition rate of 1 kHz). Averaging is performed over 100 diffraction patterns. Modern mathematical methods are applied to process signals as described in [142]. A series of studies on the dynamics of free molecules and transition states of chemical reactions were carried out at UED-3 facility (see [140] for details).

Recently a new femtosecond electron diffraction apparatus with time resolution of  $\sim 300$  fs was developed [143]. The scheme of the experimental setup used in our experiments and implementing the TRED method is

shown in Fig. 17. The main frequency of a femtosecond Ti:sapphire laser ( $\lambda_1 = 800$  nm) was used as the pump beam and the photoelectron beam formed under the irradiation of the semitransparent photocathode with the third harmonic of the Ti:sapphire laser ( $\lambda_2 = 266$  nm) was used as the probe beam. In this manner, the optical and photoelectron pulses were strictly synchronized. The laser pulse duration was 50 fs. The pulse repetition frequency was 1 kHz. The photocathode material was a silver layer with a thickness of  $\sim 30$  nm deposited on a thin quartz plate. The studied sample was an antimony film with a thickness of about 30 nm prepared by thermal deposition in vacuum on a standard carbon substrate with a thickness of 20–30 nm used in transmission electron microscopes. The

pump laser radiation was incident on the sample at an angle of  $45^\circ$ . The energy density in the laser beam on the sample surface was  $1.5$  mJ/cm<sup>2</sup>. Such radiation energy density made it possible to perform rather long-term measurements without noticeable degradation of the sample. The kinetic energy of probe photoelectrons was 20 keV. The diameter of the electron beam in the region of the sample was  $\sim 0.1$  mm. A lens based on a constant magnet adapted for the given energy of the electron beam served as a focusing system that made it possible to minimize the time-of-flight interval of electrons. The sample-diffracted electron beam amplified on the detector using microchannel plates got to the luminophore and was detected on a CCD camera (Fig. 17).

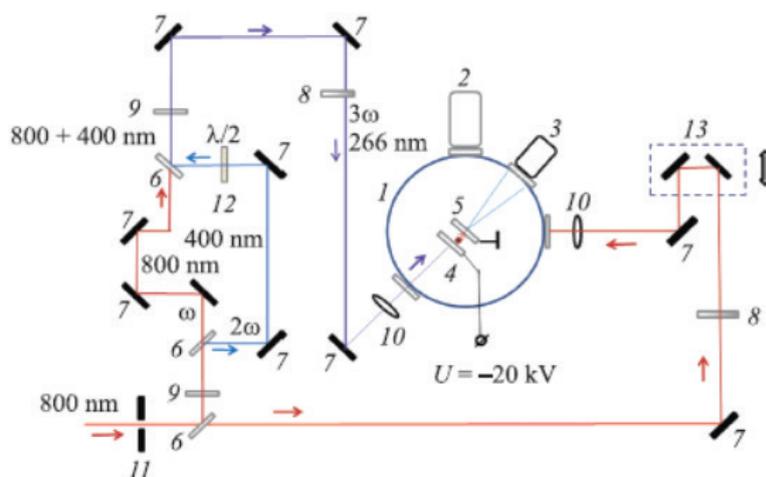
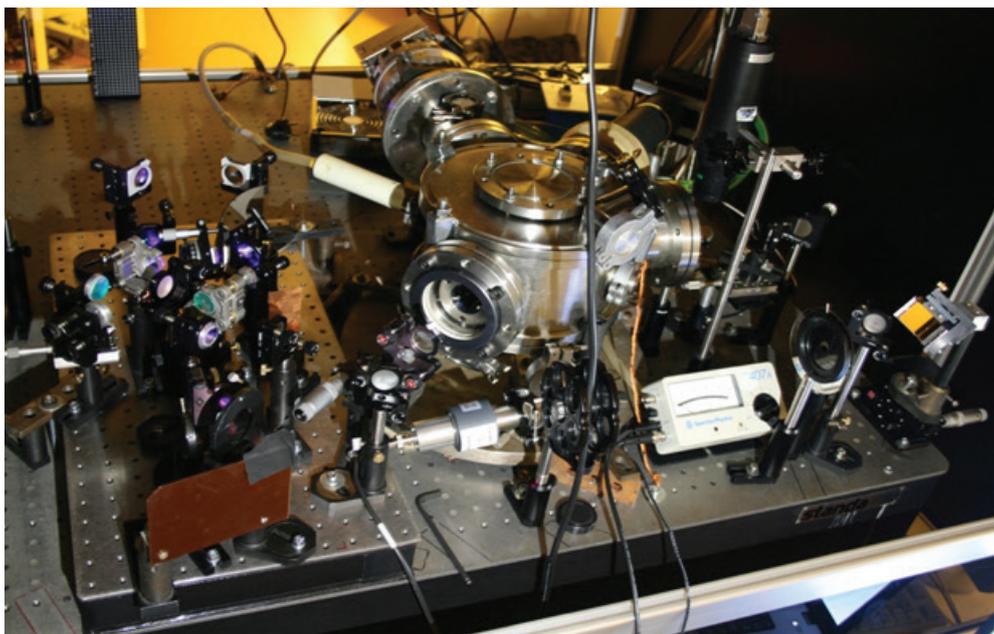


Fig. 17. Experimental scheme of the femtosecond TRED apparatus: (1) vacuum chamber, (2) turbomolecular pump, (3) amplifier of the electron current on the basis of microchannel plates and CCD chamber, (4) silver photocathode, (5) anode and target, (6) beam splitters, (7) mirrors, (8) radiation attenuator, (9) converters into the second and third harmonics, (10) lenses, (11) diaphragm, (12) polarization rotator, and (13) delay line. From ref. [143].

The main frequency of a femtosecond Ti:sapphire laser ( $\lambda_1 = 800$  nm) was used as the pump beam and the photoelectron beam formed under the irradiation of the semitransparent photocathode with the third harmonic of the Ti:sapphire laser ( $\lambda_2 = 266$  nm) was used as the probe beam. In this manner, the optical and photoelectron pulses were strictly synchronized. The laser pulse duration was 50 fs. The pulse repetition frequency was 1 kHz. The photocathode material was a silver layer with a thickness of  $\sim 30$  nm deposited on a thin quartz plate. The studied sample was an antimony film with a thickness of about 30 nm prepared by thermal deposition in vacuum on a standard carbon substrate with a thickness of 20–30 nm used in transmission electron microscopes. The pump laser radiation was incident on the sample at an angle of  $45^\circ$ . The energy density in the laser beam on the sample surface was  $1.5$  mJ/cm<sup>2</sup>. Such radiation energy density made it possible to perform rather long-term measurements without noticeable degradation of the sample. The kinetic energy of probe photoelectrons was

20 keV. The diameter of the electron beam in the region of the sample was  $\sim 0.1$  mm. A lens based on a constant magnet adapted for the given energy of the electron beam served as a focusing system that made it possible to minimize the time-of-flight interval of electrons. The sample-diffracted electron beam amplified on the detector using microchannel plates got to the luminophore and was detected on a CCD camera. A general view of the apparatus is shown in Fig. 18.

The generation of coherent optical phonons in an antimony film has been directly observed by the femtosecond electron diffraction method. The sample has been excited by a femtosecond laser pulse ( $\lambda = 800$  nm) and probed with a pulsed photoelectron beam. Oscillations of the intensity corresponding to vibration frequencies of optical phonons excited by the laser have been observed in the obtained diffraction patterns: totally symmetric ( $A_{1g}$ ) and twofold degenerate ( $E_{2g}$ ) phonon modes of antimony and their combinations [143]. The details of this study will be described in the Part III of our article.



**Fig. 18.** General view of the femtosecond electron diffraction setup developed by research groups from the Institute of Spectroscopy, RAS and Moscow Technological University, Institute of Fine Chemical Technologies. From ref. [143].

### Concluding remarks: future outlook

The development of appropriate experimental facilities for time-resolved electron diffraction and electron microscopy [144] made it possible to combine a spatial resolution on the order of  $\sim 10^{-2} - 10^{-3}$  Å with pico- and even subpicosecond temporal resolution into a single complex. Some authors have reported the generation of  $\sim 200$ -fs electron pulses [145–151]. The preparation of 10 fs long pulses containing  $10^4 - 10^6$  electrons in future research would be of paramount importance for the observation of fast processes in matter and concomitant changes in its structure. Also needed is an effective method for the reliable measurement of such short temporal characteristics of electron bunches [145].

The present review is concerned with processes studied with the aid of modern sources of femtosecond laser radiation on a time scale from nano- to femtoseconds or shorter extending even to the subfemtosecond (attosecond) region. The reader may ask: is it possible to make use of ultrafast electron diffraction in studying very short (say, shorter than 1 as) processes? In principle, such studies can be conducted in the case of diffraction of isolated relativistic electrons scattered with the characteristic time  $\tau \sim D(\text{nucleus})/c = 10^{-22} - 10^{-23}$  s. Under favorable conditions, the results may open up new possibilities for the investigation of the dynamics of extreme states of matter [152]. Naturally, the development of such a new promising line of research will require great efforts by both experimentalists and theorists, as well as considerable financial investments, let alone the proper experimental base. It can be expected

that the success of these activities will depend on how effectively the methods and approaches from different fields of physics and technology are combined into a single experimental layout [153, 154]. It cannot be ruled out that a combination of two different type microscopes [144], namely, an electron microscope and, for example, a scanning probe microscope, in a single experimental layout may turn out well justified to improve the characteristics of a unique measuring device as a whole, as described in [155]. It is worth mentioning an original method of scanning vacuum probe microscopy with a hollow tip, the development of which is underway at the Institute of Spectroscopy, Russian Academy of Sciences [156]. Such a tip, a dielectric or microcapillary coated with a thin metallic layer, may have a 100-nm aperture (commercial variant) or a 10-nm open hole (laboratory design) [157]. This instrument is expected to enable modification of surfaces with ion and electron microbeams or soft X-ray radiation directed to the sample through the capillary, and investigation of surface molecular complexes by passing photoions or photoelectrons through the scanning hollow tip. In the photoionic mode, time-of-flight mass spectrometry will make it possible to realize nanolocal photodesorption of molecular ions when high spatial resolution is combined with high chemical, elemental selectivity. This method may add information about a sample to that obtained with an electron microscope. We appear to be witnessing not only the new birth of electron microscopy, but also its principally new achievements to come as it approaches the centenary of successful developments and wide practical applications. Today, it provides the principal possibility of studying the properties of matter in the

space-time continuum exploiting short photoelectron beams. Characteristically, there are 30 – 40 research laboratories all over the world experimenting or planning to experiment with ultrafast electron diffraction [158] and one tenth that number of centers

possessing electron microscopes adapted to operate with ultrashort electron beams.

**Acknowledgements.** *This work supported by RFBR grant No. 16-29-1167 OFI<sub>m</sub> and partially by RFBR grant No. 14-22-02035 OFI<sub>m</sub>.*

### References:

1. Ischenko A.A. [et al.] A stroboscopic gas-electron diffraction method for the investigation of short-lived molecular species // *Appl. Phys. B Photophysics Laser Chem.* 1983. V. 32, № 3. P. 161–163.

2. Ischenko A.A. [et al.] The observation of electron diffraction from free radicals – products of the IR multiphoton dissociation of CF<sub>3</sub>I molecules by stroboscopic gas electron diffraction // *Bull. Moscow Univ. Ser 2. Chem.* 1985. V. 26, № 2. P. 140–143.

3. Ischenko A.A. [et al.] The study of short-lived intermediate species and structural kinetics of photoexcited molecules by stroboscopic electron diffraction // *Interuniversity collection of scientific papers. The Structure and Properties of Molecules.* Ivanovo, 1988. P. 63–77.

4. Vabishchevich M.G., Ischenko A.A. Method of studying the kinetics of fast processes; USSR Certificate number 1679907. Registered in the State Register of Inventions of the USSR on May 22, 1991. Priority of invention October 14, 1988.

5. Norrish R.G.W., Porter G. Chemical reactions produced by very high light intensities // *Nature.* 1949. V. 164, № 4172. P. 658–658.

6. Tomov I.V. [et al.] Picosecond hard X-ray pulses and their application to time-resolved diffraction // *Time-resolved diffraction* / ed. Helliwell J.R., Rentzepis P.M. Oxford: Clarendon Press, 1997. P. 1–43.

7. Ischenko A.A., Girichev G.V., Tarasov Y.I. Electron diffraction: structure and dynamics of free molecules and condensed matter. Moscow: FIZMATLIT, 2013. 616 p.

8. Ischenko A.A., Aseyev S.A. Time resolved electron diffraction: for chemistry, biology and material science. San Diego: Elsevier, 2014. 310 p.

9. Minitti M.P. [et al.] Toward structural femtosecond chemical dynamics: imaging chemistry in space and time // *Faraday Discuss.* 2014. V. 171. P. 81–91.

10. Ischenko A.A. [et al.] The stroboscopic gas electron diffraction method for investigation of time-resolved structural kinetics in photoexcitation processes // *J. Mol. Struct. Elsevier*, 1993. V. 300. P. 115–140.

11. Ewbank J.D., Schäfer L., Ischenko A.A. Structural and vibrational kinetics of photoexcitation processes using time resolved electron diffraction // *J. Mol. Struct.* 2000. V. 524, № 1. P. 1–49.

12. Ruan C.-Y. [et al.] The Development and Applications of Ultrafast Electron Nanocrystallography // *Microsc. Microanal.* 2009. V. 15, № 4. P. 323–337.

13. Weber P.M., Carpenter S.D., Lucza T. Reflectron design for femtosecond electron guns // *Proc. SPIE 2521, Time-Resolved Electron and X-Ray Diffraction*, 23 (September 1, 1995) / ed. Rentzepis P.M. 1995. № 2521. P. 23–30.

14. King W.E. [et al.] Ultrafast electron microscopy in materials science, biology, and chemistry // *J. Appl. Phys.* 2005. V. 97, № 11. P. 111101, 1–27.

15. Zewail A.H. Ultrafast electron diffraction, crystallography, and microscopy // *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2006. V. 57, № 1. P. 65–103.

16. Zewail A.H. Four-dimensional electron microscopy // *Science (80- )*. 2010. V. 328, № 5975. P. 187–193.

17. Zewail A.H., Thomas J.M. 4D electron microscopy. Imaging in space and time. Imperial College Press, 2010. 360 p.

18. Ischenko A.A. Molecular tomography of the quantum state by time-resolved electron diffraction // *Phys. Res. Int.* 2013. V. 2013. P. 1–8.

19. Sciaini G., Miller R.J.D. Femtosecond electron diffraction: heralding the era of atomically resolved dynamics // *Reports Prog. Phys.* 2011. V. 74, № 9. P. 096101 (1–36).

20. Ischenko A.A., Bagratashvili V.N., Avilov A.S. Methods for studying the coherent 4D structural dynamics of free molecules and condensed state of matter: article // *Crystallogr. Reports.* 2011. V. 56, № 5. P. 751.

21. Miller R.J.D. Mapping atomic motions with ultrabright electrons: the chemists' gedanken experiment enters the lab frame // *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2014. V. 65, № 1. P. 583–604.

22. Miller R.J.D. Femtosecond crystallography with ultrabright electrons and X-rays: capturing chemistry in action // *Science (80- )*. 2014. V. 343, № 6175. P. 1108–1116.

23. Ischenko A.A. [et al.] Ultrafast electron diffraction and electron microscopy: present status and future prospects // *Physics-Uspekhi.* 2014. V. 57, № 7. P. 633–669.

24. Campbell G.H., McKeown J.T., Santala M.K. Time resolved electron microscopy for in situ experiments // *Appl. Phys. Rev.* 2014. V. 1, № 4. P. 41101.

25. Kim K.T., Villeneuve D.M., Corkum P.B. Manipulating quantum paths for novel attosecond measurement methods // *Nat. Photonics.* 2014. V. 8, № 3. P. 187–194.

26. Petek H. Single-molecule femtochemistry:

molecular imaging at the space-time limit // *ACS Nano*. 2014. V. 8, № 1. P. 5–13.

27. Manz S. [et al.] Mapping atomic motions with ultrabright electrons: towards fundamental limits in space-time resolution // *Faraday Discuss.* 2015. V. 177. P. 467–491.

28. Robinson M.S., Lane P.D., Wann D.A. A compact electron gun for time-resolved electron diffraction // *Rev. Sci. Instrum.* 2015. V. 86, № 1. P. 13109.

29. Plemmons D.A., Suri P.K., Flannigan D.J. Probing structural and electronic dynamics with ultrafast electron microscopy // *Chem. Mater.* 2015. V. 27, № 9. P. 3178–3192.

30. Bonham R.A., Fink M. High energy electron scattering. New York: Van Nostrand Reinhold, 1974. 311 p.

31. Hargittai I. The gas-phase electron diffraction technique of molecular structure determination // *Stereochemical applications of gas-phase electron diffraction. Part A. The electron diffraction technique / ed. Hargittai I., Hargittai M.* New York: VCH, 1988. P. 1–54.

32. Ischenko A.A., Schäfer L., Ewbank J.D. Structural kinetics by time-resolved gas electron diffraction: coherent nuclear dynamics in laser excited spatially anisotropic molecular ensembles // *J. Mol. Struct.* 1996. V. 376, № 1-3. P. 157–171.

33. Ischenko A.A., Schäfer L., Ewbank J. Time-resolved electron diffraction: a method to study the structural vibrational kinetics of photoexcited molecules // *Time-resolved diffraction 13 / ed. Helliwell J.R., Rentzepis P.M.* Oxford University Press, 1997. P. 323–390.

34. Debye P. The influence of intramolecular atomic motion on electron diffraction diagrams // *J. Chem. Phys.* 1941. V. 9, № 1. P. 55–60.

35. Bialynicki-Birula I. [et al.] *Theory of quanta.* New York: Oxford University Press, 1992. 494 p.

36. Cohen-Tannoudji C., Diu B., Laloë F. *Quantum mechanics.* V. 1. Wiley, 1977. 914 p.

37. Ewbank J.D., Schäfer L., Ischenko A.A. Structural kinetics by stroboscopic gas electron diffraction 2. Time-dependent molecular intensities of predissociation processes // *J. Mol. Struct.* Elsevier, 1994. V. 321, № 3. P. 265–278.

38. Tikhonov A.N., Arsenin V.Y. *Solution of the ill-posed problems.* New York: Halsted Press, 1977. 256 p.

39. Ryu S., Weber P.M., Stratt R.M. The diffraction signatures of individual vibrational modes in polyatomic molecules // *J. Chem. Phys.* 2000. V. 112, № 3. P. 1260–1270.

40. Ryu S., Stratt R.M., Weber P.M. Diffraction signals of aligned molecules in the gas phase: tetrazine in intense laser fields // *J. Phys. Chem. A.* 2003. V. 107, № 34. P. 6622–6629.

41. Ryu S. [et al.] Electron diffraction of molecules in specific quantum states: a theoretical study of

vibronically excited s-tetrazine // *J. Phys. Chem. A.* 2004. V. 108, № 7. P. 1189–1199.

42. Weber P.M. [et al.] Experimental and theoretical studies of pump-probe electron diffraction: time-dependent and state-specific signatures in small cyclic molecules // *Femtochemistry and Femtobiology.* Elsevier, 2004. P. 19–24.

43. Zewail A.H. *Femtochemistry: ultrafast dynamics of the chemical bond.* World Scientific Publishing Company, 1994. V. 3.

44. Zewail A.H. Femtochemistry: recent progress in studies of dynamics and control of reactions and their transition states // *J. Phys. Chem.* 1996. V. 100, № 31. P. 12701–12724.

45. Zewail A.H. Femtochemistry: atomic-scale dynamics of the chemical bond using ultrafast lasers (Nobel Lecture) // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2000. V. 39, № 15. P. 2586–2631.

46. Zewail A.H. Femtochemistry: atomic-scale dynamics of the chemical bond // *J. Phys. Chem. A. American Chemical Society.* 2000. V. 104, № 24. P. 5660–5694.

47. Buchachenko A.L. Chemistry on the border of two centuries – achievements and prospects // *Russ. Chem. Rev.* 1999. V. 68, № 2. P. 85–102.

48. Neutze R. [et al.] Potential for biomolecular imaging with femtosecond X-ray pulses // *Nature.* 2000. V. 406, № 6797. P. 752–757.

49. Chapman H.N. [et al.] Femtosecond diffractive imaging with a soft-X-ray free-electron laser // *Nat. Phys.* 2006. V. 2, № 12. P. 839–843.

50. Bogan M.J. [et al.] Single particle X-ray diffractive imaging // *Nano Lett.* 2008. V. 8, № 1. P. 310–316.

51. Bogan M.J. [et al.] Single-particle coherent diffractive imaging with a soft X-ray free electron laser: towards soot aerosol morphology: *JOUR // J. Phys. B. At. Mol. Opt. Phys.* 2010. V. 43, № 19. P. 194013.

52. Yoon C.H. [et al.] Unsupervised classification of single-particle X-ray diffraction snapshots by spectral clustering // *Opt. Express.* 2011. V. 19, № 17. P. 16542–16549.

53. Baskin J.S., Zewail A.H. Ultrafast electron diffraction: oriented molecular structures in space and time // *ChemPhysChem.* 2005. V. 6, № 11. P. 2261–2276.

54. Williamson J.C., Zewail A.H. Ultrafast electron diffraction. 4. Molecular structures and coherent dynamics // *J. Phys. Chem.* 1994. V. 98, № 11. P. 2766–2781.

55. Hoshina K. [et al.] Direct observation of molecular alignment in an intense laser field by pulsed gas electron diffraction I: observation of anisotropic diffraction image // *Chem. Phys. Lett.* 2002. V. 353, № 1–2. P. 27–32.

56. Hoshina K. [et al.] Direct observation of molecular alignment in an intense laser field by pulsed gas electron diffraction II: analysis of anisotropic diffraction image // *Chem. Phys. Lett.* 2002. V. 353,

№ 1-2. P. 33–39.

57. Hoshina K. [et al.] Alignment of CS<sub>2</sub> in intense nanosecond laser fields probed by pulsed gas electron diffraction // *J. Chem. Phys.* 2003. V. 118, № 14. P. 6211–6221.

58. Spence J.C.H., Doak R.B. Single molecule diffraction // *Phys. Rev. Lett.* 2004. V. 92, № 19. P. 198102 (1-4).

59. Reckenthaeler P. [et al.] Time-resolved electron diffraction from selectively aligned molecules // *Phys. Rev. Lett.* 2009. V. 102, № 21. P. 213001–213004.

60. Bergsma J.P. [et al.] Transient X-ray scattering calculated from molecular dynamics // *J. Chem. Phys.* 1986. V. 84, № 11. P. 6151–6160.

61. Zare R.N. Angular momentum: understanding spatial aspects in chemistry and physics // *Physics Today*. New York: Wiley, 1988. 349 p.

62. Choi S.E., Bernstein R.B. Theory of oriented symmetric-top molecule beams: Precession, degree of orientation, and photofragmentation of rotationally state-selected molecules // *J. Chem. Phys.* 1986. V. 85, № 1. P. 150–161.

63. Gradstein I.S., Ryzhik I.M. Table of integrals, series, and products. New York: Academic Press, 2014. 1184 p.

64. Handbook of mathematical functions with formulas, graphs, and mathematical tables / ed. Abramowitz M., Stegun I.A. Washington, D.C.: National Bureau of Standards, 1965. 1058 p.

65. Vetchinkin S.I. [et al.] Gaussian wavepacket dynamics in an anharmonic system // *Chem. Phys. Lett.* 1993. V. 215, № 1–3. P. 11–16.

66. Eryomin V.V., Kuz'menko N.E., Umanskii I.M. Interference effects in wave packet dynamics at the pulse optical excitation of a diatomic molecule // *Russ. J. Phys. Chem. B (Khimicheskaya Fizika)* 1996. V. 15, № 5. P. 5–12 (in Russ.).

67. Kosloff R. Time-dependent quantum-mechanical methods for molecular dynamics // *J. Phys. Chem.* 1988. V. 92, № 8. P. 2087–2100.

68. Kosloff R. [et al.] Wavepacket dancing: Achieving chemical selectivity by shaping light pulses // *Chem. Phys.* 1989. V. 139, № 1. P. 201–220.

69. Balint-Kurti G.G., Dixon R.N., Marston C.C. Grid methods for solving the Schrödinger equation and time dependent quantum dynamics of molecular photofragmentation and reactive scattering processes // *Int. Rev. Phys. Chem.* 1992. V. 11, № 2. P. 317–344.

70. Stolow A., Underwood J.G. Time-resolved photoelectron spectroscopy of nonadiabatic dynamics in polyatomic molecules // *Advances in Chemical Physics*, Volume 139 / ed. Rice S.A. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2008. P. 497–584.

71. Rapp D., Kassal T. Theory of vibrational energy transfer between simple molecules in nonreactive

collisions // *Chem. Rev.* 1969. V. 69, № 1. P. 61–102.

72. Levine R.D. Molecular reaction dynamics: book. Cambridge University Press, 2009. 555 p.

73. Herzberg G. Molecular spectra and molecular structure. III. Electronic spectra and electronic structure of polyatomic molecules: book. Van Nostrand, 1966. 784 p.

74. Rosker M.J., Dantus M., Zewail A.H. Femtosecond real-time probing of reactions. I. The technique // *J. Chem. Phys.* 1988. V. 89, № 10. P. 6113–6127.

75. Khundkar L.R., Zewail A.H. Ultrafast molecular reaction dynamics in real-time: Progress over a decade // *Annu. Rev. Phys. Chem.* 1990. V. 41, № 1. P. 15–60.

76. Okabe H. Photochemistry of small molecules: book. Wiley, 1978.

77. Baronavski A.P. Laser ultraviolet photochemistry: book // *Lasers as reactants and probes in chemistry* / ed. Jackson W.M., Harvey A.B. Washington, D.C.: Howard University Press, 1985. P. 81.

78. Stereochemical applications of gas-phase electron diffraction. Part A. The electron diffraction technique: book / ed. Hargittai I., Hargittai M. VCH Publishers, 1988.

79. Garraway B.M., Suominen K.-A. Wave-packet dynamics: new physics and chemistry in femto-time // *Reports Prog. Phys.* 1995. V. 58, № 4. P. 365–419.

80. Heller E.J. Time-dependent approach to semiclassical dynamics // *J. Chem. Phys.* 1975. V. 62, № 4. P. 1544–1555.

81. Heller E.J. Potential surface properties and dynamics from molecular spectra: a time-dependent picture // *Potential energy surfaces and dynamics calculations*. Boston, MA: Springer US, 1981. P. 103–131.

82. Heller E.J. Quantum localization and the rate of exploration of phase space // *Phys. Rev. A* 1987. V. 35, № 3. P. 1360–1370.

83. Ischenko A.A., Ewbank J.D., Schäfer L. Structural kinetics by stroboscopic gas electron diffraction Part 1. Time-dependent molecular intensities of dissociative states // *J. Mol. Struct.* 1994. V. 320. P. 147–158.

84. Schafer L. [et al.] Photodissociation dynamics of randomly oriented molecular ensembles by time-resolved electron diffraction // *Izv. Vyss. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2016. V. 59, № 12. P. 22–31 (in Russ.).

85. Kemble E.C. The fundamental principles of quantum mechanics: with elementary applications: book. Dover Publications, 2005. 611 p.

86. Ballentine L.E. Quantum mechanics. A modern development. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 1998. 658 p.

87. Wigner E. On the quantum correction for thermodynamic equilibrium // *Phys. Rev.* 1932. V. 40, № 5. P. 749–759.

88. Yourgrau W., Van Der Merwe A., Landé A. Perspectives in quantum theory: book. Dover Publ., 1979. 283 p.
89. Hillery M. [et al.] Distribution functions in physics: fundamentals // Phys. Rep. 1984. V. 106, № 3. P. 121–167.
90. Hillery M. [et al.] Distribution functions in physics: fundamentals: in book // Part I: Physical Chemistry. Part II: Solid State Physics / ed. Wightman A.S. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1997. P. 273–317.
91. Cahill K.E., Glauber R.J. Density operators and quasiprobability distributions // Phys. Rev. 1969. V. 177, № 5. P. 1882–1902.
92. Freenberg E. The scattering of slow electrons in neutral atoms. Harvard University, 1933. 125 p.
93. Weigert S. How to determine a quantum state by measurements: The Pauli problem for a particle with arbitrary potential // Phys. Rev. A. 1996. V. 53, № 4. P. 2078–2083.
94. Williamson J.C. [et al.] Clocking transient chemical changes by ultrafast electron diffraction: JOUR // Nature. 1997. V. 386, № 6621. P. 159–162.
95. Ihee H., Zewail A.H., Goddard W.A. Conformations and barriers of haloethyl radicals ( $\text{CH}_2\text{XCH}_2$ , X = F, Cl, Br, I): Ab Initio Studies // J. Phys. Chem. A. 1999. V. 103, № 33. P. 6638–6649.
96. Ihee H., Kua J., Zewail A.H.  $\text{CF}_2\text{XCF}_2\text{X}$  and  $\text{CF}_2\text{XCF}_2 \cdot$  radicals (X = Cl, Br, I): ab initio and DFT studies and comparison with experiments // J. Phys. Chem. A. 2001. V. 105, № 14. P. 3623–3632.
97. Tannor D.J., Rice S.A. Control of selectivity of chemical reaction via control of wave packet evolution // J. Chem. Phys. 1985. V. 83, № 10. P. 5013–5018.
98. Yan Y.J., Mukamel S. Femtosecond pump-probe spectroscopy of polyatomic molecules in condensed phases // Phys. Rev. A. 1990. V. 41, № 11. P. 6485–6504.
99. Yan Y.J. [et al.] Optical control of molecular dynamics: Liouville-space theory // J. Phys. Chem. 1993. V. 97, № 10. P. 2320–2333.
100. Krause J.L. [et al.] Optical control of molecular dynamics: Molecular cannons, reflectrons, and wave-packet focusers // J. Chem. Phys. 1993. V. 99, № 9. P. 6562–6578.
101. Krause J.L. [et al.] Light packet control of wave packet dynamics // Femtosecond Chemistry / ed. Manz J., Woste L. Weinheim: VCH Publishers, 1995. P. 743–779.
102. Krause J.L. [et al.] Creating and detecting shaped rydberg wave packets // Phys. Rev. Lett. 1997. V. 79, № 25. P. 4978–4981.
103. Ischenko A.A., Ewbank J.D., Schäfer L. Structural and vibrational kinetics by time-resolved gas electron diffraction: stochastic approach to data analysis // J. Phys. Chem. 1995. V. 99, № 43. P. 15790–15797.
104. Leonhardt U. State reconstruction of anharmonic molecular vibrations: Morse-oscillator model // Phys. Rev. A. 1997. V. 55, № 4. P. 3164–3172.
105. Ischenko A.A. The study of coherent dynamics of the nuclei by time-resolved electron diffraction. II. The scattering of electrons by coherently excited molecules // Russ. Trans. Chem. Chem. Technol. 2009. V. 52, № 8. P. 59–63.
106. Ischenko A.A. The study of coherent dynamics of the nuclei by time-resolved electron diffraction. III. Molecular quantum state tomography // Russ. Trans. Chem. Chem. Technol. 2009. V. 52, № 9. P. 62–66.
107. Natterer F. The mathematics of computerized tomography: book. Vieweg+Teubner Verlag, 2013. 222 p.
108. Leonhardt U. Discrete Wigner function and quantum-state tomography. // Phys. Rev. A, At. Mol. Opt. Phys. 1996. V. 53, № 5. P. 2998–3013.
109. Leonhardt U. Measuring the quantum state of light. Cambridge: Cambridge University Press, 1997. 208 p.
110. Munroe [et al.] Photon-number statistics from the phase-averaged quadrature-field distribution: Theory and ultrafast measurement. // Phys. Rev. A, At. Mol. Opt. Phys. 1995. V. 52, № 2. P. R924–R927.
111. de Groot S.R., Suttrop L.G. Foundations of electrodynamics: book. North-Holland, 1972. 535 p.
112. Richter T. Pattern functions used in tomographic reconstruction of photon statistics revisited // Phys. Lett. A. 1996. V. 211, № 6. P. 327–330.
113. Richter T. Direct sampling of a smoothed Wigner function from quadrature distributions // J. Opt. B Quantum Semiclassical Opt. 1999. V. 1, № 6. P. 650–654.
114. Richter T., Wünsche A. Determination of quantum state from time-dependent position distributions // Acta Phys. Slovaca. 1996. V. 46. P. 487–494.
115. Leonhardt U. [et al.] Sampling of photon statistics and density matrix using homodyne detection // Opt. Commun. 1996. V. 127, № 1-3. P. 144–160.
116. Leonhardt U., Raymer M.G. Observation of moving wave packets reveals their quantum state // Phys. Rev. Lett. 1996. V. 76, № 12. P. 1985–1989.
117. Leonhardt U., Schneider S. State reconstruction in one-dimensional quantum mechanics: The continuous spectrum // Phys. Rev. A. 1997. V. 56, № 4. P. 2549–2556.
118. Leonhardt U. Optical conformal mapping // Science (80- ). 2006. V. 312, № 5781. P. 1777–1780.
119. Messiah A. Quantum mechanics: book. Dover Publications, 2014. 1152 p.
120. Ischenko A.A., Schäfer L., Ewbank J.D. Manifestation of chaotic nuclear dynamics of highly excited polyatomic molecules in time-resolved electron diffraction data // J. Phys. Chem. A. 1998. V. 102, № 37. P. 7329–7332.

121. Todd T.R., Olson W.B. The infrared spectra of  $^{12}\text{C}^{32}\text{S}$ ,  $^{12}\text{C}^{34}\text{S}$ ,  $^{13}\text{C}^{32}\text{S}$ , and  $^{12}\text{C}^{33}\text{S}$  // *J. Mol. Spectrosc.* 1979. V. 74, № 2. P. 190–202.
122. Tzeng W.-B. [et al.] A 193 nm laser photofragmentation time-of-flight mass spectrometric study of  $\text{CS}_2$  and  $\text{CS}_2$  clusters // *J. Chem. Phys.* 1988. V. 88, № 3. P. 1658–1669.
123. Ischenko A.A. [et al.] Stroboscopic gas electron diffraction: a tool for structural kinetic studies of laser-excited molecules // *Time-Resolved Electron and X-Ray Diffraction*, v. 2521 / ed. Rentzepis P.M. 1995. P. 123–135.
124. Schelev M.Y. 500-fs photoelectron gun for time-resolved electron diffraction experiments // *Opt. Eng.* 1998. V. 37, № 8. P. 2249–2254.
125. Lobastov V.A. [et al.] Instrumentation for time-resolved electron diffraction spanning the time domain from microseconds to picoseconds // *Rev. Sci. Instrum.* 1998. V. 69, № 7. P. 2633–2643.
126. Hebeisen C.T. [et al.] Femtosecond electron pulse characterization using laser ponderomotive scattering // *Opt. Lett.* 2006. V. 31, № 23. P. 3517–3520.
127. Hebeisen C.T. [et al.] Grating enhanced ponderomotive scattering for visualization and full characterization of femtosecond electron pulses // *Opt. Express*. 2008. V. 16, № 5. P. 3334–3341.
128. Hebeisen C.T. [et al.] Characterization of ultrashort electron pulses: in book // *Ultrafast Phenomena XV: Proceedings of the 15th Int. Conference*, Pacific Grove, USA, July 30 – August 4, 2006 / ed. Corkum P. [et al.] Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. P. 758–760.
129. Gahlmann A., Tae Park S., Zewail A.H. Ultrashort electron pulses for diffraction, crystallography and microscopy: theoretical and experimental resolutions // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008. V. 10, № 20. P. 2894.
130. Glinec Y. [et al.] Generation of quasi-monoenergetic electron beams using ultrashort and ultraintense laser pulses // *Laser Part. Beams*. 2005. V. 23, № 2.
131. Hommelhoff P. [et al.] Field emission tip as a nanometer source of free electron femtosecond pulses // *Phys. Rev. Lett.* 2006. V. 96, № 7. P. 77401.
132. Tellinghuisen J. Potentials for weakly bound states in  $\text{I}_2$  from diffuse spectra and predissociation data // *J. Chem. Phys.* 1985. V. 82, № 9. P. 4012–4016.
133. Akhmanov S.A. [et al.] Generation of the picosecond electron pulses of fast electrons in the EMR-100 electron diffraction apparatus by photoemission in the laser field // *Russ. J. Techn. Phys. Lett.* 1985. V. 11, № 3. P. 157–161.
134. Bagratashvili V.N. [et al.] Isotopic selectivity of IR laser photodissociation of  $\text{CF}_3\text{I}$  molecules // *Appl. Phys.* 1979. V. 20, № 3. P. 231–235.
135. Golubkov V. V. [et al.] Pulse-resonance signal method for the recording of signal in a stroboscopic electron microscopy // XII Vsesoyuz. Konf. po Elektronnoi Mikroskopii, Sumy, Oktyabr' 1982. Tezisy Dokladov (XII All-Union Conf. on Electron Microscopy, Sumy, October 1982, Abstracts). Moscow: Nauka, 1982. P. 62 (in Russ.).
136. Golubkov V. V. [et al.] New methods for the registration of the signal in gas electron diffraction // *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Fiz.* 1983. V. 47. P. 1115–1121 (in Russ.).
137. Rood A.P., Milledge J. Combined flash-photolysis and gas-phase electron-diffraction studies of small molecules // *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*. 1984. V. 80, № 9. P. 1145–1153.
138. Dudek R.C., Weber P.M. Ultrafast diffraction imaging of the electrocyclic ring-opening reaction of 1,3-cyclohexadiene // *J. Phys. Chem. A. American Chemical Society*. 2001. V. 105, № 17. P. 4167–4171.
139. Cardoza J.D. [et al.] Centering of ultrafast time-resolved pump-probe electron diffraction patterns // *Chem. Phys.* 2004. V. 299, № 2–3. P. 307–312.
140. Srinivasan R. [et al.] Ultrafast electron diffraction (UED) // *Helv. Chim. Acta*. 2003. V. 86, № 6. P. 1761–1799.
141. Goodman P. Fifty years of electron diffraction: in recognition of fifty years of achievement by the crystallographers and gas diffractionists in the field of electron diffraction: book / Published for the International Union of Crystallography by D. Reidel, 1981. 440 p.
142. Ihee H. [et al.] Ultrafast electron diffraction and structural dynamics: transient intermediates in the elimination reaction of  $\text{C}_2\text{F}_4\text{I}_2$  // *J. Phys. Chem. A*. 2002. V. 106, № 16. P. 4087–4103.
143. Mironov B.N. [et al.] Direct observation of the generation of coherent optical phonons in thin antimony films by the femtosecond electron diffraction method // *JETP Lett.* 2016. V. 103, № 8. P. 531–534.
144. Ischenko A.A., Schäfer L., Tarasov Yu.I., Ryabov E.A., Aseyev S.A. Ultrafast transmission electron microscopy // *Tonkie khimicheskie tekhnologii (Fine Chem. Technol.)*. 2017. V. 12, № 1. P. 5–25.
145. Schelev M.Y. [et al.] Aspects of streak image tube photography (*Advances in Imaging and Electron Physics*, V. 180). Amsterdam: Academic Press, 2013.
146. Degtyareva V.P. [et al.] Femtosecond streak tubes designing, manufacturing, and testing // *Proc. SPIE 4948, 25th Int. Congress on High-Speed Photography and Photonics*, (1 August 2003) / ed. Cavailler C., Haddleton G.P., Hugenschmidt M. 2003. P. 281.
147. Degtyareva V.P. [et al.] Dynamic parameters evaluation for femtosecond streak tubes // *Proc. SPIE 5580, 26th Int. Congress on High-Speed Photography and Photonics*, (17 March 2005 / ed. Paisley D.L. [et al.] 2005. P. 416.
148. Andreev S.A. [et al.] The results of computer

and experimental studies on compressing the ultrashort photoelectron bunches with time-dependent electric fields // Proc. SPIE 6279, 27th Int. Congress on High-Speed Photography and Photonics January 2007 / ed. Hou X., Zhao W., Yao B. 2007. P. 6279 70.

149. Ageeva N. V. [et al.] Sub-100 fs streak tube: computer-aided design, manufacturing, and testing // Proc. SPIE 7126, 28th Int. Congress on High-Speed Imaging and Photonics, 71261B (10 February 2009) / ed. Kleine H., Butron Guillen M.P. 2009. P. 7126 1B.

150. Degtyareva V.P., Monastyrskiy M.A., Schelev M.Y. Chapter 11 // Electron Diffraction: Structure and Dynamics of Free Molecules and Condensed Matter. Moscow: FIZMATLIT, 2013. P. 499–522 (in Russ.).

151. Hansen P. [et al.] Dispersion compensation for attosecond electron pulses // Appl. Phys. Lett. 2012. V. 101, № 8. P. 83501.

152. Fortov V.E. Extreme states of matter on Earth and in space // Physics-Uspekhi. 2009. V. 52,

№ 6. P. 615–647.

153. Zewail A.H. The new age of structural dynamics // Acta Crystallogr. Sect. A. Found. Crystallogr. 2010. V. 66, № 2. P. 135–136.

154. Zewail A., Zewail M. Science for the “Haves” // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. V. 52, № 1. P. 108–111.

155. Alidzhanov E.K. [et al.] Vacuum scanning tunnel microscope for conducting samples researching // Vestnik Orenburg. Gos. Univ. 2007. № 12. P. 150–153 (in Russ.).

156. Aseyev S.A. [et al.] Microscopy of photoionisation processes // Quantum Electron. 2013. V. 43, № 4. P. 308–312.

157. Grams M.P. [et al.] Microscopic fused silica capillary nozzles as supersonic molecular beam sources // J. Phys. D. Appl. Phys. 2006. V. 39, № 5. P. 930–936.

158. Workshop on ultrafast electron sources for diffraction and microscopy applications // UESDM-2012, December 12–14. Univ. of California, Los Angeles, USA, 2012.

#### **About the authors:**

**Anatoly A. Ischenko**, Dr.Sci. (Chemistry), Professor, Head of Alimarin Department of Analytical Chemistry, Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia).

**Yury I. Tarasov**, Dr.Sci. (Phys.-Mathematics), Professor, Head of Department of Physics and Technical Mechanics, Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia).

**Lothar Schäfer**, Professor, Department of Chemistry and Biochemistry, University of Arkansas (Fayetteville, AR, U.S.A., AR72701).

#### **Об авторах:**

**Ищенко Анатолий Александрович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической химии им. И.П. Алимарины Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Тарасов Юрий Игоревич**, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой физики и технической механики Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Шефер Лотар**, профессор, Факультет химии и биохимии, Университет штата Арканзас (Фэйтвилл, 72701, Арканзас, США).

## ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМИЧЕСКОГО РАЗЛОЖЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ХЛОРИДОВ НИКЕЛЯ И КОБАЛЬТА С УРОТРОПИНОМ

Д.В. Голубев, Е.В. Савинкина<sup>@</sup>, А.С.Х. Аль-Хазраджи, М.Н. ДавыдоваМосковский технологический университет (Институт тонких химических технологий),  
Москва, 119571 Россия<sup>@</sup>Автор для переписки, e-mail: e.savinkina@mail.ru

Взаимодействием хлоридов никеля(II) и кобальта(II) с уротропином (НМТА) получены комплексные соединения состава  $NiCl_2 \cdot 2HMTA \cdot 10H_2O$  (**1**),  $CoCl_2 \cdot 2HMTA \cdot 10H_2O$  (**2**),  $CoCl_2 \cdot HMTA \cdot 4.5H_2O$  (**3**). Показано, что соединения **1** и **2** изоструктурны и отвечают ранее описанному  $[Ni(H_2O)_6]Cl_2 \cdot 4H_2O \cdot 2HMTA$ . На кривой ТГА соединения **1** наблюдается ступенчатое уменьшение массы, связанное с двухстадийной потерей всех молекул воды (до 170°C) и одной молекулы уротропина (до 270°C), далее происходит разложение фрагмента  $NiCl_2 \cdot HMTA$ . На дифрактограмме твердого остатка, полученного после нагревания образца до 800°C, не удалось обнаружить отражений, характерных для металла и его простейших азот-, углерод- и хлорсодержащих соединений. Термическое разложение соединений **2** и **3** протекает аналогично, но вода удаляется в одну стадию. В ИК-спектрах, измеренных при повышенных температурах, вплоть до 220–230°C, имеет место постепенное уменьшение интенсивности полос, отвечающих колебаниям молекул воды. Полосы, отнесенные к колебаниям метиленовых групп уротропина, остаются в указанном интервале температур практически без изменений. В то же время уже при нагревании выше 130°C отмечается сдвиг полос, обусловленных валентными колебаниями связей C–N, от ~1050 и ~1008 см<sup>-1</sup> в спектрах свободного уротропина и  $[M(H_2O)_6](HMTA)_2Cl_2 \cdot 4H_2O$  к 1015–1019 и 984–995 см<sup>-1</sup>, соответственно, что свидетельствует о координации атомами никеля и кобальта молекул уротропина вместо удаленных молекул воды. В длинноволновых ИК-спектрах для  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  и соединения **1** при комнатной температуре наблюдаются полосы валентных колебаний Ni–O и деформационных колебаний O–Ni–O. После нагревания **1** при 115°C в спектре появляются полосы колебаний Ni–N и Ni–Cl, что свидетельствует о координации атомом никеля молекул уротропина и хлорид-ионов после удаления внешнесферных и внутрисферных молекул воды.

**Ключевые слова:** комплексные соединения, уротропин, хлорид никеля, хлорид кобальта, термическое разложение, ИК-спектроскопия.

## THERMAL DECOMPOSITION OF UROTROPINE COMPLEXES WITH NICKEL AND COBALT CHLORIDES

D.V. Golubev, E.V. Savinkina<sup>@</sup>, A. al-Khazraji, M.N. DavydovaMoscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technologies),  
Moscow, 119571 Russia<sup>@</sup>Corresponding author e-mail: e.savinkina@mail.ru

Complex compounds  $NiCl_2 \cdot 2HMTA \cdot 10H_2O$  (**1**),  $CoCl_2 \cdot 2HMTA \cdot 10H_2O$  (**2**),  $CoCl_2 \cdot HMTA \cdot 4.5H_2O$  (**3**) were prepared by the reaction of nickel(II) and cobalt(II) chlorides with urotropine (HMTA). Compounds **1** and **2** are isostructural, their structure corresponds to the earlier studied crystal structure  $[Ni(H_2O)_6]Cl_2 \cdot 4H_2O \cdot 2HMTA$ . Thermal destruction of the complex compounds

**1–3** was studied by TGA and high-temperature IR-spectroscopy. The TGA curve for compound **1** shows stepwise mass loss caused by two-stage loss of all water molecules (up to 170°C) and one urotropine molecule (up to 270°C) followed by decomposition of  $\text{NiCl}_2 \cdot \text{HMTA}$ . The X-ray diffraction pattern of the resulting solid shows no reflections typical for the metal and its simplest nitrogen-, carbon- and chlorine-containing compounds. Thermal decomposition of compounds **2** and **3** proceed similarly, but water is removed in one stage. IR spectra, which were recorded at high temperature (up to 220–230°C) show gradual decrease of intensity of the bands assigned to vibrations of water molecules. The bands of the methylene groups of urotropine do not change on heating. However, the bands of the C–N vibrations shift from ~1050 and ~1008  $\text{cm}^{-1}$  in the spectra of urotropine and  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HMTA})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  to 1015–1019 and 984–995  $\text{cm}^{-1}$ , respectively, indicating coordination of urotropine molecules instead of the removed water molecules. The long-wave IR spectra for  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  and compound **1** at ambient temperature show bands of Ni–O stretching vibrations and O–Ni–O bending vibrations. After heating **1** at 115°C, bands of Ni–N and Ni–Cl appear, which indicates the coordination of urotropine molecules and chloride ions after the removal of outer-sphere and inner-sphere water molecules.

**Keywords:** urotropine, complex compounds, nickel chloride, cobalt chloride, thermal destruction, IR spectroscopy.

## Введение

В последние годы наблюдается повышенный интерес к синтезу полигетероциклических органических соединений и изучению их способности к образованию комплексов с переходными элементами. Полигетероциклические лиганды обладают различной дентатностью и образуют большое количество металлокомплексов. К ним, в частности, относятся соединения, имеющие структуру типа адамантана (например, уротропин, или гексаметиленetetрамин, HMTA).

Некоторые комплексы металлов с гетероциклическими лигандами проявляют биологическую активность. Обнаружено ингибирование роста бактерий и грибов в присутствии комплексов ртути, кадмия и серебра с уротропином [1]. Антимикробные свойства найдены для комплекса кобальта(II) с уротропином и янтарной кислотой [2], а также для комплексов  $[\text{Cu}(\text{HMTA})_3(\text{H}_2\text{O})_3]\text{SO}_4$  [3],  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HMTA})_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Co}(\text{HMTA})_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  [4] и  $[\text{Ni}(\text{HMTA})_2(\text{NCS})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  [5].

