ISSN 2410-6593 (Print) ISSN 2686-7575 (Online)

Ô٢



ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Бine Сhemical 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
 - Аналитические методы в химии и химической технологии
 - Математические методы и информационные системы в химической технологии





ISSN 2410-6593 (Print) ISSN 2686-7575 (Online)



ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Fine Chemical Technologies

Теоретические основы химической технологии

Химия и технология органических веществ

¹Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Химия и технология неорганических материалов

Аналитические методы в химии и химической технологии

[|] Математические методы и информационные системы в химической технологии

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies **Том 15, № 5, 2020** Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies **Vol. 15, No. 5, 2020**

https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5 www.finechem-mirea.ru

https://doi.org/10.32362/2410-6593

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies 2020, том 15, № 5

Научно-технический рецензируемый журнал «Тонкие химические технологии» освещает современные достижения фундаментальных и прикладных исследований в области тонких химических технологий, включая теоретические основы химической технологии, химию и технологию лекарственных препаратов и биологически активных соединений, органических веществ и неорганических материалов, синтез и переработку полимеров и композитов на их основе, аналитические и математические методы и информационные системы в химии и химической технологии.

Учредитель и издатель

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» 119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Периодичность: 6 раз в год. Журнал основан в 2006 году. До 2015 года издавался под названием «Вестник МИТХТ» (ISSN 1819-1487).

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Индексируется: DOAJ, Chemical Abstracts, РИНЦ (Science Index), RSCI, Ulrich's International Periodicals Directory

Главный редактор:

Фролкова Алла Константиновна – д.т.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018, http://orcid.org/0000-0002-9763-4717, *frolkova_a@mirea.ru*

Заместитель главного редактора: Фомичёв Валерий Вячеславович – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 57196028937, http://orcid.org/0000-0003-4840-0655,

fomichev@mirea.ru

Редакция:

к.т.н. Г.Д. Середина д.х.н., проф. Т.М. Буслаева д.х.н., проф. А.А. Ищенко д.т.н., проф. В.Ф. Корнюшко д.т.н., проф. А.В. Марков д.х.н., проф. Ю.П. Мирошников д.х.н., проф. В.А. Тверской Л.Г. Семерня

Компьютерная верстка

Зав. редакцией

Научные редакторы

119571, Москва, пр. Вернадского, 86, оф. Л-119. Тел.: +7(495) 246-05-55 (#2-88) E-mail: seredina@mirea.ru

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77-74580 от 14.12.2018 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по Объединенному каталогу «Пресса России»: 36924

www.finechem-mirea.ru

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies 2020, vol. 15, no. 5

The peer-reviewed scientific and technical journal Fine Chemical Technologies highlights the modern achievements of fundamental and applied research in the field of fine chemical technologies, including theoretical bases of chemical technology, chemistry and technology of medicinal compounds and biologically active substances, organic substances and inorganic materials, synthesis and processing of polymers and polymeric composites, analytical and mathematical methods and information systems in chemistry and chemical technology.

Founder and Publisher

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "MIREA – Russian Technological University" 78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Six issues a year are published. The journal was founded in 2006. The name was Vestnik MITHT until 2015 (ISSN 1819-1487).

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Russian Federation. The journal is indexed: DOAJ, Chemical Abstracts, Science Index, RSCI, Ulrich's International Periodicals Directory

Editor-in-Chief:

Alla K. Frolkova – Dr. of Sci. (Engineering), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018, http://orcid.org/0000-0002-9763-4717, frolkova a@mirea.ru

Deputy Editor-in-Chief:

Valery V. Fomichev – Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 57196028937, http://orcid.org/0000-0003-4840-0655,

fomichev@mirea.ru

Editorial staff:

Cand. Sci. (Eng.) Galina D. Seredina Dr. Sci. (Chem.), Prof. Tatyana M. Buslaeva Dr. Sci. (Chem.), Prof. Anatolii A. Ischenko Dr. Sci. (Eng.), Prof. Valery F. Kornyushko Dr. Sci. (Eng.), Prof. Anatolii V. Markov Dr. Sci. (Chem.), Prof. Yuri P. Miroshnikov Dr. Sci. (Chem.), Prof. Vladimir A. Tverskoy Larisa G. Semernya

Desktop publishing

Managing Editor

Science editors

86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russian Federation. Phone: +7(495) 246-05-55 (#2-88) E-mail: seredina@mirea.ru

Registration Certificate $\Pi IM \mathbb{N} \Phi C$ 77–74580, issued on December 14, 2018 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index of Pressa Rossii: 36924

Редакционная коллегия

Абишева Зинеш Садыровна – академик Национальной Академии Наук Республики Казахстан, д.т.н., профессор, Институт металлургии и обогащения, Казахский национальный технический университет имени К. И. Сатпаева, Алматы, Казахстан. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, http://orcid.org/0000-0002-4506-0694, *abisheva z@mail.ru*.