Комплексы металлов с уротропином нередко используют в качестве прекурсоров для получения перспективных материалов, в том числе наноразмерных. Так, для синтеза  $\alpha\text{-Ni}(\text{OH})_2$  использовали действие ультразвуком при повышенных температурах на различные соли никеля в присутствии уротропина [6]. Комплексы цинка и кобальта с уротропином послужили исходными для получения фотоактивных нанодисков оксида цинка, допированного кобальтом [7]. Термическим разложением комплекса состава  $[\{\text{Cd}(\text{HMTA})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2\}_n]$  синтезировали наночастицы оксида кадмия [8]. Из прекурсоров, полученных смешением нитратов металлов с уротропином, получили наноразмерные ZnO и  $\text{Co}_3\text{O}_4$  [9, 10]. Из растворов, содержащих нитрат церия(III) и уротропин,

выделили диоксид церия [11]. Прекурсор, содержащий хлорид кобальта(II), уротропин и ацетиленовую сажу, использовали для получения металлического катализатора восстановления кислорода в топливных элементах [12]. Наночастицы кобальта и никеля получали также термическим разложением комплексов  $\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{HMTA})_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}$ ) [13, 14]. При этом в качестве промежуточных соединений идентифицировали аморфные карбиды металлов.

Уротропин имеет четыре атома азота, которые являются потенциальными донорами электронных пар. Комплексы с уротропином исследовали ранее преимущественно спектральными методами [15, 16], которые указывают на возможность координации HMTA через один или несколько атомов азота; при этом уротропин может формировать координационные полимеры [17]. Кроме того, уротропин может удерживаться в кристаллической решетке комплексного соединения за счет межмолекулярных взаимодействий.

В комплексных соединениях  $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HMTA})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  [18] и  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HMTA})_2\text{Br}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  [14] уротропин находится во внешней сфере, образуя водородные связи с аквакатионом (рис. 1). Аналогичное строение имеют соединения  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HMTA})_2\text{X}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , где  $\text{M} = \text{Mn}, \text{Co}, \text{Ni}$ ;  $\text{X} = \text{NO}_3^-$  [19],  $\text{M} = \text{Mn}, \text{Ni}, \text{Zn}$ ;  $\text{X} = \text{ClO}_4^-$  [20]. В комплексах редкоземельных элементов уротропин также находится во внешней сфере [21, 22].

В соединении  $[\text{Co}(\text{NCS})_2(\text{HMTA})_2(\text{H}_2\text{O})_2][\text{Co}(\text{NCS})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot (\text{H}_2\text{O})$  каждая молекула уротропина координирована через один атом азота [23]. Аналогичное строение предположено для  $[\text{Co}(\text{HMTA})_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  [3]. Монодентатные молекулы уротропина обнаружены также в комплексных соединениях  $[\text{Co}(\text{HMTA})_2\text{Cl}_2]$  (рис. 2) [24],  $\text{Ni}(\text{HMTA})_2\text{SO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  [25],  $(\text{NH}_4)[\text{ZnCl}_3(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4)] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  [26] и  $[\text{Ni}(\text{HMTA})_2(\text{NCS})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (рис. 3) [5].

В полимерных  $[\text{CdBr}(\text{HMTA})(\text{SCN})(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot \text{CH}_3\text{OH}]_n$  и  $[\text{CdI}(\text{HMTA})(\text{SCN})(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot 0.5(\text{CH}_3\text{OH})]_n$  уротропин связан с атомом кадмия через один атом азота, а в  $[\text{Cd}_2(\text{HMTA})_3(\text{SCN})_4(\text{H}_2\text{O})]_n \cdot n\text{H}_2\text{O}$  и

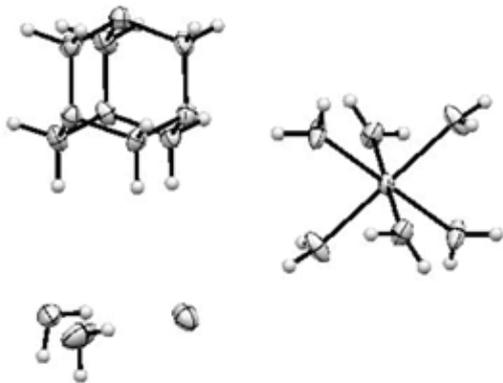


Рис. 1. Строение  $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HMTA})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  [18].

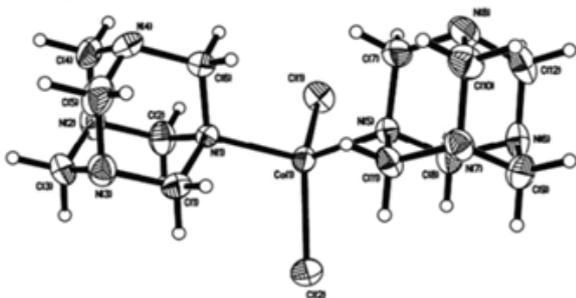


Рис. 2. Строение  $[\text{Co}(\text{HMTA})_2\text{Cl}_2]$  [24].

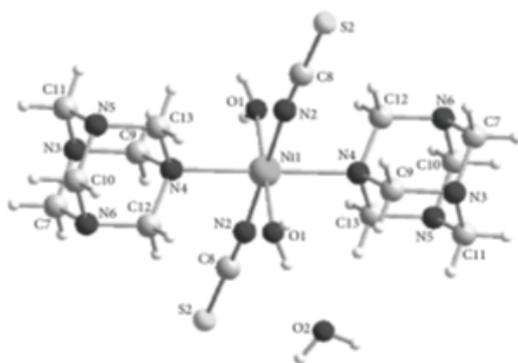


Рис. 3. Строение  $[\text{Ni}(\text{HMTA})_2(\text{NCS})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  [5].

$[\text{Cd}_3\text{Br}_6(\text{HMTA})_2(\text{H}_2\text{O})_5(\text{HMTA})(\text{H}_2\text{O})_6]_n$  он координируется через два атома азота и является мостиковым бидентатным лигандом [27]. Бидентатные мостиковые лиганды HMTA обнаружены также в комплексах  $[\text{M}_2(\text{HMTA})(\text{iso-Bu}_2\text{PS}_2)_4]$  ( $\text{M} = \text{Co}, \text{Cd}$ ) [28],  $\text{Co}(\text{HMTA})_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2$  [29],  $[\text{Co}(\text{NCO})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{HMTA})]$  [30]. В соединении  $2\text{CdCl}_2 \cdot \text{HMTA} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  три атома азота молекулы уротропина образуют связи с тремя атомами кадмия [31]. В полиядерном комплексном соединении кобальта  $[\text{Co}_2(\text{N}_3)_4(\text{HMTA})(\text{H}_2\text{O})]_n$  каждая молекула уротропина связывает три разных атома кобальта [32]. Бидентатные и тетрадентатные мостиковые молекулы уротропина обнаружены в  $[\text{Co}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2(\text{HMTA})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и  $[\text{Cu}_4(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_4(\text{HMTA})] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , соответственно [33].

Известно, что при нагревании комплексов кобальта и никеля, содержащих уротропин во внешней сфере, они меняют окраску за счет удаления воды из внутренней сферы и превращения октаэдрического окружения центрального атома в тетраэдрическое [34, 35]. Разрушение имеющихся и формирование новых связей отражается в ИК-спектрах.

Цель настоящей работы заключалась в синтезе комплексов хлоридов кобальта и никеля с уротропином и исследовании их термического разложения.

### Экспериментальная часть

В качестве исходных соединений для синтеза комплексов служили гексагидрат хлорида никеля  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (ч, ГОСТ 4038-79) и гексагидрат хлорида кобальта  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (чда, ГОСТ 4525-77), а также уротропин (чда, ГОСТ 1381-73).

**Синтез  $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{HMTA} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (1) и  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{HMTA} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (2).** Гидрат хлорида никеля  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.4 г, 0.01 моль) или кобальта  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.4 г, 0.01 моль) растворяли в воде и добавляли раствор уротропина (2.8 г, 0.02 моль) в воде (общий объем около 50 мл), постоянно перемешивая, и нагревали до полного растворения. Через неделю отфильтровывали светло-зеленые кристаллы **1** или светло-розовые кристаллы **2**. В случае соединения кобальта одновременно образовывался также темно-розовый порошок, который при хранении на воздухе становился синим – соединение  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{HMTA} \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$  (**3**). Кристаллы соединений **2** и **3** разделяли вручную.

Полученные вещества хорошо растворимы в воде и спирте.

**Химический анализ.** Определение содержания С, Н, N проводили на элементном анализаторе CHNS Flash EA1112 фирмы Thermo Finnigan (Италия) (табл. 1). Относительная ошибка определения не превышала 0.2-0.3%.

Таблица 1. Результаты элементного анализа синтезированных соединений

Соединение 1					
Вычислено, %, для C <sub>12</sub> H <sub>44</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> Ni (590.26)			Найдено, %		
C	H	N	C	H	N
24.42	7.45	18.98	24.6	7.68	18.6
Соединение 2					
Вычислено, %, для C <sub>12</sub> H <sub>44</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> Co (590.50)			Найдено, %		
C	H	N	C	H	N
24.41	7.45	18.98	24.3	7.57	18.6
Соединение 3					
Вычислено, %, для C <sub>6</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4.5</sub> Cl <sub>2</sub> Co (350.84)			Найдено, %		
C	H	N	C	H	N
20.52	5.99	15.96	20.7	5.29	15.8

ИК-спектры поглощения регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре EQUINOX 55, «BRUKER» (Германия) в интервале 400–4000 см<sup>-1</sup>: в среднем ИК-диапазоне (4000–700 см<sup>-1</sup>) – в виде порошка с бромидом калия с помощью приставки диффузного отражения EasiDiff™ Diffuse Reflectance Accessory фирмы PIKE Technologies, Inc.; в дальнем ИК-диапазоне (700–50 см<sup>-1</sup>) – в виде суспензии в вазелиновом масле на окнах из полиэтилена высокой плотности. Температурный ИК-эксперимент выполняли с помощью температурной приставки Variable Temperature Cell Controller фирмы Specac в среднем и дальнем ИК-диапазоне. Обработку спектров производили в программе OPUS6.0.

Порошковые дифрактограммы комплексов снимали на дифрактометре ДРОН-3 (графитовый плоский монохроматор, CuKα-излучение на дифрагированном пучке в непрерывном режиме) в области 2θ от 5° до 57°.

Термогравиметрический анализ проводили на приборе Q500 фирмы Intertech США. Образцы готовили по стандартной методике, помещали их в из-

мерительную камеру и проводили измерения в атмосфере аргона, линейная скорость нагрева и охлаждения составляла 5 град./мин, изотермическая выдержка в заданном температурном интервале составляла 1–1.5 мин. Обработку полученных кривых ТГА выполняли с использованием программного обеспечения Software Universal Analysis. Ошибка определения 0.5–1 град.

### Результаты и их обсуждение

По данным элементного анализа наблюдается хорошее соответствие состава комплексов **1** и **2** ранее опубликованным составам NiCl<sub>2</sub>·2НМТА·10Н<sub>2</sub>O и CoCl<sub>2</sub>·2НМТА·10Н<sub>2</sub>O, соответственно.

Дифрактограмма соединения **1** практически полностью совпадает с расчетной дифрактограммой соединения [Ni(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]Cl<sub>2</sub>·2НМТА·4Н<sub>2</sub>O, исследованного методом рентгеноструктурного анализа в работе [18] (табл. 2). Дифрактограммы комплексов хлоридов никеля и кобальта с уротропином сходны между собой, что указывает на близость их структур.

Таблица 2. Результаты индирования дифрактограмм соединений **1** и **2**

[Ni(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ]Cl <sub>2</sub> ·2НМТА·4Н <sub>2</sub> O [18]				Соединение 1				Соединение 2			
2θ	h	k	l	2θ	h	k	l	2θ	h	k	l
9.875	1	0	0	9.881	1	0	0	9.881	1	0	0
12.911	1	-1	0	12.918	1	-1	0	12.918	1	-1	0
15.268	1	1	-1	15.277	-1	-1	1	15.277	-1	-1	1
16.227	1	0	1	16.236	1	0	1	16.236	1	0	1
18.916	0	1	-2	18.926	0	-1	2	18.926	0	-1	2
19.376	1	-1	-1	19.378	-1	1	1	19.378	-1	1	1
20.088	2	-1	0	20.108	2	-1	0	20.108	2	-1	0
20.686	1	1	-2	20.695	-1	-1	2	20.695	-1	-1	2
22.023	0	2	-2	22.033	0	-2	2	22.033	0	-2	2
23.552	1	-2	2	23.563	1	-2	2	23.563	1	-2	2
24.625	2	0	1	24.631	2	0	1	24.631	2	0	1

В ИК-спектрах комплексов наблюдаются полосы поглощения координированных и некоординированных молекул воды (табл. 3). Полосы поглощения, обусловленные колебаниями молекул уротропина, мало смещаются при образовании комплексов **1** и **2**.

В то же время в спектре **3** отмечается сдвиг полос, обусловленных валентными колебаниями связей C–N, от 1048 и 1007 см<sup>-1</sup> в спектре свободного уротропина к 1002 и 926 см<sup>-1</sup>, соответственно. Это может свидетельствовать о координации молекул НМТА.

**Таблица 3.** Некоторые полосы поглощения в ИК-спектрах уротропина (НМТА) и соединений **1–3** в области 4000–400 см<sup>-1</sup> и их отнесение

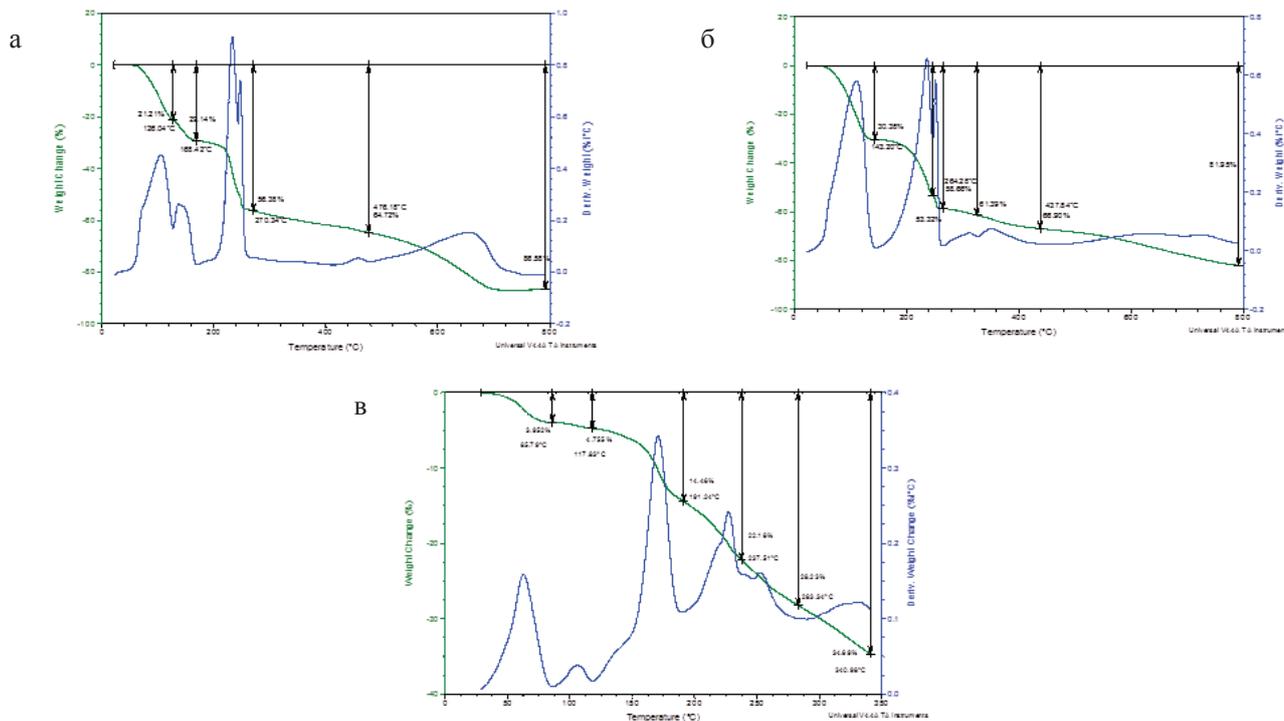
НМТА	Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3	Отнесение
	3445	3468	3447	$\nu_{as}(\text{OH})$
	3224, 3380	3226		$\nu_s(\text{OH})$
	2890, 3118	2969	2883, 2927, 2952	$\nu(\text{CH})$
	1625, 1671	1616	1545, 1648	$\delta(\text{HOH})$
1238	1239, 1204	1179, 1197	1060, 1233	$\nu(\text{CN})$
1007, 1048	1012, 1241	1045, 1007	926, 1002	$\nu(\text{CN})$
672, 812	509, 693, 805	689, 810	682, 778, 814	$\delta(\text{NCN})$

При нагревании соединения **1** и **2** изменяют окраску на сиреневую и синюю, соответственно, что, очевидно, связано с потерей воды и изменением структуры соединений. Эти процессы были исследованы методами ТГА и высокотемпературной ИК-спектроскопии (рис. 4).

На кривой ТГА соединения **1** (рис. 4а) можно видеть ступенчатое уменьшение массы, связанное с двухстадийной потерей всех молекул воды (до 170°C) и одной молекулы уротропина (до 270°C), что в целом соответствует данным [18]. Предполагаемые процессы приведены в табл. 4. Известно, что уротропин термически довольно устойчив. Он возгорается при 536 К (263°C) (атмосферное давление) с разложением; раз-

ложение протекает в газовой фазе [36]. На дифрактограмме твердого остатка, полученного при нагревании образца до 800°C, не удалось обнаружить отражений, характерных для металла и его простейших азот-, углерод- и хлорсодержащих соединений.

Термическое разложение соединения **2** протекает аналогично, но вода удаляется в одну стадию (рис. 4б, табл. 5). Расчет показывает, что при нагревании соединения **3** от комнатной температуры до 240°C (рис. 4в, табл. 6) происходит удаление 4.5 моль воды на моль комплекса, что полностью соответствует данным элементного анализа. При температуре выше 240°C образуется  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{НМТА}$ , который далее разлагается аналогично продукту разложения комплекса **2**.



**Рис. 4.** ТГА соединений **1** (а), **2** (б) и **3** (в).

**Таблица 4.** Термическое разложение соединения  $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HMТА})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (1)

Температура, °С	Потеря массы, %	Предполагаемый процесс
126	21	$[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HMТА})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NiCl}_2 \cdot 2\text{HMТА} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
168	29	$\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{HMТА} \cdot 3\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NiCl}_2 \cdot 2\text{HMТА}$
270	56	$\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{HMТА} \rightarrow \text{NiCl}_2 \cdot \text{HMТА}$
476	65	$\text{NiCl}_2 \cdot \text{HMТА} \rightarrow \text{NiCl}_2 \cdot 0.5\text{HMТА}$

**Таблица 5.** Термическое разложение соединения  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HMТА})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (2)

Температура, °С	Потеря массы, %	Предполагаемый процесс
142	30	$[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HMТА})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CoCl}_2 \cdot 2\text{HMТА}$
264	57	$\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{HMТА} \rightarrow \text{CoCl}_2 \cdot \text{HMТА}$
438	67	$\text{CoCl}_2 \cdot \text{HMТА} \rightarrow \text{CoCl}_2 \cdot 0.5\text{HMТА}$

**Таблица 6.** Термическое разложение соединения  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{HMТА} \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$  (3)

Температура, °С	Потеря массы, %	Предполагаемый процесс
118	17	$\text{CoCl}_2 \cdot \text{HMТА} \cdot 4.5\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CoCl}_2 \cdot \text{HMТА} \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$
191	34	$\text{CoCl}_2 \cdot \text{HMТА} \cdot 3.5\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CoCl}_2 \cdot \text{HMТА} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$
238	27	$\text{CoCl}_2 \cdot \text{HMТА} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CoCl}_2 \cdot \text{HMТА}$

В ИК-спектрах, измеренных при повышенных температурах (вплоть до 220–230°С), наблюдается постепенное уменьшение интенсивности полос, отвечающих колебаниям молекул воды. Полосы, отнесенные к колебаниям метиленовых групп молекул уротропина, в указанном интервале температур остаются практически без изменений. В то же время при нагревании свыше 130°С отмечается сдвиг полос, отнесенных к валентным колебаниям связей С–N, от ~1050 и ~1008 см<sup>-1</sup> в спектрах свободного уротропина

и  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HMТА})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  к 1015–1019 и 984–995 см<sup>-1</sup>, соответственно. Это может свидетельствовать о координации атомами никеля и кобальта молекул уротропина вместо удаленных молекул воды.

Длинноволновые ИК-спектры наиболее информативны для определения характера связей атома металла с лигандами. Отнесение полос в этой области для  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и соединения **1** при комнатной температуре и после нагревания при 115°С приведены в табл. 7.

**Таблица 7.** Полосы поглощения в ИК-спектрах  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и соединения **1** при комнатной температуре и после нагревания (115°С) в области 700–50 см<sup>-1</sup> и их отнесения

$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$		<b>1</b> до нагревания		<b>1</b> после нагревания	
$\nu$ , см <sup>-1</sup>	Отнесение	$\nu$ , см <sup>-1</sup>	Отнесение	$\nu$ , см <sup>-1</sup>	Отнесение
124	кр. реш.	62	кр. реш.	67 82 98	кр. реш.
163 181	кр. реш. $\delta(\text{ONiO})$	146	$\delta(\text{ONiO})$	118	$\delta(\text{ONiO}) + \text{Ni-Cl}$
232	кр. реш. $\delta(\text{ONiO})$	172	$\delta(\text{ONiO})$	129	$\delta(\text{ONiO}) + \delta(\text{NNiO}) + \text{Ni-Cl}$ $\delta(\text{ONiO}) + \delta(\text{NNiO}) + \text{Ni-Cl}$
283	кр. реш. $\delta(\text{ONiO})$	262	$\nu_s(\text{NiO})$	160	
369	$\nu_s(\text{NiO})$	373	$\nu_{as}(\text{NiO}) + \pi(\text{NCN})$	185	$\delta(\text{ONiO})$
447	$\nu_{as}(\text{NiO})$	420	$\rho_t(\text{aq}) + \pi(\text{NCN})$	234	
521 589	$\rho_t(\text{aq})$	508	$\delta(\text{NCN})$	284	$\delta(\text{ONiO}) + \text{Ni-Cl}$
656	$\rho_t(\text{aq})$	565	$\rho_o(\text{aq})$	337	$\nu_{as}(\text{NiO})$
				379	$\pi(\text{NCN})$
				500	$\nu(\text{NiN}) + \rho_t(\text{aq}) + \delta(\text{NCN})$
				524	$\rho_t(\text{aq})$
				648	$\delta(\text{NCN})$
				660 670 675	$\delta(\text{NCN}) + \nu(\text{NiN}) + \rho_t(\text{aq})$

### Заключение

В результате выполнения настоящей работы показано, что термическое разложение комплекса **1** хлорида никеля с уротропином сопровождается удалением 7 молекул воды на первой стадии, что приводит к возникновению связей никель–азот и никель–хлор и, как следствие, к координации молекул уротропина и хлорид-ионов атомом никеля. Возможно, структура образовавшегося комплексного соединения близка к структуре

соединения  $[\text{Ni}(\text{HMTA})_2(\text{NCS})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , имеющего аналогичный состав [5]. Дальнейшее нагревание приводит к полной потере воды и образованию безводного комплекса, имеющего, по нашему мнению, предположительно тетраэдрическое или квадратное строение. Потеря воды при термическом разложении комплексов кобальта **2** и **3** протекает непрерывно в одну стадию. Состав и строение образующихся при этом промежуточных соединений требуют дальнейшего исследования.

### Список литературы / References:

1. Mohammed S.F., Refat M.S., El-Metwaly N.M. Synthesis a new series of methenamine complexes with some different metal ions: Spectral, thermal and biological investigations // *J. Life Sci.* 2012. V. 9. № 2. P. 1243–1253.

2. Mbonu I.J., Okpalaezinne N.P. Synthesis, characterization and biological activity of mixed ligands complex of Co(II) ions with succinic acid and hexamethylenetetramine // *J. Chem. Mater. Res.* 2015. V. 7. № 2. P. 52–55.

3. Degagsa B., Faye G., Fernandez N. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of hexamethylenetetramine copper(II) complex // *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. V. 2. № 6. P. 6391–6404.

4. Agwara M.O., Yufanyi M.D., Foba-Tendo J.N., Atamba M.A., Ndinteh D.T. Synthesis, characterization and biological activities of Mn(II), Co(II) and Ni(II) complexes of hexamethylenetetramine // *J. Chem. Pharm. Res.* 2011. V. 3. № 3. P. 196–204.

5. Tabong C.D., Yufanyi D.M., Paboudam A.G., Nono K.N., Eni D.B., Agwara M.O. Synthesis, Crystal structure, and antimicrobial properties of [diaquabis(hexamethylenetetramine)diisothiocyanato-κn] nickel(II) complex // *Adv. Chem.* 2016. V. 2016. Article ID 5049718. 8 p.

6. Ertaş F.S., Saraç F.E., Ünal U., Birer Ö. Ultrasound-assisted hexamethylenetetramine decomposition for the synthesis of alpha nickel hydroxide intercalated with different anions // *J. Solid State Electrochem.* 2015. V. 19. № 10. P. 3067–3077.

7. Kuriakose S., Satpati B., Mohapatra S. Facile synthesis of Co doped ZnO nanodisks for highly efficient photocatalytic degradation of methyl orange // *Adv. Mater. Lett.* 2015. V. 6. P. 217–223.

8. Yufanyi D.M., Tendo J.F., Ondoh A.M., Mbadcam J.K. CdO nanoparticles by thermal decomposition of a cadmium-hexamethylenetetramine complex // *J. Mater. Sci. Res.* 2014. V. 3. № 3. P. 1–11.

9. Prabhu Y.T., Rao K.V., Kumar V.S.S., Kumari B.S. Synthesis of ZnO nanoparticles by a novel surfactant assisted amine combustion method // *Adv. Nanopart.* 2013. V. 2. P. 45–50.

10. Tabong C.D., Ondoh A.M., Yufanyi D.M.,

Foba J. Cobalt(II) and zinc(II) complexes of hexamethylenetetramine as single source precursors for their metal oxide nanoparticles // *J. Mater. Sci. Res.* 2015. V. 4. № 4. P. 70–81.

11. Polezhaeva O.S., Yaroshinskaya N.V., Ivanov V.K. Formation mechanism of nanocrystalline ceria in aqueous solutions of cerium(III) nitrate and hexamethylenetetramine // *Inorg. Mater.* 2008. V. 44. № 1. P. 51–57.

12. Si Y., Xiong Z., Liu X., Li M. A highly active nitrogen-containing non-precious metal catalyst CoHMTA/C for oxygen reduction reaction // *Int. J. Electrochem. Sci.* 2015. V. 10. P. 5212–5221.

13. Chernavskii P.A., Afanas'ev P.V., Pankina G.V., Perov N.S. Formation of Co nanoparticles in the process of thermal decomposition of the cobalt complex with hexamethylenetetramine  $(\text{NO}_3)_2\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{HMTA})_2 \cdot 4(\text{H}_2\text{O})$  // *J. Phys. Chem.* 2008. V. 82. № 13. P. 2176–2181.

14. Afanasiev P., Chouzier S., Czeri T., Pilet G., Pichon C., Roy M., Vrinat M. Cobalt hexamethylenetetramine complexes  $(\text{NO}_3)_2\text{Me}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{HMTA})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (Me =  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ): New molecular precursors for the preparation of metal // *J. Inorg. Chem.* 2008. V. 47. № 7. P. 2303–2311.

15. Paboudam A.G., Gérard C., Mohamadou A., Agwara M.O., Conde M.A. Physicochemical studies of some hexamethylenetetramine metal(II) complexes // *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 2004. V. 18. № 2. P. 143–148.

16. Agwara M.O., Ndifon P.T., Ndikontar M.K., Ndifon P.T. Solution studies on Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes of hexamethylenetetramine in aqueous and non-aqueous solvents // *Int. J. Inorg. Chem.* 2014. Article ID 397132. 9 p.

17. Kirillov A.M. Hexamethylenetetramine: An old new building block for design of coordination polymers // *Coord. Chem. Rev.* 2011. V. 255. № 15-16. P. 1603–1622.

18. Agwara M.O., Ndifon P.T., Yufanyi M.D., Foba Tendo J.N., Atamba M.A., Awawou P.G., Galindo A., Álvarez E. Synthesis, characterization and crystal structure of a three-dimensional network of an H-bonded Ni(II) hexamethylenetetramine complex // *Rasayan J. Chem.* 2010. V. 3. P. 207–213.

19. Hu M.-L., Fang L.-P., Cheng Y.-Q., Jin Z.-M. Crystal structure of hexaaquacobalt(II) dibromide bis(hexamethylenetetramine tetrahydrate),  $[(\text{H}_2\text{O})_6\text{Co}]\text{Br}_2 \cdot 2(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  // *Z. Kristallogr.* 2002.

V. 217. P. 121–122.

20. Singh G., Baranwal B.P., Kapoor P.S., Fröhlich R. Preparation, X-ray crystallography, and thermal decomposition of some transition metal perchlorate complexes of hexamethylenetetramine // J. Phys. Chem. A. 2008. V. 111. № 50. P. 12972–12976.

21. Trzesowska A., Kruszynski R. The synthesis, crystal structure and thermal studies of a mixed-ligand 1,10-phenanthroline and hexamethylenetetramine complex of lanthanum nitrate. Insight into coordination sphere geometry changes of lanthanide(III) 1,10-phenanthroline complexes // J. Transition Met. Chem. 2007. V. 32. P. 625–633.

22. Nibha, Baranwal B.P., Singh G., Singh C.P., Daniliuc C.G., Soni P.K., Nath Y. Kinetics of thermolysis of lanthanum nitrate with hexamethylenetetramine: Crystal structure, TG–DSC, impact and friction sensitivity studies, Part-96 // J. Mol. Struct. 2014. V. 1076. № 5. P. 539–545.

23. Zhang Y., Li J., Xu H., Hou H., Nishiura M., Imamoto T. Structural and spectroscopic properties of hexamethylenetetramine cobalt(II) complex:  $[\text{Co}(\text{NCS})_2(\text{hmt})_2(\text{H}_2\text{O})_2][\text{Co}(\text{NCS})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot (\text{H}_2\text{O})$  // J. Mol. Struct. 1999. V. 510. № 1-3. P. 191–196.

24. Małeckı J.G., Bałanda M., Gron T., Kruszynski R. Molecular, spectroscopic, and magnetic properties of cobalt(II) complexes with heteroaromatic N(O)-donor ligands // J. Struct. Chem. 2012. V. 23. P. 1219–1232.

25. Gao S.-M., Xu Z.-H., Ye L.-W., Su G.-B., Zhuang X.-X. Synthesis, crystal structure and properties of a coordination compound:  $\text{Ni}(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  // Chin. J. Struct. Chem. 2015. V. 34. № 11. P. 1682–1688.

26. Cheng Y.-Q., Lv L.-P., Xie J.-W., Wang H.-B., Jin Z.-M. Ammonium trichloro(hexamethylenetetramine)zincate(II) sesquihydrate // J. Acta Cryst. 2006. V. 62. P. 3591–3593.

27. Banerjee A., Maiti P., Chattopadhyay T., Banu K.S., Ghosh M., Suresh E., Zangrando E., Das D. Syntheses and crystal structures of cadmium(II) $\text{X}_2$ -hexamethylenetetramine ( $\text{X} = \text{Br}^-/\text{I}^-/\text{SCN}^-$ ) coordination polymers having different dimensionality // J. Polyhedron. 2010. V. 29. № 3. P. 951–958.

28. Kokina T.E., Klevtsova R.F., Glinskaya L.A., Larionov S.V. Synthesis and crystal structures of binuclear complexes of cobalt(II) and cadmium(II) diisobutylidithiophosphinates with hexamethylenetetramine // Rus. J. Inorg. Chem. 2010. V. 55. № 1. P. 56–60.

29. Ndifon P.T., Agwara M.O., Paboudam A.G., Yufanyi M., Ngoune J., Galindo A., Alvarez E., Mohamadou A. Synthesis, characterization and crystal structure of a cobalt(II)-hexamethylenetetramine coordination polymer // J. Trans. Met. Chem. 2009. V. 34. № 7. P. 745–750.

30. Goher M.A.S., Saber M.R., Mohamed R.G., Hafez A.K., Mautner F.A. Synthesis, spectra, crystal structure and thermal properties of a polymeric 1-D cobalt(II) cyanato complex with hexamethylenetetramine // J. Coord. Chem. 2009. V. 62. № 2. P. 234–241.

31. Lai T.-F., Mak T.S.W. Metal complexes of polycyclic tertiary amines. II. Crystal structure of hexamethylenetetramine-cadmium chloride-water (1/2/5) // Z. Kristallogr. 1983. V. 165. P. 105–115.

32. Mautner F.A., Öhrström L., Sodin B., Vicente R. New topology in azide-bridged cobalt(II) complexes: the Weak ferromagnet  $[\text{Co}_2(\text{N}_3)_4(\text{hexamethylenetetramine})(\text{H}_2\text{O})_n]$  // J. Inorg. Chem. 2009. V. 48. № 13. P. 6280–6286.

33. Konar S., Mukherjee P.S., Drew M.G.B., Ribas J., Chaudhuri N.R. Syntheses of two new 1D and 3D networks of Cu(II) and Co(II) using malonate and urotropine as bridging ligands: Crystal structures and magnetic studies // J. Inorg. Chem. 2003. V. 42. № 8. P. 2545–2552.

34. Bartecki A., Burgess J., Kurzak K. Colour of metal compounds. CRC Press, 2000. 100 p.

35. Nagase K., Yokobayashi H., Sone K. Color and structural changes of bis(hexamethylenetetramine) cobalt(II) and nickel(II) complexes in the course of thermal dehydration in solid state // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1976. V. 49. P. 1563–1567.

36. Gusev E.A., Dalidovich S.V., Krasovskaya L.I. Investigation of urotropine thermal decomposition reaction in self-generated atmosphere by means of thermal analysis method // Thermochim. Acta. 1985. V. 93. P. 21–24.

### Об авторах:

**Голубев Денис Вадимович**, кандидат химических наук, главный специалист Центра коллективного пользования ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Савинкина Елена Владимировна**, доктор химических наук, профессор кафедры неорганической химии им. А.Н. Реформатского Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Аль-Хараджи Ахмед Сухди Хали**, студент Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Давыдова Маргарита Николаевна**, кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии им. А.Н. Реформатского Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

## ВНУТРЕННЕЕ ЭНЕРГОСБЕРЕЖЕНИЕ В РЕКТИФИКАЦИОННЫХ КОЛОННАХ С ДИСКРЕТНЫМ И НЕПРЕРЫВНЫМ КОНТАКТОМ ФАЗ

**М.К. Захаров, Н.В. Лобанов<sup>@</sup>**

*Кафедра процессов и аппаратов химических технологий им. Н.И. Гельперина, Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий), Москва, 119571 Россия*

*<sup>@</sup>Автор для переписки, e-mail: Lnw94@yandex.ru*

*Проанализированы перспективные способы экономии затрат теплоты при ректификации жидких смесей. Подробно рассмотрено явление внутреннего энергосбережения на теоретических тарелках. Показано, что оно зависит от числа теоретических тарелок в укрепляющей и отгонной частях колонны, а также от агрегатного состояния исходной смеси. Исследованы процессы теплообмена на реальных тарелках с различными значениями КПД. Выделены блоки реальных тарелок, эквивалентные одной теоретической ступени, т.е. в которых уходящие потоки жидкости и пара равновесны. По аналогии с этим рассмотрен теплообмен в аппаратах с непрерывным контактом фаз с высотой слоя, обеспечивающей одну теоретическую тарелку. Доказано, что в насадочных ректификационных колоннах и в колоннах с реальными тарелками внутреннее энергосбережение также зависит от числа теоретических тарелок и агрегатного состояния исходной смеси.*

**Ключевые слова:** ректификация, энергосбережение, внутреннее энергосбережение, теоретическая тарелка, реальная тарелка.

## INTERNAL ENERGY SAVING IN DISTILLATION COLUMNS WITH REAL PLATES AND IN FILLED DISTILLATION COLUMNS

**M.K. Zakharov, N.V. Lobanov<sup>@</sup>**

*Moscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia*

*<sup>@</sup>Corresponding author e-mail: Lnw94@yandex.ru*

*Perspective ways of power saving in the distillation of liquid mixtures are considered. The phenomenon of internal energy saving on theoretical plates is considered in detail. As shown in this article, the phenomenon depends on the number of theoretical plates in the rectifying and stripping sections of the column and also on the aggregative state of the feed mixture. The processes of heat and mass transfer on real plates with various values of efficiency factor are considered. Blocks of real plates equivalent to one theoretical stage, that is, blocks where the leaving flows of the liquid and vapor are in equilibrium, are isolated. Analogically, heat and mass transfer in apparatuses with a continuous phase contact having a layer height providing one theoretical plate is considered. It is proved that internal energy saving in filled rectifying columns with real plates also depends on the number of theoretical plates and the aggregative state of the initial mixture.*

**Keywords:** distillation, energy saving, internal energy saving, theoretical stage, real stage.

Затраты теплоты при ректификации бинарных и многокомпонентных смесей зачастую превышают теплоту их испарения, иногда в несколько раз. Это имеет место при малой разделяемости смеси (малой относительной летучести компонентов разделяемой смеси) и высокой степени чистоты получаемых продуктов разделения. Проблема энергосбережения при ректификации таких смесей становится особенно актуальной. Для уменьшения затрат теплоты при разделении жидких смесей методом ректификации применяют различные способы внешнего энергосбережения [1–6].

Перспективны энергосберегающие варианты организации процессов ректификации, сочетающие принципы обратимой ректификации и теплового насоса [7–9]. Схема организации работы такой колонны приведена на рис. 1.

По аналогии с многокорпусной выпарной установкой предложены [10–12] различные варианты многоколонной (двухколонной) ректификации при обогреве последующей колонны парами, выводимыми сверху предыдущей, возможном при работе колонн с разными давлениями. В этих же работах приведены результаты расчетов суммарных энергетических затрат, анализ которых показал, что экономия затрат при использовании двухколонной ректификации составляет всего около 20% в отличие от экономии порядка 90% при двухкорпусном выпаривании.

Такой неожиданный результат побудил авторов этой статьи к поиску причин такого разительного отличия. Как выяснилось в ходе дальнейших исследований, результирующий эффект энергосбережения определяется не только разного рода рекуперацией теплоты, включая вариант использования теплоты парового потока из одной колонны для обогрева другой, но и эффективностью использования парового потока в ректификационной колонне. Это явление названо нами [13] **внутренним энергосбережением**.

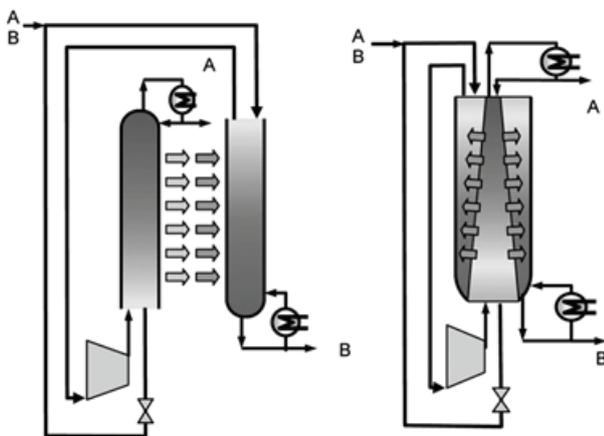


Рис. 1. Вариант организации процесса ректификации, сочетающий принципы обратимой ректификации и теплового насоса.

## Внутреннее энергосбережение в ректификационной колонне

Сущность внутреннего энергосбережения заключается в следующем. Насыщенный пар, поступающий на тарелку, имеет более высокую температуру, чем жидкость на тарелке, поэтому происходит его парциальная конденсация до температуры жидкости на тарелке. Эта температура устанавливается на тарелке в соответствии с балансовым смешением парового потока с нижележащей тарелки и жидкостного потока с вышерасположенной тарелки. Заметим сразу, что при непрерывной работе колонны находящаяся на тарелке жидкость не изменяет своих характеристик (состава, температуры), а лишь обеспечивает необходимую поверхность контакта между встречающимися на тарелке паровым и жидкостным потоками. Выделяющаяся при конденсации пара теплота расходуется на испарение поступающей на тарелку жидкости при (опять же!) температуре жидкости на тарелке. Вновь образовавшийся пар, обогащенный низкокипящим компонентом, поступает на следующую тарелку и снова участвует в теплообмене. За счет совмещенных процессов теплообмена на тарелках колонны (конденсация пара и испарение жидкости) и **сопутствующего массообмена** (изменение состава пара и его температуры) создаются уникальные условия для многократной (по числу тарелок в колонне) «работы» пара, поднимающегося по колонне вверх [13, 14]. Это, очевидно, обеспечивает значительно большее энергосбережение, чем, например, при выпаривании в двух- или трехкорпусной выпарной установке.

Анализ тепломассообмена на **теоретических** тарелках ректификационных колонн, выполненный в [13] с помощью диаграмм  $t-x$ ,  $y$  и  $y-x$ , показал, что внутреннее энергосбережение на тарелках укрепляющей части колонны зависит от потока флегмы или, другими словами, от флегмового числа. С увеличением флегмового числа внутреннее энергосбережение на тарелках повышается. Следует отметить, что затраты теплоты при ректификации с полным орошением ( $R = \infty$ ) на единицу дистиллята и, соответственно, на единицу разделяемой исходной смеси, естественно, равны бесконечности. Поэтому специально **увеличивать флегмовое число** по всей колонне с целью приближения к максимальному энергосбережению **не рекомендуется**. Тем не менее, если за счет отбора теплоты (с последующим ее использованием) от циркулирующего потока жидкости (циркуляционное орошение) происходит увеличение жидкостного потока в укрепляющей колонне, то это приводит к увеличению энергосберегающего эффекта и в самой колонне [15, 16]. Такой способ энергосбережения достаточно широко применяется при разделении нефти методом ректификации [17] и в других случаях.

В отгонной части колонны поток жидкости  $L' = L + L_1$  больше парового потока  $V$ . На каждой тарелке конденсируется пар, испаряя лишь часть поступающей на тарелку жидкости. С точки зрения энергосбережения важно, что на тарелках отгонной колонны при  $V < L'$  процесс тепломассообмена определяется величиной парового потока. Поэтому в отгонной колонне энергосбережение максимальное, оно принимается равным 1.

При постоянных по высоте потоках пара и жидкости количественно оценить внутреннее энергосбережение в колонне в случае подачи в колонну исходной смеси при температуре кипения можно по формуле:

$$\mathcal{E}_H = \frac{R}{R+1} \frac{n_y}{n_y + n_o} + \frac{n_o}{n_y + n_o}, \quad (1)$$

где  $R$  – флегмовое число,  $n_y$  и  $n_o$  – числа теоретических тарелок в укрепляющей и отгонной частях колонн соответственно.

Естественно, чем больше внутреннее энергосбережение при ректификации, тем меньше затраты теплоты в кипятильнике ректификационной колонны. Отсутствие какого-либо энергосбережения при разделении смесей методом дистилляции делает его значительно более энергоемким, чем в случае ректификации [18].

Тепломассообмен на **теоретической** тарелке (с номером  $n$ ) может быть рассмотрен и в диаграмме энтальпия – состав (рис. 2). По оси абсцисс здесь представлены составы жидкости  $x$  и пара  $y$ , а по оси ординат – энтальпии жидкости  $i$  и пара  $h$ , а также равноразмерные им величины  $Q_k/L_o$  и  $Q_{конд}/D$ , отражающие затраты теплоты в кубе и ее отвод в конденсаторе. Здесь  $L_o$ ,  $D$  – потоки нижнего и верхнего продуктов разделения соответственно. Лучи, проходящие через полюс  $S^s$  для укрепляющей колонны и  $S^a$  – для отгонной, соединяют рабочие (сопряженные) составы жидкости и пара, встречающиеся в любом сечении аппарата. Штриховыми линиями показаны ноды (коноды), соединяющие равновесные составы жидкости и пара.

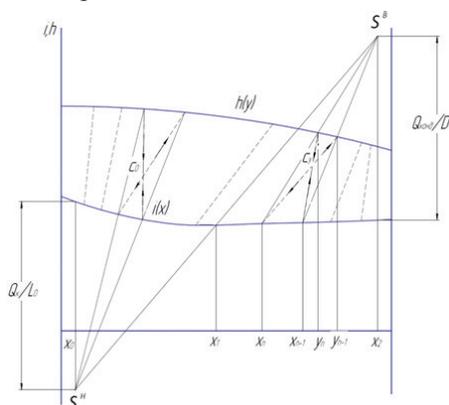


Рис. 2. Тепломассообмен на теоретических тарелках в энтальпийной диаграмме.

Точка  $C_y$ , характеризующая фиктивную смесь входящих на  $n$ -ую тарелку жидкости состава  $x_{n-1}$  и пара состава  $y_n$ , расположена в области парожидкостной смеси ближе к линии насыщенного пара, чем к кипящей жидкости. Это значит, что жидкости в этой смеси меньше, чем пара. Полученный в процессе тепломассообмена на тарелке паровой поток состава  $y_{n-1}$  будет также больше, чем уходящий с нее поток жидкости состава  $x_n$ . Меньший жидкостной поток лимитирует процесс теплообмена (а вместе с ним и массообмена) на всех тарелках укрепляющей колонны. На тарелках **отгонной** колонны, напротив, точка  $C_o$  расположена ближе к линии кипящей жидкости, то есть доля парового потока (от суммарного прихода и ухода потоков жидкости и пара) всегда меньше доли жидкостного. На теоретической тарелке поток передаваемой от пара теплоты к жидкости, в соответствии с тепловым балансом отдельно взятой тарелки, определяется наименьшим потоком. В **укрепляющей** колонне – отношением потоков жидкости  $L$  и пара  $V$ , или  $\frac{L}{V} = \frac{R}{R+1}$ . В случаях непостоянного отношения потоков жидкости  $L$  и пара  $V$  среднее по колонне внутреннее энергосбережение (**коэффициент использования пара**) можно рассчитать по уточненной формуле:

$$\mathcal{E}_H = \frac{\sum_{i=2}^{n_y} \left( \frac{L_{n-1}}{V_{n+1}} \right) + n_o}{n_y + n_o} \quad (2)$$

В формуле (2) произведение  $\frac{R}{R+1}$  на  $n_y$  в формуле (1) заменено суммой коэффициентов использования пара на тарелках укрепляющей колонны, которая равна  $\sum_{n=2}^{n-1} \frac{L_{n-1}}{V_{n+1}}$ . Суммирование отношений потоков жидкости и пара начинается со 2-ой тарелки. Дело в том, что первой тарелкой в спецификации компьютерных расчетов считается полный конденсатор, в котором вся выделяющаяся при конденсации пара теплота передается охлаждающему агенту и перестает участвовать в разделительном процессе. Отметим и тот факт, что при полной конденсации пара в конденсаторе получается жидкость того же состава без какого-либо разделительного эффекта.

При расчете внутреннего энергосбережения не учитывается и последняя ( $n$ -ая) тарелка, поскольку уходящий из кипятильника пар образуется за счет подвода теплоты в кипятильнике. Внутреннее энергосбережение начинается с «работы» пара на  $(n-1)$ -ой тарелке. Таким образом, число «работающих» (энергосберегающих) тарелок на 2 меньше общего расчетного числа  $n$ , то есть равно  $n-2$ .

На тарелках отгонной колонны потоки теплоты от конденсирующегося пара к кипящей жидкости

определяются величиной парового потока. Здесь возможна максимальная энергетическая эффективность парового потока, т.е. его конденсация с отдачей теплоты на испарение доли жидкостного потока. Заметим, что на всех тарелках ректификационной колонны доли потоков, участвующих в тепломассообменных процессах, определяются температурой. Последняя, естественно, связана с составом балансовой парожидкостной смеси (точки  $C_y$  и  $C_o$ ), который, в свою очередь, зависит от составов и величин потоков, поступающих на тарелку.

Цель данной работы состоит в том, чтобы показать, что в ректификационных колоннах с реальными тарелками и в аппаратах с непрерывным контактом фаз внутреннее энергосбережение также зависит от отношения потоков жидкости и пара и числа теоретических тарелок в колонне.

Анализ внутреннего энергосбережения был выполнен подробно для ректификационных колонн с реальными тарелками и на основе полученных результатов по аналогии – для аппаратов с непрерывным контактом фаз.

### Внутреннее энергосбережение в ректификационных колоннах с реальными тарелками

Коэффициент полезного действия (КПД) реальных тарелок ректификационных колонн зависит как от свойств разделяемой смеси, так и от конструкции тарелок. Последняя должна обеспечить такой контакт между встречающимися паровым потоком с нижележащей тарелки и жидкостным потоком с вышележащей тарелки, при котором уходящие пар и жидкость смогли бы достичь состояния, максимально близкого к равновесию. Учитывая высокие коэффициенты теплоотдачи при конденсации пара и кипении жидкости, определяющей становится межфазная поверхность контакта фаз на отдельной тарелке. По приведенным в [19] данным, высота статического слоя жидкости, равная 40-50 мм, обеспечивает КПД колпачковой тарелки на уровне 90%. На величину КПД тарелки влияет, безусловно, и структура потоков на тарелке, и унос паровым потоком капель жидкости.

Изменение составов  $y_n$  и жидкости  $x_{n-1}$ , поступающих на  $n$ -ную реальную тарелку, представлено на рис. 3 стрелкой, не достигающей до линии равновесия. Уходящие с этой тарелки потоки пара (состава  $y_{n-1}$ ) и жидкости (состава  $x_n$ ) не достигают равновесия. КПД тарелок можно оценить как по концентрациям НКК в паре:

$$\eta^y = \frac{y_{n-1} - y_n}{y_n^p - y_n}, \quad (3)$$

так и по концентрациям НКК в жидкости:

$$\eta^x = \frac{x_{n-1} - x_n}{x_{n-1} - x_{n-1}^p}. \quad (4)$$

Как правило, их численные значения несколько различаются из-за нелинейной равновесной зависимости.

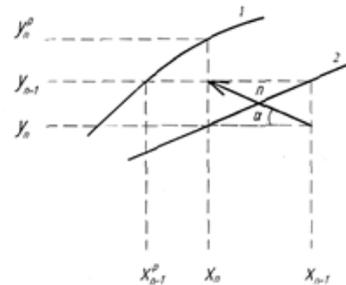


Рис. 3. Линия баланса на реальной  $n$ -ой тарелке: 1 – линия равновесия, 2 – рабочая линия.

В общем случае КПД тарелки (ступени) зависит от пропускных способностей отдельных стадий процессов теплообмена и массообмена, которые определяются коэффициентами тепло- и массоотдачи в каждой из фаз, а также поверхностью контакта фаз (зависящей от физико-химических свойств потоков и конструкции контактных устройств).

Рассмотрим тепломассообмен на двух реальных тарелках с КПД  $\eta = 50\%$  и сопутствующее ему внутреннее энергосбережение. На рис. 4а представлено изменение составов жидкости и пара на  $n$  и  $n+1$  тарелках. Из-за недостижения равновесия на каждой реальной тарелке линии балансов не доходят до линии равновесия 1, а заканчиваются ранее на так называемой кинетической кривой 3 (рис. 4а). Методы расчета числа реальных тарелок с помощью кинетической кривой получили широкое распространение во второй половине XX века [20]. При оценке внутреннего энергосбережения важно, что входящие в контур из двух тарелок (на рис. 4б показан штриховой линией) жидкость состава  $x_{n-1}$  и пар состава  $y_{n+1}$  на выходе из контура становятся равновесными:  $y_{n-1}$  и  $x_{n+1}$  – точка на равновесной линии 1.

Это нетрудно доказать следующим: из материального баланса по НКК для отдельно взятой  $n$ -ой тарелки при постоянстве потоков жидкости  $L$  и пара  $V$  по высоте колонны (условие прямой рабочей линии):

$$Lx_{n-1} + Vy_n - Lx_n - Vy_{n-1} = 0.$$

Получаем

$$y_{n-1} - y_n = \frac{L}{V}(x_{n-1} - x_n). \quad (5)$$

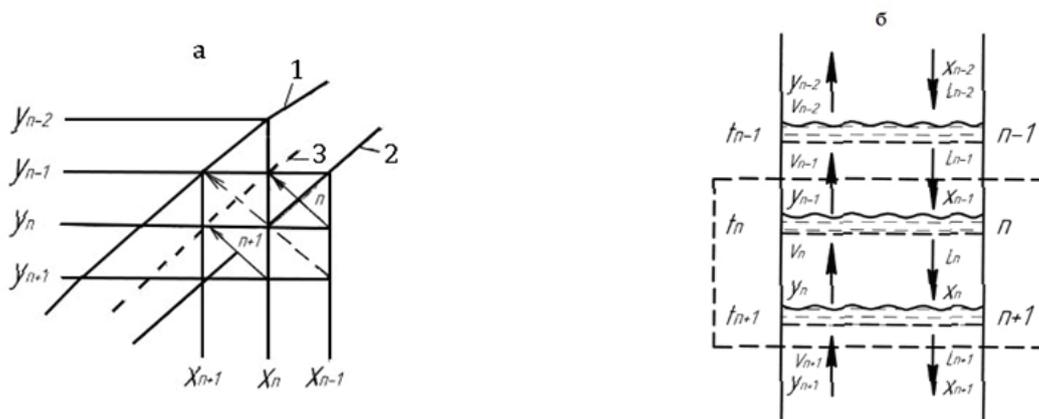


Рис. 4. Составы паровой и жидкой фаз на реальных тарелках с КПД, равным 50%.

Аналогично для (n+1)-ой тарелки имеем:

$$y_n - y_{n+1} = \frac{L}{V}(x_n - x_{n+1}). \quad (6)$$

Складывая формулы (5) и (6), получаем:

$$y_{n-1} - y_{n+1} = \frac{L}{V}(x_{n-1} - x_{n+1}). \quad (7)$$

Из (7) очевиден материальный баланс для контура, охватывающего n-ую и (n+1)-ую тарелки:

$$V(y_{n-1} - y_{n+1}) = L(x_{n-1} - x_{n+1}).$$

или

$$Lx_{n-1} + Vy_{n+1} - Lx_{n+1} - Vy_{n-1} = 0.$$

Составы пара  $y_{n-1}$  и жидкости  $x_{n+1}$  на выходе из контура с двумя реальными тарелками с КПД = 50% будут равновесными при равной движущей силе в пределах одной теоретической ступени. Например, по фазе «у»:  $y_{n-1} - y_{n+1} = y_{n-2} - y_n$  (см. рис. 4а).

Докажем это. Так, при КПД n-ой тарелки 50% имеем

$$y_{n-1} - y_n = 0.5(y_{n-2} - y_n).$$

Аналогично для (n+1)-ой тарелки с КПД 50%:

$$y_n - y_{n+1} = 0.5(y_{n-1} - y_{n+1}).$$

После сложения левых и правых частей равенств имеем:

$$y_{n-1} - y_{n+1} = 0.5(y_{n-2} - y_n + y_{n-1} - y_{n+1})$$

или

$$y_{n-1} - y_{n+1} = 0.5(y_{n-1} - y_{n+1}) + 0.5(y_{n-2} - y_n),$$

откуда следует

$$y_{n-1} - y_{n+1} = y_{n-2} - y_n.$$

Когда мы наблюдаем увеличение движущей силы в пределах одной теоретической ступени ( $y_{n-2} - y_n > y_{n-1} - y_{n+1}$ ), равновесные составы пара  $y_{n-1}$  и жидкости  $x_{n+1}$  имеют место при КПД (n+1)-ой тарелки – 50% и КПД n-ой тарелки – меньше 50% (~44%) (см. рис. 5). При уменьшающейся движущей силе картина будет противоположной.

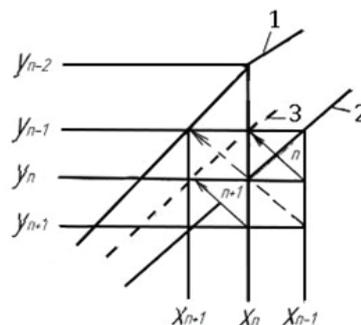


Рис. 5. Составы паровой и жидкой фаз на реальных тарелках с переменной движущей силой в пределах одной теоретической ступени.

При работе реальных тарелок с КПД  $\eta = 33.3\%$  результирующий эффект одной теоретической тарелки при одинаковой движущей силе в ее пределах обеспечивается в контуре из трех тарелок, а кинетическая линия 3 располагается ближе к рабочей линии 2, нежели к равновесной линии 1 (рис. 6а). Здесь увеличение концентрации НКК в паровом потоке на одной теоретической тарелке равно разности составов выходящего из блока пара  $y_{n-2}$  и входящего в него пара  $y_{n+1}$ .

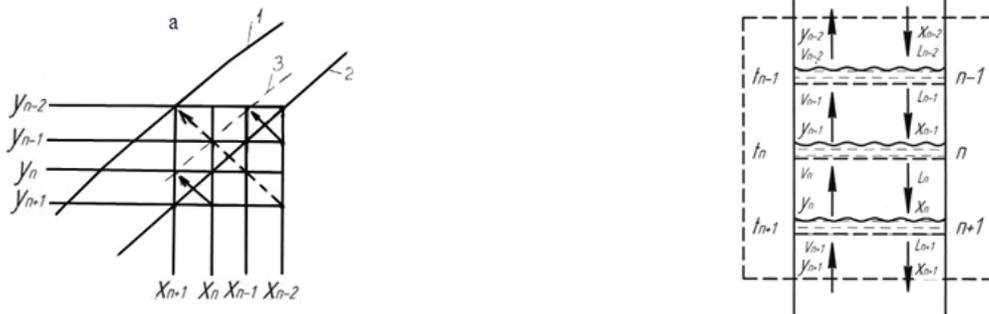


Рис. 6. Составы паровой и жидкой фаз на реальных тарелках с КПД на уровне 33.3%.

### Внутреннее энергосбережение в ректификационных колоннах с непрерывным контактом фаз

При противоточном непрерывном контакте пара и жидкости в аппаратах пленочного типа и насадочных колоннах составы взаимодействующих потоков изменяются непрерывно. Тепломассообмен на элементарной поверхности контакта может быть представлен в виде бесконечно малой величины стрелкой

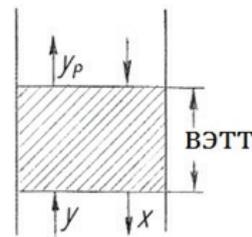
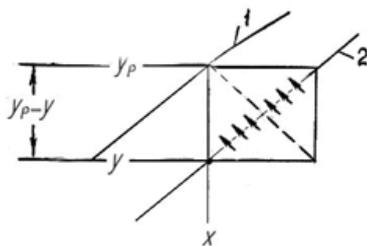


Рис. 7. Изменение составов жидкости и пара при непрерывном противотоке фаз:  
1 – линия равновесия, 2 – рабочая линия.

### Заключение

Внутреннее энергосбережение в реальных ректификационных колоннах любого типа зависит от отношения потоков жидкости и пара по колонне и числа **теоретических** тарелок в укрепляющей и от-

(на рис. 7 она утрированно увеличена). Результирующий эффект тепломассообмена одной **теоретической тарелки** (увеличение концентрации НКК в паре на величину  $y_p - y$ ) обеспечивается в противоточных ректификационных насадочных (и пленочных тоже) колоннах на участке **высотой, эквивалентной теоретической тарелке (ВЭТТ)**. Внутреннее энергосбережение и в этом случае зависит от отношения жидкостного и парового потоков в укрепляющей секции и числа **теоретических** тарелок в секциях колонны.

гонной частях колонны. Оно также зависит от энергетического уровня исходной смеси на входе в колонну [15]. Количественная оценка внутреннего энергосбережения (коэффициента использования парового потока) в колонне может быть рассчитана по формулам (1) и (2) и по формулам, приведенным в [15].

### Список литературы:

1. Захаров М.К. Способы энергосбережения при проведении энергоемких технологических процессов // Технологии нефти и газа. 2006. № 1. С. 63–72.
2. Комиссаров Ю.А., Гордеев Л.С., Вент Д.П. Научные основы процессов ректификации. Под ред. Л.А. Серафимова. В 2-х т. М.: Химия, 2004.
3. Halvorsen I.J., Skogestad S. Energy efficient distillation // J. Natural Gas Sci. and Eng. 2011. doi: 10.1016 / j.ngse.2011.06.002
4. Jang D.J., Kim Y.H. A new horizontal distillation for energy saving with a diabatic rectangular column // Korean J. Chem. Eng. 2015. V. 32. № 11. P. 2181–2186.,

### References:

1. Zakharov M.K. Energy saving ways used in high energy technological processes // Technologiinefti i gaza (Oil and gas technologies). 2006. № 1. P. 63–72. (in Russ.).
2. Komissarov Yu.A., Gordeev L.S., Vent D.P. Scientific basements of distillation processes // Ed. by L.A. Serafimov. In 2 vol. M.: Khimiya Publ., 2004. (in Russ.).
3. Halvorsen I.J., Skogestad S. Energy efficient distillation // J. Natural Gas Sci. and Eng. 2011. doi: 10.1016 / j.ngse.2011.06.002
4. Jang D.J., Kim Y.H. A new horizontal distillation for energy saving with a diabatic rectangular column // Korean J. Chem. Eng. 2015. V. 32. № 11. P. 2181–2186.

5. Тимошенко А.В., Анохина Е.А. Энергосберегающая ректификация многокомпонентных смесей в сложных колоннах с боковыми отборами // Хим. пром. 2002. № 5. С. 3–6.
6. Ziyatdinov N.N., Ostrovskii G.M., Emel'yanov I.I. Designing a heat exchange system upon the reconstruction and synthesis of optimal systems of distillation columns // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 2016. V. 50. № 2. P. 178–187.
7. Nakaiwa M., Ohmori T. Process intensification for energy savings through concept of «detuning» from ideal state // Synthesiology. 2009. V. 2. № 1. P. 51–59.
8. Nakaiwa M., Huang K., Endo A., Ohmori T., Akiya T., Takamatsu T. Internally heat-integrated distillation columns: A review // Chem. Eng. Res. Design. 2003. V. 81. № 1. P. 162–177.
9. Kim Y.H. Energy saving and thermodynamic efficiency of a double-effect distillation column using internal heat integration // Korean J. Chem. Eng. 2012. V. 29. № 12. P. 1680–1687.
10. Захаров М.К., Моисеева Е.Д. Многоколонная ректификация как способ энергосбережения при разделении зеотропных бинарных смесей // Хим. пром. 2003. № 9. С. 35–42.
11. Sun L., Li J., Liu X., Li Q. Research on configurations of thermally integrated distillation column (TIDC) // China University of Petroleum. 2011. V. 1. № 143. P. 335–339.
12. Saxena N., Mali N., Satpute S. Study of thermally coupled distillation systems for energy-efficient distillation // Indian Academy of Sciences. 2017. V. 42. № 1. P. 119–128.
13. Захаров М.К. Анализ энергосбережения в процессах ректификации // Хим. технология. 2008. Т. 9. № 4. С. 177–182.
14. Львов С.В. К вопросу о зависимости расхода энергии на ректификацию от физического состояния (энергетического уровня) исходной смеси // В кн. Физико-химические основы ректификации. Под ред. С.В. Львова. М.: МИТХТ, 1970. С. 292–300.
15. Захаров М.К. Энергетическая эффективность процесса ректификации // Тонкие химические технологии. 2015. Т. 10. № 1. С. 29–33.
16. Anokhina E., Timoshenko A. Criterion of the energy effectiveness of extractive distillation in the partially thermally coupled columns // Chemical Engineering Research and Design. 2015. № 99. P. 165–175.
17. Скобло А.И., Молоканов Ю.К., Владимиров А.И., Щелкунов В.А. Процессы и аппараты нефтегазопереработки и нефтехимии: Учебник. М.: Издательский центр РГУ нефти и газа им. И.М. Губкина, 2012. 726 с.
18. Захаров М.К., Мартынова М.М., Прусаченкова М.И. Сравнение затрат теплоты при разделении бинарных смесей методом дистилляции и ректификации // Хим. пром. 2002. № 5. С. 3–6.
5. Timoshenko A.V., Anokhina E.A. Energy-saving distillation of multicomponent mixtures in complex columns with side selection // Khimicheskaya promyshlennost' (Chemical Industry). 2002. № 5. P. 3–6. (in Russ.).
6. Ziyatdinov N.N., Ostrovskii G.M., Emel'yanov I.I. Designing a heat exchange system upon the reconstruction and synthesis of optimal systems of distillation columns // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 2016. V. 50. № 2. P. 178–187.
7. Nakaiwa M., Ohmori T. Process intensification for energy savings through concept of «detuning» from ideal state // Synthesiology. 2009. V. 2. № 1. P. 51–59.
8. Nakaiwa M., Huang K., Endo A., Ohmori T., Akiya T., Takamatsu T. Internally heat-integrated distillation columns: A review // Chem. Eng. Res. Design. 2003. V. 81. № 1. P. 162–177.
9. Kim Y.H. Energy saving and thermodynamic efficiency of a double-effect distillation column using internal heat integration // Korean J. Chem. Eng. 2012. V. 29. № 12. P. 1680–1687.
10. Zakharov M.K., Moiseeva E.D. Multicolumn distillation as a way to save energy during separation of zeotropic binary mixtures // Khimicheskaya promyshlennost' (Chemical Industry). 2003. № 9. P. 35–42. (in Russ.).
11. Sun L., Li J., Liu X., Li Q. Research on configurations of thermally integrated distillation column (TIDC) // China University of Petroleum. 2011. V. 1. № 143. P. 335–339.
12. Saxena N., Mali N., Satpute S. Study of thermally coupled distillation systems for energy-efficient distillation // Indian Academy of Sciences. 2017. V. 42. № 1. P. 119–128.
13. Zakharov M.K. Energy-saving analysis in distillation processes // Khimicheskaya tekhnologiya (Chemical Technology). 2008. V. 9. № 4. P. 177–182. (in Russ.).
14. L'vov S.V. About distillation energy consumption dependence on initial mixture's physical state (energy level) // In book: Fiziko-khimicheskie osnovy rektifikatsii (Physico-chemical basements of distillation) / Ed. by S.V. L'vov. M.: MITHT, 1970. P. 292–300. (in Russ.).
15. Zakharov M.K. Energy efficiency of distillation process // Tonkie khimicheskie tekhnologii (Fine Chem. Technol.). 2015. V. 10. № 1. P. 29–33. (in Russ.).
16. Anokhina E., Timoshenko A. Criterion of the energy effectiveness of extractive distillation in the partially thermally coupled columns // Chemical Engineering Research and Design. 2015. № 99. P. 165–175.
17. Skoblo A.I., Molokanov Yu.K., Vladimirov A.I., Schelkunov V.A. Processes and apparatus of oil and gas processing and chemistry. Textbook. M.: Izdatelsky tsentr RGU nefi i gaza im. I.M. Gubkina (RGUNG named after Gubkin's Publish Center), 2012. 726 p. (in Russ.).

кации // Хим. технология. 2017. Т. 18. № 1. С. 43–47.

19. Боярчук П.Г., Гольберг Ю.Е., Серафимов Л.А. Влияние глубины барботажного слоя на эффективность колпачковой ректификационной тарелки // Химия и технология топлив и масел. 1968. № 5. С. 41–44.

20. Касаткин А.Г., Плановский А.Н., Чехов О.С. Расчет тарельчатых ректификационных и абсорбционных аппаратов. М.: Стандартгиз, 1961. 80 с.

18. Zakharov M.K., Martynova M.M., Prusachenkova M.I. Energy consumption comparison of distillation and rectification during separation of binary mixtures // Khimicheskaya tekhnologiya (Chemical Technology). 2017. V. 18. № 1. P. 43–47 (in Russ.).

19. Boyarchuk P.G., Golberg Yu.E., Serafimov L.A. Bubbling layer depth's influence on bubble-cap tray efficiency // Khimiya i tekhnologiya topliv i masel (Fuel and Oil Chemistry and Technology). 1968. № 5. P. 41–44. (in Russ.).

20. Kasatkin A.G., Planovskiy A.N., Chekhov O.S. Calculation of distillation and absorption plate apparatus. M: Standartgiz (State Standard Publishing Center), 1961. 80 p. (in Russ.).

### **Об авторах:**

**Захаров Михаил Константинович**, доктор технических наук, профессор кафедры процессов и аппаратов химической технологии им. Н.И. Гельперина Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Лобанов Николай Валерьевич**, студент Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

## КИНЕТИКА ПРОЦЕССА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ХЛОРИРОВАНИЯ МЕТАНА

**И.С. Силина<sup>1,2,@</sup>, Е.А. Кацман<sup>1</sup>, Ю.А. Трегер<sup>2</sup>, В.Н. Розанов<sup>2</sup>,  
Л.Д. Исхакова<sup>3</sup>, Р.П. Ермаков<sup>3</sup>, В.В. Колташев<sup>3</sup>, Л.Г. Брук<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий), Москва, 119571 Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский инженерный центр «Синтез», Москва, 119571 Россия

<sup>3</sup>Научный центр волоконной оптики РАН, Москва, 119333 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: irina.s.silina@gmail.com

Гетерогенно-каталитическая реакция окислительного хлорирования метана, целевым продуктом которой является хлористый метил, изучена при температуре 400°C и варьировании давления в диапазоне 0.1–0.9 МПа. Методами дифрактометрии и электронной микроскопии показано, что активные компоненты катализатора ( $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{LaCl}_3$ ) распределяются неравномерно на поверхности носителя ( $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3\cdot\text{SiO}_2$ ), образуя агломераты с повышенным содержанием солей, в том числе двойных хлоридов, таких как  $\text{KCuCl}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CuCl}_3$  или  $\text{K}_2\text{CuCl}_4$ , гидрата  $\text{K}_2\text{CuCl}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и гидроксихлоридов состава  $\text{Cu}_3\text{Cl}_4(\text{OH})_2$  и  $\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{OH})_3$ .

Кинетические закономерности изучены в проточном безградиентном по парциальным давлениям реакторе при 400°C методом однофакторного эксперимента при варьировании парциальных давлений реагентов. Анализ продуктов проводили методом газовой хроматографии. Обработкой кинетических данных степенными уравнениями показано, что адекватное описание скорости образования хлористого метила обеспечивает уравнение, в которое входят парциальные давления метана, хлористого водорода и воды в степенях 0.77, 0.01 и 0.64, соответственно, при нулевых порядках по кислороду и хлору.

**Ключевые слова:** окислительное хлорирование, метан, хлористый метил, хлорметаны, селективность, кинетика, катализатор, гетерогенный катализ, хлориды меди, хлорид лантана, хлорид калия.

## KINETICS OF OXIDATIVE CHLORINATION OF METHANE

**I.S. Silina<sup>1,2,@</sup>, E.A. Katsman<sup>1</sup>, Yu.A. Treger<sup>2</sup>, V.N. Rozanov<sup>2</sup>,  
L.D. Iskhakova<sup>3</sup>, R.P. Ermakov<sup>3</sup>, V.V. Koltashev<sup>3</sup>, L.G. Bruk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Moscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

<sup>2</sup>LLC Research and Development Engineering Centre “Syntez” (R&D Centre “Syntez”), Moscow, 119571 Russia

<sup>3</sup>Fiber Optics Research Center of RAS, Moscow, 119333 Russia

@ Corresponding author e-mail: irina.s.silina@gmail.com

Heterogeneous oxidative chlorination of methane was investigated. The target product is methyl chloride. The investigated terms and conditions of oxychlorination of methane: process temperature 400°C, pressure 0.1–0.9 MPa, catalyst (% weight.): copper chloride (II) 1–8%; potassium chloride 2.5%; lanthanum chloride 1%; carrier – aluminosilicate.

Powder X-ray diffractometry and electron microscopy showed that the active catalyst components ( $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{LaCl}_3$ ) are unevenly distributed on the support surface ( $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3\cdot\text{SiO}_2$ ) and form agglomerates with a high salt content, including binary chlorides such as  $\text{KCuCl}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CuCl}_3$  or  $\text{K}_2\text{CuCl}_4$ , hydrates  $\text{K}_2\text{CuCl}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and hydroxychlorides  $\text{Cu}_3\text{Cl}_4(\text{OH})_2$  and  $\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{OH})_3$ .

The kinetics of methane oxychlorination was studied in a gradientless reactor at 400°C and pressure 0.1 – 0.9 MPa by varying the partial pressures of the reactants. Analysis of the products

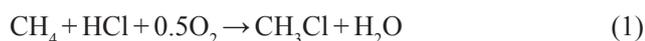
was carried out by GC. An equation of the reaction rate including partial pressures of methane, hydrogen chloride and water to the 0.77, 0.01 and 0.64 power, respectively, but of zero order by oxygen and chlorine provides an adequate description of methyl chloride formation rate. Significant influence of water partial pressure is proved for the reaction under consideration.

**Keywords:** oxidative chlorination, methane, methyl chloride, chloromethanes, selectivity, kinetics, catalyst, heterogeneous catalysis, copper chloride, lanthanum chloride, potassium chloride

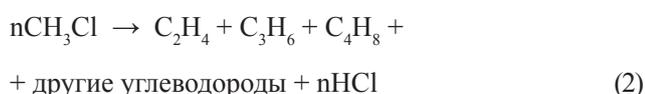
## Введение

Получение низших олефинов – этилена и пропилена – является перспективным направлением переработки природного газа. Пиролиз хлористого метила, полученного оксихлорированием метана (ОХМ), является конкурентоспособным методом получения этилена и пропилена. Во-первых, используется дешевое и доступное сырье, во-вторых, достигается высокая селективность по целевому продукту и, в-третьих, процесс является сбалансированным по хлору: образующийся на стадии пиролиза хлористого метила (ХМ) хлористый водород возвращается на стадию окислительного хлорирования метана [1]. Процесс в целом можно описать реакциями:

1. Оксихлорирование метана:



2. Пиролиз ХМ:

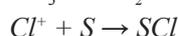
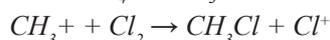
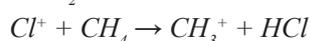
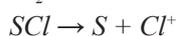
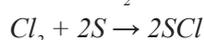
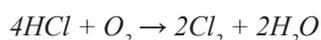


Реакция (1) протекает при температуре 300–450°C в присутствии катализатора, представляющего собой хлориды меди(II), калия и лантана, нанесенные на алюмосиликатный носитель, содержащий ~70% масс.  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ , ~30% масс.  $\text{SiO}_2$ , с удельной поверхностью 10–27 м<sup>2</sup>/г.

Процесс ОХМ известен довольно давно [2] и исследован в реакторах различного типа: с псевдоожиженным слоем контакта, в трубчатом и адиабатическом реакторах [3] с неподвижным катализатором, отработан на опытно-промышленной установке [4], имеются патенты на катализаторы оксихлорирования метана и реакции Дикона [1, 5–9] – реакции взаимодействия хлористого водорода с кислородом с получением хлора, и на процесс получения олефинов из метана через ХМ [10]. Тем не менее, кинетика данного процесса остается недостаточно изученной. Не ясным до конца остается поведение каталитической системы в ходе реакций, распределение солей на поверхности свежего катализатора и после его использования, механизм протекания целевой и побочных реакций.

В работе [11] исследована кинетика реакции ОХМ в безградиентном реакторе с взвешенным

слоем катализатора при 603–693 К и атмосферном давлении. Был использован нанесенный металлокомплексный катализатор на инертном алюмосиликатном носителе с мольным соотношением  $\text{CuCl}_2:\text{KCl}:\text{LaCl}_3$ , равным 1:1:0.3. Носитель представлял собой силикагель марки «КСК» с удельной поверхностью 300 м<sup>2</sup>/г. Содержание меди в готовом катализаторе – 8% масс. Весь обогреваемый объем реактора был занят катализатором, так как, по мнению авторов, наличие свободного объема над слоем катализатора приводит к дополнительному превращению метана за счет гомогенного хлорирования. Гетерогенно-гомогенный механизм процесса оксихлорирования метана, предложенный в работе [11], следующий:



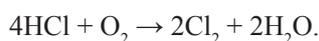
где S – поверхность катализатора, на которой при адсорбции молекул хлора происходит их расщепление на атомы хлора.

Скорость расходования метана в процессе ОХМ описывали уравнением:

$$W_{\text{CH}_4} = 0.9 \times P_{\text{CH}_4}^{0.75} \times P_{\text{Cl}_2}^{0.45} \times P_{\text{O}_2}^{-0.2}, \text{ моль/л Кт} \cdot \text{ч}$$

Кинетика ОХМ подробно изучена Аглулиным в диссертации [12] на проточноциркуляционной установке, недостатком которой является наличие свободного объема, где также протекает хлорирование.

В последние годы в работах Аглулина [13, 14] уделено большое внимание исследованию кинетики первой стадии ОХМ – реакции Дикона:



Закономерности окисления HCl, полученные в этих кинетических исследованиях, отличаются от ранее установленных в работах [15–17], в которых было определено, что торможение реакции хлором характеризуется отрицательным кинетическим по-

рядком, близким к  $-65$ , независимо от температуры и величин  $P_{\text{HCl}}$  и  $P_{\text{O}_2}$  в реакционной смеси. С учетом этого порядок по кислороду оказался не первым, а равным  $0.75$ , независимо от температуры и давления  $P_{\text{HCl}}$ :

$$r = k \times P_{\text{O}_2}^{0.75} \times P_{\text{Cl}_2}^{-0.65}$$

при наблюдаемой энергии активации  $\sim 32$  ккал/моль.

В связи с вышесказанным целью нашей работы являлось исследование состояния активных компонентов на поверхности катализатора ОХМ, уточнение кинетических закономерностей процесса с учетом влияния воды, образующейся в процессе, в широком диапазоне изменения давления.

### Экспериментальная часть

#### Методика приготовления катализатора

Первоначально влагоемкость носителя катализатора оксихлорирования метана определяли по методике [18]. Затем методику упростили, так как влагоемкость инертного носителя была незначительной. Для определения влагоемкости носителя серии АПК (состав:  $\sim 70\%$  масс.  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ ,  $\sim 30\%$  масс.  $\text{SiO}_2$ , размер гранул  $1\text{--}2$  мм, удельная поверхность  $10\text{--}27$  м<sup>2</sup>/г) отмеряли определенный объем гранул носителя, помещали его в фарфоровую чашку и заливали водой. Когда из носителя переставали выделяться пузыри воздуха, носитель перемешивали и сливали воду. Разницу начального объема воды и воды, слитой после процедуры, приводили к единице объема носителя. Рассчитанное количество каталитически активных солей растворяли в определенном количестве воды с  $\sim 10\%$  избытком, чтобы полностью смочить все гранулы. Затем удаляли воду при нагревании, оставляя в порах носителя рассчитанное количество солей.

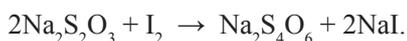
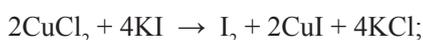
Например,  $100$  см<sup>3</sup> носителя впитывало  $60$  мл воды, тогда необходимое количество солей растворяли в  $\sim 65$  мл воды и этим раствором заливали  $100$  см<sup>3</sup> высушенного носителя. Избыток влаги удаляли нагреванием в фарфоровой чашке на электроплитке при постоянном перемешивании катализатора, а завершали сушку в сушильном шкафу при  $110\text{--}130^\circ\text{C}$ .

Состав свежеприготовленного катализатора, % масс.:  $\text{CuCl}_2 - 3.17$ ,  $\text{KCl} - 2.52$ ,  $\text{LaCl}_3 - 1.0$ , остальное – носитель.

#### Определение содержания меди

Для контроля состава полученного катализатора проводили его анализ на содержание меди йодометрическим титрованием.

В ходе анализа протекают следующие реакции:



#### Методика проведения эксперимента [19]

Эксперименты по ОХМ под давлением проводили в проточном реакторе с внутренним диаметром  $20$  мм, изготовленном из хромоникелевого сплава. Катализатор загружали в реактор на слой фарфоровой насадки высотой  $10$  мм. Высота слоя катализатора  $\sim 2$  мм. На катализатор загружали слой фарфоровой насадки высотой до  $50$  мм для перемешивания и нагрева исходной газовой смеси до температуры реакции. Нагрев проводили при подаче азота. Газы – азот, хлористый водород, кислород и метан – подавали в реактор с помощью регуляторов расхода РРГ. Выходящий из реактора реакционный газ проходил через склянку Дрекселя, заполненную  $5\%$ -ным раствором  $\text{KI}$ , для поглощения образующегося хлора и непрореагировавшего хлористого водорода, которые анализировали титрованием. Состав реакционных газов после поглощения хлора и хлористого водорода определяли методом ГХ.

#### Методика исследования катализатора методами дифрактометрии и электронной микроскопии

Методы дифрактометрии и электронной микроскопии были привлечены к исследованию катализатора для выяснения особенностей распределения его хлоридных компонентов на алюмосиликатной основе и их превращений в процессе катализа. Было проведено сравнительное исследование основы «Ground» (алюмосиликат), свежеприготовленного катализатора (образец № 1-1) и образцов после  $5$  ч (№ 1-2) и  $30$  ч (№ 2) использования.

Особенности микроструктуры образцов исследовали с помощью сканирующего электронного микроскопа (JSM-5910LV, JEOL) в отраженных электронах в режиме Z-контраста. В данном режиме яркость участка изображения на микрофотографии зависит от величины атомного номера  $Z$  элементов: чем выше величина  $Z$ , тем ярче изображение.

Анализ распределения элементов проводили методом рентгеноспектрального энергодисперсионного анализа с использованием аналитической системы AZtecENERGY, Oxford Instruments, как в процессе анализа выбранных участков, так и с помощью построения карт распределения элементов по поверхности катализатора. Поскольку исследовали неполированные образцы с неровной поверхностью, полученные результаты анализа носят качественный характер.

Рентгенографическое исследование образцов проводили с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра Bruker D2 Phaser ( $\text{CuK}_\alpha$ -излучение). Уточнение параметров элементарных ячеек, микронапряжений в образцах и количественный фазовый анализ проводились с использованием программного комплекса TOPAS 4.2.0.2.

**Оценка кинетических параметров  
(констант скоростей, порядков по веществам)  
для степенных уравнений**

Оценивание параметров степенных уравнений проводили с использованием пакета программ «Кинетика» [20], предназначенного для построения и анализа математических моделей химической кинетики.

**Результаты и их обсуждение**

**Результаты изучения катализатора до и после использования в процессе ОХМ**

Носитель катализатора АПК (на рис. 1 обозначение «Ground»), на который наносили компоненты катализатора, представлял собой мелкодисперсный порошок из смеси двух фаз – кварца и корунда – с удельной площадью поверхности  $10 \div 27 \text{ м}^2/\text{г}$ . Дифрактограммы этого носителя содержат несколько слабых, не принадлежащих к этим двум фазам ли-

ний, которые можно отнести либо к кианиту  $\text{Al}_2\text{SiO}_5$ , образующемуся в результате взаимодействия оксидов алюминия и кремния, либо к фазе диоксида кремния с цеолитной структурой. Однозначная идентификация примесных фаз затруднена из-за их небольшого количества. В образцах «Ground» преобладающие размеры кристаллитов фаз кварца и корунда составляют 50 и 70 нм соответственно. Для трех образцов – свежеприготовленного катализатора (образец 1-1:  $\text{Cu}^{2+}$  – 1.5% масс.,  $\text{KCl}$  – 2.5% масс.,  $\text{LaCl}_3$  – 1.0% масс.) и отработанного катализатора того же состава после 5 ч работы (образец 1-2) и после 30 ч работы (образец 2) эти величины составляют 30 и 40 нм (для образца 1-1), 20 нм (для образца 1-2), 100 и 200 нм (для образца 2) (рис. 2). Таким образом, при длительном использовании катализатора дисперсность его основы уменьшается, и основа становится более «спеченной». Катализаторы, используемые для аналогичных процессов [21, 22], имели меньшие размеры кристаллитов.

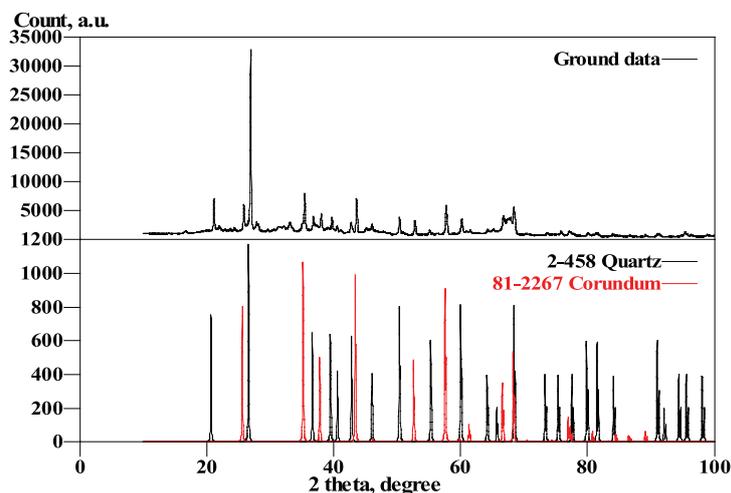


Рис. 1. Фазовый состав основы «Ground».

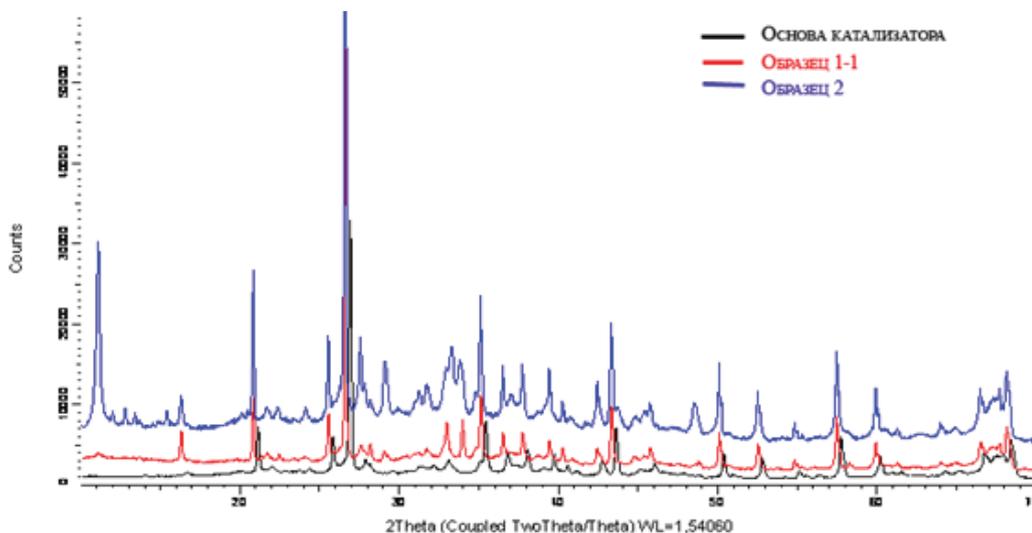


Рис. 2. Сопоставление рентгенограмм образцов 1-1 и 2 с рентгенограммой основы катализатора.

При сравнении микрофотографий всех образцов в Z-контрасте видно, что хлориды распределяются неравномерно по поверхности основы катализатора, образуя агломераты с повышенным содержанием хлоридов (рис. 3, светлые участки). Из сравнения изображений образцов 1-2 и 2 можно сделать вывод, что количество агломератов возрастает с увеличением времени работы катализатора. В агломератах атомная концентрация

меди и калия может достигать 10–20%. Элементный анализ показывает, что основным компонентом большинства агломератов является хлорид меди. Агломераты, обогащенные  $\text{LaCl}_3$ , встречаются редко. Этот компонент более равномерно распределен в катализаторе, что согласуется с выводом работы [21] о том, что в катализаторе  $\text{CuCl}_2\text{-KCl-LaCl}_3$  наиболее подвижным компонентом является хлорид меди.

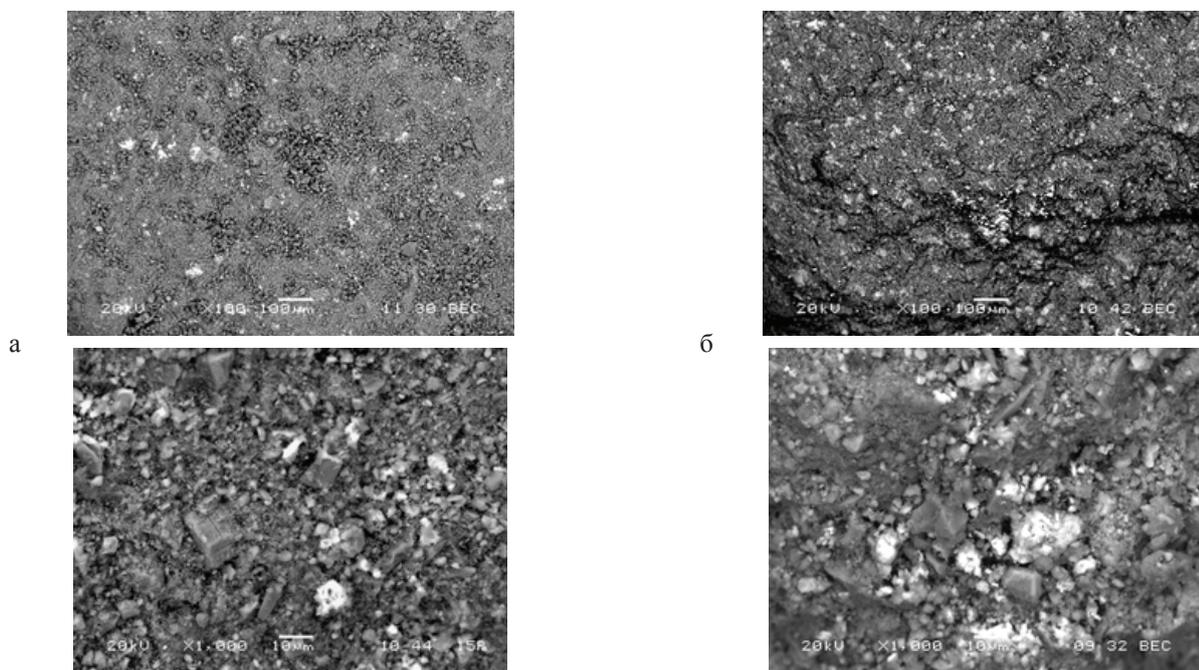


Рис. 3. Микрофотографии участков образцов 1-1 (а) и 2 (б) в Z-контрасте.

Хлоридные компоненты распределены по поверхности катализатора очень тонким слоем, а их микроструктура позволяет предположить, что среди образующих их частиц присутствуют рентгеноаморфные фазы.

Карты распределения элементов для всех трех образцов имеют сходный характер, который показан на примере образца 1-2 (рис. 4). При сравнении карт распределения элементов K, Cu, La и Cl видно, что калий концентрируется в тех же микрообластях, что и медь. Это может быть связано с образованием двойных хлоридов, таких как  $\text{KCuCl}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CuCl}_3$  или  $\text{K}_2\text{CuCl}_4$ . О возможности образования фаз состава  $\text{Cu}_x\text{Cl}_{2+x}$  сообщалось в работе [23].

Следует отметить, что элементный анализ проводился не на полированных образцах, что необходимо для точного количественного определения, а на порошках с неровной поверхностью. Кроме того, размер пятна, с которого производится анализ, составляет около микрона при глубине проникновения пучка в несколько микронов. Из-за этого на исследуемых образцах с малым размером кристаллитов в анализируемую область могут попадать несколько фаз.

Выборочные результаты элементного анализа об-

ластей с максимальной концентрацией хлоридных фаз представлены на рис. 5 и в табл. 1. Как видно из табл. 1, в соответствии с соотношениями  $[\text{Cu}]/[\text{K}]$  в образцах присутствуют как двойные хлориды ( $\text{KCuCl}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CuCl}_3$  или  $\text{K}_2\text{CuCl}_4$ ), так и индивидуальные соединения меди. В соответствии с соотношением  $[\text{Cl}]/[\text{La}]$  вероятной формой нахождения лантана на поверхности является его хлорид или оксохлорид.

Поскольку выделить из образцов медь- и лантансодержащие фазы в индивидуальном состоянии не удалось, для выводов об их составе был привлечен рентгенофазовый анализ.

Идентификация фаз на поверхности катализатора методом РФА представляет собой трудную задачу из-за их малого содержания, возможного выделения в виде рентгеноаморфных фаз или наночастиц с размерами порядка 2 нм, а также из-за образования на поверхности новых фаз, для которых отсутствуют рентгеновские данные. Рентгенограммы исследованных образцов в сравнении с рентгенограммой основы катализатора показаны на рис. 2. Из сопоставления рентгенограмм видно, что в образцах основными фазами являются фазы основы – корунд и кварц. Состав примесных фаз, которыми являются хлориды, различен.

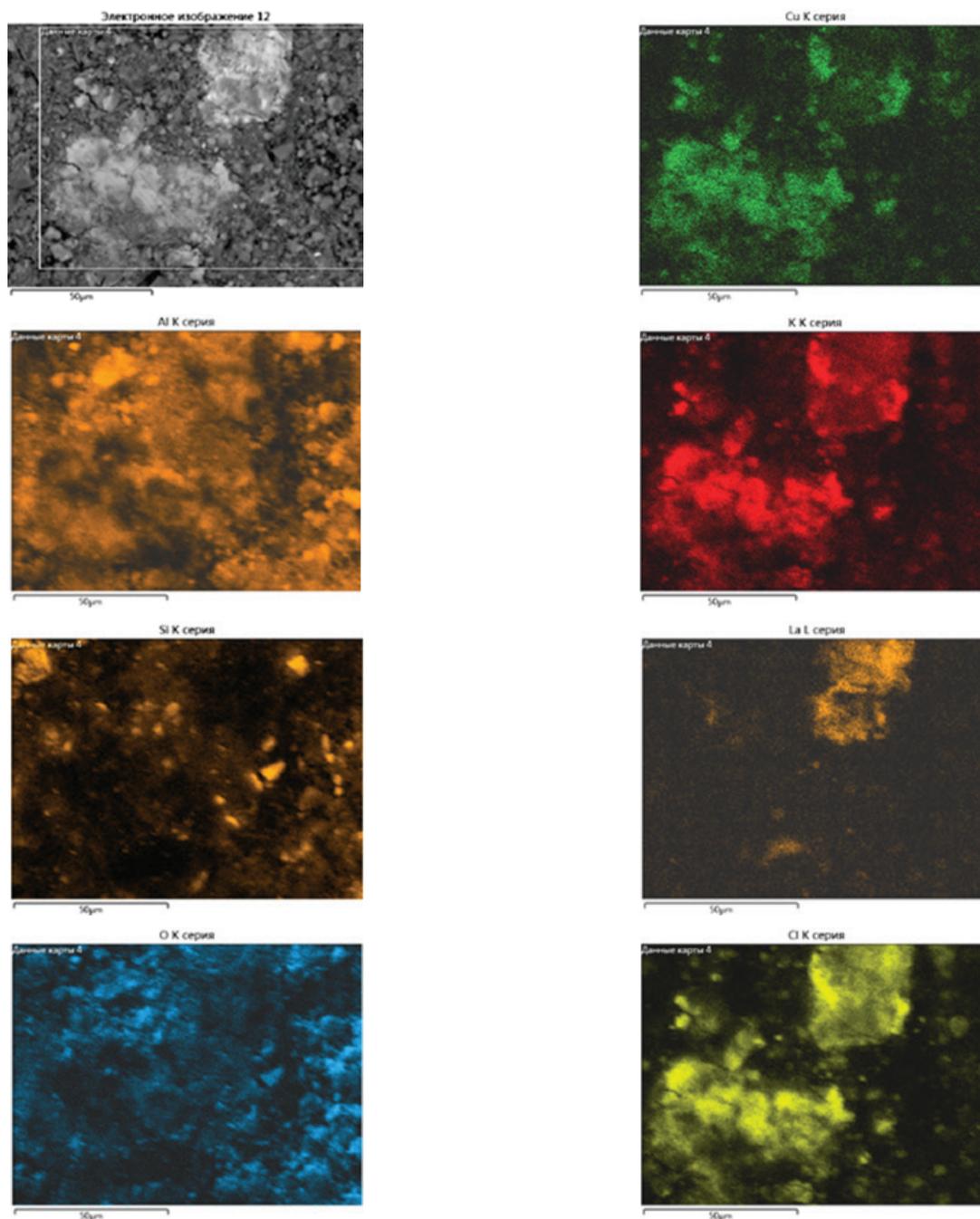


Рис. 4. Карты распределения элементов на участке образца 1-2.

Поскольку содержание хлоридов в катализаторе мало, однозначная идентификация кристаллических фаз не всегда возможна. В частности, из-за малого содержания хлорида лантана ни в одном из образцов не зафиксированы рефлексы, соответствующие лантансодержащим фазам. По данным [24], в катализаторе  $\text{CuCl}_2\text{-KCl-LaCl}_3$  помимо  $\text{LaCl}_3$  образуются оксихлориды лантана.

В исходном катализаторе (образец 1-1) помимо кварца, корунда и незначительного количества кристаллического хлорида калия присутствует фаза, наиболее сильный рефлекс которой проявляется при

$d = 5.45 \text{ \AA}$ . В этой области наиболее сильный рефлекс на рентгенограмме проявляется у двух содержащих медь фаз. Ими являются  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{K}_2\text{CuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Наиболее вероятным является присутствие обеих этих фаз.

В пользу этого вывода свидетельствуют как результаты элементного анализа образца, так и сравнительные расчеты фазового состава образца в программе TOPAS.

В образце 1-2 помимо корунда, кварца наиболее вероятными примесными фазами являются  $\text{K}_2\text{CuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и паратакамит  $\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{OH})_3$ .

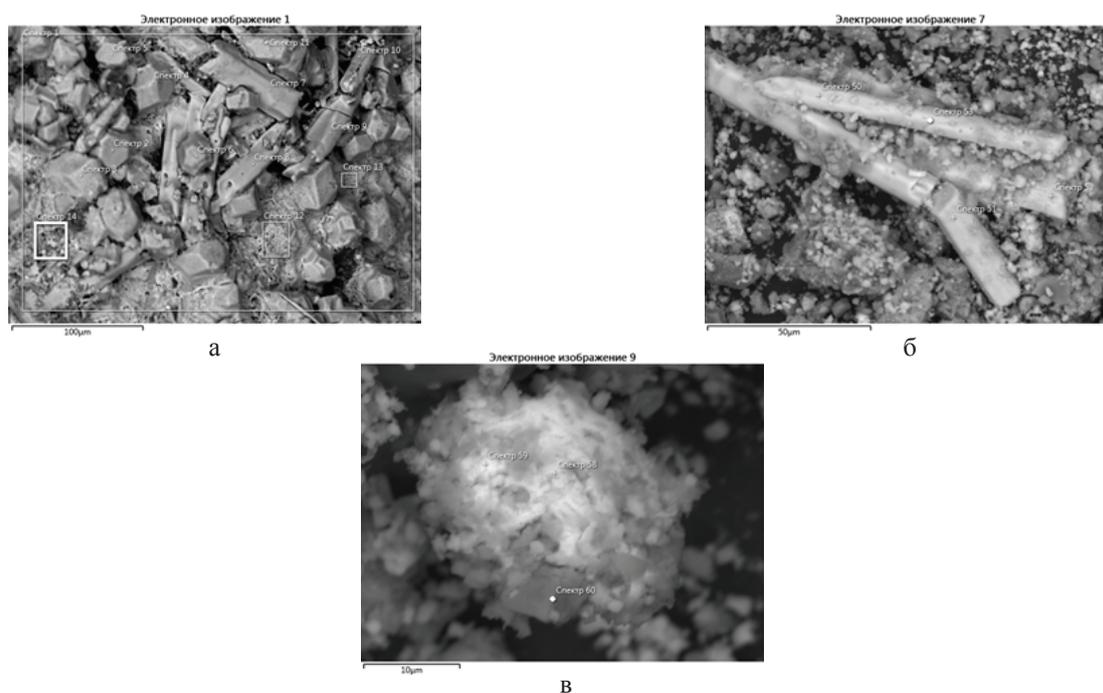


Рис. 5. Микрофотографии участков образца 1-2 с обозначением областей, в которых производился элементный анализ состава.