Верёвкин Сергей Петрович – д.т.н., профессор Университета г. Росток, Росток, Германия. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, https://orcid.org/0000-0002-0957-5594, Sergey.verevkin@uni-rostock.de.

Жижин Константин Юрьевич – член-корр. Российской академии наук (РАН), д.х.н., профессор, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, http://orcid.org/0000-0002-4475-124X, kyuzhizhin@igic.ras.ru.

Иванов Игорь Владимирович – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, http://orcid.org/0000-0003-0543-2067, *ivanov_i@mirea.ru*.

Кардона Карлос Ариэль – PhD, профессор Национального университета Колумбии, Манизалес, Колумбия. Scopus Author ID 7004278560, http://orcid.org/0000-0002-0237-2313, ccardonaal@unal.edu.co.

Койфман Оскар Иосифович – член-корр. РАН, д.х.н., профессор, президент Ивановского государственного химико-технологического университета, Иваново, Российская Федерация. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, http://orcid.org/0000-0002-1764-0819, president@isuct.ru.

Крутько Эльвира Тихоновна – д.т.н., профессор Белорусского государственного технологического университета, Минск, Беларусь. Scopus Author ID 6602297257, *ela_krutko@mail.ru.*

Мирошников Анатолий Иванович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, член Президиума РАН, председатель Президиума Пущинского научного центра РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, *aiv@ibch.ru*.

Музафаров Азиз Мансурович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7004472780, ResearcherID G-1644-2011, https://orcid.org/0000-0002-3050-3253, *aziz@ineos.ac.ru*.

Editorial Board

Zinesh S. Abisheva – Academician at the National Academy of Sciences of Kazakhstan, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Institute of Metallurgy and Ore Beneficiation, K.I. Satpaev Kazakh National Research Technical University, Almaty, Kazakhstan. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, http://orcid.org/0000-0002-4506-0694, *abisheva z@mail.ru*.

Sergey P. Verevkin – Dr. Sci. (Eng.), Professor, University of Rostock, Rostock, Germany. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, https://orcid.org/0000-0002-0957-5594, *Sergey.verevkin@uni-rostock.de.*

Konstantin Yu. Zhizhin – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (RAS), Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, http://orcid.org/0000-0002-4475-124X, *kyuzhizhin@igic.ras.ru*.

Igor V. Ivanov – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, http://orcid.org/0000-0003-0543-2067, *ivanov_i@mirea.ru*.

Carlos A. Cardona – PhD (Eng.), Professor, National University of Columbia, Manizales, Colombia. Scopus Author ID 7004278560, http://orcid.org/0000-0002-0237-2313, *ccardonaal@unal.edu.co.*

Oskar I. Koifman – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, President of the Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russian Federation. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, http://orcid.org/0000-0002-1764-0819, *president@isuct.ru.*

Elvira T. Krut'ko – Dr. Sci. (Eng.), Professor, Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus. Scopus Author ID 6602297257, *ela krutko@mail.ru*.

Anatolii I. Miroshnikov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Member of the Presidium of the RAS, Chairman of the Presidium of the RAS Pushchino Research Center, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, *aiv@ibch.ru*.

Aziz M. Muzafarov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7004472780, ResearcherID G-1644-2011, https://orcid.org/0000-0002-3050-3253, *aziz@ineos.ac.ru*.

Новаков Иван Александрович – академик РАН,

д.х.н., профессор, президент Волгоградского государственного технического университета, Волгоград, Российская Федерация. Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, http://orcid.org/0000-0002-0980-6591, *president@vstu.ru.*

Озерин Александр Никифорович – член-корр. РАН, д.х.н., профессор, Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, https://orcid.org/0000-0001-7505-6090, *ozerin@ispm.ru*.

Пакканен Тапани – PhD, профессор, Департамент химии, Университет Восточной Финляндии, Йоенсуу, Финляндия. Scopus Author ID 7102310323, *tapani.pakkanen@uef.fi.*

Помбейро Армандо – академик Академии наук Лиссабона, PhD, профессор, президент Центра структурной химии Высшего технического института Университета Лиссабона, Португалия. Scopus Author ID 7006067269, ResearcherID I-5945-2012, https://orcid.org/0000-0001-8323-888X, *pombeiro@ist.utl.pt*.

Пышный Дмитрий Владимирович – член-корр.РАН, д.х.н., профессор, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006677629, ResearcherID F-4729-2013, https://orcid.org/0000-0002-2587-3719, *pyshnyi@niboch.nsc.ru*.

Сигов Александр Сергеевич – академик РАН, д.ф.-м.н., профессор, президент МИРЭА – Российского технологического университета, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, sigov@mirea.ru.

Тойкка Александр Матвеевич – д.х.н., профессор, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация. Scopus Author ID 6603464176, Researcher ID A-5698-2010, http://orcid.org/0000-0002-1863-5528, *a.toikka@spbu.ru*.