Таблица 1. Результаты элементного анализа участков образца 1-2 (рис. 5а-в)

Название спектра на рис. 5а-в	Содержание элемента, ат.%						
	O	Al	Si	Cl	K	Cu	La
<b>Соотношение [Cu]/[K] 0.8–1.3</b>							
Спектр 1	24.28	5.2	1.67	38.69	14.7	15.32	0.14
Спектр 8	4.01	-	0.93	57.09	19.84	18.13	-
Спектр 14	37.85	15.17	4.29	24.62	9.35	8.36	0.36
Спектр 50	6.35	0.77	0.23	56	19.28	17.33	0.05
Спектр 51	24.29	3.78	0.9	40.95	12.99	16.97	0.12
Спектр 52	50.77	5.66	3.41	25.02	8.35	6.69	0.09
Спектр 53	7.99	0.96	0.33	54.88	18.84	16.95	0.06
<b>Соотношение [Cu]/[K] 0.47–0.57</b>							
Спектр 3	5.05	0.31	-	54.21	26.7	13.72	-
Спектр 4	8.26	0.31	-	50.59	27.68	13.16	-
Спектр 5	16.08	1.36	0.11	45.75	24.01	12.56	0.12
Спектр 6	6.48	0.22	0.14	52.98	25.45	14.64	0.09
Спектр 11	5.6	0.45	0.31	53.37	25.51	14.77	-
<b>Соотношение [Cu]/[K] 1.5–2.9</b>							
Спектр 2	7.17	1.23	0.34	52.04	15.05	24.17	
Спектр 7	6.01	0.8	0.23	54.3	15.51	23.17	
Спектр 9	9.67	1.59	0.44	49.72	15.04	23.54	
Спектр 10	8.27	1.95	0.56	43.18	11.87	34.18	
Спектр 12	9.7	5.4	3.33	38.94	11.65	30.8	0.19
<b>Соотношение [Cu]/[K] 13.5</b>							
Спектр 13	18.66	11.49	2.25	13.42	3.74	50.45	
<b>Соотношение [Cl]/[La] =2.4–2.8</b>							
Спектр 58	25.4	11.63	2.5	40.72	1.27	1.51	16.98
Спектр 59	35.02	7.62	1.9	39.69	0.88	0.53	14.35

В образце 2 медьсодержащие фазы представляют собой в основном гидрохлорид состава  $\text{Cu}_3\text{Cl}_4(\text{OH})_2$  (рис. 6). Возможно также присутствие паратакамита  $\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{OH})_3$ , образование которого в процессе катализа отмечалось ранее Роуко в [21], а также безводного двойного хлорида  $\text{K}_2\text{CuCl}_4$ .

Содержащие лантан фазы методом рентгенофазового анализа идентифицировать не удалось.

### Кинетические закономерности

Эксперименты проведены в условиях, максимально приближенных к условиям безградиентного реактора: конверсии реагентов оставались минимальными (менее 20%). Это было достигнуто уменьшением времени контакта реагентов с катализатором до 0.03 с во всех проведенных опытах. Дальнейшее уменьшение времени контакта было нецелесообразно ввиду возрастания объемной скорости реагентов, уменьшения содержания продуктов в реакционном газе и, следовательно, увеличения погрешностей анализа и расчета результатов эксперимента. Условия кинетических экспериментов: температура 400°C, давление 0.1–0.9 МПа, объемная скорость газов 16.1 л/ч, начальное соотношение реагентов варьировалось (табл. 2).

На основе полученных данных (табл. 2) были оценены 5 степенных уравнений скорости образования ХМ: без учета влияния воды и хлора, с учетом влияния воды, с учетом влияния хлора, с учетом влияния и воды, и хлора при атмосферном и повышенном давлении.

Поскольку азот не принимает участия в реакции, а вводился только для поддержания заданного значения объемной скорости при варьировании парциальных давлений реагентов, то в кинетических уравнениях азот не принимали в расчет.

Константы для 5 вариантов степенных уравнений (табл. 3) были рассчитаны для модели безградиентного реактора. Для лучшего из уравнений оценены порядки по парциальным давлениям реагентов при повышенном давлении.

Первая модель учитывает влияние концентрации исходных реагентов: метана, кислорода и хлористого водорода. Среднестатистическая ошибка этого уравнения составила 13.0%. При добавлении в уравнение концентрации хлора (модель 2) – компонента, являющегося, как известно из литературы [14], непосредственным участником процесса хлорирования метана, – ошибка уменьшилась незначительно (до 12.35%). При использовании уравнения, учитывающего концентрации исходных реагентов и воды (модель 3) погрешность уменьшилась до 7.6%. Последней рассмотренной моделью было уравнение, включающее концентрации всех компонентов (модель 4). Погрешность для него оказалась равна погрешности для модели 3, что указывает на нулевой порядок по хлору и относительно высокий порядок по воде, который сравним с порядком по метану. Поскольку погрешность для данной модели наименьшая среди рассмотренных, а коэффициент корреляции наибольший, то данную модель было решено использовать для проверки кинетических закономерностей процесса ОХМ в более широком диапазоне изменения давления (модель 4Р). Увеличение погрешности при добавлении в модель опытов при повышенном давлении можно объяснить недостаточностью степенной функции для описания процесса ОХМ в большем диапазоне изменения условий.

На рис. 7 и 8 представлены графики, связывающие экспериментальные и расчетные значения скорости образования ХМ для моделей 4 и 4Р.

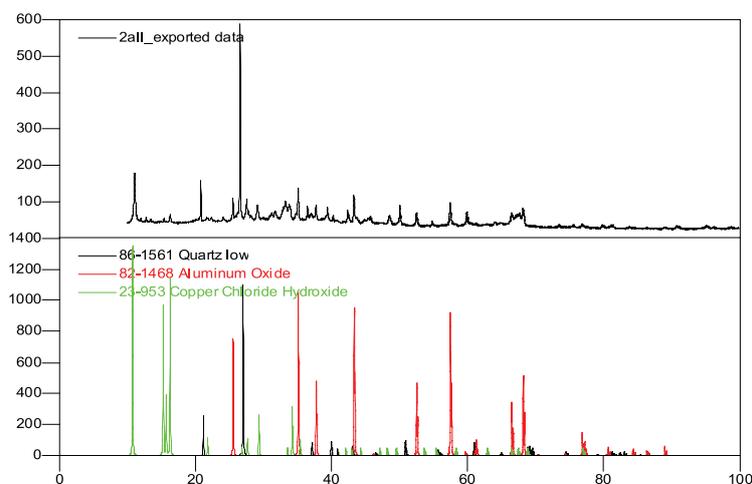


Рис. 6. Фазовый состав образца 2.

Таблица 2. Экспериментальные кинетические данные процесса ОХМ

№ п/п	Мольные концентрации исходных реагентов, ·10 <sup>-3</sup> моль/л				Селективность образования ХМ, %	Скорость образования ХМ на 1 мл катализатора, г/(мл·ч)
	Азот	Метан	Хлористый водород	Кислород		
1	4.53	12.22	0.91	0.45	98.70	0.50
2	0.91	15.85	0.91	0.45	98.22	0.70
3	10.41	6.34	0.91	0.45	98.27	0.24
4	14.03	2.72	0.91	0.45	98.13	0.14
5	10.41	6.34	0.91	0.45	99.00	0.23
6	7.70	9.05	0.91	0.45	98.47	0.31
7	4.98	12.22	0.45	0.45	98.29	0.43
8	3.62	12.22	1.81	0.45	97.54	0.60
9	2.72	12.22	2.72	0.45	97.41	0.47
10	1.81	12.22	3.62	0.45	97.00	0.44
11	0.91	12.22	4.53	0.45	97.57	0.34
12	0.91	12.22	4.53	0.45	98.97	0.48
13	4.71	12.22	0.91	0.27	99.00	0.32
14	4.98	12.22	0.45	0.45	99.18	0.30
15	4.07	12.22	0.91	0.91	98.93	0.45
16	3.17	12.22	0.91	1.81	98.49	0.57
17	3.17	12.22	0.91	1.81	98.18	0.65
18	4.98	12.22	0.91	0	99.62	0.08
19	2.27	12.22	0.91	2.72	98.63	0.41
20	4.53	12.22	0.91	0.45	98.96	0.27
21	4.98	12.22	0.91	0	99.82	0.08
22	4.53	12.22	0.91	0.45	97.25	0.60
23	4.53	12.22	0.91	0.45	97.03	0.62
24	27.16	73.34	5.43	2.72	95.07	5.05
25	40.75	110.01	8.15	4.07	95.55	7.33
26	13.58	36.67	2.72	1.36	96.64	1.73
27	13.58	36.67	2.72	1.36	96.97	2.35
28	27.16	73.34	5.43	2.72	95.77	5.02

Таблица 3. Кинетические степенные модели процесса ОХМ в безградиентном реакторе

№ п/п	Описание	Степенное кинетическое уравнение скорости образования хлористого метила	Наблюдаемая константа скорости	Среднестатистическая погрешность, %	Коэффициент корреляции
1	Влияние метана, кислорода и хлористого водорода	$r = \underline{k} \times P_{O_2}^{0.14} \times P_{CH_4}^{1.07} \times P_{HCl}^{0.01}$	1.54 л <sup>0.2</sup> /(ч·моль <sup>0.2</sup> )	12.97	0.865
2	Влияние метана, кислорода, хлористого водорода и хлора*	$r = \underline{k} \times P_{CH_4}^{1.07} \times P_{HCl}^{0.06} \times P_{Cl_2}^{0.24}$	6.25 л <sup>0.4</sup> /(ч·моль <sup>0.4</sup> )	12.35	0.878
3	Влияние метана, кислорода, хлористого водорода и воды*	$r = \underline{k} \times P_{CH_4}^{0.69} \times P_{HCl}^{0.04} \times P_{H_2O}^{0.68}$	55.75 л <sup>0.4</sup> /(ч·моль <sup>0.4</sup> )	7.64	0.960
4	Влияние метана, кислорода, хлористого водорода, воды и хлора*	$r = \underline{k} \times P_{CH_4}^{0.69} \times P_{HCl}^{0.04} \times P_{H_2O}^{0.68}$	55.52 л <sup>0.4</sup> /(ч·моль <sup>0.4</sup> )	7.64	0.960
4P	Влияние метана, кислорода, хлористого водорода, воды и хлора при повышенном давлении*	$r = \underline{k} \times P_{CH_4}^{0.70} \times P_{HCl}^{0.01} \times P_{H_2O}^{0.44}$	4.72 л <sup>0.15</sup> /(ч·моль <sup>0.15</sup> )	11.17	0.925

\*для веществ, не приведенных в уравнении, степень равна нулю.

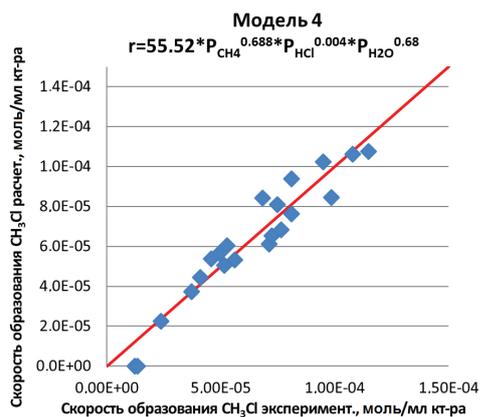


Рис. 7. Качество описания моделью 4

$r = k \times P_{CH_4}^{0.69} \times P_{HCl}^{0.04} \times P_{H_2O}^{0.68}$  скорости образования  $CH_3Cl$  при варьировании парциальных давлений метана, кислорода и хлористого водорода.

### Заключение

При сравнении пяти кинетических уравнений видно, что вода довольно существенно ускоряет реакцию окислительного хлорирования метана (порядок по концентрации воды изменяется в диапазоне от 0.44 до 0.68, в зависимости от гипотезы), что сравнимо со степенью влияния метана (в диапазоне от 0.69 до 1.07, в зависимости от гипотезы), тогда как концентрации кислорода и хлора не влияют на скорость образования ХМ практически для всех приведенных степенных уравнений, а порядок по концентрации хлористого водорода близок к нулю. Таким образом, нецелесообразно исключать влияние воды и метана из степенных моделей [13, 14]. Это также подтверждается результатами расчетов с использованием модели 3, в которой отсутствует концентрация воды. Насколько нам известно, ранее влияние воды в процессе ОХМ исследовалось только в работе Ро-

### Список литературы:

1. Трегер Ю.А., Розанов В.Н., Флид М.Р. Каталитический способ переработки метана: пат. 2394805 Рос. Федерация. № 2008115140/04; заявл. 24.04.2008; опубл. 27.10.2010. Бюл. № 20.
2. Roka K. Пат. № 186270 Англия (1921); Пат. № 478083 Германии (1923).
3. Розанов В.Н. Опытная проверка процесса окислительного хлорирования метана в действующем производстве хлорметанов // Химическая промышленность. 1996. № 6. С. 351–356.
4. Трегер Ю.А., Розанов В.Н., Трусов Л.И., Мурашова О.П., Яськова В.Я., Силина И.С. Способ каталитического пиролиза хлористого метила: пат. 2522575 Рос. Федерация. № 2013111924/04; заявл. 18.03.2013; опубл. 20.07.2014. Бюл. № 20.

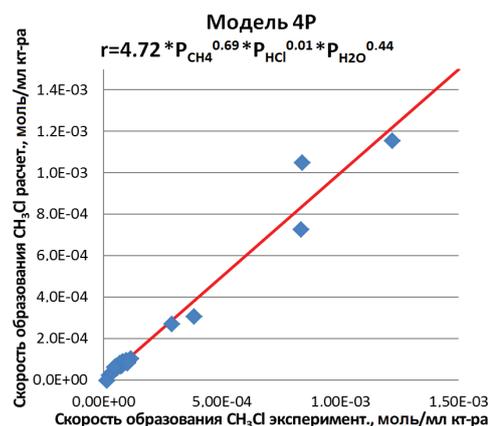


Рис. 8. Качество описания моделью 4P

$r = k \times P_{CH_4}^{0.70} \times P_{HCl}^{0.01} \times P_{H_2O}^{0.44}$  скорости образования  $CH_3Cl$  при варьировании парциальных давлений метана, кислорода и хлористого водорода при повышенном давлении.

занова и Аглулина [25]. Но авторами были рассмотрены побочные реакции воды с образующимися хлорметанами, приводящие к образованию оксидов углерода, а не с реагентами.

Влияние побочных продуктов (метилхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод и продукты глубокого окисления метана) не принималось нами в расчет, поскольку в кинетических условиях селективность данного процесса по ХМ была свыше 95% (а в некинетических свыше 90%) и, следовательно, концентрации побочных продуктов, за исключением воды, образующейся в первую очередь в реакции Дикона, в системе были незначительными.

Для выяснения причин относительно высокой погрешности расчета, полученной для расширенного набора данных, и для выявления механизма влияния воды на процесс ОХМ планируется дальнейшая обработка данных с учетом широкого круга содержательных моделей.

### References:

1. Treger Yu.A., Rozanov V.N., Flid M.R. Catalytic methane processing: pat. RU № 2394805. 2010. (in Russ.).
2. Roka K. Patent № 186270 England (1921); Patent № 478083 Germany (1923).
3. Rozanov V.N. Experimental testing of the process of oxidative chlorination of methane in the current production of chloromethanes // Khimicheskaya promyshlennost' (Chemical Industry). 1996. № 6. P. 351–356. (in Russ.).
4. Treger Yu.A., Rozanov V.N., Trusov L.I., Murashova O.P., Yas'kova V.Ya., Silina I.S. Method of the catalytic pyrolysis of methyl chloride.: pat. RU 2522575. 2014. (in Russ.).
5. Taraban'ko V.E., Taraban'ko N.V., Koropachinskaya N.V. Method of the production of

5. Тарабанько В.Е., Тарабанько Н.В., Коропачинская Н.В. Способ получения хлора каталитическим окислением хлористого водорода: пат. 2409516 Рос. Федерация. № 2009115089/05; заявл. 20.04.2009; опубл. 20.01.2011. Бюл. № 2.
6. Тарабанько В.Е., Тарабанько Н.В. Ванадиевый катализатор окисления хлористого водорода в хлор молекулярным кислородом: пат. 2440927 Рос. Федерация; № 2010135118/05; заявл. 20.08.2010; опубл. 27.01.2012.
7. Mleczko L., Schlüter O., Schubert S., Wolf A. Verfahren zur Erhöhung der Langzeitstabilität und Aktivität von Ruthenium-Katalysatoren: pat. DE 102007020143 A1. № DE200710020143; заявл. 26.04.2007; опубл. 30.10.2008.
8. Iwanaga K., Suzuta T., Mori Ya., Yoshii M. Method for producing chlorine: pat. US 6977066 B1. № US 09/889,625; заявл. 19.01.2000; опубл. 20.12.2005.
9. Brettschneider O., Glaeser A., Klatt K.-U., Wang J., Welz C., Werner K. Prozess zur Herstellung von Chlor aus HCl: pat. DE 102007020148 A1. 2008.
10. Розанов В.Н., Трегер Ю.А. Одноступенчатый адиабатический каталитический реактор для процесса оксихлорирования метана // Катализ в промышленности. 2015. Т. 15. № 3. С. 49–53.
11. Розанов В.Н., Гвозд Е.В., Кернерман В.А., Светланов Е.Б., Трушечкина М.А., Трегер Ю.А. Исследование кинетики реакции оксихлорирования метана в реакторе с виброзвешенным слоем катализатора // Кинетика и катализ. 1989. Т. 30. № 1. С. 148–154.
12. Аглулин А.Г. Кинетические закономерности и некоторые вопросы механизма реакции окислительного хлорирования метана на трегерных медьсодержащих солевых катализаторах: дис. ... канд. хим. наук. М.: НИФХИ им. Л.Я. Карпова, 1979.
13. Аглулин А.Г. Кинетика и возможный механизм окисления хлористого водорода на нанесенных медьсодержащих солевых катализаторах. I. Кинетические закономерности окисления HCl в реакциях Дикона и оксихлорирования метана на медькалиевом солевом катализаторе // Кинетика и катализ. 2014. Т. 55. № 5. С. 599–609.
14. Аглулин А.Г. Кинетика и возможный механизм окисления хлористого водорода на нанесенных медьсодержащих солевых катализаторах. II. Кинетические закономерности окисления HCl в реакциях Дикона и оксихлорирования метана на катализаторе  $\text{CuCl}_2\text{-KCl-LaCl}_3$  // Кинетика и катализ. 2014. Т. 55. № 5. С. 610–620.
15. Slama I., Kodejš Z. Oxidation of hydrogen chloride with oxygen, catalysed by copper chlorides deposited on a carrier // Collect. Czech. Chem. Commun. 1970. V. 36. P. 2691–2697.
16. Ruthven D.M., Kenney C.N. The kinetics of oxygen absorption in molten salts containing cuprous chloride // Chem. Eng. Sci. 1967. V. 22. № 12. P. 1561–1576.
17. chloride by catalytic oxidation of hydrogen chloride: pat. RU 2409516 C1. 2011. (in Russ.).
18. Taraban'ko V.E., Taraban'ko N.V. Vanadium catalyst for the oxidation of hydrogen chloride to chlorine by molecular oxygen: pat. RU 2 440 927 C1. 2012. (in Russ.).
19. Mleczko L., Schlüter O., Schubert S., Wolf A. Verfahren zur Erhöhung der Langzeitstabilität und Aktivität von Ruthenium-Katalysatoren: pat. DE 102007020143 A1. 2008.
20. Iwanaga K., Suzuta T., Mori Ya., Yoshii M. Method for producing chlorine: pat. US 6977066 B1. 2005.
21. Brettschneider O., Glaeser A., Klatt K.-U., Wang J., Welz C., Werner K. Prozess zur Herstellung von Chlor aus HCl: pat. DE 102007020148 A1. 2008.
22. Rozanov V.N., Treger Yu.A. One-stage adiabatic catalytic reactor for the process of oxychlorination of methane // Kataliz v promyshlennosti (Catalysis in Industry). 2015. V. 15, № 3. P. 49–53. (in Russ.).
23. Rozanov V.N., Gvozd E.V., Kernerman V.A., Svetlanov E.B., Trushechkina M.A., Treger Yu.A. Kinetic investigation of the reaction of oxychlorination of methane in a reactor with a vibrating suspended catalyst bed// Kinetika i kataliz (Kinetics and Catalysis). 1989. V. 30, № 1. P. 148–154. (in Russ.).
24. Aglulin A.G. Kinetics and some questions of the mechanism of the reaction of oxidative chlorination of methane on trehgerous copper-containing salt.: PhD dissertation. Moskva: NIFHI im. L.Ya. Karpova, 1979. (in Russ.).
25. Aglulin A.G. Kinetics and mechanism of hydrogen chloride oxidation on copper-containing salt catalysts. I. Kinetics of HCl oxidation in Deacon reaction and reaction of oxychlorination of methane on a copper-catalyzed salt catalyst// Kinetika i kataliz (Kinetics and Catalysis). 2014. V. 55, № 5. P. 599–609. (in Russ.).
26. Aglulin A.G. Kinetics and mechanism of hydrogen chloride oxidation on copper-containing salt catalysts. Kinetics of HCl oxidation in Deacon reaction and reaction of oxychlorination of methane on a catalyst  $\text{CuCl}_2\text{-KCl-LaCl}_3$ // Kinetika i kataliz (Kinetics and Catalysis). 2014. V. 55, № 5. P. 610–620. (in Russ.).
27. Slama I., Kodejš Z. Oxidation of hydrogen chloride with oxygen, catalysed by copper chlorides deposited on a carrier // Collect. Czech. Chem. Commun. 1970. V. 36. P. 2691–2697.
28. Ruthven D.M., Kenney C.N. The kinetics of oxygen absorption in molten salts containing cuprous chloride // Chem. Eng. Sci. 1967. V. 22, № 12. P. 1561–1576.
29. Shahovceva G.A., Vasil'eva I.B., Avetisov A.K., Gel'bshtejn A.I. Kinetics and mechanism of catalytic oxidation of hydrogen chloride. // Kinetika i kataliz (Kinetics and Catalysis). 1970. V. 11. P. 1469–1478. (in Russ.).
30. Duderov G.N. Praktikum on ceramics and refractory technology. Moscow, 1953. (in Russ.).

17. Шаховцева Г.А., Васильева И.Б., Аветисов А.К., Гельбштейн А.И. Кинетика и механизм каталитического окисления хлористого водорода // Кинетика и катализ. 1970. Т. 11. С. 1469–1478.
18. Дудеров Г.Н. Практикум по технологии керамики и огнеупоров. М.: Стройиздат, 1953. 383 с.
19. Трегер Ю.А., Розанов В.Н., Силина И.С., Мурашова О.П., Яськова В.Я., Брук Л.Г. Исследование процесса окислительного хлорирования метана при повышенных давлениях // Вестник МИТХТ. 2013. Т. 8. № 3. С. 95–98.
20. Кацман Е.А., Беренблум А.С. Пакет программ для построения и анализа кинетических моделей и его применение: учебно-метод. пособие. М.: ИПЦ МИТХТ, 2010. 48 с.
21. Rouco A.J. Low-temperature ethylene oxyhydrochlorination: effects of supports and promoters on the mobilities of active species in  $\text{CuCl}_2$  catalysts // *J. Catalysis*. 1995. V. 157. № 2. P. 380–387.
22. Xueju L.D., Jie L.D., Guangdong Z.D., Kaiji Z.D., Wenxing L., Tiexin C. Ethane oxychlorination over  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  supported  $\text{CuCl}_2\text{-KCl-LaCl}_3$  // *Catalysis Lett.* 2005. V. 100. № 3-4. P. 153–159.
23. Muddada N.B., Olsbye U., Leofanti G., Gianolio D., Bonino F., Bordiga S., Fuglerud T., Vidotto S., Marsella A., Lamberti C. Quantification of copper phases, their reducibility and dispersion in doped- $\text{CuCl}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  catalysts for ethylene oxychlorination // *Dalton Trans.* 2010. V. 39. P. 8437–8449.
24. Podkolzin S., Stangland E., Jones M., Peringer E., Lercher J.A. Methyl chloride production from methane over lanthanum-based catalysts // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. V. 129. № 9. P. 2569–2576.
25. Розанов В.Н., Аглулин А.Г. Кинетика и возможный механизм окислительного гидролиза хлорметанов в реакции оксихлорирования метана // Тезисы докл. V Всес. конф. «Современное состояние и перспективы развития теоретических основ производства хлорорганических продуктов». Баку, 1991. С. 116–117.
19. Treger Yu.A., Rozanov V.N., Silina I.S., Murashova O.P., Yas'kova V.Ya., Bruk L.G. Study of the process of oxidative chlorination of methane at the elevated pressure // *Vestnik MITHT (Fine Chem. Technol.)*. 2013. V. 8, № 3. P. 95–98. (in Russ.).
20. Katsman E.A., Berenblyum A.S. Programs for the modeling and analysis of kinetic models and its application. Moscow: MITHT, 2010. 48 p. (in Russ.).
21. Rouco A.J. Low-temperature ethylene oxyhydrochlorination: effects of supports and promoters on the mobilities of active species in  $\text{CuCl}_2$  catalysts // *J. Catalysis*. 1995. V. 157, № 2. P. 380–387.
22. Xueju L.D., Jie L.D., Guangdong Z.D., Kaiji Z.D., Wenxing L., Tiexin C. Ethane oxychlorination over  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  supported  $\text{CuCl}_2\text{-KCl-LaCl}_3$  // *Catalysis Lett.* 2005. V. 100, № 3-4. P. 153–159.
23. Muddada N.B., Olsbye U., Leofanti G., Gianolio D., Bonino F., Bordiga S., Fuglerud T., Vidotto S., Marsella A., Lamberti C. Quantification of copper phases, their reducibility and dispersion in doped- $\text{CuCl}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  catalysts for ethylene oxychlorination // *Dalton Trans.* 2010. V. 39. P. 8437–8449.
24. Podkolzin S., Stangland E., Jones M., Peringer E., Lercher J.A. Methyl chloride production from methane over lanthanum-based catalysts // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. V. 129, № 9. P. 2569–2576.
25. Rozanov V.N., Aglulin A.G. Kinetics and mechanism of oxidative hydrolysis of chloromethanes in the reaction of methane oxychlorination // Abstracts of V All-Union Conference "Current state and prospects of development of theoretical bases of organochlorine products' production". Baku, 1991. P. 116–117. (in Russ.).

### Об авторах:

**Силина Ирина Сергеевна**, аспирант кафедры общей химической технологии Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); младший научный сотрудник ООО «Научно-исследовательский инженерный центр «Синтез» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Кацман Евгений Александрович**, доктор химических наук, профессор кафедры общей химической технологии Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Трегер Юрий Анисимович**, доктор химических наук, профессор, советник генерального директора ООО «Научно-исследовательский инженерный центр «Синтез» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Розанов Вячеслав Николаевич**, кандидат химических наук, эксперт ООО «Научно-исследовательский инженерный центр «Синтез» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Исхакова Людмила Дмитриевна**, кандидат химических наук, заведующий Аналитическим центром ФГБОН Научного центра волоконной оптики РАН (119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 38).

**Ермаков Роман Павлович**, кандидат физико-математических наук, научный сотрудник Аналитического центра ФГБОН Научного центра волоконной оптики РАН (119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 38).

**Колташев Василий Васильевич**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Аналитического центра ФГБОН Научного центра волоконной оптики РАН (Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 38)

**Брук Лев Григорьевич**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей химической технологии Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

## ПРЕОРГАНИЗАЦИЯ $\gamma$ -ПНК: СИНТЕЗ МОДЕЛЬНОГО ДИМЕРА И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО СТРУКТУРЫ МЕТОДАМИ ДВУМЕРНОЙ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ

**А.В. Деженков<sup>1</sup>, Д.А. Чешков<sup>2</sup>, И.А. Прохоров<sup>1</sup>, А.И. Лютик<sup>1</sup>,  
Ю.Г. Кириллова<sup>1,3,@</sup>**

<sup>1</sup>Кафедра биотехнологии и промышленной фармации,  
Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий),  
Москва, 119571 Россия

<sup>2</sup>Государственный научный центр РФ АО «Государственный ордена Трудового Красного  
Знамени научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических  
соединений», Москва, 105118 Россия

<sup>3</sup>Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России,  
Москва, 119435 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: pna-mitht@yandex.ru

Представлен синтез димера, состоящего из гамма-timiнового хирального мономера на основе L-Ala и тиминового аед-ПНК-мономера, в котором метиленовые протоны псевдопептидного остатка замещены на атомы дейтерия, синтезированного из дейтерированного глицина. Дейтерированный мономер вводили в реакцию ацилирования по методу смешанных ангидридов с трифторацетатом хирального мономера гамма-ПНК на основе L-Ala, последний был получен из полностью защищенного тиминодержащего мономера действием трифторуксусной кислоты. Структуру и чистоту целевого димера и интермедиатов подтверждали данными ЯМР-спектроскопии, элементный состав оценивали по данным элементного анализа.

Для отнесения сигналов метиленовой части остатка хирального фрагмента в димере был использован метод двумерной фазочувствительной COSY-ЯМР-спектроскопии с двухквантовым фильтром (DQF-COSY). При анализе спектра были найдены химические сдвиги и вычислены константы спин-спинового взаимодействия протонов хиральной части димера. Учитывая зависимость Карплуса, связывающую величину двугранного угла между вицинальными протонами с их константой спин-спинового взаимодействия, сделан вывод, что хиральный фрагмент находится в конформации правозакрученной спирали во всех ротамерных формах димера.

**Ключевые слова:** пептидно-нуклеиновые кислоты, ПНК, хиральные мономеры ПНК, псевдопептиды, DQF-COSY-ЯМР-спектроскопия, преорганизация ПНК.

## $\gamma$ -PNA PREORGANIZATION: SYNTHESIS OF MODEL DIMER AND ITS STRUCTURE STUDY BY 2D NMR SPECTROSCOPY

**A.V. Dezhenkov<sup>1</sup>, D.A. Cheshkov<sup>2</sup>, I.A. Prokhorov<sup>1</sup>, A.I. Lutik<sup>1</sup>,  
Yu.G. Kirillova<sup>1,3,@</sup>**

<sup>1</sup>Moscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571  
Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds,  
Moscow, 105118 Russia

<sup>3</sup>Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical  
Biological Agency, Moscow, 119435 Russia

@Corresponding author e-mail: pna-mitht@yandex.ru

The synthesis of a dimer consisting of  $\gamma$ -thymine chiral monomer based on L-Ala and thymine aeg-PNA monomer (synthesized from deuterated glycine), in which the methylene protons of the pseudo-peptide residue were exchanged with deuterium atoms, was described. The deuterated monomer was introduced into acylation reaction by means of a mixed anhydride procedure with  $\gamma$ -PNA chiral monomer trifluoroacetate based on L-Ala. The latter was obtained from the fully protected thymine monomer by the reaction with trifluoroacetic acid. The structure and purity of the target monomer were confirmed by NMR-spectroscopy, and the elemental composition was estimated by quantitative elemental analysis.

The double quantum filtered COSY-NMR-spectroscopy (DQF-COSY) method was used to determine the methylene signals of the dimer chiral fragment. With the use of the spectrum analysis, the chemical shifts and calculated spin-spin coupling constants of the protons from the dimer chiral part were found. Given that Karplus equation associates the value of the dihedral angle between the vicinal protons with their spin-spin coupling constant, it was concluded that the chiral fragment is in the right-helix conformation for all the dimer rotamers.

**Keywords:** peptide nucleic acid, PNA, PNA chiral monomers, pseudo-peptides, DQF-COSY-NMR spectroscopy, PNA preorganization.

### Введение

Актуальным направлением биоорганической химии является исследование взаимодействий различных синтетических молекул с нуклеиновыми кислотами (НК, рис. 1А) для управления процессами транскрипции РНК (антиген-стратегия) и экспрессии белка (антисмысловая стратегия) [1]. Полиамидные миметики нуклеиновых кислот, или пептидно-нуклеино-

вые кислоты (ПНК) [2] – искусственные стабильные биополимеры, проявляющие очень хорошие свойства молекулярного узнавания комплементарных последовательностей нуклеиновых кислот, как в отношении аффинности, так и селективности. Структура этого типа миметиков сочетает полиамидный скелет (с чередованием амидной связи и ее восстановленной формы) и нуклеиновые основания, присоединенные к скелету через карбоксиметильный линкер (рис. 1Б).

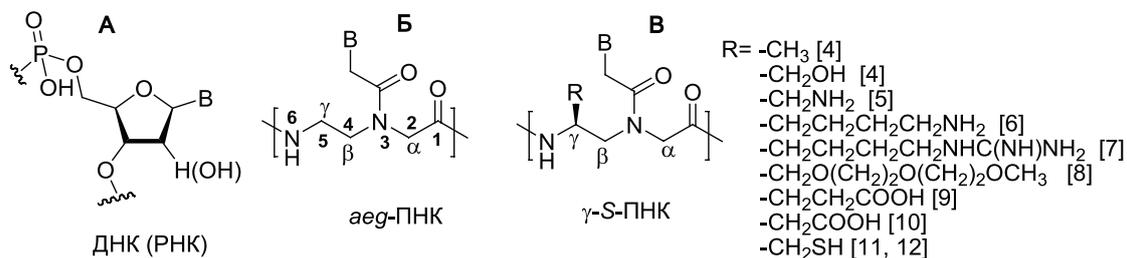


Рис. 1. Структурные фрагменты природных нуклеиновых кислот (А), аминокетилглициновых (*aeg*) (Б) и ациклических  $\gamma$ -(5)-*S*-хиральных ПНК (В).

Однако так называемые «классические» ПНК на основе *N*-2-аминоэтильного глицина (*aeg*-) показывают низкую растворимость и слабую биодоступность в экспериментах *in vivo*. Один из подходов к преодолению этих недостатков заключается в получении различных модификаций ПНК – как циклических [3], так и ациклических [4–12]. Ранее было показано, что введение различных функциональных групп в состав боковых радикалов ациклического скелета может улучшать биодоступность таких соединений. Например, положительно заряженные ПНК на основе аргинина [7, 13] могут взаимодействовать с мембраной эукариотических клеток, посредством эндоцитоза проходить через нее и локализоваться в ядре, что делает возможным использование гуанидиновых ПНК для антиген-терапии.

Однако оказалось, что не менее важный вклад в связывание с мишенями нуклеиновых кислот вносит пространственная конфигурация молекул ПНК.

Рядом исследователей было показано, что наличие хирального центра, его конфигурация (*R* или *S*) и его местоположение в структуре мономера ( $\alpha$ (2)- или  $\gamma$ (5)-положение) (рис. 1Б, В) влияют на аффинность олигомеров ПНК к НК через преорганизацию их вторичной структуры [4]. При использовании КД-спектроскопии было показано, что ахиральные *aeg*-ПНК имеют неупорядоченную структуру и принимают спиральную форму только при образовании комплекса с НК, введение же хирального центра в структуру ПНК способствует преорганизации молекулы ПНК. Важно отметить, что в случае  $\gamma$ -положения и *S*-конфигурации хирального центра ПНК олигомер принимает форму правозакрученной спирали [4–12], что обеспечивает высокую аффинность и селективность  $\gamma$ -*S*-ПНК лучше, чем для *aeg*-ПНК.

Позже для доказательства пространственной преорганизации молекул ПНК были привлечены

методы двумерной (2D) ЯМР-спектроскопии. Для этой цели использовали модельный димер *aeg*-Cyt- $\gamma$ -S-Me-Thy (рис. 2А), содержащий в своей структуре хиральный мономер  $\gamma$ -ПНК, изучение структуры которого методами двумерной ЯМР-спектроскопии подтверждало наличие правозакрученной преорга-

низации [4, 14], но, в то же время, наложение сигналов аминоэтильных протонов псевдопептидных остовов препятствовало четкому определению констант спин-спинового взаимодействия, которые в данном случае являются ключевыми факторами для проведения исследования.

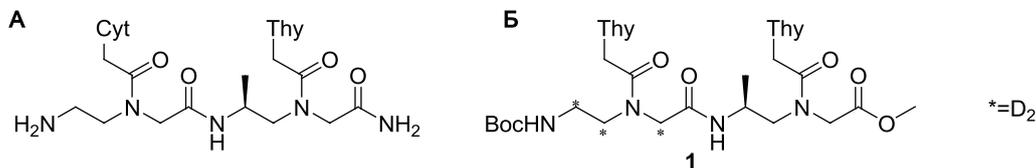


Рис. 2. Структура модельного димера *aeg*-Cyt- $\gamma$ -S-Me-Thy [4] (А); структура модельного димера **1** с включением мономера *aeg*-ПНК с дейтерированным псевдопептидным фрагментом (Б).

В этой работе мы представляем синтез димера **1** (рис. 2Б), состоящего из тиминового хирального мономера на основе L-Ala и тиминового *aeg*-ПНК мономера, в котором метиленовые протоны псевдопептидного остатка замещены на атомы дейтерия, что позволит упростить одномерный  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр димера **1** и его интерпретацию. Структура модельного димера была исследована методами двумерной ЯМР-спектроскопии с целью установления его преорганизации.

### Результаты и их обсуждение

Синтез димера **1** предполагал получение мономера **2** *aeg*-ПНК на основе дейтерированного глицина и последующую его конденсацию с аминокомпонентом, полученным из защищенного  $\gamma$ -метильного мономера на основе L-Ala. Синтез мономера **2** представлен на схеме 1. Гидрохлорид метилового эфира дейтерированного глицина (**4**) был получен из  $\text{D}_2$ -глицина (**3**) действием тионилхлорида в метаноле с последующим превращением в Boc-защищенное

производное **5**. Восстановлением последнего  $\text{LiAlD}_4$  в ТГФ получали дейтерированный Вос-этаноламин (**6**). «Кислотная компонента» **7** для конденсации по Мицунобу [15] была получена из амина **4** взаимодействием с 2-нитробензолсульфонил хлоридом в присутствии триэтиламина. Реакция Мицунобу между спиртовой компонентой **6** и дейтерированным Ns-производным **7** приводила к образованию полностью защищенного псевдопептида **8**, при последующем тиолизе которого получали вторичный амин **9**. Ацилирование амина **9** бромацетилбромидом в присутствии триэтиламина приводило к бромацетамидному производному **10**. Последнее использовали для алкилирования тимина (**11**), с получением полностью защищенного тиминсодержащего мономера **12**. Удаление метильной защиты осуществляли действием 2 М NaOH, получая Вос-защищенный дейтерированный *aeg*-мономер **2**. Протекание реакций контролировали методом ТСХ, структуру полученных соединений доказывали с помощью  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии, данными элементного анализа.

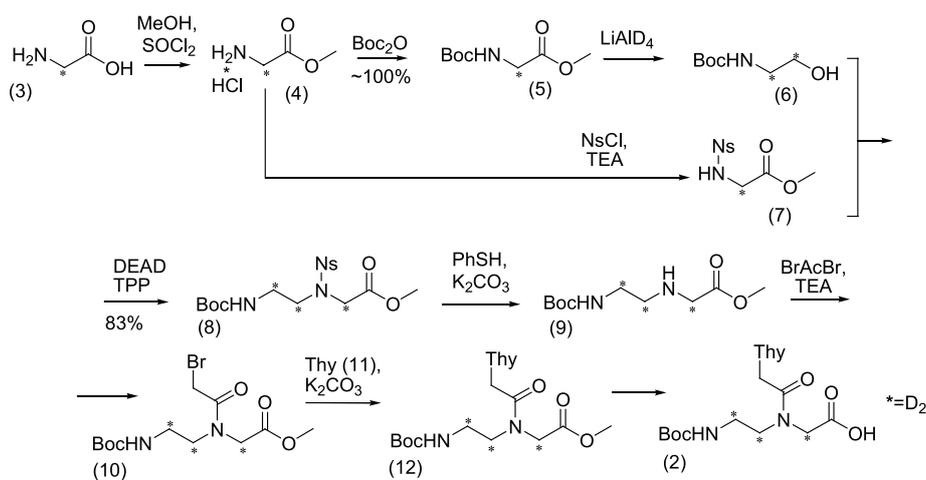


Схема 1. Синтез *aeg*-мономера ПНК из дейтерированного глицина.

Полученный мономер **2** вводили в реакцию ацилирования по методу смешанных ангидридов (в присутствии изобутилхлорформиата (ИБCF) в качестве акти-

вирующего агента) с трифторацетатом **14** хирального мономера  $\gamma$ -ПНК на основе L-Ala, который был получен из полностью защищенного тиминсодержащего

мономера **13**  $\gamma$ -ПНК на основе L-Ala [16] действием трифторуксусной кислоты в присутствии *m*-крезола. В результате был получен целевой димер **1** (схема 2).

Структуру и чистоту соединений **1**, **13**, **14** подтверждали данными  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии, элементный состав оценивали по данным элементного анализа.

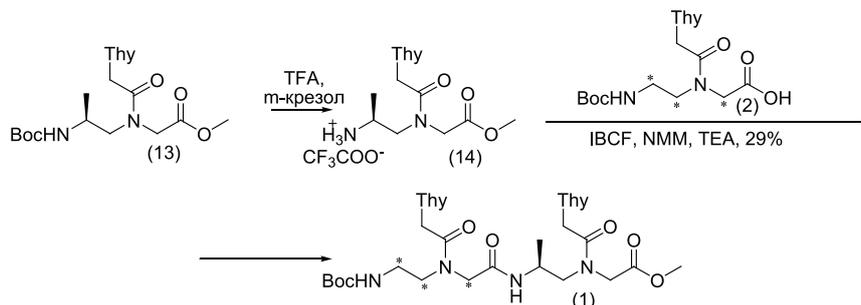


Схема 2. Получение димера **1** хиральных ПНК на основе L-Ala.

Далее структура димера **1** была исследована методами ЯМР-спектроскопии. Для установления направления его преорганизации было необходимо обнаружить в  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектре сигналы, соответствующие метиленовым протонам  $4\text{-H}^a$  и  $4\text{-H}^b$  (рис. 3).

Однозначная расшифровка одномерного  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектра представляется весьма затруднительной из-за наличия ротамерных форм димера **1**, что обусловлено затрудненным вращением вокруг амидных связей (рис. 4) [17]. Таким образом, каждая группа протонов проявляется в спектре в виде четырех сигналов, и в случае большого количества мультиплетов в одномерном протонном спектре возможно их сильное перекрытие. Поэтому для более точного отнесения сигналов метиленовой

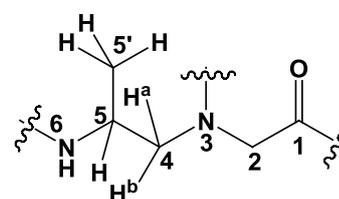


Рис. 3. Структура хиральной части димера **1**.

части остатка хирального фрагмента в димере **1** был использован метод двумерной фазо-чувствительной  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-ЯМР-спектроскопии с двухквантовым фильтром (DQF-COSY). Регистрацию спектров проводили в дейтероацетоне при  $40^\circ\text{C}$ , так как димер **1** ограниченно растворим в этом растворителе.

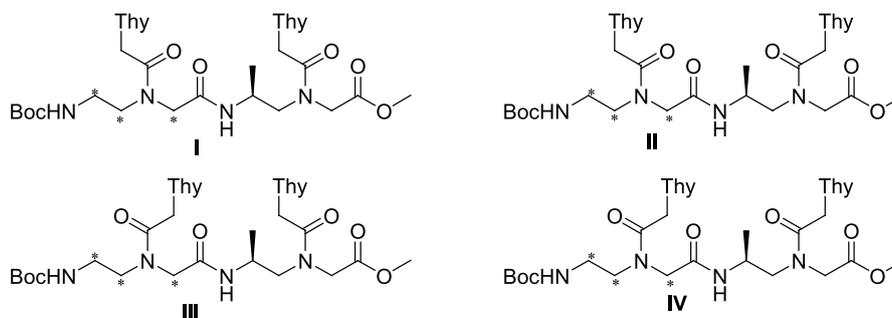


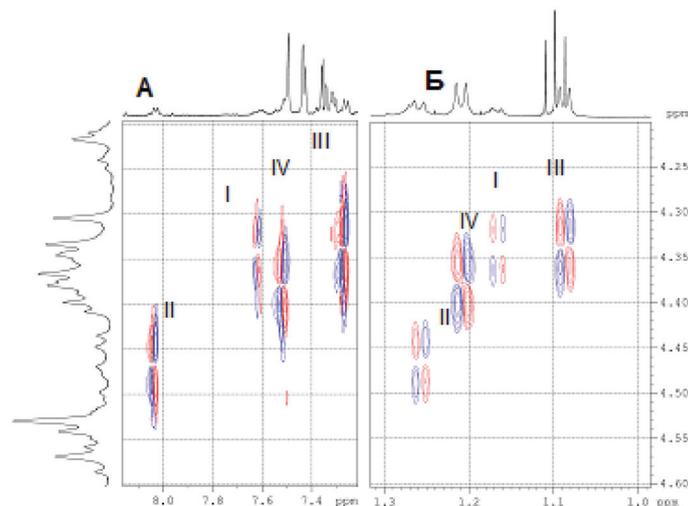
Рис. 4. Структуры ротамеров хирального димера **1**.

В ходе анализа DQF-COSY-спектра мы обнаружили четыре кросс-пики между протоном  $5\text{-H}$  и протоном аминогруппы  $6\text{-H}$  (рис. 5А, 6А), а также четыре кросс-пики между протонами метильной группы  $5'\text{-CH}_3$  (рис. 3А) и протоном из метиленовой части  $5\text{-H}$  при хиральном центре (рис. 5Б). По влиянию магнитно-анизотропных (экранирующих) карбонильных остатков в ацетамидном линкере нам удалось отнести конформеры **I–IV** (рис. 4) на двумерном спектре (рис. 5А, Б).

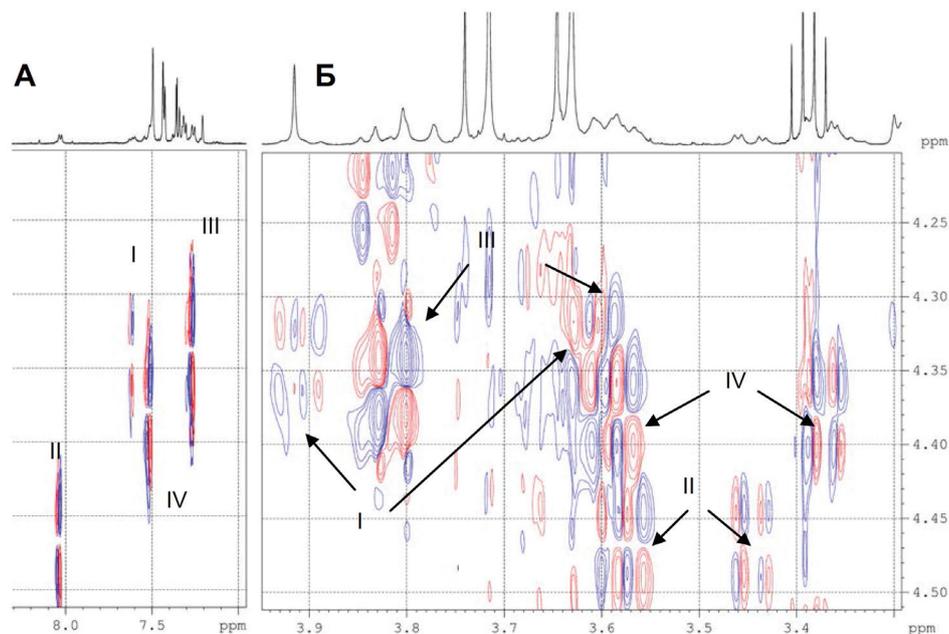
Однако сигналы, соответствующие метиленовым протонам  $4\text{-H}^a$  и  $4\text{-H}^b$ , отображаются большим

числом мультиплетов из-за большего числа соседних протонов и наличия заторможенных конформаций **I–IV** димера (рис. 4), и этот фрагмент спектра, в целом, не выглядит столь репрезентативным (рис. 6Б). Тем не менее, нами были обнаружены основные кросс-пики между протонами  $4\text{-H}^a$  и  $5\text{-H}$ ,  $4\text{-H}^b$  и  $5\text{-H}$  хиральной метиленовой части (рис. 6Б).

Это позволило найти химические сдвиги, отвечающие протонам  $4\text{-H}^a$  и  $4\text{-H}^b$  (см. рис. 3) и приблизительные константы спин-спинового взаимодействия между ними, а также между протонами  $4\text{-H}^a$  и  $5\text{-H}$  и протонами  $4\text{-H}^b$  и  $5\text{-H}$ ; данные представлены в таблице.



**Рис. 5.** Фрагменты DQF-COSY-спектра димера **1**: кросс-пики между протоном  $5\text{-H}$  и протоном аминогруппы  $6\text{-H}$  (А); кросс-пики между протонами метильной группы  $5'\text{-CH}_3$  и протоном  $5\text{-H}$  при хиральном центре (Б).



**Рис. 6.** Фрагменты DQF-COSY-спектра димера **1**: кросс-пики между протоном  $5\text{-H}$  и протоном аминогруппы  $6\text{-H}$  (А); кросс-пики между протонами  $4\text{-H}^a$  и  $4\text{-H}^b$ ,  $5\text{-H}$  хиральной метиленовой части.

Химические сдвиги протонов  $4\text{-H}^a$  и  $4\text{-H}^b$  и константы спин-спинового взаимодействия протонов  $4\text{-H}^a$  и  $4\text{-H}^b$ ,  $4\text{-H}^a$  и  $5\text{-H}$ , а также  $4\text{-H}^b$  и  $5\text{-H}$

	I	II	III	IV
$4\text{-H}^a$	3.60 м.д. (dd, $J_{(4\text{-H}^b)}=14.7$ Гц, $J_{(5\text{-H})}=10.9$ Гц)	3.72 м.д. (dd, $J_{(4\text{-H}^b)}=14.5$ Гц, $J_{(5\text{-H})}=8.5$ Гц)	3.77 м.д. (dd, $J_{(4\text{-H}^b)}=13.8$ Гц, $J_{(5\text{-H})}=9.5$ Гц)	3.84 м.д. (dd, $J_{(4\text{-H}^b)}=14.6$ Гц, $J_{(5\text{-H})}=9.2$ Гц)
$4\text{-H}^b$	3.19 м.д. (dd, $J_{(4\text{-H}^a)}=13.9$ Гц, $J_{(5\text{-H})}=4$ Гц)	3.30 м.д. (dd, $J_{(4\text{-H}^a)}=14.1$ Гц, $J_{(5\text{-H})}=4.1$ Гц)	3.36 м.д. (dd, $J_{(4\text{-H}^a)}=14.8$ Гц, $J_{(5\text{-H})}=4$ Гц)	3.47 м.д. (dd, $J_{(4\text{-H}^a)}=15.1$ Гц, $J_{(5\text{-H})}=4.2$ Гц)

В нашем случае константы спин-спинового взаимодействия для различных ротамерных структур I–IV составили  $J_{(4-Ha-4-Hb)} \sim 14.4$  Гц,  $J_{(4-Ha-5-H)} \sim 9.5$  Гц и  $J_{(4-Hb-5-H)} \sim 4.1$  Гц. Заметим, что некоторые вицинальные константы спин-спинового взаимодействия между протонами 5-Н и 4-Н<sup>b</sup>, равные 4.1 Гц, можно легко обнаружить в одномерном <sup>1</sup>H-ЯМР-спектре (рис. 7).

Учитывая зависимость Карплуса, связывающую величину двугранного угла между вицинальными протонами с их константой спин-спинового взаимодействия, можно сделать вывод, что фрагмент  $-^6NH-^5CH(CH_3)-^4CH_2-$  (рис. 8А) находится в конформации правозакрученной спирали во всех ротамерных формах I–IV.

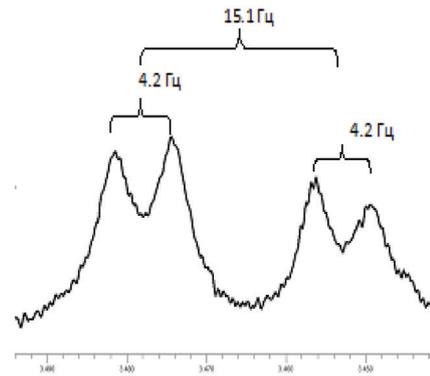


Рис. 7. Фрагмент <sup>1</sup>H-ЯМР-спектра димера 1.

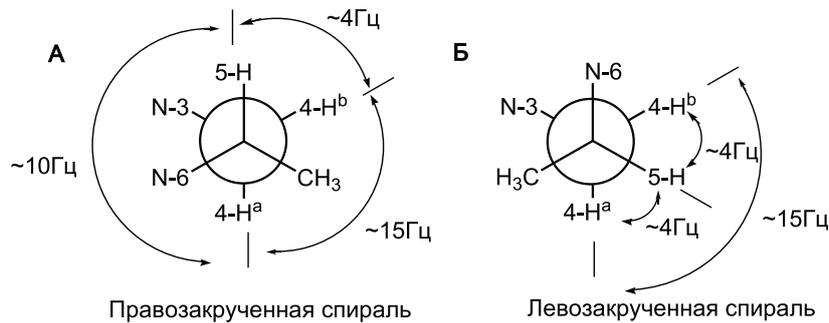


Рис. 8. Проекция Ньюмана для право- и левозакрученных хиральных ПНК.

### Заключение

Таким образом, был синтезирован модельный димер 1, состоящий из  $\gamma$ -S-метильного тиминового мономера на основе L-Ala и тиминового aeg-мономера с дейтерированным псевдопептидным фрагментом. Анализ структуры димера 1 ЯМР-спектроскопией показал, что димер в растворе находится в четырех конформерных формах, для каждой из которых были определены константы спин-спинового взаимодействия между протонами в хиральной части димера с использованием <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-DQF-COSY-ЯМР-спектроскопии. Значения констант указывают, что наличие метильной группы и S-конфигурации хирального центра в  $\gamma$ -положении хирального мономера преорганизует структуру олигомера (димера) в правозакрученную спираль.

Однако в проведенном эксперименте в 2D-ЯМР-спектре для димера 1 из восьми сигналов, соответствующих протонам 4-Н<sup>a</sup> и 4-Н<sup>b</sup> (рис. 6Б), пять видны как отдельные сигналы, а три сигнала остались не разрешенными и проявляются одним трудно интерпретируемым кросс-пиком. По всей видимости, дейтероацетон не является подходящим растворителем для проведения ЯМР-экспериментов из-за ограниченной растворимости димера 1 даже при наличии концевых N-Вос- и C-ОМе-защитных групп, поэтому эксперимент проводили при по-

вышенной температуре (40°C), что сказывается на разрешении сигналов. Поэтому для получения репрезентативной картины двумерного спектра структура модельного димера нуждается в корректировке. Например, в качестве C-концевой защитной группы можно использовать бензильную группу, которая будет способствовать растворимости в органическом растворителе. Кроме того, замена атомов водорода на дейтерий также возможна в аминокислотной части хирального мономера.

### Экспериментальная часть

В работе использовали следующие реактивы: тионилхлорид, N-метилморфолин, изобутилхлорформат, NsCl, тиофенол, бромацетил бромид (Aldrich, США), тимин (Acros, США), DEAD (40% раствор в толуоле) (Fluka, Швейцария), гидрид натрия, ди-трет-бутилпирикарбонат, LiAlD<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub> (Merck, Германия), реактивы марки х.ч. и ч.д.а. отечественного производства: глицин-D<sub>2</sub>, уксусная кислота, триэтиламин, ТГФ, ДМФА, метанол, этанол, хлористый метилен, этилацетат, гексан, 1,4-диоксан, ацетонитрил, диэтиловый эфир, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, KOH, NaOH, LiAlH<sub>4</sub>, гидрокарбонат натрия, хлорид натрия, сульфат натрия, гидрид кальция, оксид бария, карбонат калия, лимонная кислота. Следующие растворители были очищены перед использованием: хлористый

метилен (перегоняли над  $P_2O_5$ ), ДМФА (перегоняли над фталиевым ангидридом в вакууме), тетрагидрофуран (перегоняли над КОН и непосредственно перед реакциями над  $LiAlH_4$ ), ацетонитрил (кипятили над  $P_2O_5$  в течение 2 ч с последующей перегонкой), триэтиламин (перегоняли над КОН и  $CaH_2$ ), *N*-метилморфолин (кипятили над ВаО и затем перегоняли), 1,4-диоксан (кипятили над Na и затем перегоняли).

$^1H$ -ЯМР-спектры полученных соединений регистрировали при 25°C на импульсных Фурье-спектрометрах Bruker DPX-300 (Германия) (с рабочей частотой 300 МГц для  $^1H$  и 75 МГц для  $^{13}C$ ) и Bruker AVANCE-600 (с рабочей частотой 600.13 МГц для ядер  $^1H$  и 150.92 МГц для ядер  $^{13}C$ ). Химические сдвиги приведены в миллионных долях относительно внутреннего стандарта тетраметилсилана ( $\delta$  0.000 м.д.). Константы спин-спинового взаимодействия (*J*) приведены в Гц. При описании  $^1H$ -ЯМР-спектров приняты следующие сокращения: s – синглет, d – дублет, t – триплет, dd – двойной дублет, q – квартет, m – мультиплет. Спектры регистрировали в  $CDCl_3$ , ДМСО- $d_6$  или ацетоне- $d_6$ .

Регистрацию спектров димера **1** осуществляли в ацетоне- $d_6$  при 40°C.

Колоночную хроматографию проводили на сорбенте Silica gel 60 (0.040-0.063 мм) (Merck, Германия). Протекание реакций контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silica gel 60  $F_{254}$  (Merck, Германия). Вещества на пластинках обнаруживали в УФ-свете (254 нм) и опрыскиванием 0.5% раствором нингидрина в этаноле, либо в комплексе молибденовой кислоты и сульфата церия(IV) с последующим нагреванием.

**Гидрохлорид метилового эфира  $D_2$ -глицина (4).** В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 100 мл абсолютного метанола и охлаждали его до -60°C, затем по каплям добавляли тионилхлорид (31 г, 19 мл, 262.7 ммоль) и порциями вносили  $D_2$ -глицин (**3**) (10 г, 133.3 ммоль). Суспензию перемешивали 2 ч при -5°C, затем 12 ч при комнатной температуре. По мере этерификации осадок растворялся. Растворитель удаляли, к остатку добавляли 100 мл диэтилового эфира. Суспензию охлаждали в течение 12 ч при 4°C. Выпавшие кристаллы собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (0.2 мм рт. ст.). Выход 15.3 г, кристаллы белого цвета (94%).  $R_f$  0.57 (изопропанол – 25% водный раствор аммиака, 4:1);  $^1H$ -ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8.66 (s, 3H,  $-NH_3^+$ ), 3.70 (s, 3H,  $-OCH_3$ );  $^{13}C$ -ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , 75 МГц)  $\delta$  168.4, 52.9, 40.5.

**Метилловый эфир *N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)- $D_2$ -глицина (5).** К раствору гидрохлорида метилового эфира  $D_2$ -глицина (**4**) (2 г, 15.9 ммоль) в смеси воды и 1,4-диоксана (50 мл/50 мл) добавляли  $NaHCO_3$  (1.6 г, 19.1 ммоль) и ди-*трет*-бутилпиро-

карбонат (4.18 г, 4.4 мл, 19.1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3·50 мл). Органическую фазу сушили  $Na_2SO_4$ , растворитель удалили на ротационном испарителе, остаток сушили в вакууме (0.2 мм рт. ст.). Выход 3.01 г, бесцветное масло (количественный).  $R_f$  0.86 (гексан/этилацетат, 1:1);  $^1H$ -ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ , 300 МГц)  $\delta$  5.02 (s, br, 1H,  $-NH$ ), 3.76 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 1.46 (s, 9H,  $Woc(^{t}Bu)$ ).

**Метилловый эфир *N*-(*орто*-нитробензолсульфонил)- $D_2$ -глицина (7).** К охлажденному до 0°C раствору амина **4** (2 г, 15.94 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли диизопропилэтиламин (6.16 г, 8.3 мл, 47.81 ммоль) и порциями *o*-нитробензолсульфонилхлорид (4.24 г, 19.12 ммоль). Через 15 мин реакционной массе позволяли нагреться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли 40 мл воды и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3·40 мл). Органические слои объединяли и промывали 1 М раствором HCl (2·20 мл), насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (2·20 мл), насыщенным раствором NaCl (2·20 мл). Органическую фазу сушили  $Na_2SO_4$ , растворитель удаляли на ротационном испарителе, продукт в виде кристаллов затирали из гексана и сушили в вакууме (0.2 мм рт. ст.). Выход 2.52 г, кристаллы белого цвета (58%).  $R_f$  0.23 (гексан–этилацетат, 1:1);  $^1H$ -ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8.56 (s, 1H,  $-NH$ ), 8.11-7.73 (m, 4H,  $-Ph(Ns)$ ), 3.50 (s, 3H,  $-OCH_3$ );  $^{13}C$ -ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , 75 МГц)  $\delta$  169.9, 147.7, 136.3, 134.5, 133.9, 130.1, 124.8, 52.3, 44.1.

***N*-(*трет*-Бутилоксикарбонил)- $2D_2$ -1-аминоэтанол (6).** К раствору защищенного глицина **5** (2 г, 5.29 ммоль) в абс. THF (50 мл) при охлаждении до 0°C порциями прибавляли  $LiAlD_4$  (556 мг, 6.61 ммоль). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ, при этом разбавляя контрольные аликвоты водой. После полной конверсии исходного соединения смесь разлагали 5% раствором  $KHSO_4$  до pH 4. Раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (2·30 мл). Органическую фазу сушили  $Na_2SO_4$ , растворитель удаляли, остаток хроматографировали на колонке (элюент: гексан–этилацетат, 1:1). Фракции, содержащие целевой спирт, концентрировали и остаток сушили в вакууме (0.2 мм рт. ст.). Выход 910 мг, бесцветное масло (53%).  $R_f$  0.48 (гексан–этилацетат, 1:1);  $^1H$ -ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ , 300 МГц)  $\delta$  5.12 (s, br, 1H,  $-NH$ ), 2.93 (s, 1H,  $-OH$ ), 1.43 (s, 9H,  $Woc(^{t}Bu)$ );  $^{13}C$ -ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ , 75 МГц)  $\delta$  156.8, 79.6, 62.1, 43.0, 28.4.

**Метилловый эфир [*N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)- $2D_2$ -аминоэтил]-*N*-(*o*-нитробензолсульфонил)- $D_2$ -глицина (8).** К охлажденному до 0°C рас-

твору спирта **6** (830 мг, 5.06 ммоль), сульфамида **7** (1.33 г, 4.82 ммоль) и трифенилфосфина (1.53 г, 5.78 ммоль) в 70 мл THF в атмосфере аргона добавляли по каплям DEAD (40% раствор в толуоле) (2.8 мл, 5.78 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли, полученное масло сушили в вакууме масляного насоса, растворяли в 50 мл диэтилового эфира и выдерживали 12 ч при 4°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром, растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии (элюент: хлористый метилен–метанол, 50:1), сушили в вакууме (0.2 мм рт. ст.). Выход 1.68 г, кристаллы желтого цвета (83%).  $R_f$  0.54 (гексан–этилацетат, 1:1);  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8.07–8.00 (m, 1H, -SPh), 7.75–7.56 (m, 3H, -Ph(Ns)), 5.16 (2s, 1H, BocNH-), 3.50 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, Boc<sup>(t)Bu</sup>-);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , 75 МГц)  $\delta$  169.5, 156.1, 147.9, 133.8, 132.9, 131.8, 131.0, 124.2, 79.6, 52.4, 48.1, 47.2, 37.7, 28.3.

**Метилловый эфир [N-(трет-бутилоксикарбонил)-2D<sub>2</sub>-аминоэтил]-D<sub>2</sub>-глицина (9).** К раствору защищенного псевдопептида **8** (1.64 г, 3.89 ммоль) в 50 мл ацетонитрила при интенсивном перемешивании и охлаждении до 0°C добавляли карбонат калия (1.07 г, 7.77 ммоль) и тиофенол (1.3 г, 1.2 мл, 11.66 ммоль). Через 15 мин смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в 40 мл диэтилового эфира и промывали 20% раствором лимонной кислоты (5×20 мл). Водный слой промывали диэтиловым эфиром (1×15 мл), доводили до pH 6 добавлением карбоната калия и экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл). Органическую фазу сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли на ротационном испарителе. Продукт сушили в высоком вакууме. Выход 860 мг, масло желтого цвета (93%).  $R_f$  0.13 (гексан–этилацетат, 1:1);  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta$  5.19 (s, br, 1H, BocNH-), 3.67 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 1.99 (s, br, 1H, -NH), 1.38 (s, 9H, Boc<sup>(t)Bu</sup>-);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц)  $\delta$  172.8, 156.1, 79.0, 51.7, 49.7, 47.7, 39.6, 28.3.

**Метилловый эфир N-[2-(трет-бутилоксикарбонил)-2D<sub>2</sub>-аминоэтил]-N'-бромацетил-D<sub>2</sub>-глицина (10).** К раствору амина **9** (400 мг, 1.68 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли бромацетил бромид (0.46 г, 0.2 мл, 2.02 ммоль) при охлаждении до 0°C. После этого добавляли ТЕА (0.3 мл, 2.02 ммоль) по каплям и смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и последовательно промывали водой (2×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×25 мл). Органическую фазу сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли. Продукт выделяли при помо-

щи колоночной хроматографии (элюент: гексан–этилацетат, 2:3) и сушили в вакууме (0.2 мм рт. ст.). Выход 380 мг, масло желтого цвета (63%).  $R_f$  0.28 (гексан–этилацетат, 1:1);  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta$  5.41 (s, br, 1H, BocNH-), 3.91 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.78 и 3.75 (2s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 1.43 и 1.41 (2s, 9H, Boc<sup>(t)Bu</sup>-);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц)  $\delta$  170.2, 167.8, 156.0, 79.9, 52.8, 49.5, 48.7, 37.9, 28.3, 26.0.

**Метилловый эфир N-[2-(трет-бутилоксикарбонил)-2D<sub>2</sub>-аминоэтил]-N'-[тимин-1-ацетил]-D<sub>2</sub>-глицина (12).** К суспензии тимина (**11**) (232 мг, 1.84 ммоль) в 15 мл свежеперегнанного ДМФА при перемешивании добавляли предварительно высушенный карбонат калия (254 мг, 1.84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 15 мин при комнатной температуре, после чего прибавляли раствор бромида **10** (330 мг, 0.92 ммоль) в 15 мл ДМФА. Через 12 ч растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали хлороформом (3×25 мл). Органическую фазу сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме (0.2 мм рт. ст.). Вещество использовали далее без дополнительной очистки. Выход 262 мг, кристаллы белого цвета (71%).  $R_f$  0.57 (этилацетат);  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  11.28 и 11.27 (2s, 1H, ThyNH-), 7.32–7.21 (m, 1H, C<sup>6</sup>HThy), 6.90 и 6.70 (2s, BocNH-), 4.64 и 4.46 (2s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.71 и 3.62 (2s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 1.74 и 1.71 (2s, 3H, -CH<sub>3</sub>Thy), 1.37 и 1.36 (2s, 9H, Boc<sup>(t)Bu</sup>-);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , 75 МГц)  $\delta$  170.3, 168.1, 164.8, 156.2, 151.4, 142.4, 108.6, 78.5, 52.7, 52.2, 49.1, 48.2, 41.6, 28.6, 12.4.

**N-[2-(трет-Бутилоксикарбонил)-2D<sub>2</sub>-аминоэтил]-N'-[тимин-1-ацетил]-D<sub>2</sub>-глицин (2).** К суспензии эфира **12** (229 мг, 0.57 ммоль) в смеси ТГФ–вода (8:1; 22.5 мл) добавляли 2.3 мл 2 М раствора NaOH при охлаждении до 0°C. Через 15 мин температуру доводили до комнатной и смесь перемешивали в течение 45 мин. После этого pH доводили до 6 добавлением 0.1 М раствора KHSO<sub>4</sub>. Воду упаривали, к остатку добавляли 50 мл метанола, осадок отфильтровывали. Фильтрат сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли на ротационном испарителе. Продукт сушили в вакууме масляного насоса. Выход 221 мг, кристаллы белого цвета (количественный).  $R_f$  0.30 (DCM–метанол–уксусная кислота, 9:1:0.1);  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  11.27 и 10.28 (2s, br, 1H, ThyNH-), 7.41–7.19 (m, 1H, C<sup>6</sup>HThy), 6.90 и 6.72 (2s, BocNH-), 4.70–4.40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 1.79–1.67 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>Thy), 1.37 и 1.10 (2s, 9H, Boc<sup>(t)Bu</sup>-);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , 75 МГц)  $\delta$  171.9, 168.9, 164.8, 156.2, 151.9, 142.6, 108.5, 78.5, 51.3, 49.0, 48.2, 41.8, 28.6, 12.4. Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>D<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Na, %: C 46.60, H 7.09, N 13.59, C/N 3.43, Найдено, %: C 46.13, H 7.88, N 13.26, C/N 3.48.

**Метилловый эфир (трифторацетат) аминоизопропил-*N'*-[тимин-1-ацетил]-глицина (14).** К охлажденному до 0°C раствору мономера **13** [16] (220 мг, 0.51 ммоль) в 30 мл DCM прибавляли *m*-крезол (0.5 мл) и трифторуксусную кислоту (5 мл). Через 2 ч растворитель удаляли, остаток переупаривали с толуолом (3·20 мл) и диэтиловым эфиром (3·20 мл). Полученное масло сушили в вакууме (0.2 мм рт. ст.). Выход 226 мг, кристаллы белого цвета (количественный).  $R_f$  0.43 (гексан–этилацетат, 1:1);  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  11.35 и 11.30 (2s, 1H, ThyNH-), 7.95 и 7.77 (2s, br, 2H, -NH<sub>2</sub>) 7.37 и 7.28 (2s, 1H, C<sup>6</sup>HThy), 4.75-4.05 (m, 4H, (-CH<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>), 3.73 и 3.65 (2s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.59-3.28 (m, 3H, NH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-), 1.83-1.69 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>Thy), 1.28-1.06 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-).

**Метилловый эфир 4-[*N*-(трет-бутилоксикарбонил)аминоизопропил]-5-/*N'*-(тимин-1-ацетил)-глицинил-6-*N''*-2D<sub>2</sub>-аминоэтил-7-[*N'''*-(тимин-1-ил-ацетил)]-D<sub>2</sub>-глицина (1).** К охлажденному до -20°C раствору мономера **2** (50 мг, 0.13 ммоль) и *N*-метилморфолина (0.27 г, 0.03 мл, 0.26 ммоль) в 5 мл свежеперегнанного ДМФА в атмосфере аргона добавляли изобутилхлорформиат (0.021 г, 0.02 мл, 0.13 ммоль). Через 3 мин добавляли охлажденный до

-20°C раствор амина **14** (67.35 мг, 0.15 ммоль) в 5 мл ДМФА. Реакционную массу перемешивали 30 мин при -20°C, а затем 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли 20 мл метанола, осадок отфильтровывали. Фильтрат сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли. Продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии (элюент: хлористый метилен–метанол, 4:1) и сушили в вакууме (0.2 мм рт. ст.). Выход: 25 мг, кристаллы белого цвета (29%).  $R_f$  0.63 (DCM–метанол, 4:1);  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (ацетон-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц)  $\delta$  10.71-10.26 (m, 2H, -2NH(Thy)), 7.58-7.35 (m, 2H, 2·C<sup>6</sup>HThy), 7.34-7.11 (m, 1H, NH<sub>2</sub>C=O амид), 6.57-6.02 (m, 1H, BocNH-), 4.90-3.98 (m, 7H, 3·-CH<sub>2</sub>N-, -NHCH-), 3.88-3.16 (m, 2H, -NHCHCH<sub>2</sub>-), 1.86-1.76 (m, 6H, 2·-CH<sub>3</sub>Thy), 1.47, 1.44, 1.42 и 1.40 (4s, 9H, Boc('Bu)-), 1.33-1.10 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>Ala).

### Благодарности

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (грант 4.128.2014/К) и Российского научного фонда (грант 14-25-00013).*

### Список литературы / References:

1. Milligan J.F., Matteucci M.D., Martin J.C. Current concepts in antisense drug design // *J. Med. Chem.* 1993. V. 36. P. 1923–1937.
2. Nielsen P.E., Egholm M., Berg R.H., Buchardt O. Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide // *Science.* 1991. V. 254. P. 1497–1500.
3. Kumar V.A., Ganesh K.N. Conformationally constrained PNA analogues: Structural evolution toward DNA/RNA binding selectivity. // *Acc. Chem. Res.* 2005. V. 38. P. 404–412.
4. Dragulescu-Andrasi A., Rapireddy S., Frezza B.M., Gayathri C., Gil R.R., Ly D.H. A simple  $\gamma$ -backbone modification preorganizes peptide nucleic acid into a helical structure // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. V. 128. P. 10258–10267.
5. Mitra R., Ganesh K.N. Aminomethylene peptide nucleic acid (am-PNA): Synthesis, regio-/stereospecific DNA binding, and differential cell uptake of ( $\alpha/\gamma$ ,R/S)am-PNA analogues // *J. Org. Chem.* 2012. V. 77. P. 5696–5704.
6. Tedeschi T., Sforza S., Corradini R., Marchelli R. Synthesis of new chiral PNAs bearing a dipeptide-mimic monomer with two lysine-derived stereogenic centres // *Tetrahedron Lett.* 2005. V. 46 P. 8395–8399.
7. Sahu B., Chenna V., Lathrop K.L., Thomas S.M., Zon G., Livak K.J., Ly D.H. Synthesis of conformationally preorganized and cell-permeable guanidine-based  $\gamma$ -peptide nucleic acids ( $\gamma$ GPNA) // *J. Org. Chem.* 2009. V. 74. P. 1509–1516.

8. Sahu B., Sacui I., Rapireddy S., Zanotti K.J., Bahal R., Armitage B.A., Ly D.H. Synthesis and characterization of conformationally preorganized, (*R*)-diethylene glycol-containing  $\gamma$ -peptide nucleic acids with superior hybridization properties and water solubility // *J. Org. Chem.* 2011. V. 76. P. 5614–5627.
9. Kirillova Y., Boyarskaya N., Dezhnevov A., Tankevich M., Prokhorov I., Varizhuk A., Eremin S., Esipov D., Smirnov I., Pozmogova G. Polyanionic carboxyethyl peptide nucleic acids (ce-PNAs): Synthesis and DNA binding // *PLoS One.* 2015. V. 10. e0140468.
10. De Costa N.T.S., Heemstra J.M. Evaluating the effect of ionic strength on duplex stability for PNA having negatively or positively charged side chains // *PLoS One.* 2013. V. 8. P. 1–8.
11. de Koning M.C., Petersen L., Weterings J.J., Overhand M., van der Marel G.A., Filippov D.V. Synthesis of thiol-modified peptide nucleic acids designed for post-assembly conjugation reactions // *Tetrahedron.* 2006. V. 62. P. 3248–3258.
12. Dose C., Seitz O. Convergent synthesis of peptide nucleic acids by native chemical ligation // *Org. Lett.* 2005. V. 7. P. 4365–4368.
13. Zhou P., Dragulescu-Andrasi A., Bhattacharya B., O'Keefe H., Vatta P., Hyldig-Nielsen J.J., Ly D.H. Synthesis of cell-permeable peptide nucleic acids and characterization of their hybridization and uptake properties // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. V. 16. P. 4931–4935.
14. Vieville J.M.P., Barluenga S., Winssinger N., Delsuc M-A. Duplex formation and secondary structure

of  $\gamma$ -PNA observed by NMR and CD // *Biophys. Chem.* 2016. V. 210. P. 9–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpc.2015.09.002>

15. Falkiewicz B., Kołodziejczyk A.S., Liberek B., Wiśniewski K. Synthesis of achiral and chiral peptide nucleic acid (PNA) monomers using Mitsunobu reaction // *Tetrahedron*. 2001. V. 57. P. 7909–7917.

16. Lyanov M.A., Kirillova Yu.G., Prokhorov D.I., Lyutik A.I., Esipova O.V., Shvets V.I. Synthesis of two PNA thymine monomers based on L-alanine and glycine // *Vestnik MITHT (Fine Chem. Technol.)*. 2010. V. 5. № 1. P. 104–108. (in Russ.).

17. Chen S.M., Mohan V., Kiely J.S., Griffith M.C.,

Griffey R. H. Molecular dynamics and NMR studies of single-stranded PNAs // *Tetrahedron Lett.* 1994. V. 35. P. 5105–5108.

18. He W., Crawford M.J., Rapireddy S., Madrid M., Gil R.R., Ly D.H., Achim C. The structure of a  $\gamma$ -modified peptide nucleic acid duplex // *Mol. BioSyst.* 2010. V. 6. P. 1619–1629.

19. Yeh J.I., Shivachev B., Rapireddy S., Crawford M.J., Gil R.R., Du S., Madrid M., Ly D.H. Crystal structure of chiral  $\gamma$ PNA with complementary DNA strand: Insights into the stability and specificity of recognition and conformational preorganization // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. V. 132. P.10717–10727.

### Об авторах:

**Деженков Андрей Владимирович**, аспирант кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Чешков Дмитрий Александрович**, научный сотрудник Государственного научного центра РФ АО «Государственный орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений» (105118, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, 38).

**Прохоров Иван Андреевич**, стажер-исследователь кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Лютик Алла Игоревна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Кириллова Юлия Геннадьевна**, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); старший научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА, 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а).

**ИТТЕРБИЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПОРФИРИНОВ  
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ**

**В.Д. Румянцева<sup>1,3,@</sup>, А.Е. Щелкунова<sup>1</sup>, А.С. Горшкова<sup>1</sup>, Ю.В. Алексеев<sup>2</sup>,  
И.П. Шилов<sup>3</sup>, А.В. Иванов<sup>4</sup>, Е.В. Давыдов<sup>5</sup>, А.Ф. Миронов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий), Москва, 119571 Россия

<sup>2</sup>ГНЦ лазерной медицины ФМБА, Москва, 121165 Россия

<sup>3</sup>Фрязинский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Фрязино, Московская область, 141190 Россия

<sup>4</sup>Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, 115478 Россия

<sup>5</sup>Институт ветеринарно-санитарной экспертизы, биологической и пищевой безопасности Московского государственного университета пищевых производств, Москва, 109029 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: vdrum@mail.ru

Рассмотрены области применения солей иттербия и иттербиевых комплексов с порфиринами в качестве лечебных и диагностических средств. Приведен синтез 2,4-диметоксигематопорфирина IX, исходя из гемина крови. Получена дикалиевая соль Yb-комплекса этого порфирина, исследованная в качестве перспективного нефототоксичного маркера для люминесцентной диагностики новообразований. Изучены основные фотофизические характеристики данного Yb-комплекса (электронные спектры поглощения, время жизни и интенсивность люминесценции, относительный квантовый выход 4f-люминесценции). Показано влияние колебаний ОН-осцилляторов на тушение люминесценции иона Yb<sup>3+</sup> в его комплексах с порфиринами, при этом максимальная интенсивность люминесценции наблюдается в растворе 100%-го ДМСО. С целью применения Yb-комплексов для дифференциальной диагностики патологических изменений кожи и слизистых оболочек создана фармацевтическая композиция на основе различных гелей. На основании этого впоследствии выявлено, что при люминесценции в ближнем ИК-диапазоне (900–1100 нм) достигаются высокие значения диагностического контрастного индекса измененная/здоровая ткань (3÷15). Время накопления фармацевтических композиций в различных новообразованиях составляет менее 1 часа. Предложенные фармацевтические композиции позволяют обнаруживать поврежденные участки тканей, не выявляемые визуально, и проводить контроль за лечением воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек.

**Ключевые слова:** иттербий, порфирины, иттербиевые комплексы, фотосенсибилизаторы, люминесцентная диагностика, фармацевтические композиции.

**YTTERBIUM PORPHYRINS COMPLEXES  
AND THEIR APPLICATION IN MEDICINE**

**V.D. Rumyantseva<sup>1,3,@</sup>, A.E. Shchelkunova<sup>1</sup>, A.S. Gorshkova<sup>1</sup>, Yu.V. Alekseev<sup>2</sup>,  
I.P. Shilov<sup>3</sup>, A.V. Ivanov<sup>4</sup>, E.V. Davydov<sup>5</sup>, A.F. Mironov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Moscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

<sup>2</sup>State Scientific Center of Laser Medicine FMBA, Moscow, 121165 Russia

<sup>3</sup>Kotel'nikov Institute of Radioengineering and Electronics RAS, Fryazino, Moscow region, 141190 Russia

<sup>4</sup>Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Russia

<sup>5</sup>Institute of Veterinary-Sanitary Examination, Biological and Food Security, Moscow State University of Food Production, Moscow, 109029 Russia

@Corresponding author e-mail: vdrum@mail.ru

*Malignant tumors are the second most frequent cause of death after cardiovascular diseases. The photodynamic therapy based on the interaction of laser light with different photosensitizers was discovered in the 20<sup>th</sup> century as one of treatment methods. When using photosensitizers, the process of singlet oxygen and other active forms generation is observed in both malignant and healthy body tissues, which leads to a number of adverse reactions. More promising diagnostic compounds that do not have these disadvantages are ytterbium porphyrin complexes. These compounds slightly generate singlet oxygen under light irradiation, while maintaining a high level of tumortropic agents as for therapeutic photosensitizers.*

*This work continues a series of studies devoted to the analysis of physicochemical properties of Yb-complex 2,4-dimethoxyhematoporphyrin IX as a promising marker for fluorescent diagnostics of various tumors. Pharmaceutical compositions based on Yb<sup>3+</sup>-dimethoxyhematoporphyrin IX dipotassium salt were created. These compositions are capable of accumulating in the sites of inflammation and proliferation in diseases of mucosal membranes and cancer lesions. Toxicological and pharmacokinetic studies were carried out with the use of laboratory animals and volunteers. The analysis results showed that the pharmaceutical compositions are perspective for use in clinical practice.*

**Keywords:** *ytterbium, porphyrins, ytterbium complexes, photosensitizers, luminescent diagnostics, pharmaceutical compositions.*

### Введение

Злокачественные новообразования по смертности занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из направлений борьбы с этими тяжелыми заболеваниями является открытый в XX веке метод фотодинамической терапии (ФДТ), для которого вначале использовали терапевтические фотосенсибилизаторы (ФС) первого поколения порфиринового ряда – фотофрин II, отечественный фотогем и др., затем второго поколения: на основе хлоринов – фоскан, фотодитазин, радахлорин и др., на основе фталоцианинов – фотосенс [1]. В последнее время получают распространение препараты третьего поколения на основе производных бактериохлоринов, однако эти препараты менее эффективны как диагностические средства вследствие того, что их люминесценция относительно низка. При этом всегда наблюдается процесс генерации синглетного кислорода и других активных форм как в злокачественных, так и в здоровых тканях организма, что приводит к ряду побочных реакций. Более перспективными соединениями, у которых отсутствуют указанные недостатки, являются иттербиевые комплексы порфиринов, впервые предложенные для диагностики новообразований в нашей стране [2]. Данные соединения при облучении светом слабо генерируют синглетный кислород, сохраняя при этом высокий уровень туморотропности терапевтических ФС.

Еще до предложения Yb-комплексов порфиринов в качестве диагностических средств соли лантанидов применяли для лечения различных заболеваний. Китайские авторы изучали поглощение, распределение и метаболизм их солей в организме [3]. Так, после внутривенной инъекции <sup>169</sup>Yb наиболее высокое содержание наблюдается в эндоплазматической сети и митохондриях, наименьшее – в

ядре клетки. Редкоземельные элементы проникают в печень достаточно быстро и легко выводятся оттуда главным образом вместе с желчью. <sup>169</sup>Yb широко применяется в качестве диагностического агента при скинтиграфии внутренних органов, а также при лечении раковых заболеваний мозга, печени, сердца, легких, горла, костной системы и области таза. Применяемые для лечения дозы радиоактивных изотопов являются безопасными. При введении в область мозга препарата <sup>169</sup>Yb в комплексе с диэтилентриаминопентауксусной кислотой он через 14 дней полностью выводится из ЦНС, в тканях также не наблюдается аномальных явлений. Период полураспада изотопа <sup>169</sup>Yb составляет 31.8 дня.

Позднее изучалась антимикробная активность ионов Yb<sup>3+</sup>, свободного основания 5,10,15,20-тетраakis(4-метоксифенил)порфирина и его иттербиевого комплекса против *Staphylococcus aureus* с помощью микрокалориметрии остановленного потока, при этом Yb-комплекс проявил наибольшую активность (предположительно, за счет синергетического эффекта слияния Yb<sup>3+</sup> и порфиринового основания) с IC<sub>50</sub> = 273 мг/л [4]. Дальнейшие исследования проводились на двух катионных Yb<sup>3+</sup>-комплексах: 5,10,15,20-тетраakis(4-метоксифенил)порфирина и 5,10,15,20-тетраakis(4-толил)порфирина [5]. Их антибактериальная активность тестировалась на клеточном и внутриклеточном уровнях против *Escherichia coli*. На внутриклеточном уровне посредством спектроскопии был изучен характер связывания Yb-комплексов с молекулой ДНК и сделан вывод о том, что проявивший большую активность Yb-комплекс 5,10,15,20-тетраakis(4-метоксифенил)порфирина является перспективным интеркалирующим агентом для антимикробной терапии.

В конце 1990-х годов нами совместно с немецкими учеными проводились исследования на лабо-

ракторных животных с Yb-комплексами порфиринов в качестве диагностических меток с использованием радиоактивного  $^{169}\text{Yb}$  [6]. Было проведено сравнительное изучение накопления в здоровых и злокачественных тканях экспериментальных животных четырех Yb-комплексов: 5,10,15,20-тетракис(4-карбоксифенил)-порфирина, 5,10,15,20-тетрасульфопорфирина, 5-фенил-10,15,20-трис(4-сульфопорфирина и дикалиевой соли 2,4-диметоксигематопорфирина IX. Оказалось, что преимущественно в опухолях накапливаются порфирины, имеющие в своем составе как гидрофобные, так и гидрофильные остатки: Yb-2,4-диметоксигематопорфирин IX и несимметричный водорастворимый трисульфотетрафенилпорфирин, что хорошо согласуется с литературными данными [7].

Для исследования цитотоксичности на примере нескольких Yb-комплексов порфиринов был проведен анализ клеточного поглощения без фотоактивации, который показал, что по сравнению с  $\text{YbCl}_3$  биодоступность иттербиевого комплекса порфирина значительно выше [8]. Противораковый эффект проявляется через апоптоз раковых клеток, вызванный стрессом эндоплазматического ретикулума и нарушениями в функционировании митохондрий.

Настоящая работа продолжает серию исследований, посвященных анализу физико-химических свойств Yb-комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX в качестве перспективного маркера для люминесцентной диагностики различных новообразований. На его основе были созданы фармацевтические композиции (ФК), обладающие способностью накапливаться в очагах воспаления и пролиферации

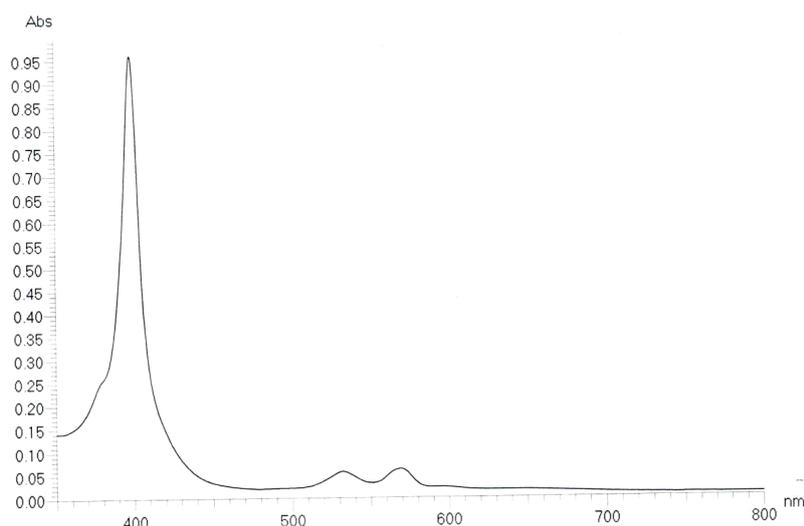
при заболеваниях слизистых оболочек и различных новообразованиях (гель «Флюроскан» № РОСС RU.0001.510608), а также была проведена оценка перспективы применения данных ФК в клинической практике.

## Результаты и их обсуждение

Повышенный интерес к изучению люминесценции лантанидов в ближней ИК-области спектра (700–1100 нм) обусловлен возможностью использования этого диапазона для создания контрастных агентов с целью получения магнитно-резонансных изображений, востребованных в биологии и медицине.

Люминесценция самого иона Yb достаточно слабая, но она значительно усиливается в комплексах с порфиринами, что обусловлено переносом энергии с возбужденного макроцикла на ион  $\text{Yb}^{3+}$  [9, 10].

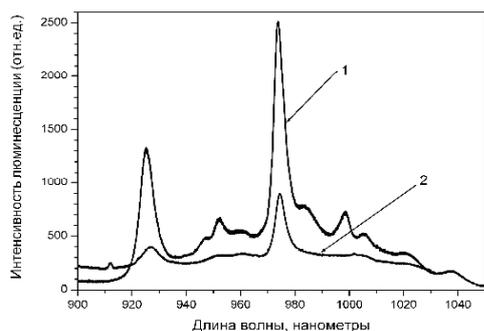
В процессе работы были исследованы основные фотофизические свойства иттербиевого комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX: электронные спектры поглощения (рис. 1), время жизни и интенсивность люминесценции, относительный квантовый выход 4f-люминесценции. Данные свойства изучались в различных растворителях (вода, ДМСО и т.д.). Спектры поглощения исходных порфиринов состоят из интенсивной фундаментальной полосы Soret 370–420 нм (B-полоса) и четырех Q-полос в области 500–650 нм. При комплексообразовании полоса Soret становится более интенсивной и претерпевает незначительный bathochromic shift (8–12 нм). Кроме того, наблюдаются две полосы в диапазоне 550–650 нм.



**Рис. 1.** Электронный спектр поглощения иттербиевого комплекса дикалиевой соли 2,4-диметоксигематопорфирина IX (40% раствор ДМСО, концентрация комплекса  $10^{-5}$  М).

Спектральные и кинетические характеристики люминесценции некоторых образцов металлокомплексов представлены на рис. 2 и 3, где видна характерная для редкоземельных ионов узкая и достаточно

яркая линия люминесценции, которая для  $\text{Yb}^{3+}$ -иона находится в ИК-диапазоне 975–985 нм, в котором собственная люминесценция биотканей практически отсутствует.



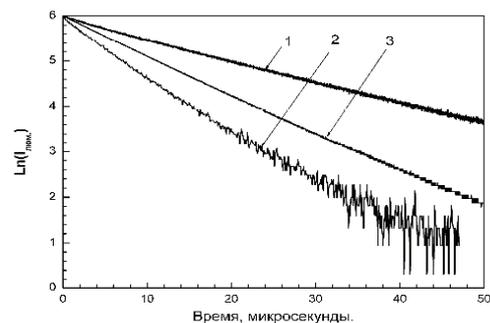
**Рис. 2.** Спектр люминесценции (в ДМСО):  
1 – Yb-комплекс 5,10,15,20-тетра(1-*N*-(*n*-фторфенил)-3-(*o*-хлорфенил)пиразол-4-ил)порфирина;  
2 – Yb-2,4-диметоксигематопорфирин IX.

Установлено, что время жизни ( $\tau$ ) для Yb-комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX составляет 5–10 мкс, что существенно больше времени жизни люминесценции неодимовых комплексов порфиринов (0.72–1.34 мкс). Спад люминесценции имеет неэкспоненциальный характер, что обусловлено сильным тушением люминесценции колебаниями ОН-групп из ближайшего окружения иона иттербия. Как видно из рис. 3,  $\tau$  для Yb(асас)-комплекса 5,10,15,20-тетраакис(1-*N*-(*n*-фторфенил)-3-(*o*-хлорфенил)пиразол-4-ил)-порфирина составляет около 20 мкс, 5–10 мкс для Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX и ~8 мкс для Yb-комплекса 5,10,15,20-тетраакис(4-карбоксифенил)порфирина.

Достигнутый результат превосходит все известные нам данные по  $\tau$  для иттербиевых комплексов, полученные другими исследовательскими коллективами. В дальнейшем это может привести к существенному снижению дозы вводимого препарата при возможном сохранении значений коэффициента диагностического контраста.

Измеренный квантовый выход люминесценции иона иттербия в комплексе Yb–ТФП составил 0.4%. Квантовый выход люминесценции в Yb-2,4-диметоксигематопорфирине IX (20% раствор ДМСО) составил уже 0.86%, что хорошо согласуется с литературными данными [11].

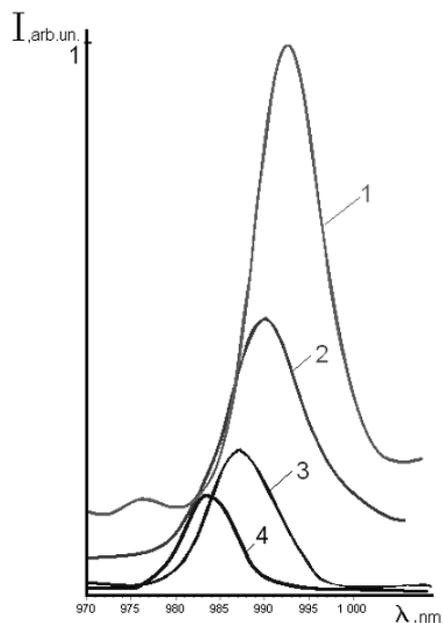
Необходимо также отметить, что люминесценция иона иттербия в его комплексах, в том числе и порфириновых, тушится колебаниями ОН-осцилляторов, и поэтому в 100%-ных водных растворах она имеет существенно меньшие значения квантового выхода и времени жизни. Подобным действием, но в меньшей степени, обладают и СН-осцилляторы. Все вышеперечисленные факторы свидетельствуют о том, что для увеличения диагностического потенциала иттербиевых комплексов необходимо по мере возможности изолировать их от тушащего действия водной среды.



**Рис. 3.** Кривые затухания люминесценции (в ДМСО):  
1 – Yb-комплекс 5,10,15,20-тетра(1-*N*-(*n*-фторфенил)-3-(*o*-хлорфенил)пиразол-4-ил)порфирина;  
2 – Yb-5,10,15,20-тетра(*n*-карбоксифенил)порфирин;  
3 – Yb-2,4-диметоксигематопорфирин IX.

В этом смысле перспективным растворителем для металлокомплексов порфиринов может стать ДМСО, который имеет уникальные биомедицинские и фармакологические свойства: проникает через биологические мембраны, улучшает транспортные свойства препаратов, стимулирует иммунную систему.

На рис. 4 представлены спектры эмиссии люминесценции металлокомплекса в водных растворах при различной концентрации ДМСО. При этом характер конкретного спектра отражает полярность среды, в которой пребывает ион иттербия. В условиях меньшей полярности (растворы с растущей концентрацией ДМСО) эмиссионные максимумы сдвинуты в длинноволновую часть спектра (так называемое явление сольватохромизма).



**Рис. 4.** Спектры эмиссии люминесценции Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX в водных растворах при различной концентрации ДМСО: 1 – 100% ДМСО, 2 – 50% ДМСО, 3 – 20% ДМСО, 4 – без ДМСО.

Из рис. 4 видно, что интенсивность люминесценции существенно возрастает при увеличении концентрации ДМСО (более чем в 10 раз при переходе от водного раствора Yb-комплекса к раствору в 100%-ном ДМСО), а максимум эмиссионного спектра сдвигается при этом почти на 10 нм.

Для изучения изменения времени жизни люминесценции Yb-комплекса в зависимости от концентрации ДМСО проводили дополнительные исследования. Для раствора в 100%-ном ДМСО время жизни люминесценции составило ~22 мкс, что является весьма значительной величиной. Практический интерес использования представляют субстанции иттербиевых комплексов в 20-30%-ном растворе ДМСО, которые разрешены в медицине. Для таких концентраций ДМСО  $\tau \sim 5-10$  мкс.

В ходе изучения фотосенсибилизированной люминесценции было обнаружено, что молекулярный кислород не тушит люминесценцию иона иттербия в составе Yb-комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX [12]. В связи с отсутствием явления тушения образование синглетного кислорода маловероятно, что позволяет избежать повреждений клеток и тканей, накопивших препарат. Экспериментально подтвержденная низкая фототоксичность является достоинством при использовании данного комплекса в

клинической практике в качестве диагностического люминесцентного маркера.

С целью медицинского применения были созданы амфифильные фармацевтические композиции на основе Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX с различными гелями (тизол, калгель, кремофор и др.) и добавками (глицерин, *N*-метилглюкозамин), а также растворы на основе ДМСО (все компоненты разрешены для клинического применения) [13]. Этот растворитель помимо того, что хорошо проникает через кожу, также обеспечивает максимальную интенсивность и время жизни люминесценции композиции [11, 12]. Фармацевтические композиции применяли как для эпикутанного применения, так и для нанесения на слизистые оболочки. Благодаря тому, что иттербиевые комплексы порфиринов практически не обладают световой токсичностью, при нанесении композиций на кожу и слизистые оболочки не происходит отрицательного воздействия на живой организм в виде появления побочных реакций, характерных для фотосенсибилизаторов.

В таблице приведены составы разработанных композиций на основе дикалиевой соли Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX. Композиции 1, 3, 4 и 5 используются для нанесения на кожу, композиция 2 – на патологически измененные слизистые оболочки.

Составы разработанных композиций на основе дикалиевой соли Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX

№	Yb-2,4-диметоксигематопорфирин IX	Растворитель	Основа	Добавки	w/w
1	5 мг	0.5 мл ДМСО	9.5 мл кремофора	–	0.05%
2	6 мг	0.5 мл H <sub>2</sub> O <sub>дист.</sub>	5.5 г калгеля	1 мг <i>N</i> -метилглюкозамина	0.1%
3	5 мг	0.5 мл H <sub>2</sub> O <sub>дист.</sub>	9.5 мл кремофора	3 мг <i>N</i> -метилглюкозамина, 2 капли глицерина	0.05%
4	5 мг	0.5 мл H <sub>2</sub> O <sub>дист.</sub>	9.0 мл кремофора, 1 мл тизоля	–	0.05%
5	5 мг	0.5 мл H <sub>2</sub> O <sub>дист.</sub>	9.5 мл тизоля	–	0.05%

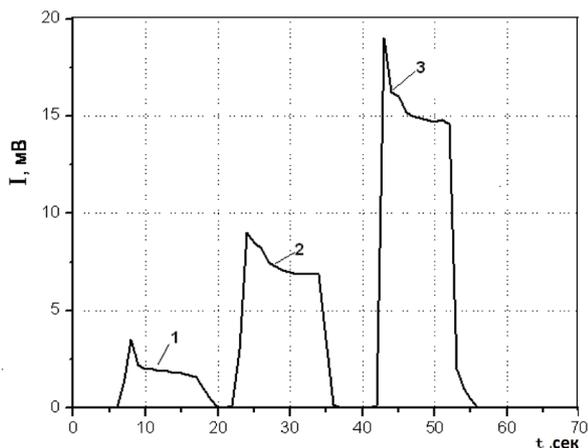
Ранее было выявлено [13], что при однократном нанесении фармацевтических композиций в небольшом количестве на очаги поражения при воспалительных и пролиферативных процессах с последующим определением интенсивности люминесценции в ближнем ИК-диапазоне (700–1100 нм) через оптимальное время накопления (~40 мин) имеется разница более чем в 3 раза по сравнению со здоровыми соседними участками. В процессе лечения по мере уменьшения воспалительных явлений (отеки, гиперемия) и заживления эрозий уменьшается накопление препарата и, соответственно, падает интенсивность люминесценции, которая снижается до значений, характерных для нормальных тканей, что особенно важно при дифференциальной диагностике рака с сопутствующим инфицированием.

Было показано, что детерминация различных заболеваний кожи и слизистых при осуществле-

нии процесса люминесцентной диагностики может быть проведена за счет изучения статистических данных величин люминесцентного диагностического контрастного индекса опухоль/здоровая ткань. Достижение высоких значений индекса позволяет с повышенной точностью определять границы распространенности кожных новообразований. В зависимости от типа кожного повреждения этот индекс может изменяться от 3.0 до 15.0 (рис. 5). При этом возможно изучение накопления Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX при воспалительных и пролиферативных процессах с целью выявления их отличий от раковых заболеваний, контроля за наличием или отсутствием пролиферации клеток и изменением накопления Yb-комплекса в процессе лечения.

Фоновые показатели здоровых тканей без нанесения Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX состав-

## Экспериментальная часть



**Рис. 5.** Интегральная интенсивность люминесценции при исследовании кожных поражений (невус) в зависимости от времени накопления сигнала при применении геля без пенетраторов [13], где:  
 1 – здоровая кожа (не обработана гелем);  
 2 – здоровая кожа (обработана гелем);  
 3 – пораженная часть кожи (невус), обработанная гелем.

ляли от 0.12 до 0.25 мВ. После нанесения препарата на кожу на 40 мин интенсивность люминесценции была от 2.4 до 3 мВ. С течением времени интенсивность люминесценции носила параболосообразный характер с возвращением к исходному уровню через 120 мин. При розацеа (папуло-пустулезная форма) и вульгарных угрях в воспалительной папуле – от 5.5 до 8.1 мВ, эриматозных очагах – 5.4 мВ, пустулах – 8.2 мВ; в гемангиомах – 7.2 мВ; себорейных кератомах – от 7.0 до 15.2 мВ; вульвовагинитах с эрозиями – от 4.4 до 17 мВ (место эрозии) [13].

Новые фармацевтические композиции предложены для нахождения поврежденных участков кожи, не выявляемых визуально, и контроля за эффективностью лечения таких неонкологических заболеваний кожи и слизистых, как угревая сыпь, розацеа, некоторые невусы, гемангиомы, экземы, кератомы, вульвовагиниты и др. Упрощение процесса проведения диагностики на патологически измененной коже и слизистых оболочках дает врачу возможность при необходимости проводить более углубленные исследования, в том числе прицельную биопсию для гистологических исследований. При этом уменьшение люминесценции, как показатель эффективности лечения, облегчает контроль за протеканием болезни. Кроме того, значительное сокращение оптимального времени накопления фармацевтической композиции в различных новообразованиях до значений менее 1 часа крайне важно для проведения процесса диагностических исследований в клинике на реальных пациентах.

В работе использовались реактивы: гемин (Acros Organics), кремофор EL (фирма Sigma), калгель (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Польша), тизоль (титана глицеросольват аквакомплекса, ООО «Олимп»), ДМСО (Acros Organics). Ацетилацетонат иттербия приготовлен из нитрата иттербия (Aldrich) по методу [14], раствор HBr/AcOH готовили по способу [15]. Синтез 2,4-диметоксигематопорфирина IX осуществлен, исходя из природного гемина [16]. Yb<sup>3+</sup>-комплексы порфиринов синтезировали по методу, описанному в работе [17].

Изучение спектральных и временных характеристик люминесценции проводили на экспериментальном стробоскопическом измерительном стенде, разработанном в ФИРЭ РАН [18]. ИК-спектры регистрировали на FT-спектрометре EQUINOX55 «Bruker» (Германия) в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup> в таблетках KBr. ЭСП измеряли на спектрофотометре Helios Alpha Local Control System «TermoSpectronic» (США) в воде и хлороформе. Масс-спектры получали на спектрометре Ultraflex TOF/TOF («Bruker Daltonics», Германия) с использованием 2,5-дигидроксисбензойной кислоты в качестве матрицы. ВЭЖХ проводили на хроматографе Water Breeze (Германия).

**2,4-Диметоксигематопорфирин IX.** 0.5 г гемина (0.81 ммоль) суспендировали в 2.5 мл 40% HBr/AcOH, перемешивали и оставляли на 2 суток в холодильнике. Далее реакционную массу выливали при охлаждении в 50 мл метанола и перемешивали в течение суток. Затем разбавляли водой, осадок тетраметилового эфира гематопорфирина (ТМЭ ГП) IX отфильтровывали и сушили. 0.2 г ТМЭ ГП IX в 15 мл ТГФ перемешивали при 70°C до полного растворения осадка, к нему приливали раствор 0.29 г едкого натра в 4 мл воды. Выдерживали 1 ч при 80°C. К горячему раствору медленно приливали 25 мл изопропанола, охлаждали и добавляли 25 мл ацетона. Через 15 мин добавляли еще 25 мл ацетона. Выпавший осадок 2,4-диметоксигематопорфирина IX отфильтровывали, промывали водой, ацетоном и сушили в вакууме. Выход 0.2 г (93%). ЭСП (метанол),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ): 400 (157), 498 (11), 533 (7), 566 (5), 622 (3.1). RT 10.114 мин, содержание 97.84% (колонка Nova-Pak C 18, 4×150 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетон–ацетонитрил, 6:4, режим элюирования от 30% В до 100% В за 20 мин, скорость потока 1 мл/мин, детектирование при 400 нм).

**Иттербиевый комплекс дикалиевой соли 2,4-диметоксигематопорфирина IX.** 100 мг (0.16 ммоль) 2,4-диметоксигематопорфирина IX растворяли в 20 мл 1,2,4-трихлорбензола, добавляли 150 мг (0.32 ммоль) ацетилацетоната иттербия и кипятили в токе аргона в течение 2.5 ч. Реакционную массу охлаждали,

выливали на столбик оксида алюминия, вымывали 1,2,4-трихлорбензол гептаном и затем ацетоном. Оставшийся наверху малиновый слой иттербиевого комплекса порфирина переносили в химический стакан, заливали 200 мл смеси горячего (50-60°C) изопропанола и 1% водного поташа (1:1). Отфильтровывали от оксида алюминия, малиновый раствор разбавляли водой, доводили pH до 7 добавлением разбавленной уксусной кислоты и трижды экстрагировали свежеперегранным хлороформом. Хлороформный экстракт промывали водой три раза, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Выход 68.4 мг (53.7%). Полученное вещество растворяли при перемешивании в минимальном количестве 5%-ного водного поташа. Раствор наносили на колонку с акрилексом P-2, в качестве элюента использовали дистиллированную воду. Первая фракция содержала исходный 2,4-диметоксигематопорфирин IX, вторая фракция малинового цвета представляла собой Yb-комплекс порфирина. Раствор концентрировали и проводили диализ против дистиллированной воды в течение суток, затем раствор фильтровали и упаривали досуха. Выход 53 мг (41.6%). ЭСП (вода),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ): 398 (196.0), 532 (9.15), 568 (10.6). Данные ВЭЖХ: RT 7.95 мин (колонка Nova-Pack C 18, 3.9×150 мм; элюент 0.1 М ацетат аммония в 70% метаноле, скорость потока 1 мл/мин, детектирование при 400 нм). ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3424 (OH), 1550 и 1590 (асас).

#### Список литературы:

1. Ivanov A.V., Rumyantseva V.D., Shilov I.P., Markushev V.M., Panas A.I., Ryabov A.S., Mironov A.F., Terentyuk G.S., Ruehm A., Baryshnikov A.Yu., Shchamkhalov K.S. Low toxic ytterbium complexes of 2,4-dimethoxyhematoporphyrin IX for luminescence diagnostics of tumors // *Photon Lasers Med.* 2013. V. 2. № 3. P. 175–187.
2. Gaiduk M.I., Grigoryants V.V., Mironov A.F., Rumyantseva V.D., Chissov V.I., Sukhin G.M. Fiber-laser IR luminescence diagnostics of malignant tumors using rare-earth porphyrins // *J. Photochem. Photobiol. B.: Biology.* 1990. V. 7. P. 15–20.
3. Zeng Z., Wu J., Deng R. Pharmacological activity of rare earth compounds // *Chemistry.* 1986. № 11. P. 28–31 (кит.).
4. Hou A.-X., Xue Z., Liu Y., Qu S.-S., Wong W.-K. Antibacterial effects of a monoporphyrimato ytterbium(III) complex and its free components on *Staphylococcus aureus* as determined by stop-flow microcalorimetry // *Chem. Biodiv.* 2007. V. 4. P. 1492–1500.
5. Hou A.-X., Xue Z., Liu Y., Qu S.-S., Wong W.-K. Microcalorimetric and spectroscopic investigation of the antibacterial properties of cationic ytterbium(III)-porphyrin complexes lacking charged peripheral groups // *Chem. Biodiv.* 2007. V. 4. P. 2889–2899.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 869.636 (30), 870.638 (69), 871.643 (100), 872.660 (89), 873.661 (49). Рассчитано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6\text{K}_2^{173}\text{Yb}$  м.м. 873.96.

#### Выводы

Исследование фотофизических свойств позволили квалифицировать Yb-комплекс 2,4-диметоксигематопорфирина IX как эффективное соединение для ранней люминесцентной диагностики рака в ближнем ИК-оптическом диапазоне в связи с высокой величиной произведения коэффициента экстинкции и квантового выхода люминесценции ( $\epsilon \cdot \phi$ ). Кроме того, данный комплекс обладает низкой фото- и цитотоксичностью.

На основании этих характеристик в последующем проведены токсикологические и фармакокинетические исследования на лабораторных животных и получены предварительные данные по клиническому применению на волонтерах-добровольцах препарата «Флюороскан». Таким образом, показано, что калиевая соль  $\text{Yb}^{3+}$ -диметоксигематопорфирина IX является перспективным маркером для дифференциальной диагностики новообразований, она хорошо растворяется в воде и стабильна при хранении.

#### Благодарность

*Данная работа была выполнена в рамках Государственного задания Минобрнауки РФ, проект № 4.9596.2017/БЧ.*

#### References:

1. Ivanov A.V., Rumyantseva V.D., Shilov I.P., Markushev V.M., Panas A.I., Ryabov A.S., Mironov A.F., Terentyuk G.S., Ruehm A., Baryshnikov A.Yu., Shchamkhalov K.S. Low toxic ytterbium complexes of 2,4-dimethoxyhematoporphyrin IX for luminescence diagnostics of tumors // *Photon Lasers Med.* 2013. V. 2. № 3. P. 175–187.
2. Gaiduk M.I., Grigoryants V.V., Mironov A.F., Rumyantseva V.D., Chissov V.I., Sukhin G.M. Fiber-laser IR luminescence diagnostics of malignant tumors using rare-earth porphyrins // *J. Photochem. Photobiol. B.: Biology.* 1990. V. 7. P. 15–20.
3. Zeng Z., Wu J., Deng R. Pharmacological activity of rare earth compounds // *Chemistry.* 1986. № 11. P. 28–31 (Chin.).
4. Hou A.-X., Xue Z., Liu Y., Qu S.-S., Wong W.-K. Antibacterial effects of a monoporphyrimato ytterbium(III) complex and its free components on *Staphylococcus aureus* as determined by stop-flow microcalorimetry // *Chem. Biodiv.* 2007. V. 4. P. 1492–1500.
5. Hou A.-X., Xue Z., Liu Y., Qu S.-S., Wong W.-K. Microcalorimetric and spectroscopic investigation of the antibacterial properties of cationic ytterbium(III)-porphyrin complexes lacking charged peripheral groups // *Chem. Biodiv.* 2007. V. 4. P. 2889–2899.

6. Schomaecker K., Gaidouk M.I., Rummyantseva V.D., Fischer T., Loehr H., Salditt S., Liebenhoff S., Schicha H. Synthese tumoraffiner Yb-169 und Y-90-Porphyrin-Komplexe und tiereexperimentelle Untersuchung verschiedener Yb-169-Porphyrins // *Nuklearmedizin*. 1999. Bd. 38. S. 285–291.
7. Banfi S., Caruso E., Buccafurni L., Murano R., Monti E., Gariboldi M., Papa E., Gramatica P. Comparison between 5,10,15,20-tetraaryl- and 5,15-diarylporphyrins as photosensitizers: Synthesis, photodynamic activity and quantitative structure – activity relationship modeling // *J. Med. Chem.* 2006. V. 49. P. 3293–3304.
8. Kwong W.-L., Sun R.W.-Y., Lok C.-N., Siu F.-M., Wong S.-Y., Low K.-H., Che C.-M. An ytterbium(III) porphyrin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in cancer cells: cytotoxicity and transcriptomics studies // *Chem. Sci.* 2013. V. 4. P. 747–754.
9. Шилов И.П., Иванов А.В., Румянцева В.Д., Миронов А.Ф. Люминесцентная диагностика визуально и эндоскопически доступных опухолей на основе нефротоксичных иттербиевых комплексов порфиринов / В кн.: *Фундаментальные науки – медицине. Биофизические медицинские технологии. В 2-х томах* / Под ред. А.И. Григорьева и Ю.А. Владимирова. М.: МАКС Пресс, 2015. Т. 2. С. 110–144.
10. Миронов А.Ф. Комплексы порфиринов с лантанидами // *Успехи химии*. 2013. Т. 82. № 4. С. 333–351.
11. Стасhevский А.С., Кнюкшто В.Н., Иванов А.В., Румянцева В.Д., Шилов И.П., Галиевский В.А., Джагаров Б.М. Люминесцентные свойства Yb(acac)-диметоксигематопорфирина IX – перспективного соединения для диагностики злокачественных опухолей // *Тез. докл. Междунар. конф. «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем»*. 17.06–20.06.2014. Беларусь, Минск. Часть 1. 2014. С. 128–130.
12. Стасhevский А.С., Кнюкшто В.Н., Иванов А.В., Румянцева В.Д., Шилов И.П., Галиевский В.А., Джагаров Б.М. Флуоресцентные свойства Yb(acac)-диметоксигематопорфирина IX – перспективного соединения для диагностики злокачественных опухолей // *Журн. прикл. спектроскопии*. 2014. Т. 81. № 6. С. 850–855 (Eng. DOI: 10.1007/s10812-015-0032-0).
13. Алексеев Ю.В., Румянцева В.Д., Шилов И.П., Иванов А.В., Шумилова Н.М., Миславский О.В. Перспективы применения иттербиевых комплексов порфиринов в клинической практике // *Лазерная медицина*. 2016. Т. 20. № 2. С. 20–25.
14. Gorshkova A.S., Gorbachev S.V., Kopylova E.V., Rummyantseva V.D., Mozhchil R.N., Ionov A.M. Microwave synthesis and electron structure of lanthanide tetraarylporphyrin complexes / In: *Chem. Biochem. Technol.: Materials, Processing, and Reability*. Ch. 10 (S.D. Varfolomeev Ed.). Toronto: Apple Academic Press, 2014. P. 130–152.
6. Schomaecker K., Gaidouk M.I., Rummyantseva V.D., Fischer T., Loehr H., Salditt S., Liebenhoff S., Schicha H. Synthese tumoraffiner Yb-169 und Y-90-Porphyrin-Komplexe und tiereexperimentelle Untersuchung verschiedener Yb-169-Porphyrins // *Nuklearmedizin*. 1999. Bd. 38. S. 285–291.
7. Banfi S., Caruso E., Buccafurni L., Murano R., Monti E., Gariboldi M., Papa E., Gramatica P. Comparison between 5,10,15,20-tetraaryl- and 5,15-diarylporphyrins as photosensitizers: Synthesis, photodynamic activity and quantitative structure – activity relationship modeling // *J. Med. Chem.* 2006. V. 49. P. 3293–3304.
8. Kwong W.-L., Sun R.W.-Y., Lok C.-N., Siu F.-M., Wong S.-Y., Low K.-H., Che C.-M. An ytterbium(III) porphyrin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in cancer cells: cytotoxicity and transcriptomics studies // *Chem. Sci.* 2013. V. 4. P. 747–754.
9. Shilov I.P., Ivanov A.V., Rummyantseva V.D., Mironov A.V. Fluorescent diagnostics of visual and endoscopically accessible tumors on the basis of nephrotoxic ytterbium complexes of porphyrins / In book: *Fundamental'nye nauki – medicine. Biofizicheskie meditsinskie tekhnologii [Fundamental sciences for medicine. Biophysical medical technologies in 2 vol.]* / Eds A.I. Grigoriev and Yu.A. Vladimirov. M.: MAKS Press, 2015. V. 2. P. 110–144. (in Russ.).
10. Mironov A.F. The porphyrin complexes with lanthanides // *Uspekhi khimii [Rus. Chem. Rev.]*. 2013. V. 82. № 4. P. 333–351. (in Russ.).
11. Stashevsky A.S., Knyuksho V.N., Ivanov A.V., Rummyantseva V.D., Shilov I.P., Galievsky V.A., Dzhagarov B.M. Luminescent properties of Yb(acac)-dimethoxyhematoporphyrin IX – a promising compound for diagnostics of malignant tumors // *Abstracts of Int. Conf. «Molecular, membrane and cellular basics of functioning biological systems»*. 17.06–20.06.2014. Belarus, Minsk. Part 1. 2014. P. 128–130. (in Russ.).
12. Stashevsky A.S., Knyuksho V.N., Ivanov A.V., Rummyantseva V.D., Shilov I.P., Galievsky V.A., Dzhagarov B.M. Fluorescence properties of Yb(acac)-dimethoxyporphyrin IX – a promising compound for diagnostics of malignant tumors // *Appl. Spectr.* 2014. V. 81. № 6. P. 938–942. DOI: 10.1007/s10812-015-0032-0.
13. Alekseev Yu.V., Rummyantseva V.D., Shilov I.P., Ivanov A.V., Shumilova N.M., Mislavsky O.V. Prospects for the use of ytterbium complexes of porphyrins in clinical practice // *Lazernaya medicina (Laser Medicine)*. 2016. V. 20. № 2. P. 20–25. (in Russ.).
14. Gorshkova A.S., Gorbachev S.V., Kopylova E.V., Rummyantseva V.D., Mozhchil R.N., Ionov A.M. Microwave synthesis and electron structure of lanthanide tetraarylporphyrin complexes / In: *Chem. Biochem. Technol.: Materials, Processing, and Reability*. Ch. 10 (S.D. Varfolomeev Ed.). Toronto: Apple Academic Press, 2014. P. 130–152.

15. Михайлов Г.Д., Зубцов В.А., Самсонова Т.И., Нижник А.Н., Миронов А.Ф. Способ получения раствора бромистого водорода в уксусной кислоте : А.с. СССР № 1368261. БИ № 3. 23.01.88.

16. Румянцева В.Д., Горшкова А.С., Миронов А.Ф. Иттербий и его комплексы с порфиринами // Вестник МИТХТ. 2014. Т. 9. № 1. С. 3–17.

17. Wong C.-P., Venteicher R.F., Horrocks W. De W. Jr. Lanthanide porphyrin complexes. A potential new class of nuclear magnetic resonance dipolar probe // J. Am. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 22. P. 7149–7150.

18. Румянцева В.Д., Щамхалов К.С., Шилов И.П., Кочмарев Л.Ю., Маркушев В.М., Кузьмина З.В., Полянская Н.И., Рябов А.С., Иванов А.В. Флуоресцентная диагностика злокачественных новообразований в экспериментах на животных с использованием субстанций на основе иттербиевых металлокомплексов порфиринов // Мед. физика. 2011. № 2. С. 67–73.

15. Mikhailov G.D., Zubtsov V.A., Samsonova T.I., Nizhnik A.N., Mironov A.F. A method of producing a solution of hydrogen bromide in acetic acid : a.c. USSR № 1368261. Bull. № 3. Filed 23.01.88. (in Russ.).

16. Rumyantseva V.D., Gorshkova A.S., Mironov A.F. Ytterbium and its complexes with porphyrins // Vestnik MITHT (Fine Chem. Technol.) 2014. V. 9. № 1. P. 3–17. (in Russ.).

17. Wong C.-P., Venteicher R.F., Horrocks W. De W. Jr. Lanthanide porphyrin complexes. A potential new class of nuclear magnetic resonance dipolar probe // J. Am. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 22. P. 7149–7150.

18. Rumyantseva V.D., Shchamkhalov K.S., Shilov I.P., Kochmarev L.Yu., Markushev V.M., Kuzmina Z.V., Polyanskaya N.I., Ryabov A.S., Ivanov A.V. Fluorescent diagnostics of malignant tumors in animal experiments using substances on the basis of ytterbium metal complexes of porphyrins // Medicinskaya fizika (Medical Physics). 2011. № 2. P. 67–73. (in Russ.).

### **Об авторах:**

**Румянцева Валентина Дмитриевна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); старший научный сотрудник, Фрязинский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН (141190, Россия, Московская обл., Фрязино, пл. академика Введенского, д. 1).

**Щелкунова Анастасия Евгеньевна**, аспирант кафедры химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Горшкова Анастасия Сергеевна**, аспирант кафедры химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Алексеев Юрий Витальевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела, ГНЦ лазерной медицины ФМБА (121165, Россия, Москва, ул. Студенческая, д. 40).

**Шилов Игорь Петрович**, кандидат технических наук, заведующий лабораторией, Фрязинский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН (141190, Россия, Московская обл., Фрязино, пл. академика Введенского, д. 1).

**Иванов Андрей Валентинович**, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24).

**Давыдов Евгений Владимирович**, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры «Ветеринарная медицина», Институт ветеринарно-санитарной экспертизы, биологической и пищевой безопасности, Московский государственный университет пищевых производств (109029, Россия, Москва, ул. Талалихина, д. 33).

**Миронов Андрей Федорович**, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА ГОНАДОТРОПИНА И ЕГО АНАЛОГОВ  
В ЦЕЛЯХ ДОПИНГ-КОНТРОЛЯ**

**К.М. Шестакова, Г.А. Дудко, М.А. Дикунец<sup>@</sup>**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Антидопинговый Центр»,  
Москва, 105005 Россия*

*<sup>@</sup>Автор для переписки, e-mail: dikunets@yandex.ru*

*В настоящей работе представлена методика быстрого, чувствительного и селективного определения ряда синтетических аналогов релизинг-гормона гонадотропина в моче человека с использованием твердофазной экстракции и сверхпроизводительной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (СВЭЖХ-МС/МС). Определены и оптимизированы параметры, влияющие на пробоподготовку, хроматографическое разделение и МС/МС-детектирование. Последнее проводили в условиях электро-распылительной ионизации с регистрацией положительно заряженных ионов в режиме мониторинга выбранных реакций. Для количественной оценки концентраций соединений в качестве внутреннего стандарта использовали леупролид-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>. Предложенная методика была валидирована с учетом параметров специфичности, линейности (0.1–10 нг/мл), степени извлечения (52–98%), предела обнаружения (0.1 нг/мл), матричного эффекта и стабильности.*

**Ключевые слова:** *релизинг-гормон гонадотропина, агонисты релизинг-гормона гонадотропина, твердофазная экстракция, сверхпроизводительная жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией, СВЭЖХ-МС/МС, сверхпроизводительная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения, СВЭЖХ-МСВР, допинг-контроль.*

**DEVELOPMENT OF A TECHNIQUE FOR THE MASS-SPECTROMETRIC  
DETERMINATION OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE  
AND ITS ANALOGS FOR DOPING CONTROL**

**K.M. Shestakova, G.A. Dudko, M.A. Dikunets**

*Federal State Budgetary Institution “Antidoping Centre”, Moscow, 105005 Russia*

*<sup>@</sup>Corresponding author e-mail: dikunets@yandex.ru*

*In the present study, a rapid, sensitive, and selective method for determination of several synthetic analogues of gonadotropin-releasing hormone in human urine by solid-phase extraction and ultra-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) was developed. Various parameters affecting sample preparation, LC separation, and MS/MS detection were investigated, and optimized conditions were identified. The UPLC-MS/MS system was equipped with an electrospray ion source operating in positive ion mode with selected reaction monitoring. Leuprolide-<sup>13</sup>C<sub>6</sub> was used as internal standard for analytes quantitative assessment. The proposed method was validated considering the parameters specificity, linearity (0.1–10 ng/ml), recovery (52–98%), limit of detection (0.1 ng/ml), matrix effects and stability.*

**Keywords:** *gonadotropin-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone agonists, solid-phase egonadotropin-releasing hormon, gonadotropin-releasing hormon agonists, solid-phase extraction, ultra-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS, ultra-performance liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry, UPLC-HRMS, doping control.*

## Введение

Анаболические стероиды (АС) относятся к наиболее эффективному и доступному классу допинговых препаратов, которые используются спортсменами для улучшения мышечных и силовых показателей. С начала 1970-х годов АС запрещены к использованию в спорте Международным Олимпийским Комитетом. Используемые антидопинговыми лабораториями современные инструментальные методы чрезвычайно чувствительны и позволяют детектировать следовые количества синтетических андрогенов на протяжении месяцев со времени их последнего приема. Внедрение в практику персонализированного подхода, основанного на мониторинге стероидного профиля, а также масс-спектрометрии изотопных соотношений углерода ( $C^{12}/C^{13}$ ) позволило решить проблему доказательного обнаружения допинга [1]. Тем не менее, несмотря на эффективную борьбу против использования эндогенных АС в спорте высших достижений, высокая активность андрогенов для получения преимуществ в силовых видах спорта приводит к стремительному развитию новых стратегий их использования в обход установленных правил. Основной целью таких схем является стимулирование секреции эндогенного тестостерона допинговыми агентами, действующими опосредованным путем на нейрогуморальном уровне [2]. В связи с этим проблема употребления непрямого андрогенного допинга привлекла пристальное внимание мирового антидопингового сообщества. В последних исследованиях были выявлены основные классы допинговых веществ, косвенно влияющих на выработку собственных андрогенов: тестостерона (Т), эпитестостерона (Е), дигидротестостерона (ДГТ) и других. К таким препаратам относят хорионический гонадотропин (ХГч), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и его агонисты, блокаторы эстрогенов или ингибиторы ароматазы, а также рилизинг-гормон гонадотропина (гонадолиберин, гонадорелин, ГнРГ) и его аналоги [3].

Помимо потенциальных эргогенных преимуществ, ГнРГ и его аналоги также могут скрывать употребление экзогенного тестостерона или других натуральных андрогенов за счет маскировки изменений в специализированных тестированиях (Т/Е,  $C^{12}/C^{13}$ -изотопные отношения), а также могут участвовать в устранении негативных последствий приема андрогенов (например, гинекомастия, гипосперматогенез, сексуальная дисфункция).

Агонисты ГнРГ являются суперактивными синтетическими производными эндогенного декапептида гонадолиберина – основного регулятора репродуктивной системы. ГнРГ вырабатывается гипоталамусом и регулирует выработку гипофизарного ЛГ и секрецию тестостерона в тестикулах. Воздей-

ствии ГнРГ и его агонистов на гипоталамо-гипофизарно-гонадальную ось носит двухфазный характер [4], это позволяет использовать их для достижения двух противоположных фармакологических эффектов, характер которых зависит от режима введения. Кратковременное введение обеспечивает стимулирующий эффект на репродуктивную систему, а создание стабильной концентрации в плазме крови – подавляющий. Таким образом, ГнРГ и его синтетические аналоги могут использоваться спортсменами в качестве допинговых и/или маскирующих агентов непосредственно для увеличения мышечной массы и силы или для восстановления уровня тестостерона после введения анаболических стероидных гормонов [5]. На сегодняшний момент гонадотропин наравне с его рилизинг-пептидами внесены в Запрещенный список ВАДА 2016 года.

Для количественного и качественного определения веществ пептидной природы в допинг-контроле преимущественно используются следующие биомолекулярные технологии: иммунохимические методы, изоэлектрическое фокусирование, гель-электрофорез, жидкостная и газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией [6]. Иммунохимические методы используют с применением специфических антител, однако при анализе пептидов с массой до 1000 Да получение антител достаточно проблематично, в силу невысокого иммунного ответа при их выработке. Таким образом, альтернативой в данном случае является использование ВЭЖХ-МС, которая повышает эффективность и специфичность анализа, что позволяет проводить целенаправленное детектирование соответствующих пептидных и белковых препаратов. В то же время ВЭЖХ-МС позволяет определять не только нативные молекулы, но и их метаболиты [7, 8].

Хотя существует метод определения ГнРГ в моче [8], нативный ГнРГ обладает кратковременной продолжительностью действия и поэтому может использоваться только для краткосрочного маскирующего действия, не оказывая эргогенный эффект [9]. Имеется большой потенциал для использования аналогов ГнРГ в качестве допинговых средств, но до сих пор не было никаких доказательств их использования элитными спортсменами, и пока не существует разработанных методов их обнаружения. В связи с этим разработка способа определения ГнРГ и его аналогов для целей допинг-контроля является актуальной задачей.

Впервые в данной работе представлена методика определения синтетических аналогов ГнРГ в моче с использованием сверхпроизводительной высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (СВЭЖХ-МС/МС).

## Экспериментальная часть

### Материалы и методы

В работе использовали сертифицированные стандартные материалы, синтезированные компанией Bachem, Швейцария:

№ п/п	Название (обозначение аналога ГнРГ)	Аминокислотная последовательность	Кат. номер	Содержание основного компонента не менее
1	Рилизинг-гормон гонадотропина (гонадолиберин, гонадорелин, рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона, LHRH)	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH <sub>2</sub>	H-4005	98.0%
2	Нафарелин (Nafarelin, (D-2-Nal <sup>6</sup> )-LHRH)	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-2-Nal-Leu-Arg-Pro-Gly-NH <sub>2</sub>	H-6095.0001	97.7%
3	Дезлорелин (Deslorelin, (Des-Gly <sup>10</sup> , D-Trp <sup>6</sup> , Pro-NHET <sup>9</sup> )-LHRH)	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-NHET	H-4116.0005	88.1%
4	Фертирелин (Fertirelin, (Des-Gly <sup>10</sup> , Pro-NHET <sup>9</sup> )-LHRH)	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-NHET	H-4055.0005	99.3%
5	Леупролид (Leuprolide, (Des-Gly <sup>10</sup> , D-Leu <sup>6</sup> , Pro-NHET <sup>9</sup> )-LHRH)	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHET	H-4060.0005	98.5%
6	Гистрелин (Histrelin, (Des-Gly <sup>10</sup> , D-His(Bzl) <sup>6</sup> , Pro-NHET <sup>9</sup> )-LHRH)	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(Bzl)-Leu-Arg-Pro-NHET	H-9210.0005	99.3%
7	Гозерелин (Goserelin, (D-Ser(tBu) <sup>6</sup> , Azagly <sup>10</sup> )-LHRH)	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-azaGly-NH <sub>2</sub>	H-6395.0005	88.6%;
8	Бусерелин (Buserelin, (Des-Gly <sup>10</sup> , D-Ser(tBu) <sup>6</sup> , Pro-NHET <sup>9</sup> )-LHRH)	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-NHET	H-4224.0005	99.3%
9	Трипторелин (Triptorelin, (D-Trp <sup>6</sup> )-LHRH)	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH <sub>2</sub>	H-4075.0005	98.6%
10	Аларелин (Alarelin, (Des-Gly <sup>10</sup> , D-Ala <sup>6</sup> , Pro-NHET <sup>9</sup> )-LHRH)	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ala-Leu-Arg-Pro-NHET	H-4070.0005	98.9%
11	Пефорелин (Peforelin)	Pyr-His-Trp-Ser-His-Asp-Trp-Lys-Pro-Gly-NH <sub>2</sub>	H-4258.0001	98.2%
12	Леупролид- <sup>13</sup> C (Leuprolide- <sup>13</sup> C, (Des-Gly <sup>10</sup> , D-Leu <sup>6</sup> , [ <sup>13</sup> C <sub>6</sub> ]Leu <sup>7</sup> , Pro-NHET <sup>9</sup> )-LHRH)	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-[ <sup>13</sup> C <sub>6</sub> ]Leu-Arg-Pro-NHET	H-6258.1000	95.1%

В работе использовали метанол и ацетонитрил фирмы Merck, Германия, концентрированную муравьиную кислоту фирмы Fluka, Германия и воду фирмы Fisher Chemical, Бельгия, все марки «для ВЭЖХ-МС». 30% водный раствор гидроксида аммония приобретен у Acros Organics, Бельгия.

Для извлечения синтетических аналогов ГнРГ использовали концентрирующие патроны для ТФЭ Oasis<sup>®</sup>WCX (60 мг × 3 мл, 30 мкм, кат. номер 186002497) фирмы Waters Inc., США.

#### Оборудование

СВЭЖХ-МС/МС-анализ выполняли на жидкостном хроматографе модели Acquity UPLC (Waters Inc., США), оснащенный системой автоматического ввода образцов, модулем нагрева хроматографической колонки, дегазатором, соединенным с масс-спектрометрическим детектором модели TSQ Vantage (Thermo Scientific, США) с внешним источником электрораспылительной ионизации с нагреваемым потоком. Для сбора и обработки данных применяли программное обеспечение Xcalibur версии 2.2 (Thermo Scientific, США).

СВЭЖХ-МС/МС-анализ (сверхпроизводительная высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения) выполняли на жидкостном хроматографе модели Acquity UPLC (Waters Inc., США) с системой автоматического ввода образцов, модулем нагрева хроматографической колонки, дегазатором, соединенным с масс-спектрометрическим детектором модели Exactive (Thermo Scientific, Германия) с внешним источником электрораспылительной ионизации с нагреваемым потоком. Для сбора и обработки данных применяли программное обеспечение Xcalibur версии 2.1 (Thermo Scientific, США).

#### Вспомогательное оборудование

Весы аналитические прецизионные (макс. 22 г, d = 0.001 мг, мин. 0.1 мг, e = 1 мг) модели XP26 фирмы Mettler-Toledo, Швейцария, использовали для взвешивания точных навесок сертифицированных референсных стандартов.

В работе использовали автоматические механические одноканальные дозаторы переменного объема

(0.5–10, 20–200, 100–1000, 500–5000 и 1000–10000 мкл) с погрешностью измерения не более  $\pm 1.5\%$  модели Research plus фирмы Eppendorf, Германия.

Осаждение мелкодисперсных частиц проводили на центрифуге марки 5430 фирмы Eppendorf AG, Германия. Для упаривания использовали концентрирующую станцию TurboVap<sup>®</sup>LV (Caliper LifeSciences, США), совмещенную с генератором азота Peak Scientific, Великобритания.

#### *Хроматографические условия*

Для хроматографического разделения веществ использовали колонку Acquity UPLC VEN C18 (2.1 × 100 мм, размер частиц 1.7 мкм), соединенную с предколонкой Acquity UPLC VEN C18 (2.1 × 5 мм, размер частиц 1.7 мкм) фирмы Waters Inc., США. Суммарная скорость потока подвижных фаз составляла 0.3 мл/мин. Для понижения общего рабочего давления в системе использовали термостатирование колонки (60°C). Подвижная фаза представляла собой 0.1% раствор муравьиной кислоты в воде (А) и метаноле (В). Для разделения соединений использовали следующую программу градиентного элюирования: 0–0.5 мин – 95% А, 3.0–4.5 мин – 5% А, 4.51–6.0 мин – 95% А. После введения образца система ввода пробы промывалась смесью вода–метанол (90:10, об.%). Время анализа с учетом стабилизации системы перед вводом следующего образца составляло 7 мин. Объем пробы – 10 мкл.

#### *Масс-спектрометрические условия*

Масс-спектры синтетических аналогов ГнРГ получали методом СВЭЖХ-МСВР в условиях электро-распылительной ионизации с нагреваемым потоком (ЭРИНП) в режиме полного сканирования (Full scan) в диапазоне масс 100–1800 Да с разрешением 50 000 (на половине высоты) и точностью определения масс 5 млн<sup>-1</sup>. Скорость сканирования 2 скан/с, максимальное время удерживания ионов 500 мс. Условия ионизации: напряжение на капилляре +4 кВ, температура фокусирующего капилляра 370°C, скорость потока распыляющего газа азота 70 усл. ед., скорость потока вспомогательного газа азота 10 усл. ед., температура в камере ионизации 300°C.

Масс-спектры определяемых соединений при использовании СВЭЖХ-МС/МС получены в условиях ЭРИНП: напряжение на капилляре +4 кВ; температура фокусирующего капилляра 370°C, скорость потока распыляющего газа азота 50 усл. ед.; скорость потока вспомогательного газа азота 20 усл. ед.; температура в камере ионизации 300°C. Ширина пропускания ионов на первом квадруполе (Q1) и третьем квадруполе (Q3) составляла 0.7 Да, время задержки 5 мс. В качестве газа-мишени использовали аргон (99.999%), давление аргона в камере соударения 1.5 мТорр. Оптимизацию масс-спектрометрических параметров регистрации соединений проводили

в автоматическом режиме, используя встроенный шприцевой насос. Масс-спектрометрическое детектирование целевых соединений выполняли в режиме мониторинга селективных реакций (SRM).

#### *Пробоподготовка образцов биожидкости человека*

В вакуумный манифолд устанавливали патроны для ТФЭ Oasis<sup>®</sup>WCX, проводили их кондиционирование 3 мл метанола и 3 мл воды, затем наносили 1–3 мл образца мочи и добавляли 20 мкл раствора внутреннего стандарта (леупролид-<sup>13</sup>C<sub>6</sub> 0.1 нг/мкл). Картриджи промывали 2 мл свежеприготовленного 5% раствора аммиака и 2 мл смеси ацетонитрил/вода (20/80, об.%), просушивали картриджи 3 мин. Соединения элюировали 2 мл (2 × 1 мл) 5% раствора муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил–вода (75:25, об.%). Элюат упаривали досуха в токе азота при температуре 45°C, сухой остаток перерастворяли в 100 мкл 0.1% раствора муравьиной кислоты в воде.

### **Результаты и их обсуждение**

#### *Оптимизация хроматографических условий*

Сорбенты, используемые для упаковки аналитических колонок, сильно влияют на разделение и чувствительность хроматографического метода. Разделение пептидных соединений осуществляют на различных типах неподвижной фазы. Так, при разделении соединений методом обращенно-фазовой хроматографии чаще всего применяют сорбенты с привитыми C<sub>8</sub>- и C<sub>18</sub>-группами, нормально-фазовой хроматографии – сорбенты с привитыми CN- или фенильными группами [10]. Как правило, обращенная фаза на основе силикагеля с пришитыми группами C<sub>18</sub> считается золотым стандартом в пептидном анализе благодаря простоте и стабильности. Нанесение на силикагель, характеризующийся высокой механической прочностью и регулярной структурой пор, кремнийорганического слоя и последующая модификация функциональными группами позволяет избежать возникновения размытого фронта хроматографических пиков.

Запатентованный сорбент Bridged Ethyl Hybrid (ВЕН) аналитической колонки Acquity UPLC VEN C18 – гибридный сорбент второго поколения с этильными мостиками в каркасе – характеризуется высокой селективностью и эффективностью разделения низкомолекулярных пептидных соединений, включенных в группу S2 Запрещенного списка ВАДА, таких как секретораги гормона роста (GHRPs, Growth Hormone Releasing Peptides). Сорбент ВЕН является уникальным и сочетающим в себе лучшие свойства полимерных сорбентов и силикагельной матрицы [11]. За счет использования мелких частиц размером 1.7 мкм достигается высокая эффективность разделения соединений. Кроме того, три функциональных лиганда в структуре сорбента обеспечивают его ста-

бильность от низких до высоких значений рН раствора (от 1 до 12).

Разделение пептидных веществ в значительной степени зависит от кислотных добавок в подвижную фазу, к ним относятся трифторуксусная, уксусная и муравьиная кислоты, регулирующие рН раствора [12]. Кислотные добавки за счет формирования ионных пар увеличивают гидрофобность соединений, что приводит к улучшению взаимодействия молекул определяемых соединений с гидрофобной неподвижной фазой, хроматографического разделения и, как следствие, более симметричным и узким пикам, имеющих форму распределения Гаусса.

На предприятии строго соблюдается процедура стандартизации разрабатываемых методик, основной целью которых является последующее внедрение в производственную практику. В ФГБУ АДЦ в методиках определения допинговых соединений в моче человека методом СВЭЖХ-МС/МС в качестве

неподвижной фазы используется аналитическая колонка Acquity UPLC BEH C18, а в качестве подвижной – 0.1% раствор муравьиной кислоты в воде и метаноле с градиентным элюированием. В связи с этим для гармонизации и унификации разрабатываемой методики анализа рилизинг-гормона гонадотропина и его синтетических аналогов в биологических жидкостях человека нами выбраны выше описанные условия хроматографического разделения.

На рис. 1 представлена хроматограмма определяемых соединений. Видно, что хроматографические пики всех веществ симметричны и имеют форму распределения Гаусса. Времена удерживания увеличиваются в ряду: пефорелин (2.24 мин) < ГнРГ (2.42 мин) < гистрелин (2.57 мин) < фертирелин (2.59 мин) < аларелин (2.63 мин) < трипторелин (2.76 мин) < дезлорелин (2.83 мин) < гозерелин (2.84 мин) < леупролид (2.86 мин) = леупролид-<sup>13</sup>С<sub>6</sub> (2.86 мин) < бусерелин (2.91 мин) < нафарелин (3.01 мин).

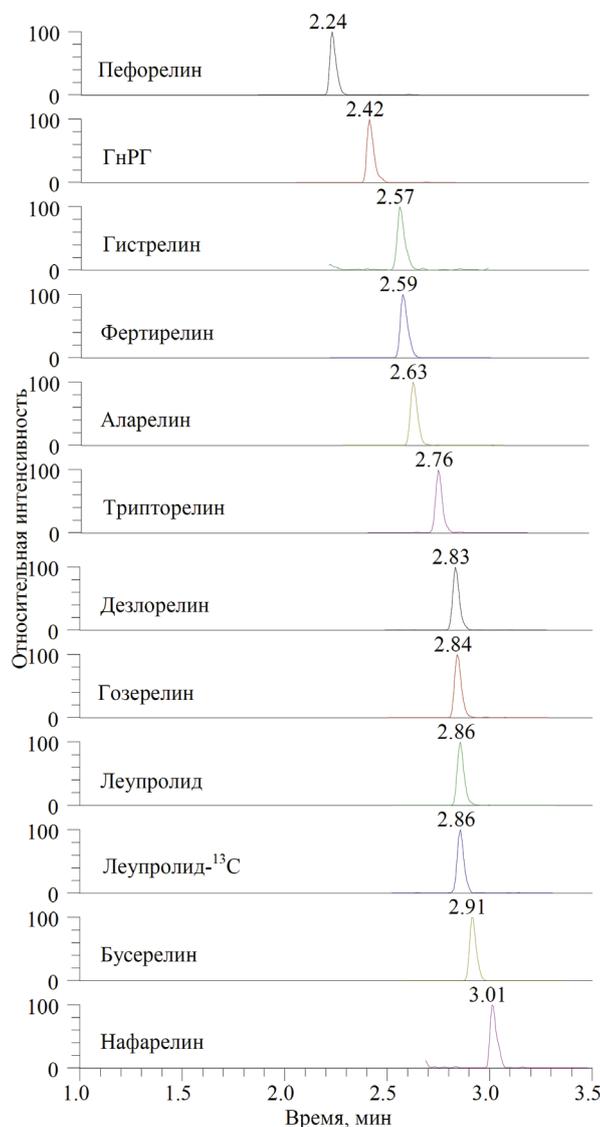


Рис. 1. Масс-хроматограмма тестовой смеси ГнРГ и его синтетических аналогов (концентрация 1 нг/мкл каждого).

В табл. 1 приведены структуры агонистов ГнРГ, а также времена их удерживания на обращенно-фазовой колонке Acquity UPLC BEH C18, синим и красным маркером выделены сайты, влияющие на удерживание соединений на поверхности сорбента. Наименьшим временем удерживания обладает пефорелин – 2.15 мин, нативный ГнРГ и другие его синтетические агонисты имеют бóльшие времена удерживания. Основным отличием между ГнРГ и его агонистами является замена аминокислоты глицина в положении на другой аминокислотный остаток в D-конфигурации. Включение D-изомерных аминокислот, в особенности с крупными гидрофобными остатками, увеличивает гидрофобность молекулы и, как следствие, время удерживания. Так, например, аларелин является аналогом леупролида и обладает малым структурным различием с ним: в леупролиде D-аланин замещен на D-лейцин. Такая замена аминокислот приводит к увеличению времени удерживания с 2.63 мин у аларелина до 2.86 мин у леупролида.

Кроме того, гидрофобность молекулы может быть увеличена за счет модификации концевой группы. Так, у гозерелина, имеющего C-концевую структурную модификацию azaGly, время удерживания составляет 2.84 мин, а у его аналога – бусерелина ацилирование C-концевой амидогруппы увеличивает гидрофобность, что приводит к повышению времени удерживания на 0.07 мин (2.91 мин). Структура трипторелина отличается от бусерелина дополнительным концевым глицинамидным фрагментом и заменой D-серина на D-триптофан в положении Р6, такая модификация молекулы приводит к изменению времени удерживания на гибридном сорбенте на 0.15 мин. Таким образом, аминокислотная последовательность агонистов ГнРГ, в которой произведено замещение глицина в положении 6, а также модификации концевой группы увеличивают их гидрофобность, что приводит к увеличению времен удерживания.

**Таблица 1.** Времена удерживания (RT) ГнРГ и его синтетических аналогов на аналитической колонке Acquity UPLC BEH C18

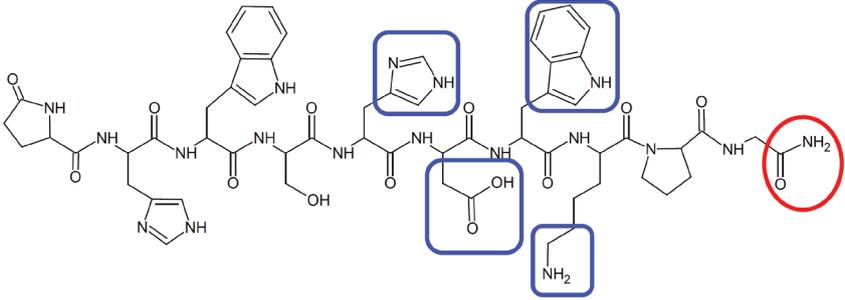
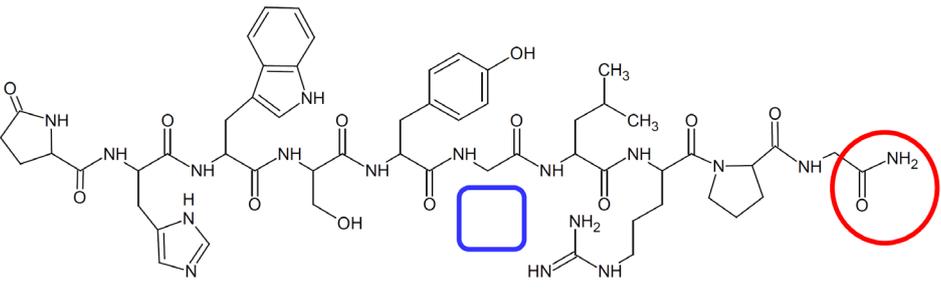
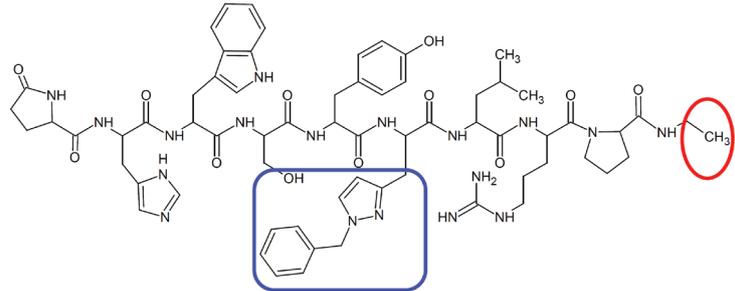
Соединение	Аминокислотная последовательность	RT, мин
Пефорелин	<chem>Pyr-His-Trp-Ser-His-Asp-Trp-Lys-Pro-Gly-NH2</chem>	2.24
		
ГнРГ	<chem>Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH2</chem>	2.42
		
Гистрелин	<chem>Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(Bzl)-Leu-Arg-Pro-NHEt</chem>	2.57
		

Таблица 1. Продолжение

Фертирелин	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-NHEt	2.59
Аларелин	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ala-Leu-Arg-Pro-NHEt	2.63
Трипторелин	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH <sub>2</sub>	2.76
Дезлорелин	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-NHEt	2.83
Гозерелин	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-azaGly-NH <sub>2</sub>	2.84

Таблица 1. Окончание

Леупролид	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt	2.86
Леупролид- <sup>13</sup> C	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-[ <sup>13</sup> C <sub>6</sub> ]Leu-Arg-Pro-NHEt	2.86
Бусерелин	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-NHEt	2.91
Нафарелин	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-2-Nal-Leu-Arg-Pro-Gly-NH <sub>2</sub>	3.01

#### Оптимизация масс-спектрометрических параметров

Электрораспылительная ионизация (ЭРИ) по сравнению с химической ионизацией при атмосферном давлении является наиболее приемлемой для количественного масс-спектрометрического анализа пептидов благодаря своей простоте и высокой чувствительности. Тандемная масс-спектрометрия наиболее широко используется для определения отдельных компонентов в сложной многокомпонентной смеси. В типичном МС/МС-эксперименте

молекулярные ионы (ионы-прекурсоры) полипептидов диссоциируют в газовой фазе. Наиболее распространенным методом ионной диссоциации является столкновение заряженной молекулы пептида с молекулами инертного газа, таких как аргон, гелий или молекулярный азот. Эти столкновения приводят к возбуждению ионов вещества и последующей их фрагментации или диссоциации.

Образование многозарядных ионов молекулами пептидных соединений в условиях ЭРИ является от-

личительной особенностью процесса их ионизации. Природа входящих в структуру пептида аминокислот – основной фактор, влияющий на распределение заряда в молекуле. В качестве ионов-прекурсоров пептидных соединений с молекулярным весом до 2 000 Да обычно выбирают ионы  $[M+H]^+$  и  $[M+2H]^{2+}$ , тогда как для пептидов с молекулярной массой 2 000–4 000 Да наиболее предпочтительны ионы  $[M+3H]^{3+}$  и  $[M+4H]^{4+}$ . Для обеспечения более высокой эффективности протонирования основных участков молекул целевых соединений используют подвижные фазы, рН которых находится в области кислых значений.

Нами получены масс-спектры синтетических агонистов ГнРГ с применением метода СВЭЖХ-МСВР с разрешением 50 000 на половине высоты и точностью измерения масс не менее  $5 \text{ млн}^{-1}$ . В таких условиях наблюдается высокая селективность и специфичность определения целевых соединений. При использовании МСВР одновременно регистрируются все образующиеся в ионном источнике ионы, а не только их незначительная часть, как в случае

тандемной масс-спектрометрии. Необходимо подчеркнуть, что метод СВЭЖХ-МСВР с орбитальной ионной ловушкой позволяет возвращаться к ранее полученным данным, то есть проводить ретроспективный анализ, а также идентифицировать метаболиты как в биологических жидкостях, так и в синтезированных в условиях *in vitro*.

Синтетические аналоги ГнРГ, являющиеся олигопептидами и имеющие в своей структуре легко протонирующиеся аминокислоты, эффективно ионизируются в условиях ЭРИНП, поэтому режим детектирования положительно заряженных ионов повышает чувствительность их определения. Все соединения образовывали протонированные молекулы  $[M+H]^+$ , однако их интенсивность была крайне низка, поскольку для пептидных веществ характерно образование многозарядных ионов. Протонированные молекулы ГнРГ и его синтетических аналогов идентифицировали по совпадению точных экспериментальных масс с расчетными значениями (табл. 2).

**Таблица 2.** Расчетные и экспериментальные значения точных масс протонированных молекул ГнРГ и его синтетических аналогов

Соединение	Брутто-формула	Точная масса $[M+H]^+$ , Да		$\Delta$ , ppm
		теор.	эксп.	
ГнРГ	$C_{55}H_{74}N_{16}O_{14}$	1183.5643	1183.5618	-2.13
Дезлорелин	$C_{64}H_{83}N_{17}O_{12}$	1282.6479	1282.6456	-1.86
Фертирелин	$C_{55}H_{76}N_{16}O_{12}$	1153.5901	1153.5872	-2.51
Леупролид	$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$	1209.6527	1209.6486	-3.42
Гистрелин	$C_{66}H_{86}N_{18}O_{12}$	1323.6745	1323.6695	-3.81
Гозерелин	$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$	1269.6488	1269.4410	-3.64
Бусерелин	$C_{60}H_{86}N_{16}O_{13}$	1239.6633	1239.6606	-2.18
Пефорелин	$C_{59}H_{74}N_{18}O_{14}$	1258.5632	1258.5604	-2.22
Трипторелин	$C_{64}H_{82}N_{18}O_{13}$	1311.6381	1311.6344	-2.86
Аларелин	$C_{56}H_{78}N_{16}O_{12}$	1167.6058	1167.6024	-2.90
Леупролид- $^{13}C_6$	$C_{53}^{13}C_6H_{84}N_{16}O_{12}$	1215.6725	1215.6690	-2.88
Нафарелин	$C_{66}H_{83}N_{17}O_{13}$	1322.6429	1322.6398	-2.34

На рис. 2 и 3 в качестве примеров представлены масс-спектры дезлорелина и фертирелина, полученные методом СВЭЖХ-МСВР в условиях ЭРИНП в режиме полного сканирования с регистрацией положительных ионов. В этих условиях дезлорелин и фертирелин образуют протонированные молекулы  $[M+H]^+$  с  $m/z$  1282.6456 и 1153.5872 и двухзарядные ионы  $[M+2H]^{2+}$  с  $m/z$  641.8260 и 577.2972, соответственно. Интенсивности ионов  $[M+H]^+$  составили менее 5% относительно интенсивности ионов  $[M+2H]^{2+}$ . Анализ масс-спектров других целевых соединений, полученных в режиме полного сканирования ионного тока, показал, что у всех анализируемых соединений наиболее интенсивными молекулярными

ионами являются двухзарядные ионы  $[M+2H]^{2+}$ , это объясняется наличием дополнительных ионогенных функциональных групп на С-конце ( $NH_2$ -группа), а также наличием в структуре основных аминокислот.

Исключение составляет гистрелин, в состав которого входит пиразольная группа, наличие которой обуславливает дополнительное протонирование исходной молекулы и, таким образом, наиболее интенсивным ионом-прекурсором является ион с зарядом +3 (рис. 4). В масс-спектре гистрелина, полученного в условиях ЭРИНП с регистрацией положительных ионов, присутствует также двухзарядный ион  $[M+2H]^{2+}$  с  $m/z$  662.3, обладающий меньшей интенсивностью.

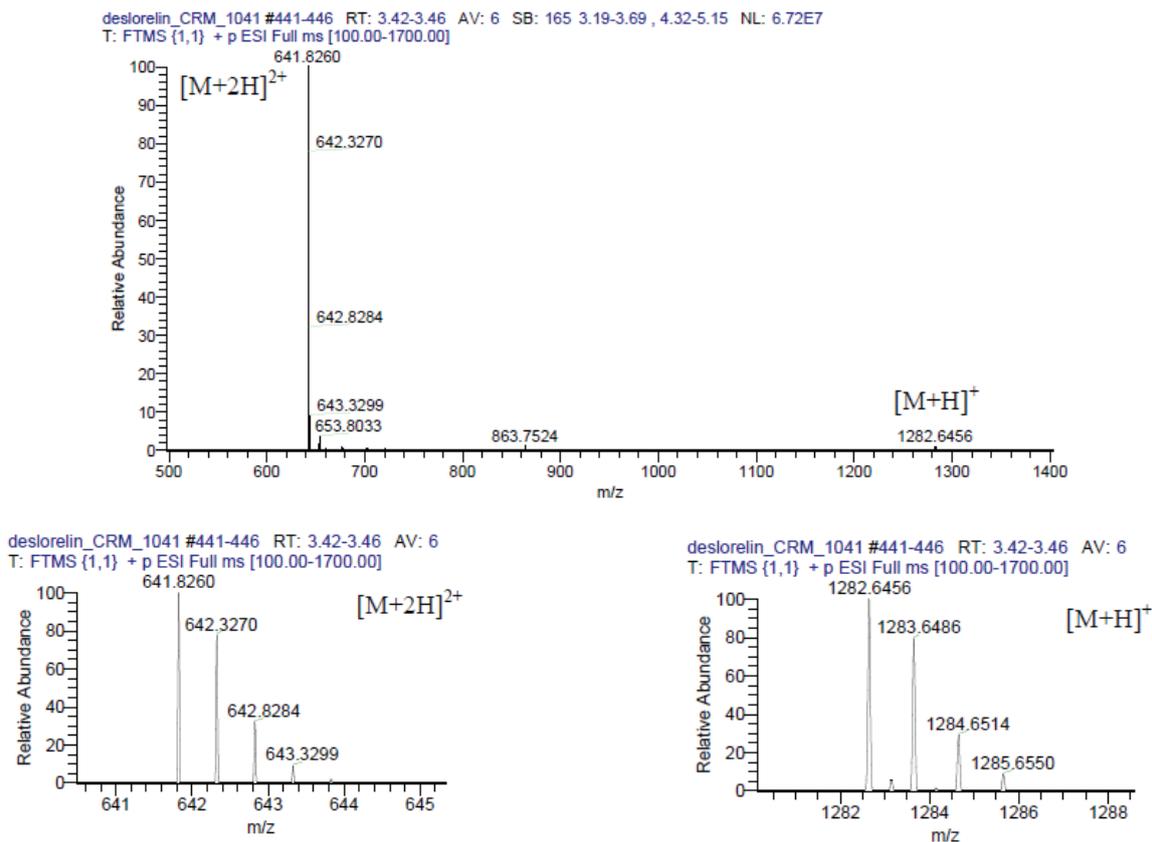


Рис. 2. Масс-спектр дезлорелина, полученный методом СВЭЖХ-МСВР в условиях ЭРИНП с регистрацией полного ионного тока.

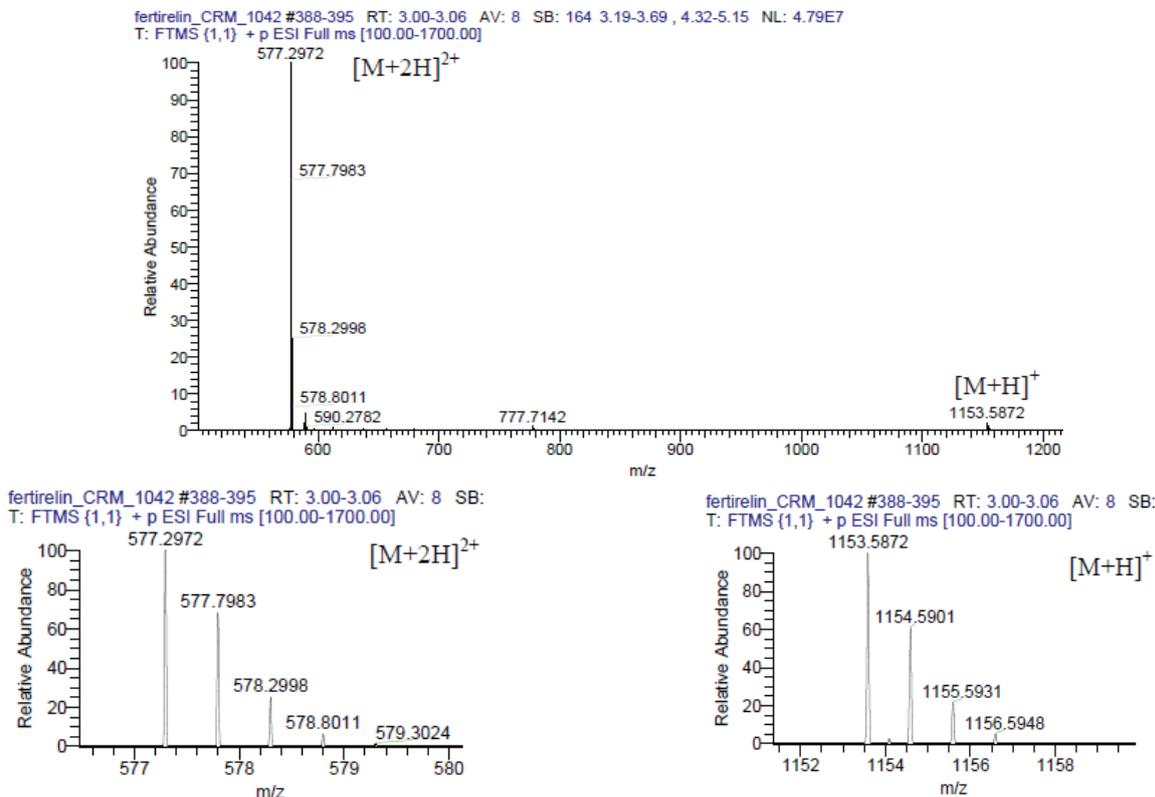


Рис. 3. Масс-спектр фертирелина, полученный методом СВЭЖХ-МСВР в условиях ЭРИНП с регистрацией полного ионного тока.

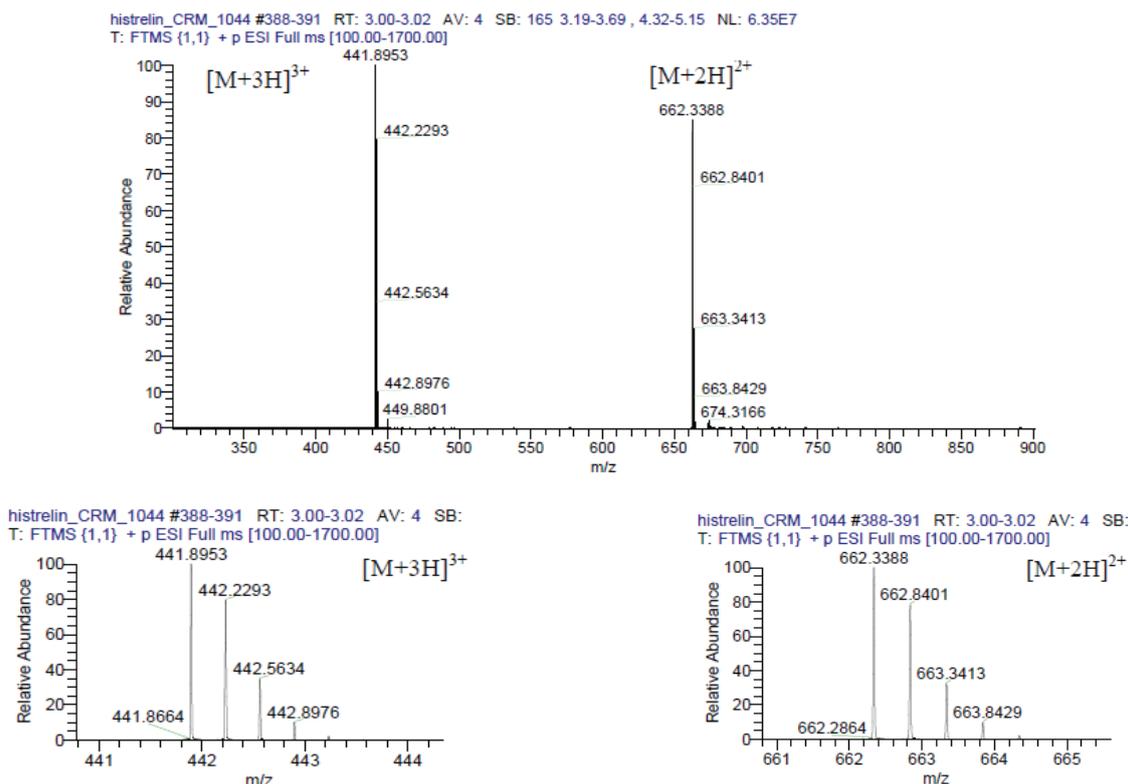


Рис. 4. Масс-спектр гистрелина, полученный методом СВЭЖХ-МСВП в условиях ЭРИНП с регистрацией полного ионного тока.

После выявления наиболее интенсивных ионов-прекурсоров ГнРГ и его синтетических аналогов, образующихся при использовании ЭРИНП, изучен процесс их фрагментации в условиях диссоциации, индуцированной соударениями, с целью выбора наиболее интенсивных и характеристичных ионов-продуктов. Тип ионов-продуктов, наблюдаемых в МС/МС-спектрах, зависит от первичной последовательности аминокислот и степени протонирования пептида. Номенклатура образующихся ионов была впервые предложена Р. Roepstorff и J. Fohlman [13] и позже дополнена R.S. Johnson с соавторами [14]. Особенности диссоциации, активированной соударениями, соединений с пептидной структурой подробно описаны в работе [15]. Если при разрыве пептидных связей происходит удерживание заряда на *N*-концевом фрагменте, ион-продукт классифицируется как А, В или С, а если заряд локализован на *C*-концевом фрагменте, то ион-продукт обозначается как X, Y или Z, при этом нижний индекс указывает на количество остатков в фрагменте.

На рис. 5 представлены масс-спектры нафарелина и леупролида, полученные в условиях тандемной масс-спектрометрии при фрагментации двухзарядных ионов-прекурсоров, образующихся в условиях ЭРИНП, с  $m/z$  661.9 и 605.3, соответственно. Так как главными отличиями между ГнРГ и его агонистами являются замена глицина в положении Р6 на другой аминокислотный остаток и/или модификация концевой группы (то есть левые части их структур идентичны), то во всех масс-спектрах присутствуют ионы-продукты с  $m/z$  221.2 и 249.1 – фрагменты  $a_2$  и  $b_2$ , соответственно. Кроме того,

все МС/МС-спектры содержали ион-продукт с  $m/z$  159.1, соответствующий иммонийному иону Trp<sup>3</sup>.

Далее проводили выбор ионов-продуктов, обладающих наибольшей интенсивностью и специфичностью, а также осуществляли оптимизацию условий масс-спектрального определения. Важным параметром, влияющим на интенсивность ионов-прекурсоров, является амплитуда радиочастоты S-образной линзы, а для ионов-продуктов – энергия соударения в ячейке столкновений. Настройку оптики масс-спектрометра выполняли в автоматическом режиме непрерывным прямым вводом во внешний источник ионизации растворов определяемых соединений (10 нг/мкл) с помощью встроенного шприцевого насоса со скоростью 5-10 мкл/мин. На рис. 6 представлены графики влияния амплитуды радиочастоты S-образной линзы на интенсивность сигнала двухзарядного иона дезлорелина с  $m/z$  641.88 и энергии столкновения на интенсивность образующихся в камере соударений ионов-продуктов.

В отличие от низкомолекулярных соединений, соединения пептидной структуры в условиях ЭРИНП образуют многозарядные ионы, поэтому в условиях диссоциации, индуцированной соударениями, для них характерно образование ионов-продуктов, имеющих отношение массы к заряду больше, чем у иона-прекурсора. Необходимо отметить, что такие ионные переходы являются очень специфичными и характеристичными. Так, например, при фрагментации двухзарядных ионов-прекурсоров фертирелина ( $m/z$  577.40) и гозерелина

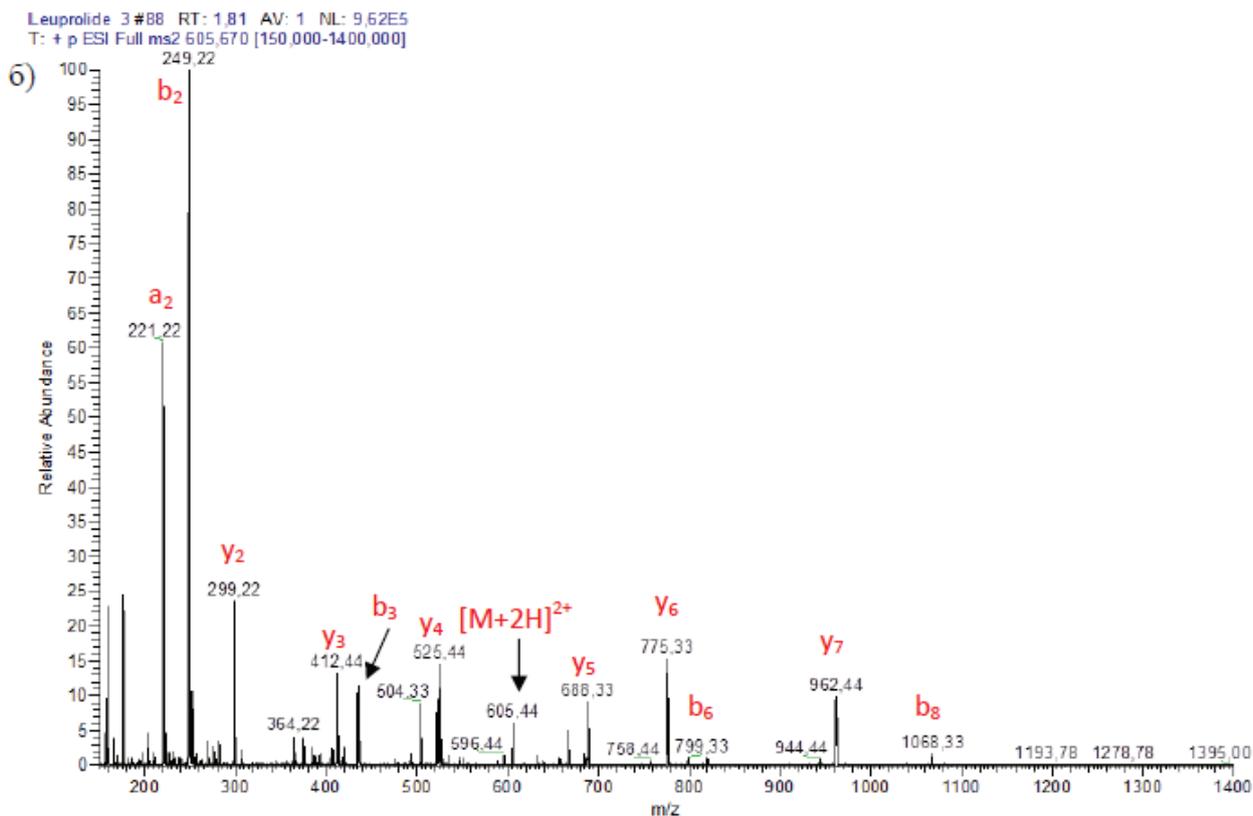
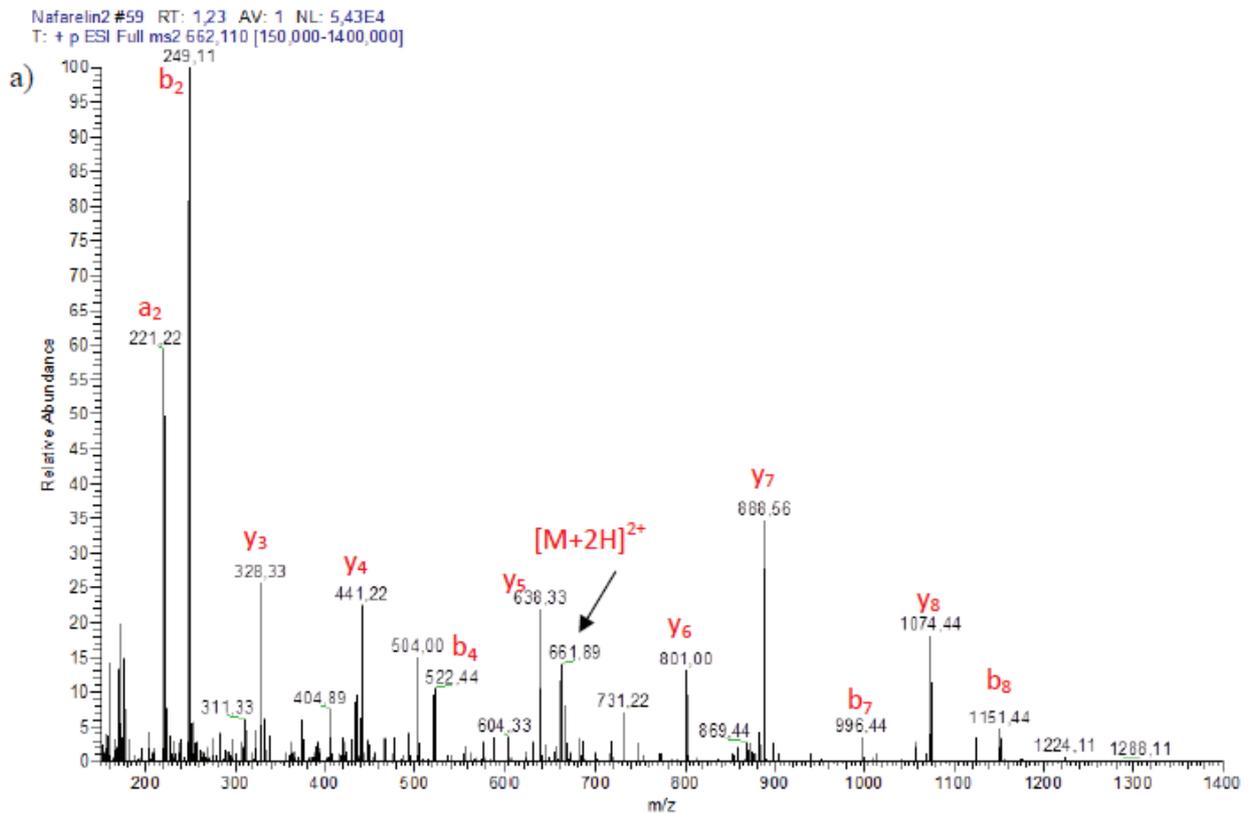
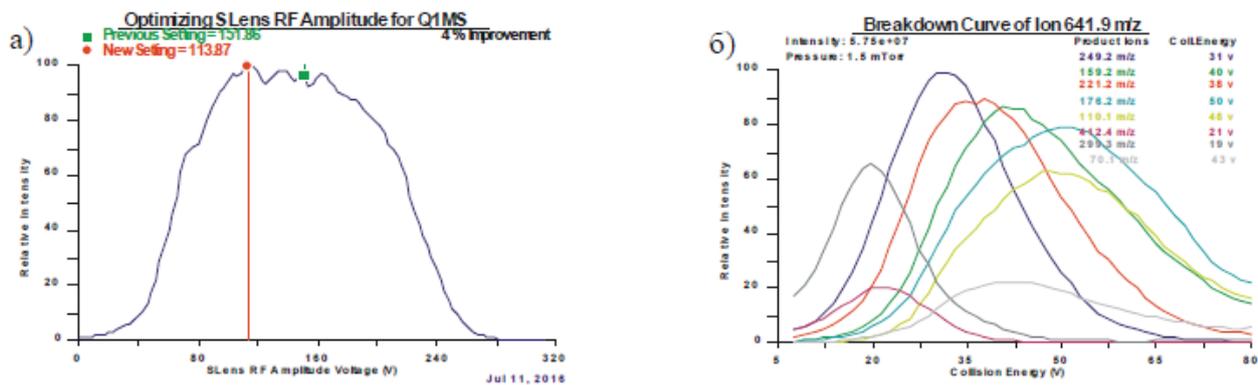


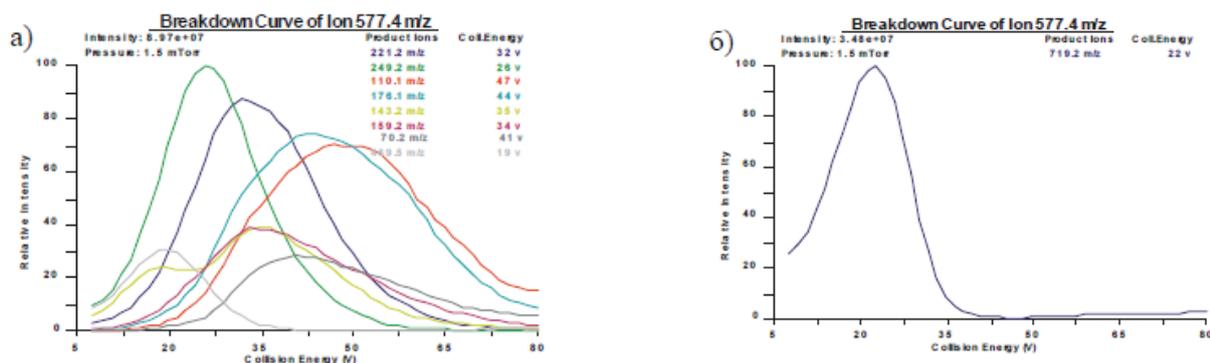
Рис. 5. Масс-спектры нафарелина (а) и леупролида (б), полученные методом СВЭЖХ-МС/МС с ЭРИНП при фрагментации двухзарядных ионов-прекурсоров с  $m/z$  661.9 и 605.3, соответственно, при ЭС 20 эВ.



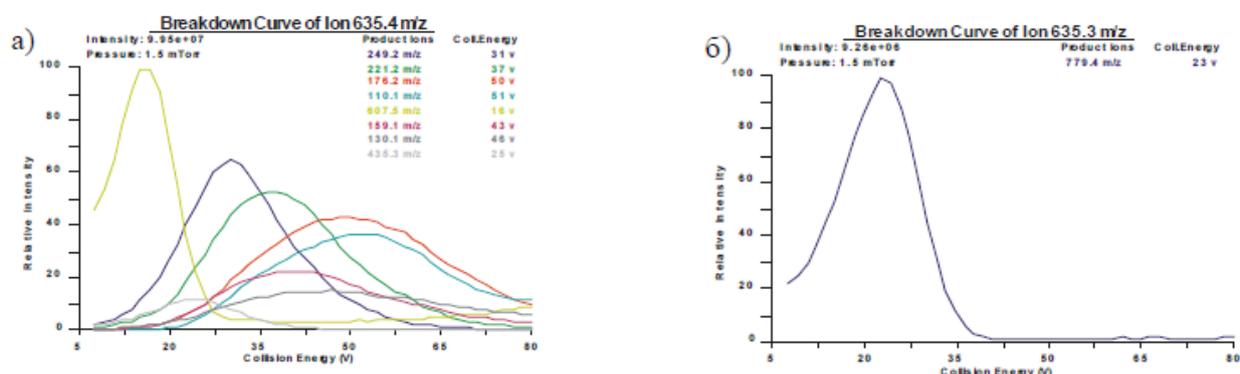
**Рис. 6.** Оптимизация амплитуды радиочастоты S-образной линзы с целью повышения интенсивности детектирования двухзарядного иона дезлорелина с  $m/z$  641.88 (а) и автоматический выбор ионов-продуктов, образующихся при его фрагментации в условиях диссоциации, индуцированной соударениями (б).

( $m/z$  635.40), наряду с ионами-продуктами, имеющими  $m/z$  меньше такового у выбранного иона-прекурсора, образуются ионы-продукты с большим значением  $m/z$  – 719.20 и 779.40, соответственно (рис. 7, 8). Оптимизацию условий детектирования ионов-продуктов с большим значением отношения массы к заряду также проводили в автоматическом режиме.

Для каждого соединения выбрано по три характеристичных перехода, обладающих наибольшей интенсивностью сигнала. В табл. 3 представлены выбранные масс-спектрометрические условия определения целевых соединений методом СВЭЖХ-МС/МС в условиях ЭРИНП в режиме мониторинга выбранных реакций.



**Рис. 7.** Автоматический выбор ионов-продуктов, образующихся при фрагментации двухзарядного иона фертирелина с  $m/z$  577.40 в условиях диссоциации, индуцированной соударениями (а), и оптимизация амплитуды радиочастоты S-образной линзы для иона-продукта с  $m/z$  719.20 (б).



**Рис. 8.** Автоматический выбор ионов-продуктов, образующихся при фрагментации двухзарядного иона гозерелина с  $m/z$  635.40 в условиях диссоциации, индуцированной соударениями (а), и оптимизация амплитуды радиочастоты S-образной линзы для иона-продукта с  $m/z$  779.40 (б).

Таблица 3. Параметры масс-спектрометрического определения ГнРГ и его синтетических агонистов

Соединение	Ион	Ион, $m/z$		ЭС, эВ	S-линза, эВ
		прекурсор	продукт		
Пефорелин	$[M+2H]^{2+}$	630.3	172.1	25	126
			249.2	34	
			110.1	50	
Гистрелин	$[M+3H]^{3+}$	441.9	91.1	51	110
			200.2	30	
			538.3	16	
Фертирелин	$[M+2H]^{2+}$	577.4	719.2	22	140
			249.2	26	
			110.1	47	
Аларелин	$[M+2H]^{2+}$	584.4	249.2	27	100
			221.2	33	
			733.6	23	
Трипторелин	$[M+2H]^{2+}$	656.4	249.2	31	120
			221.2	37	
			1063.5	24	
Дезлорелин	$[M+2H]^{2+}$	641.9	249.2	31	115
			159.2	40	
			299.3	19	
Гозерелин	$[M+2H]^{2+}$	635.4	249.2	31	127
			607.5	16	
			779.4	23	
Леупролид	$[M+2H]^{2+}$	605.4	249.2	30	140
			176.1	47	
			775.23	23	
Леупролид-13С	$[M+2H]^{2+}$	608.4	249.2	28	100
			221.2	33	
			917.5	14	
Бусерелин	$[M+2H]^{2+}$	620.5	592.5	16	130
			249.1	26	
			176.2	49	
Нафарелин	$[M+2H]^{2+}$	662.4	249.2	35	160
			170.1	51	
			176.2	51	
ГнРГ	$[M+2H]^{2+}$	591.7	221.1	33	110
			249.1	25	
			176.1	44	

**Оптимизация процедуры извлечения ГнРГ и его агонистов из мочи человека**

Хотя масс-спектрометрия является эффективным методом селективного определения соединений пептидной природы в сложных биологических матрицах, пробоподготовка, тем не менее, является неотъемлемой частью аналитического процесса. В случае игнорирования необходимых этапов пробоподготовки значительное количество компонентов матрицы может привести к контаминации и

подавлению ионизации в источнике.

Наиболее распространенными способами извлечения пептидов из биожидкостей являются преципитация белков [16, 17] и/или твердофазная экстракция (ТФЭ) [8, 18], но наиболее предпочтительным является последний. Использование ТФЭ обеспечивает максимальную степень извлечения соединений пептидной природы и концентрирование целевых соединений для достижения низких пределов обнаружения, уменьшает эффект компонентов матрицы, характеризуется высо-

кой воспроизводимостью и высокой избирательностью сорбции. В аналитическом обзоре показано, что сорбент на основе полимерного силикагеля с пришитыми неполярными  $C_{18}$ -группами широко применяется для выделения пептидов из биожидкостей. Использование картриджей Oasis®HLB позволяет достичь удовлетворительной степени извлечения и селективности экстракции синтетических аналогов ГнРГ.

Полимерный сорбент Oasis®HLB представляет собой сополимер двух мономеров гидрофильного *N*-винилпирролидона и липофильного дивинилбензола. Он характеризуется высокой воспроизводимостью, стабильностью во всем диапазоне pH (0–14) и высокой степенью извлечения целевых соединений. Уникальным свойством этого сорбента является способность сорбировать на своей поверхности как неполярные вещества, так и полярные. В качестве альтернативы рассматривали полимерный сорбент Oasis®WCX, представляющий собой полимер со смешанной обращенно-фазовой и катионообменной функциональностью, разработанный для селективного выделения соединений с сильными основными свойствами и четвертичных аминов. Для сорбента Oasis®WCX характерен смешанный механизм адсорбции, который осуществляется за счет ионообменного механизма и обращенно-фазового взаимодействия соединения с поверхностью сорбента.

Нами проведен сравнительный анализ степеней извлечения ГнРГ и его синтетических агонистов из мочи, полученных с применением концентрирующих патронов Oasis®HLB и Oasis®WCX, последний рекомендован фирмой-производителем для выделения соединений пептидной природы из матрицы [19]. При использовании сорбента Oasis®WCX наблюдали более эффективное извлечение определяемых соединений из матрицы, это связано с наличием в структуре ГнРГ и его суперагонистов аминокислот гистидина и аргинина, обладающих основными свойствами, а также триптофана, лейцина и пролина, которые являются неполярными аминокислотами. Следовательно, целевые соединения способны удерживаться на поверхности сорбента за счет смешанного механизма взаимодействия, что приводит к увеличению степеней их извлечения (рис. 9). Кроме того, промывка картриджа после нанесения образца 5% раствором гидроксида аммония позволяет удалить полярные мешающие компоненты биологической матрицы, а последующая промывка смесью ацетонитрил – вода (20/80, об.%) – соединения, имеющие меньшее сродство к сорбенту. Таким образом, использование двухстадийной промывки перед этапом элюции целевых соединений с поверхности сорбента позволяет получить более чистый элюат, что очень важно для дальнейшего масс-спектрометрического детектирования пептидных молекул.

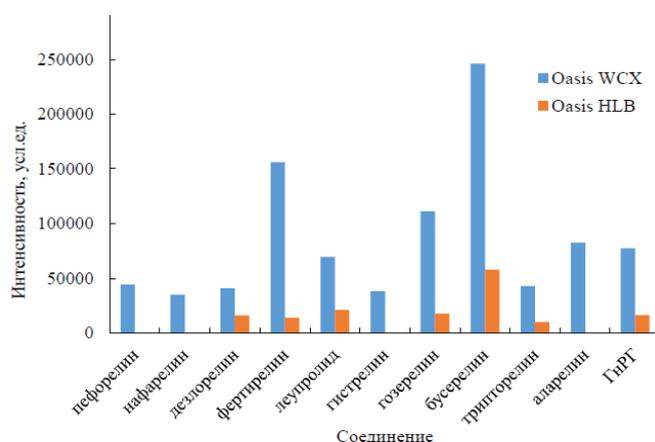


Рис. 9. Влияние типа сорбента на извлечение ГнРГ и его агонистов из мочи.

Анализ участков масс-хроматограмм, соответствующих временам удерживания целевых соединений в пределах одной минуты ( $\pm 5\%$ ), показал, что на всех полученных масс-хроматограммах на указанных участках отсутствовали интерферирующие пики компонентов матрицы с отношением сигнал/шум, более или равным 3:1 (рис. 10, 11). Все выбранные переходы характеризуются высокой селективностью и специфичностью, поскольку в этих условиях интерференция с эндогенными соединениями мочи минимальна.

Разработанная методика определения ГнРГ и его синтетических агонистов в моче человека методом СВЭЖХ-МС/МС была валидирована. Для всех соединений определены следующие параметры:

минимально определяемая концентрация, эффект подавления ионизации компонентами матрицы и степень извлечения из мочи. Степень извлечения рассчитывали как отношение интенсивностей сигналов, полученных при анализе экстрактов образцов мочи с добавкой определяемого соединения до и после проведения всех стадий пробоподготовки, выраженное в процентах. Для установления минимально определяемой концентрации анализировали пять образцов мочи с добавкой соединений на пяти разных концентрационных уровнях: 0.05, 0.1, 0.5, 2 и 5 нг/мл. Основные метрологические характеристики методики определения ГнРГ и его агонистов в моче представлены в табл. 4.

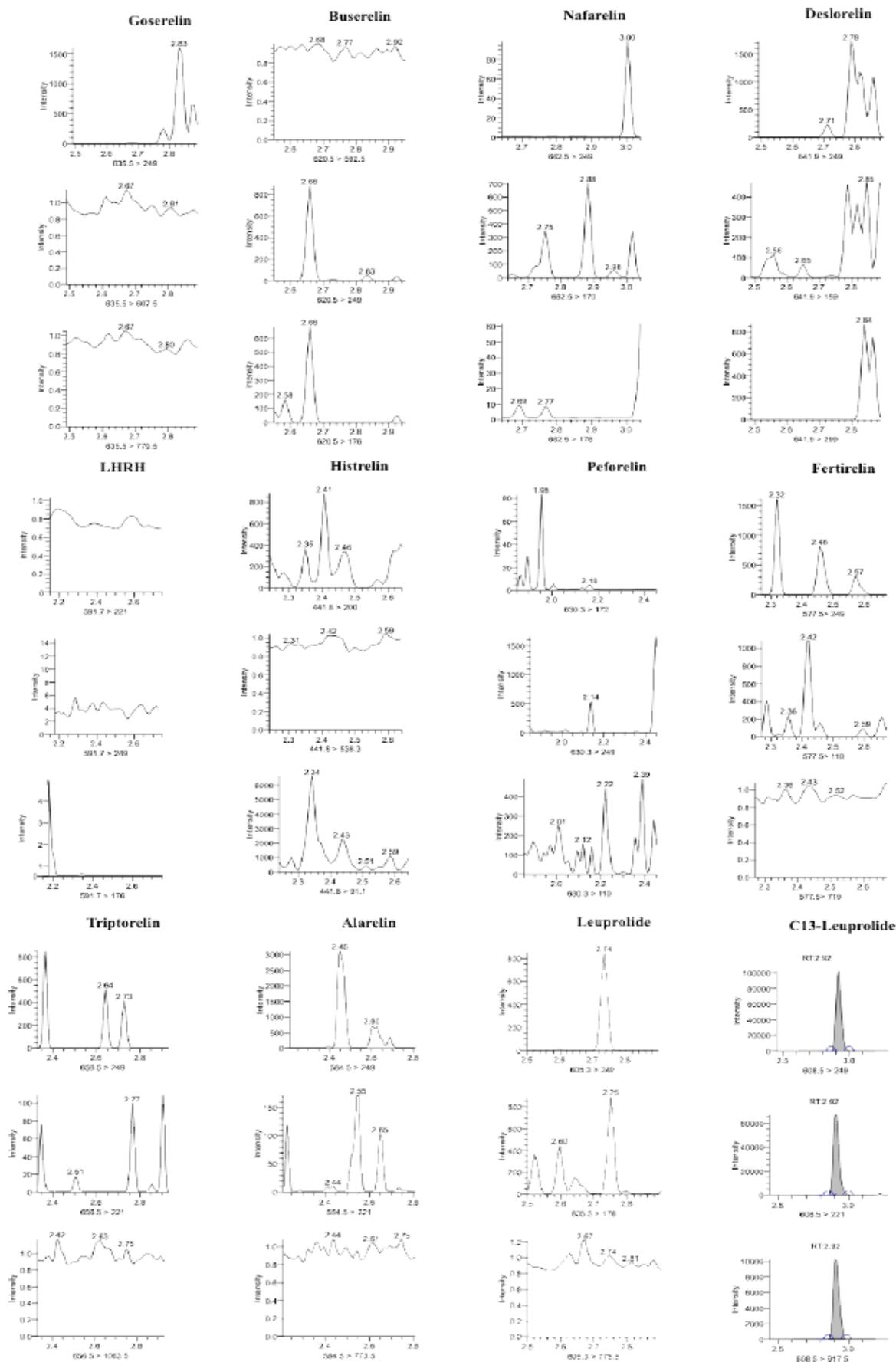


Рис. 10. Масс-хроматограммы экстракта образца синтетической мочи, полученные методом СВЭЖХ-МС/МС в SRM-режиме (скрининговая распечатка).

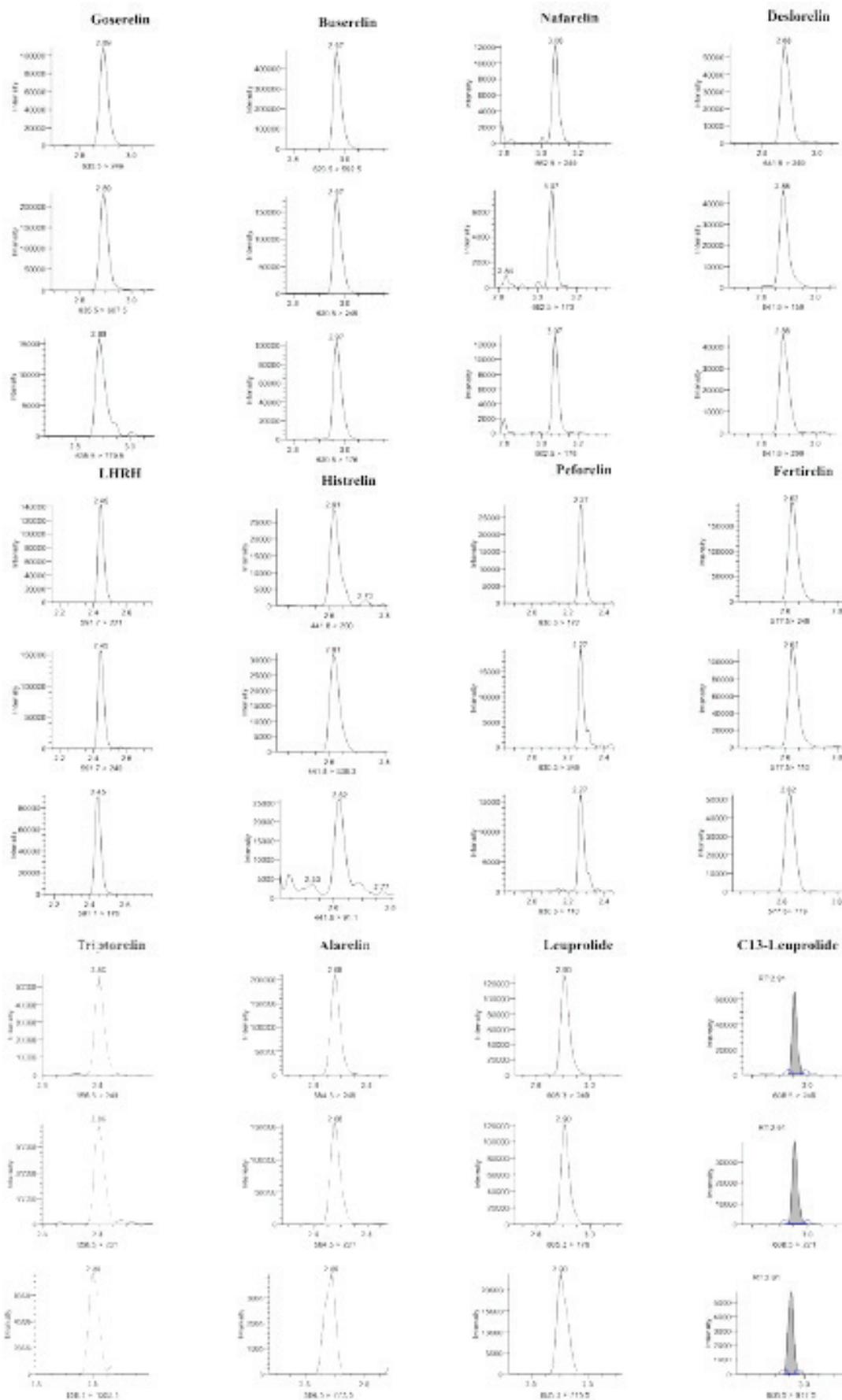


Рис. 11. Масс-хроматограммы экстракта внешнего образца контроля качества, содержащего по 2 нг/мл ГнРГ и его агонистов, полученные методом СВЭЖХ-МС/МС в SRM-режиме (скрининговая распечатка).

Таблица 4. Метрологические характеристики методики определения ГнРГ и его синтетических агонистов в моче методом СВЭЖХ-МС/МС ( $n=5$ )

Соединение	Степень извлечения, %	Предел обнаружения, нг/мл	Эффект матрицы, %	
			Усиление	Подавление
Пефорелин	52.6 ± 4.8	0.5	45.4 ± 17.9	–
Нафарелин	77.1 ± 10.3	0.5	117.9 ± 19.7	–
Дезлорелин	96.0 ± 6.6	0.1	125.9 ± 23.2	–
Фертирелин	91.1 ± 15.8	0.1	3.1 ± 17.1	–
Леупролид	93.9 ± 13.4	0.5	230.3 ± 39.7	–
Гистрелин	85.7 ± 10.9	0.5	15.3 ± 24.0	–
Гозерелин	100.7 ± 13.4	0.1	354.4 ± 58.7	–
Бусерелин	106.9 ± 11.4	0.1	253.9 ± 78.2	–
Трипторелин	98.5 ± 12.9	0.5	50.8 ± 10.9	–
Аларелин	94.8 ± 11.4	0.5	–	1.8 ± 10.5
ГнРГ	96.8 ± 12.5	0.1	12.1 ± 17.3	–

### Выводы

В данной работе представлена методика масс-спектрометрического детектирования суперагонистов ГнРГ, которые потенциально могут использоваться спортсменами в качестве допинга. Проведена оптимизация хроматографических и масс-спектрометрических условий определения изучаемых соединений. Пределы обнаружения ГнРГ и его синтетических агонистов варьировались от 0.01 до 0.1 нг/мл.

Данный способ может использоваться для определения ГнРГ и его аналогов в биологических жидкостях человека в целях антидопингового контроля.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства спорта Российской Федерации в рамках государственного контракта № 396 от 14.07.2016 г. «Разработка методики анализа рилизинг гормона лютеинизирующего гормона и его синтетических аналогов в биологических жидкостях человека».*

### Список литературы / References:

1. Mareck U., Geyer H., Opfermann G., Thevis M., Schänzer W. Factors influencing the steroid profile in doping control analysis // J. Mass Spectrom. 2008. V. 43. № 7. P. 877–891.
2. Handelsman D.J. The rationale for banning human chorionic gonadotropin and estrogen blockers in sport // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91. № 5. P. 1646–1653.
3. Stenman U.H., Hotakainen K., Alfthan H. Gonadotropins in doping: pharmacological basis and detection of illicit use // Br. J. Pharmacol. 2008. V. 154. № 3. P. 569–583.
4. Gore A.C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons: gene expression and neuroanatomical studies // Prog. Brain Res. 2002. V. 141. P. 193–208.
5. Esposito S., Deventer K., Geldof L., Van Eenoo P. In vitro models for metabolic studies of small peptide hormones in sport drug testing // J. Pept. Sci. 2015. V. 21. № 1. P. 1–9.
6. Richards S.L., Cawley A.T., Cavicchioli R., Suann C.J., Pickford R., Raftery M.J. Aptamer based peptide enrichment for quantitative analysis of gonadotropin-releasing hormone by LC–MS/MS // Talanta. 2016. V. 150. P. 671–680.
7. Thomas A., Walpurgis K., Krug O., Schänzer W., Thevis M. Determination of prohibited, small peptides in urine for sports drug testing by means of nano-liquid chromatography/benchtop quadrupole orbitrap tandem-mass spectrometry // J. Chromatogr. A 2012. V. 1259. P. 251–257.

8. Thomas A., Geyer H., Kamber M., Schänzer W., Thevis M. Mass spectrometric determination of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in human urine for doping control purposes by means of LC-ESI-MS/MS // J. Mass Spectrom. 2008. V. 43. № 7. P. 908–915.
9. Handelsman D.J., Swerdloff R.S. Pharmacokinetics of gonadotropin-releasing hormone and its analogs // Endocr. Rev. 1986. V. 7. № 1. P. 95–105.
10. Yoshida T. Peptide separation by Hydrophilic-Interaction Chromatography: a review // J. Biochem. Biophys. Methods. 2004. V. 60. № 3. P. 265–280.
11. Sample preparation and chromatographic columns of company Waters // Аналитический контроль. Фармацевтическая отрасль (Analytical Control. Pharmaceutical Industry). 2010. V. 23. № 6. P. 88–89 (in Russ.).
12. Garcia M.C. The effect of the mobile phase additives on sensitivity in the analysis of peptides and proteins by high-performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometry // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci. 2005. V. 825. № 2. P. 111–123.
13. Roepstorff P., Fohlman J. Proposal for a common nomenclature for sequence ions in mass spectra of peptides // Biomed. Mass Spectrom. 1984. V. 11. № 11. P. 601.
14. Johnson R.S., Martin S.A., Biemann K., Stults J.T., Throck Watson J. Novel fragmentation process of peptides by collision-induced decomposition in a tandem mass spectrometer: differentiation of leucine and isoleucine //

Anal. Chem. 1987. V. 59. № 21. P. 2621–2625.

15. Bakhtiar R., Guan Z. Electron capture dissociation mass spectrometry in characterization of peptides and proteins // *Biotechnol. Lett.* 2006. V. 28. № 14. P. 1047–1059.

16. Sofianos Z.D., Katsila T., Kostomitsopoulos N., Balafas V., Matsoukas J., Tselios T., Tamvakopoulos C. *In vivo* evaluation and *in vitro* metabolism of leuprolide in mice – mass spectrometry-based biomarker measurement for efficacy and toxicity // *J. Mass Spectrom.* 2008. V. 43. № 10. P. 1381–1392.

17. Michalet S., Favreau P., Stocklin R. Profiling and *in vivo* quantification of proteins by high resolution mass spectrometry: the example of goserelin, an analogue of luteinizing hormone-releasing hormone // *Clin. Chem.*

*Lab. Med.* 2003. V. 41. № 12. P. 1589–1598.

18. Kim H.K., Lee T.H., Suh J.H., Eom H.Y., Min J.W., Yeom H., Kim U., Jung H.J., Cha K.H., Choi Y.S., Youm J.R., Han S.B. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of goserelin in rabbit plasma // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 2010. V. 878. № 24. P. 2235–2242.

19. Bioanalysis of biotherapeutics summary [electronic resource] // Waters : [site] : — URL: [http://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/local\\_seminar\\_presentations/DA\\_Waters\\_Biotherapeutic\\_Bioanalysis\\_summary.pdf](http://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/local_seminar_presentations/DA_Waters_Biotherapeutic_Bioanalysis_summary.pdf). Date of access: 15.08.2016.

### **Об авторах:**

**Шестакова Ксения Михайловна**, инженер отдела пептидного допинга и анализа крови, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Антидопинговый Центр» (105005, Россия, Москва, Елизаветинский пер., д. 10, стр. 1).

**Дудко Григорий Алексеевич**, начальник отдела хромато-масс-спектрометрических методов анализа, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Антидопинговый Центр» (105005, Россия, Москва, Елизаветинский пер., д. 10, стр. 1).

**Дикунец Марина Александровна**, кандидат химических наук, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Антидопинговый Центр» (105005, Россия, Москва, Елизаветинский пер., д. 10, стр. 1).

**РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ТЕРМОСТАБИЛЬНОСТЬ ЛИТЬЕВЫХ  
КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИФЕНИЛЕНСУЛЬФИДОВ**

**А.Б. Баранов<sup>1,@</sup>, И.Н. Цапенко<sup>2</sup>, А.В. Петроградский<sup>1</sup>,  
И.Д. Симонов-Емельянов<sup>1</sup>, Н.Л. Шембель<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий),  
Москва, 119571 Россия

<sup>2</sup>ООО «Пластален», Москва, 107370 Россия

@Автор для переписки, e-mail: qsefdesx@gmail.com

*Исследованы реологические свойства расплавов полифениленсульфидов (ПФС) и композиционных материалов на их основе в широком интервале температур и концентраций наполнителей разной природы. Установлено, что введение реологических добавок в дисперсно- и гибридно-наполненные полимерные композиционные материалы позволяет существенно уменьшить вязкость и улучшить перерабатываемость композиций. Введение термостабилизирующих добавок позволяет повысить температуру переработки композиционных материалов на основе ПФС с 320 до 340°C. Получены полные кривые термостабильности для ПФС-композиций в широком диапазоне температур.*

**Ключевые слова:** термопласты, полисульфоны, реологические характеристики.

**RHEOLOGICAL PROPERTIES AND THERMAL STABILITY  
OF CAST COMPOSITIONS BASED ON POLYPHENYLENESULPHIDES**

**A.B. Baranov<sup>1,@</sup>, I.N. Tsapenko<sup>2</sup>, A.V. Petrogradsky<sup>1</sup>, I.D. Simonov-Emelyanov<sup>1</sup>,  
N.L. Shembel<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Moscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technologies),  
Moscow, 119571 Russia

<sup>2</sup>JSC «Plastalen», Moscow, 107370 Russia

@Corresponding author e-mail: qsefdesx@gmail.com

*The rheological properties of polysulfide (PPS) melts and composite materials based on them were investigated in a wide range of temperatures and concentrations of fillers of different nature. It was established that the introduction of rheological additives into dispersed and hybrid-filled composite materials allows significantly reducing the viscosity and improving the processability of the compositions. Introduction of heat-stabilizing additives into PPS allows expanding the temperature interval of processing the composite materials based on PFC from 320 to 340°C. Complete thermal stability curves for the PPS compositions in a wide temperature range were obtained.*

**Keywords:** thermoplastics, polyphenylenesulphides, rheological properties.

Полифениленсульфиды (ПФС) – теплостойкие полимеры конструкционного назначения класса полиариленов [1]. Широкий марочный ассортимент полифениленсульфидов и композиционных материалов на их основе выпускает широко известная японская компания «DIC Corporation». В качестве модификаторов ПФС и композиционных материалов на их основе используются различные свето- и термостабилизаторы, сшивающие агенты, а также реологические добавки. Литьевые полимерные ком-

позиционные материалы (ПКМ) на основе ПФС содержат, как правило, от 30 до 40% масс. коротких стеклянных (СВ) или углеродных волокон (УВ). В последнее время широко используются гибридные наполнители, представляющие собой смесь коротких волокон и дисперсных наполнителей (стекловолокно + тальк, каолин, монтмориллонит и др.) [2].

Основной проблемой при переработке ПФС в изделия разной толщины и конфигурации является их высокая вязкость и низкая текучесть расплава

при высоких температурах переработки. Повышение температуры переработки снижает вязкость расплава, однако одновременно возникает проблема термоокислительной деструкции полимера и ухудшения эксплуатационных характеристик и внешнего вида изделий.

В связи с этим исследование реологических свойств, термостабильности ПФС и композиционных материалов на их основе в зависимости от природы и содержания наполнителей и процессинговых добавок представляет актуальную задачу.

В качестве объектов исследования были выбраны различные марки полифениленсульфидов и поли-

мерных композиционных материалов (ПКМ) на их основе, выпускаемые компанией «DIC Corporation», Япония (см. табл. 1). Цель работы состояла в изучении влияния содержания коротких стекловолокон, состава гибридных наполнителей, типов свето- и термостабилизаторов, а также реологических добавок на текучесть расплавов и их термостабильность в интервале температур переработки полимерных материалов.

### Экспериментальная часть

Объекты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1. Составы различных марок ПКМ на основе ПФС, «DIC Corporation» (Япония)

Марка ПКМ на основе ПФС	Содержание, % масс.		Добавки (направленность действия)
	стеклянные волокна (СВ)	минеральный наполнитель (МН) – тальк	
Z-200-E5	-	-	-
FZ-1130-D5	30	-	термостабилизатор (гидролитическая стабильность – Д-2)
FZ-1140-D5	40	-	термостабилизатор (гидролитическая стабильность – Д-2)
FZ-1140-R5	40	-	светостабилизатор (улучшение белизны – Д-1)
FZ-2140	40	-	-
FZ-2140-B2	40	-	смазка (реологическая добавка – Д-3)
FZ-2140-D9	40	-	светостабилизатор + смазка (Д-1 + Д-3)
Z-240	40	-	-
Z-650	30	30	-
FZ-3600	30	30	смазка (реологическая добавка – Д-3)
FZ-6600-B2	35	15	смазка (реологическая добавка – Д-3)

Вязкость расплавов полимерных материалов определяли на капиллярном вискозиметре «ИИРТ-АМ» при постоянном напряжении сдвига (17.2 МПа) в изотермических условиях в широком интервале температур переработки (280–340°C). Показатель текучести расплава (ПТР) определяли при температуре 300°C и нагрузке 21.6 Н (ГОСТ 11645-73).

Термостабильность расплавов ПФС в области температур от 290 до 340°C исследовали на капиллярном вискозиметре «ИИРТ-АМ» согласно методике, приведенной в работе [3]. За время термостабильности ( $\tau_{тс}$ ) полимера при заданной температуре принимали время, при котором изменение массы (вязкости) экструдата не превышало 10%.

Полимерные композиционные материалы перед испытаниями высушивали при температуре 135°C в течение 4 ч под вакуумом до остаточной влажности ~ 0.05%.

### Результаты и их обсуждение

Основной технологической характеристикой термопластичных полимеров является показатель те-

кучести расплава (ПТР). Полученные данные по ПТР для полимерных композиционных материалов на основе ПФС различных марок представлены в табл. 2.

При введении коротких стеклянных волокон (СВ) с увеличением их содержания от 30 до 40% масс. для ПФС марок FZ-1130-D5, FZ-1140-R5 и FZ-1140-D5 показатель текучести расплава при нагрузке 21.6 Н снижается от 6.0 до 5.0 г/10 мин [4].

Как демонстрирует сопоставительный анализ данных, полученных для полимерных композиционных материалов на основе ПФС (марки Z-200-E5 и FZ-2140-D9), введение добавок Д-1 и Д-3 приводит к возрастанию показателя текучести расплава практически в 2 раза, от 7.5 до 14 г/10 мин.

Наполнение полимерных материалов короткими стеклянными волокнами (СВ) приводит к формированию в матрице ПФС дисперсно-армированной структуры и, как следствие, к росту прочности, модуля упругости, теплостойкости. Но, с другой стороны, наполнение композиции оказывает существенное влияние на технологические свойства материала –

Таблица 2. Показатели текучести расплава ПФС и полимерных композиционных материалов на основе ПФС

Показатель ПТР, г/10 мин при 300°C	Марки ПКМ на основе ПФС										
	Z-240	Z-650	FZ-1140-D5	FZ-1140-R5	FZ-1130-D5	Z-200-E5	FZ-2140	FZ-3600	FZ-2140-R5	FZ-2140-D9	FZ-6600-B2
нагрузка 21.6 Н	2.5	4.5	5.0	5.0	6.0	7.5	12.5	12.5	14.0	14.0	14.5

повышается вязкость и ухудшается перерабатываемость материала в изделия методом экструзии и литья под давлением.

В настоящее время японская компания «DIC Corporation» предоставляет широкий ассортимент полимерных композиционных материалов на основе ПФС, отличающихся типом и содержанием наполнителей до 12.5–17% об. (стекловолокно, углеродное волокно, тальк, гибридные наполнители). На рис. 1 приведены результаты исследований зависимости вязкости расплавов для стекло- и минералонаполненных композиций ПФС от температуры.

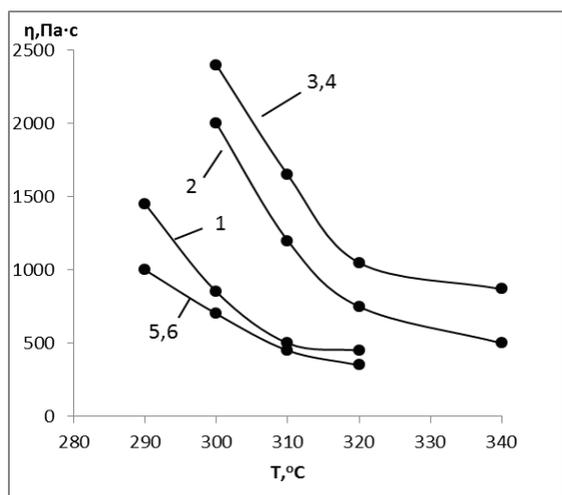


Рис. 1. Зависимость вязкости расплавов ПФС от температуры:

- Z-200-E5 (1); FZ-1130-D5 (30% масс. СВ + Д2) (2);
- FZ-1140-D5 (40% масс. СВ + Д-2) (3);
- FZ-1140-R5 (40% масс. СВ + Д-1) (4);
- FZ-2140-D9 (40% масс. СВ + Д3 + Д1) (5);
- FZ-6600-B2 (35% масс. СВ + 15% масс. МН + Д3) (6).

Для ПФС марки Z-200-E5 с повышением температуры от 290 до 310°C вязкость уменьшается ~ в 3 раза (с 1450 до 450 Па·с); при дальнейшем повышении температуры до 320°C вязкость практически не изменяется.

При наполнении ПФС стеклянными волокнами до 30% масс. (марка FZ-1130-D5) вязкость расплава увеличивается в 3.3 раза (от 600 до 2000 Па·с) в интервале температур 290–340°C. При дальнейшем увеличении содержания наполнителя до 40% масс. вязкость увеличивается приблизительно на 20%. Следует отметить,

что для ПФС FZ-1130-D5 при температуре 340°C вязкость имеет сопоставимые значения с ненаполненным полифениленсульфидом (марка Z-200-E5).

Введение термостабилизирующей и светостабилизирующей добавок (Д-2 и Д-1) в ПФС (марки FZ-1130-D5, FZ-1140-D5, FZ-1140-R5) позволяет повысить предельную температуру переработки с 320 до 340°C (табл. 3).

Для повышения текучести наполненных композиций на основе ПФС в их состав вводят реологические добавки различной природы. На рис. 1 приведены зависимости вязкости расплавов исследованных ПКМ от температуры (марки FZ-1140-D5, FZ-1140-R5, FZ-2140-D9 и FZ-6600-B2), содержащих реологическую добавку Д-3, светостабилизатор Д-1 и термостабилизатор Д-2).

Установлено, что с повышением температуры с 300 до 320°C вязкость ПФС марки FZ-1140-D5 и FZ-1140-R5 снижается примерно в 2.5 раза (с 2350 до 1000 Па·с). При введении реологической добавки Д-3 в ПФС марок FZ-2140-D9 и FZ-6600-B2 вязкость систем снижается приблизительно в 2 раза в этом диапазоне температур, от 700 до 350 Па·с.

Таким образом, разработанные японской компанией «DIC Corporation» полимерные композиционные материалы на основе полифениленсульфидов, наполненные гибридным наполнителем и содержащие реологическую добавку (Д-3), демонстрируют показатели вязкости ниже, чем не содержащий наполнитель ПФС. Как следует из анализа кривых течения расплавов ПФС марок Z-200-E5, FZ-2140, FZ-2140-D9 и FZ-6600-B2 композиции достаточно хорошо перерабатывается в узкой области температур 300–310°C (рис. 1).

Низкие значения вязкости позволяют перерабатывать материалы в изделие с меньшими затратами энергии, однако в области высоких температур, как уже упоминалось, возможна термоокислительная деструкция полимера. Для всех исследуемых материалов необходимо было определить время термостабильности и установить, достаточно ли оно для исключения процесса термоокислительной деструкции полимера при переработке в изделия методами экструзии и литья под давлением [4, 5].

В табл. 3 приведены полученные данные о времени термостабильности расплавов исследуемых композиций на основе ПФС при различных температурах переработки ПКМ.

Таблица 3. Время термостабильности ПФС различных марок

п/п	Марка ПФС	Время термостабильности ( $\tau_{т.с.}$ , мин) при температуре расплава, °С				
		290	300	310	320	340
1	Z-200-E5	23	15	10	7	НД
2	Z-240	16	12	9	5	НД
3	Z-650	13	10	7	5	НД
4	FZ-1130-D5	не течет	16	11	8	5
5	FZ-1140-D5	не течет	16	11	8	5
6	FZ-1140-R5	не течет	16	11	8	5
7	FZ-2140	17	10	7	5	НД
8	FZ-2140-R5	12	9	5	5	НД
9	FZ-2140-D9	12	9	5	5	НД
10	FZ-3600	14	10	7	5	НД
11	FZ-6600-B2	13	10	6	5	НД

Впервые представлены кривые термостабильности для ПФС с различным содержанием наполнителей и модифицирующих добавок различной природы в широком температурном интервале (рис. 2).

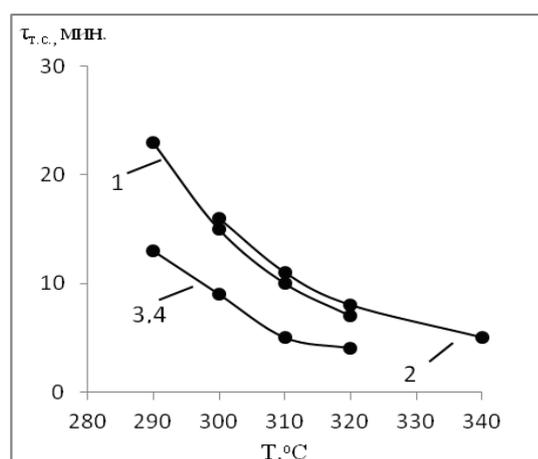


Рис. 2. Зависимость времени термостабильности ПФС от температуры:

Z-200-E5 (1); FZ-1140-D5 (40% масс. СВ + Д2) (2); FZ-2140-D9 (40% масс. СВ + Д1 + Д3) (3); FZ-6600-B2 (35% масс. СВ + 15% масс. МН + Д3).

На рис. 2 видно, что для ПФС марки Z-200-E5 с повышением температуры от 290 до 310°С время термостабильности уменьшается с 23 до 10 мин (примерно в 2.5 раза), и далее изменение замедляется. При добавлении стеклянного наполнителя совместно с термостабилизирующей добавкой Д-2 для ПФС марки FZ-1140-D5 время термостабильности возрастает примерно на 10%, а температурный интервал термостабильности расплава материала увеличивается на 20°С (до 340°С). При введении наполнителей совместно с реологической добавкой Д-3 для ПФС марок FZ-2140-D9 и FZ-6600-B2 время термостабильности снижается во всем диапазоне температур на 20–40%.

В работе было установлено, что зависимость термостабильности расплавов различных марок ПФС (Z-200-E5, FZ-1140-D5, FZ-2140-D9 и FZ-6600-B2) адекватно описывается в интервале температур 290–340°С следующим уравнением:

$$\tau_{т.с.} = a \cdot \exp(bT)$$

где  $\tau_{т.с.}$  – время термостабильности расплава, мин;  $a$  и  $b$  – эмпирические параметры уравнения;  $T$  – температура, °С [5].

Рассчитанные значения коэффициентов уравнения (1) приведены в табл. 4. Применение данного уравнения позволяет прогнозировать время термостабильности расплавов композиционных материалов на основе ПФС в интервале температур 290–340°С.

Таблица 4. Константы эмпирического уравнения (1) для описания термостабильности расплавов ПФС

Марка ПФС	Коэффициенты	
	$a \cdot 10^{-6}$	$b$
Z-200-E5	2.3	-0.04
FZ-1140-D5	0.8	-0.029
FZ-2140-D9, FZ-6600	2.0	-0.04

### Выводы

1. На основании результатов изучения реологических свойств расплавов ПФС различных марок установлено, что введение реологической добавки Д-3 снижает вязкость стеклонанополненных композиций приблизительно в 2 раза в интервале температур от 290 до 320°С.

2. Показано, что введение термостабилизирующих добавок Д-1 и Д-2 в ПФС позволяет расширить температурный интервал переработки на 20°С.

3. Установлено, что для ПФС марок Z-200-E5, FZ-1140-D5, FZ-2140-D9 и FZ-6600-B2 температурный интервал переработки составляет не более 10-15°C, а именно, 295–310°C.

#### Список литературы:

1. Михайлин Ю.А. Полифениленсульфид // Полимерные материалы. 2000. № 9. С. 4–5.
2. Михайлин Ю.А. Термоустойчивые полимеры и полимерные материалы. СПб: Профессия, 2006. С. 261–298.
3. Симонов-Емельянов И.Д., Шембель Н.Л., Прокопов Н.И., Ушакова О.Б., Гервальд А.Ю., Суриков П.В., Марков А.В., Пашкин И.И. // В сб. Методы определения технологических свойств наполнителей и полимерных материалов. М.: МИТХТ, 2014. С. 75.
4. Симонов-Емельянов И.Д., Абрамов В.В. Научные основы технологии литья под давлением // Пластические массы. 1978. № 1. С. 42–44.
5. Баранов А.Б., Симонов-Емельянов И.Д., Андреева Т.И., Прудскова Т.Н., Сазиков В.И. Исследование реологических свойств и термостабильности полиарилсульфонсульфидов отечественных марок // Пластические массы. 2016. № 1-2. С. 7–9.

#### Об авторах:

**Баранов Артём Борисович**, аспирант кафедры химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Цапенко Игорь Николаевич**, генеральный директор ООО «Пластален» (107370, Россия, Москва, бульвар маршала Рокоссовского, д. 5, стр.1).

**Петроградский Артем Викторович**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Симонов-Емельянов Игорь Дмитриевич**, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Шембель Нелли Леонидовна**, кандидат технических наук, старший научный сотрудник кафедры химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

*Работа выполнена при финансовой поддержке государственной субсидии (базовая часть) № 496332017/54 от 1.02.2017.*

#### References:

1. Mikhajlin Yu.A. Polyphenylenesulfide // Polimernye materialy (Polymer materials. Products, equipment, technology). 2000. № 9. P. 4–5. (in Russ.).
2. Mikhajlin Yu.A. Termoustojchivye polimery i polimernye materialy (Heat resistant polymers and polymeric materials). SPb: Professiya Publ., 2006. P. 261–298. (in Russ.).
3. Simonov-Emel'yanov I.D., Spembel' N.L., Prokopov N.I., Ushakova O.B., Gerval'dA. Yu., Surikov P.V., Markov A.V., Pashkin I.I. // In col.: Metody opredeleniya tekhnologicheskikh svojstv napolnitelej i polimernyx materialov (Methods for determination of technological properties of fillers and polymer materials). M.: MITHT, 2014. P. 75. (in Russ.).
4. Simonov-Emel'yanov I.D., Abramov V.V. Scientific bases of technology of moulding under pressure // Plasticheskie massy (Int. Polymer Science and Technology). 1978. № 1. P. 42–44. (in Russ.).
5. Baranov A.B., Simonov-Emel'yanov I.D., Andreeva T.I., Prudskova T.N., Sazikov V.I. Investigation of rheological properties and thermal stability of polyarizovannogo domestic brands // Plasticheskie massy (Int. Polymer Science and Technology). 2016. № 1-2. P. 7–9. (in Russ.).

**НИКОЛАЙ ПРОКОФЬЕВИЧ ФЕДОРЕНКО:  
ТОЧНЫЙ РАСЧЕТ И ПРЕДВИДЕНИЕ****Г.Н. Яковлева<sup>@</sup>, Б.Ф. Богатиков, Е.И. Хабарова**

Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий),  
Москва, 119571 Россия

<sup>@</sup>Автор для переписки, e-mail: muzey@mitht.ru

*Статья посвящена 100-летию со дня рождения Николая Прокофьевича Федоренко, выпускника МИТХТ им. М.В. Ломоносова, участника Великой Отечественной войны, заведующего кафедрой экономики химической промышленности МИТХТ (1951–1962 гг.), с 1953 г. по 1958 г. – заместителя директора МИТХТ по учебной работе. Н.П. Федоренко – доктор экономических наук, профессор, академик АН СССР, член президиума АН СССР, академик-секретарь Отделения экономики АН СССР, один из главных основателей и первый директор ЦЭМИ АН СССР (1963–1985), талантливейший организатор экономической науки, внесший крупный вклад в разработку проблем химизации народного хозяйства, в применение современных математических методов и вычислительной техники для экономических исследований, в планирование, управление, изучение теоретических и методологических основ оптимального функционирования экономики.*

**Ключевые слова:** Николай Прокофьевич Федоренко, МИТХТ им. М.В. Ломоносова, академик АН СССР, ЦЭМИ АН СССР, экономическая наука, химизация народного хозяйства.

**NIKOLAY PROKOFYEVICH FEDORENKO:  
THE EXACT CALCULATION AND FORESIGHT****G.N. Yakovleva<sup>@</sup>, B.F. Bogatikov, E.I. Khabarova**

Museum of the MITHT History,  
Moscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technologies),  
Moscow, 119571 Russia

<sup>@</sup>Corresponding author, e-mail: muzey@mitht.ru

*The article is devoted to the 100th anniversary of the birth of Nikolay Prokofyevich Fedorenko, a graduate of M.V. Lomonosov MITHT, a participant of the Great Patriotic War, the head of MITHT department for chemical industry economy (1951–1962), since 1953 to 1958 – the deputy director of MITHT for studies. N.P. Fedorenko is Doctor of Economics, professor, academician of the Academy of Sciences of the USSR, member of the presidium of the Academy of Sciences of the USSR, academician-secretary of the Economy department of the Academy of Sciences of the USSR, one of the main founders and the first director of the Central Economics and Mathematics Institute of the Academy of Sciences of the USSR (1963–1985). N.P. Fedorenko was the most talented organizer of the economic science. He made a large contribution to the chemicalization of the national economy, to the application of modern mathematical methods and computing hardware for economic research, to the planning, management and studying of the theoretical and methodological bases of optimum performance of economy.*

**Keywords:** Nikolay P. Fedorenko, M.V. Lomonosov Moscow Institute of Fine Chemical Technology, MITHT, academician of the USSR Academy of Sciences, Central Economics and Mathematics Institute of the USSR Academy of Sciences, economic science, chemicalization of the national economy.

Подъем Николая Прокофьевича Федоренко к вершинам отечественной науки был крутым, длинным и тернистым: голодное детство, деревенская школа, сельхозтехникум...

Н.П. Федоренко родился 28 апреля 1917 года в селе Преображенка Ореховского района Запорожской области в крестьянской семье. После окончания школы-четырёхлетки и сельхозтехникума в 1936 г. он становится студентом факультета агрохимии и почвоведения Тимирязевской сельскохозяйственной академии [1].

В Московский институт тонкой химической технологии Николай Федоренко пришел в 1939 году из сельскохозяйственной академии по рекомендации профессора Н.В. Вильямса и сразу на 3-ий курс. Почему в МИТХТ? Так советовал ему Н.В. Вильямс и друзья: студентка МИТХТ Катя Фурцева (будущий министр культуры СССР Екатерина Алексеевна Фурцева) и ее муж Петя Битков. Именно в МИТХТ, потому что «там уровень преподавания самый высокий – как в университете» [2].

Николай Прокофьевич всегда был человеком с активной жизненной позицией, добросовестным студентом, много занимался общественной работой. Из воспоминаний Н.П. Федоренко: «В МИТХТ мне, как всегда, везло на учителей. Обо всех, кого я помню до сих пор и кому буду всегда благодарен, рассказать, конечно, не смогу. Вспоминаю лекции профессоров Млодзиевского, Лебединского, академика Несмеянова, заведовавшего в МИТХТ кафедрой органической химии, и др. С особой благодарностью вспоминаю заведующего кафедрой математики О.Н. Цубербиллер, автора хорошо знакомого всем студентам технических вузов тех десятилетий «классического» учебника по аналитической геометрии, выдержавшего при ее жизни 23 (!) издания. Могу сказать, что Ольга Николаевна (умнейший и замечательный человек!) не только научила меня математике, но и привила вкус и любовь к этой науке, что, как мне думается, проявилось в последующие годы, когда я уже стал ученым» [2].



Н.П. Федоренко – студент 4 курса МИТХТ

На 4-ом курсе Николай Федоренко был избран секретарем комитета ВЛКСМ института. В день начала войны он в первых рядах записался добровольцем на фронт, подавая пример другим комсомольцам. Вышло так, что День Великой Победы капитан химических войск Н.П. Федоренко встретил в Берлине (вместе с 28-м днем своего рождения), выполняя ответственное задание командования. Однако первые шаги по суровым военным дорогам он сделал в тревожной обстановке начала войны. И именно в те нелегкие годы, в жестких условиях у него стали проявляться личные и деловые качества, которые впоследствии привели к творческим и административным вершинам отечественной науки [2].



Капитан химических войск Н.П. Федоренко

Николай Прокофьевич Федоренко вспоминал: «Перед самой войной, в начале лета 1941 года, наша студенческая группа проходила производственную практику на заводе твердых сплавов. Началась война, мы продолжали работать в цехах. Но после известного выступления И.В. Сталина по радио 3 июня группы студентов МИТХТ собрались в институте, в аудитории имени Менделеева, и я объявил записаться в народное ополчение. Из примерно 1200-1300 комсомольцев нашего института в добровольцы записались десятая часть. Я выступил перед ними с краткой речью и на правах ведущего собрания записался первым. Сбор добровольцев происходил через день во дворе Института иностранных языков на Метростроевской улице. Там была собрана первая дивизия ополченцев имени Фрунзе. Нам выдали обмундирование, состоявшее из ботинок с обмотками, черных костюмов и головных уборов самой разнообразной формы (наверное, сапог, гимнастерок и пилоток не хватало для самой армии). нас разделили на отделения, взводы, роты. Командиром нашего батальона был назначен районный архитектор. Я стал командиром отделения... С немцами мы встретились под Вязьмой, где через несколько дней после нашего прибытия на фронт завязались тяжелейшие бои. Однако наша часть не успела попасть в мясорубку, поскольку нас срочно отозвали в тыл» [3, 4].

Дело было в том, что в тот момент Ставка Главного командования по инициативе нового начальника Генерального штаба Б.М. Шапошникова, сменившего на этом посту Г.К. Жукова, провела анализ кадрового состава вооруженных сил, и выявилась нехватка офицеров, особенно инженерно-технического состава. Где взять ресурсы для пополнения? Конечно, среди студентов. И вот студентов стали отзывать в тыл, причем в первую очередь ополченцев, и направлять в военные учебные заведения.

«В Москву я привел уже не отделение, а целый взвод... И через день, по направлению военкомата, мы явились в Военно-химическую академию (тогда она называлась Академия химической защиты) имени К.Е. Ворошилова» [2]. Серьезная учеба в Академии химзащиты началась после того, как она была эвакуирована и обо-

сновалась в Самарканде. Курсантам преподавали технику и тактику химической войны и химической защиты. Кроме теоретических занятий, они участвовали в учениях, максимально приближенных к реальным условиям войны. Учения были нелегкими, но увлекательными. Командование факультета было довольно слушателями, и немудрено, поскольку они были собраны из лучших студентов ведущих химических вузов страны. В их рядах на первых ролях, конечно, был Н.П. Федоренко – он учился на одни пятерки. Особо отметим, что во время учебы в Самарканде в период Сталинградской битвы Николай Прокофьевич три раза подавал заявление с просьбой принять его в партию и отправить на фронт. На фронт его не отправили, сказав: «Когда будет нужно, отправим», а в партию приняли. Получив по окончании академии офицерское звание и «красный» диплом, Н.П. Федоренко при распределении по местам службы как отличник, проявивший исследовательские способности, был направлен в отдел изобретательства Главного военно-химического управления Красной Армии. Первым поручением на новом месте службы для него стали архивные изыскания по истории «харьковской группы» ученых, впервые в СССР подступавших к созданию атомного оружия. Их перед самой войной отправили в ГУЛАГ. В его обязанности также входила оценка рационализаторских предложений и изобретений. Потом главным объектом внимания молодого офицера стало совершенствование противогазов, чем занималось сразу несколько научно-исследовательских институтов – ведомственных и академических, а также разработка ФОГов (фугасных огнеметов, действовавших по принципу управляемых мин) и РОГСов (ручных огнеметов – разновидности переносного оружия), а также приготовление для них зажигательных смесей. Н.П. Федоренко приходилось часто ездить на испытания на Западный фронт, которые закончились успешно: ФОГи и РОГСы стали производиться серийно. К этой работе добавились также поездки на испытания фильтрующих устройств для противогазов, поездки по местам возможного применения противником химического оружия. Химическое оружие во Второй мировой войне не применяла ни одна из воюющих сторон, однако вероятность этого сохранялась. Так, во время одной из командировок в Белоруссию Николай Прокофьевич обнаружил большой немецкий склад с химическими снарядами [3].

После демобилизации Николай Прокофьевич вернулся в МИТХТ, получил высшее химико-технологическое образование на кафедре Тонких неорганических продуктов. Позже он вспоминал: «Поскольку руки мои уже «отвыкли от пробирок», а также потому, что у меня появился вкус к общественным наукам, я попросил директора МИТХТ Г.Д. Вовченко допустить меня к аспирантским экзаменам не по какой-либо из технологических кафедр, а по кафедре экономики химической промышленности». Заведовал этой кафедрой Николай Николаевич Некрасов, впоследствии академик, известный экономист-отраслевик [2]. Так в 1946 году Николай Федоренко поступил в аспирантуру на организованную Н.Н. Некрасовым в 1943 году в МИТХТ кафедру Экономики химической промышленности [5]. В трудном послевоенном 1946 году Н.П. Федоренко выполнил оригинальную разработку, связанную с экономическими расчетами комбинированных производств. В 1949 г. создал методику определения затрат и оценки эффективности продуктов, получаемых в комплексных химических процессах. Не имея специального экономического образования, Николай Прокофьевич в том же году блестяще защитил кандидатскую диссертацию на тему: «К изучению технико-экономической эффективности комбинирования производства искусственного и жидкого топлива и органического синтеза». Да так, что будущий академик Н.Н. Некрасов только ему не побоялся доверить свою научную тематику и свою кафедру в МИТХТ. В начале 1950-х годов на базе серии расчетов Н.П. Федоренко внес значительный вклад в практическую реализацию идеи учета затрат в сопряженных с химией отраслях. Его монографии «Экономика промышленности синтетических материалов» (1961) и «Вопросы экономики промышленности органического синтеза» (1967) активно использовались в учебном процессе не только кафедрой Экономики и организации производства, но и специальными химико-технологическими кафедрами.

«После защиты кандидатской диссертации, состоявшейся в 1949 г., я довольно скоро получил звание доцента. Однажды во время лекции я увидел среди студентов Николая Николаевича Некрасова. Внимательно прослушав лекцию, он подошел ко мне и сказал: «Николай Прокофьевич, я перехожу полностью на работу в «ИН-ЖЭК» (Московский инженерно-экономический институт им. Серго Орджоникидзе, впоследствии Институт управления) и вижу, что могу оставить вам в наследство свой курс экономики химической промышленности. Более того, я буду рекомендовать вас на должность зав. кафедрой». Так и произошло [2]. Еще до присуждения ему ученой степени доктора наук и звания профессора, и позже – в пору работы проректором с 1953 года, а затем и и.о. ректора МИТХТ Николаю Прокофьевичу поступали предложения о переходе на различные должности во многих организациях.

В период подготовки программы химизации народного хозяйства в стране стал весьма популярным видеоизмененный лозунг В.И. Ленина «Коммунизм – это советская власть плюс электрификация всей страны, *плюс химизация народного хозяйства*». И в его реализации активное участие принимала наука, новые масштабные задачи встали в области подготовки квалифицированных кадров для химической промышленности. В то время Н.П. Федоренко исполнял обязанности ректора МИТХТ им. М.В. Ломоносова.

На рубеже 1950-60-х годов Н.П. Федоренко и его коллегам удалось убедить высшее руководство развернуть крупномасштабную программу химизации, благодаря чему в стране появилась развитая химическая промышленность.

Решающий поворот в его жизни произошел в апреле 1960 г., когда состоялось Первое Всесоюзное совещание по применению математики и вычислительной техники в экономических исследованиях и планировании. В 1963 году Н.П. Федоренко явился одним из инициаторов создания и почти четверть века возглавлял Центральный экономико-математический институт АН СССР (ЦЭМИ). В его работах была создана научная база комплексной системы разработки перспективных народнохозяйственных планов, в которой сочетались программно-целевое, отраслевое и территориальное планирование. Накопление и обобщение опыта решения экономико-математических задач, выработка новых теоретических положений, приемов и методов экономического анализа позволили Н.П. Федоренко и его сподвижникам сформулировать теоретические основы и наметить пути поэтапной реализации системы оптимального функционирования экономики (СОФЭ) [5].



Центральный экономико-математический институт АН СССР (ЦЭМИ)

Н.П. Федоренко был увлечен исследованием проблем рационализации природопользования. Теория функционирования экономики позволила дать новую трактовку таким категориям, как критерии и нормы эффективности и принципы оценки природных ресурсов. Он внес огромный вклад в разработку проблем комплексного развития научно-технического прогресса. Он предложил взглянуть на охрану природы глазами экономиста, что позволило соединить экономику и экологию в единую метасистему. Первый шаг в реализации этой идеи заключался в признании воспроизводства природных ресурсов сферой материального производства. Вслед за этим была сформулирована задача нового научного направления – «экологии» – анализ эколого-экономической эффективности использования и рационального перераспределения естественных ресурсов. Он считал, что экологические приоритеты должны устанавливаться не только с учетом экономической рациональности, но и с учетом социальных задач. Были разработаны методики исчисления штрафов за нарушение экологических нормативов и на их основе проведены расчеты для создания целевых фондов, направленных на финансирование природозащитных мероприятий [5]. Используя системный анализ и кибернетические методы, изучая противоречия между быстро растущим населением, бурным развитием средств производства и быстро истощающимися, ограниченными природными ресурсами, Федоренко Н.П. внес огромный вклад в разработку прогнозных моделей социально-экономического развития страны и компоновку проблем комплексного становления научно-технического прогресса [6].

Упорный труд, гибкая кадровая политика, научное чутье и гражданская стойкость позволили академику



Академик Н.П. Федоренко на заседании Ученого совета ЦЭМИ

Н.П. Федоренко превратить ЦЭМИ в один из лучших научных центров. Академик Н.П. Федоренко всегда находился в гуще событий и был не просто лидером отечественной экономической науки – благодаря его усилиям экономическая мысль сделала мощный прорыв на мировой уровень. В 1964 году Николай Прокофьевич Федоренко организовал журнал «Экономика и математические методы».

Работы академика Н.П. Федоренко широко известны за рубежом. Его монографии и статьи переведены на многие языки. Он опубликовал более трехсот научных работ. Только за последние десять лет жизни вышли из печати четыре его монографии и ряд научных исследований. Академик Н.П. Федоренко выступал на крупнейших международных научных конференциях, в том числе на мировых конгрессах Международного эконометрического общества и Международной экономической ассоциации. Женевский университет и Высшая школа планирования и статистики (Польша) присудили Н.П. Федоренко степень доктора Honoris causa.

Общеизвестны большие организаторские заслуги Н.П. Федоренко как академика-секретаря Отделения экономики (1971–1984 гг.) и члена Президиума (с 1967 г.) Академии наук СССР. Он также являлся первым президентом Международного научного фонда экономических исследований им. академика Н.П. Федоренко

(МНФЭИ) со дня его основания в 1995 году. Николай Прокофьевич уделял много внимания координации работы академических институтов общесоюзного значения. При его непосредственном участии были созданы такие научные организации, как Институт Дальнего Востока, Институт США и Канады, ленинградский Институт социально-экономических проблем, Институт экономики в Свердловске, подготовлены условия для создания Института народнохозяйственного прогнозирования, Института проблем рынка, Института Европы, Института социально-экономических проблем народонаселения.

Большую роль сыграл академик Н.П. Федоренко в подготовке научных кадров страны. На протяжении всей научной и административной деятельности он постоянно занимался воспитанием и продвижением научной молодежи. Николай Прокофьевич был не только настоящим ученым, но и уникальнейшей личностью, он никогда не ставил в неудобное положение своих учеников, всегда поддерживал их. В ЦЭМИ царил особенный дух. Никогда здесь не было склок, всегда царила доброжелательность. Были серьезные дискуссии и разговоры, но все происходило в русле нормальной товарищеской этики [7]. Под научным руководством Николая Прокофьевича было подготовлено более ста кандидатов и докторов экономических наук. Многие сегодняшние лидеры экономической науки считают себя его учениками.

Многолетний труд Н.П. Федоренко на благо родины был высоко оценен: в 1970 г. Н.П. Федоренко был удостоен Государственной премии СССР за вклад в дело химизации страны, награжден орденом Ленина, орденом Октябрьской Революции, орденом Трудового Красного Знамени, орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени, а также многими медалями. Н.П. Федоренко скончался 1 апреля 2006 года, похоронен в Москве на Троекуровском кладбище.

Николай Прокофьевич, по воспоминаниям его коллег и единомышленников, был принципиальным, ответственным человеком, его всегда отличала активная жизненная позиция, что является одним из основных, если не самым главным, качеством Ученого и Педагога, воспитывающего университетскую молодежь. Мы гордимся, что в 117-летней истории МИТХТ есть славные страницы, вписанные Николаем Прокофьевичем Федоренко – заведующим кафедрой, академиком, основателем и директором Центрального экономико-математического института РАН.



Академик Н.П. Федоренко – директор ЦЭМИ

#### Список литературы:

1. Федоренко Н.П. Личное дело. Оп. № 1921. Архив Музея истории МИТХТ.
2. Федоренко Н.П. Вспоминая прошлое, заглядываю в будущее. М.: Наука, 1999. 480 с.
3. Летенко А.В., Ставчиков А.И. Н.П. Федоренко в годы войны // Экономика и математические методы. 2010. Т. 46. № 3. С. 122–126.
4. Федоренко Н.П. Из книги «Вспоминая прошлое, заглядываю в будущее» / Очерки истории МИТХТ: сб. статей / [сост., авт. вступ. ст. Р.Р. Биглов]. М.: МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 2000. С. 79–84.
5. Памяти академика Н.П. Федоренко // Экономика и математические методы. 2007. Т. 43. № 3. С. 141–142.
6. Сухорукова С.М. Эколого-экономическое направление в России (XVIII–XXI вв.). М.: ООО «Издательский Дом «Орион», 2010. С. 239–240.
7. К 90-летию со дня рождения Николая Прокофьевича Федоренко // Экономика и математические методы. 2007. Т. 43. № 4. С. 112–121.

#### References:

1. Fedorenko N.P. Personnel file. List No. 1921. The archive of the Museum of the MITHT History.
2. Fedorenko N.P. Recalling the past, looking to the future. Moscow: Nauka Publ., 1999. 480 p. (in Russ.).
3. Letenko A.V., Stavchikov A.I. N.P. Fedorenko in the war // Ekonomika i matematicheskie metody [Economics and Mathematical Methods]. 2010. V. 46. № 3. P. 122–126. (in Russ.).
4. Fedorenko N.P. From book «Recalling the past, looking to the future» / Essays on the history of MITHT: collected articles / [compiler R.R. Biglov]. Moscow: MITHT, 2000. P. 79–84. (in Russ.).
5. To the memory of academician N.P. Fedorenko // Ekonomika i matematicheskie metody [Economics and Mathematical Methods]. 2007. V. 43. № 3. P. 141–142. (in Russ.).
6. Sukorukova S.M. Environmental and economic trends in Russia (XVIII–XXI centuries). Moscow: Publisher House “Orion”, 2010. P. 239–240. (in Russ.).
7. To the 90th anniversary of the birth of Nikolai P. Fedorenko // Ekonomika i matematicheskie metody [Economics and Mathematical Methods]. 2007. V. 43. № 4. P. 112–121. (in Russ.).

**Об авторах:**

**Яковлева Галина Николаевна**, заместитель заведующего Музеем истории МИТХТ, ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Богатиков Борис Федорович**, кандидат технических наук, заведующий Музеем истории МИТХТ, ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Хабарова Елена Ивановна**, кандидат химических наук, доцент кафедры экологической и промышленной безопасности Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**ПОЗДРАВЛЯЕМ Елену Владимировну Савинкину**

Дирекция, преподаватели, сотрудники, аспиранты и студенты Института тонких химических технологий Московского технологического университета, редакция и редколлегия журнала «Тонкие химические технологии» поздравляют профессора кафедры неорганической химии им. А.Н. Реформатского, доктора химических наук **Елену Владимировну Савинкину** с юбилеем!

Профессор Елена Владимировна Савинкина – признанный специалист в области комплексных соединений и наноматериалов. Она является автором более 180 научных трудов, в том числе 90 статей в научных отечественных и зарубежных изданиях, и соавтором 10 изобретений и патентов. Елена Владимировна постоянно привлекает студентов и аспирантов к активной научно-практической работе, принимает самое деятельное участие в воспитании и подготовке научно-педагогических кадров.

В МИТХТ на кафедре неорганической химии Е.В. Савинкина работает с 1978 года, с 2009 года – в должности профессора. Елена Владимировна – преподаватель высшей квалификации, имеет почетное звание «Доцент-2005». В течение многих лет читает курсы лекций с применением новейших образовательных стандартов и методик, включая информационные технологии, что позволяет повысить уровень усвоения дисциплин «Общая и неорганическая химия», «Химия элементов» и стимулировать их углубленное изучение студентами. В 2012–2015 гг. исполняла обязанности ответственного секретаря приемной комиссии МИТХТ. Она умеет работать с людьми, пользуется заслуженным уважением у студентов и коллег.

Е.В. Савинкина является соавтором более 100 учебных и методических трудов по химии для студентов и школьников, в том числе учебника для вузов «Общая и неорганическая химия» в 2-х томах (допущено МОиН РФ в качестве учебника для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлениям подготовки и специальностям химико-технологического профиля, М.: ИКЦ «Академкнига», 2006), «Химическое равновесие: учебное пособие» (допущено УМО по классическому университетскому образованию в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по направлению «Химия», М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008), «Демонстрационные опыты по общей и неорганической химии» (рекомендовано МО РФ в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений, М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2004); ею разработан учебно-методический комплект по химии для школьников 9–11 классов (рекомендовано Министерством образования и науки Российской Федерации, М.: Баласс, 2012.).

Елена Владимировна принимает активное участие в научных конференциях и симпозиумах, в том числе с устными докладами. А студенты, выступавшие на молодежных конференциях под ее руководством, неоднократно занимали призовые места и завоевывали медали.

Желаем Елене Владимировне здоровья, благополучия, ярких позитивных впечатлений и дальнейших творческих успехов!



*Редколлегия и редакция журнала «Тонкие химические технологии» искренне поздравляют **Галину Дмитриевну Середину** с юбилеем!*

Дорогая Галина Дмитриевна, не обращайте внимания на цифры. Главное - позитивное отношение к жизни, здоровье и любовь близких. Пусть всё это будет у Вас еще многие-многие годы. С первого дня существования нашего журнала Вы являетесь самым надежным звеном в сложном механизме издательского процесса, которое в ходе подготовки статьи к публикации связывает и объединяет в единый творческий коллектив авторов, редакторов, рецензентов и членов редколлегии. Вы остаетесь неравнодушным интеллигентным человеком, настоящим профессионалом своего дела, преданным МИТХТ. Желаем Вам всего самого доброго!

Подписной индекс в Объединенном каталоге «Пресса России» **36924**

---

Свидетельство о регистрации СМИ *ПИ № ФС77-64884* от 10 февраля 2016 г.

---

Подписано в печать 27.04.2017  
Уч.-изд. листов 14.0

Формат 60×90/8  
Тираж 100 экз.

Печать цифровая  
Заказ 699

---

Московский технологический университет  
119454, Москва, пр. Вернадского, 78.

Цена 854.40 руб.