Трохимчук Андржей – д.х.н., профессор, Химический факультет Вроцлавского политехнического университета, Вроцлав, Польша. Scopus Author ID 7003604847, *andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl.*

Цивадзе Аслан Юсупович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, *tsiv@phyche.ac.ru.* *Ivan A. Novakov* – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, President of the Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation. Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, http://orcid.org/0000-0002-0980-6591, *president@vstu.ru.*

Alexander N. Ozerin – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, https://orcid.org/0000-0001-7505-6090, *ozerin@ispm.ru*.

Tapani A. Pakkanen – PhD, Professor, Department of Chemistry, University of Eastern Finland, Joensuu, Finland. Scopus Author ID 7102310323, *tapani.pakkanen@uef.fi*.

Armando J.L. Pombeiro – Academician at the Academy of Sciences of Lisbon, PhD, Professor, President of the Center for Structural Chemistry of the Higher Technical Institute of the University of Lisbon, Lisbon, Portugal. Scopus Author ID 7006067269, ResearcherID I-5945-2012, https://orcid.org/0000-0001-8323-888X, pombeiro@ist.utl.pt.

Dmitrii V. Pyshnyi – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Institute of Chemical Biologyand Fundamental Medicine, Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation. Scopus Author ID 7006677629, ResearcherID F-4729-2013, https://orcid.org/0000-0002-2587-3719, *pyshnyi@niboch.nsc.ru.*

Alexander S. Sigov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Phys. and Math.), Professor, President of MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, sigov@mirea.ru.

Alexander M. Toikka – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Institute of Chemistry, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation. Scopus Author ID 6603464176, ResearcherI D A-5698-2010, http://orcid.org/0000-0002-1863-5528, *a.toikka@spbu.ru*.

Andrzej W. Trochimczuk – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Faculty of Chemistry, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland. Scopus Author ID 7003604847, *andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl.*

Aslan Yu. Tsivadze – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, *tsiv@phyche.ac.ru*.

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Fine Chemical Technologies

15(5) 2020

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Теоретические основы химической технологии

Носов Г.А., Уваров М.Е. Контактная кристаллизация веществ из растворов с применением испаряющегося хладагента

Химия и технология органических соединений

Мусин А.И., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Рабаев Р.У., Даминев Р.Р., Злотский С.С. Синтез и реакции алкенил-гемдихлорциклопропанов на основе пиперилена

Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

Кузьмин И.С., Юрьев Д.Ю., Топорков Г.А., Калистратова А.В., Коваленко Л.В. Синтез и биологическая активность N-(α-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)аминокислот – структурных аналогов N-фосфонацетил-L-аспартата

Theoretical Bases of Chemical Technology

Nosov G.A., Uvarov M.E.
Contact crystallization of substances from solutions using evaporating refrigerants

Chemistry and Technology of Organic Substances

 Musin A.I., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Rabaev R.U., Daminev R.R., Zlotskii S.S.
 Synthesis and reactions of alkenyl-gem-

dichlorocyclopropanes obtained from piperylene

Chemistry and Technology of Medicinal Compounds and Biologically Active Substances

Kuzmin I.S., Yuriev D.Yu., Toporkov G.A., Kalistratova A.V., Kovalenko L.V.

26 Synthesis and biological activity of *N*-phosphonacetyl-L-aspartate's structural analogs *N*-(α-dietoxyphosphorylcyclopropylcarbonyl)amino acids *Романова Н.А., Буданова У.А., Себякин Ю.Л.* Катионные амфифилы на основе амидов малоновой кислоты в качестве медиаторов трансфекции

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Хачатуров А.А., Потапов Е.Э., Резниченко С.В., Ковалева А.Н.

Влияние железорудного концентрата (магнетита) на кинетику вулканизации резиновых смесей на основе бутадиен-стирольного каучука в присутствии различных ускорителей

Химия и технология неорганических материалов

Get'man E.I., Oleksii Yu.A., Radio S.V., Ardanova L.I. Determining the phase stability of luminescent materials based on the solid solutions of oxyorthosilicates $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$, where Ln = La-Yb *Romanova N.A., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L.*36 Cationic amphiphiles based on malonic acid amides as transfection mediators

Synthesis and Processing of Polymers and Polymeric Composites

Khachaturov A.A., Potapov E.E., Reznichenko S.V., Kovaleva A.N.

46 Influence of iron ore concentrate (magnetite) on the kinetics of butadiene–styrene rubber-based blend curing in the presence of different accelerators

Chemistry and Technology of Inorganic Materials

*Get'man E.I., Oleksii Yu.A., Radio S.V., Ardanova L.I.*Determining the phase stability of luminescentmaterials based on the solid solutions

of oxyorthosilicates $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$, where Ln = La-Yb

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-7-15 YДK 66.065.5:621.577

(cc) BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Контактная кристаллизация веществ из растворов с применением испаряющегося хладагента

Г.А. Носов, М.Е. Уваров[@]

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия @Автор для переписки, e-mail: uvamikhail@yandex.ru

Цели. Статья анализирует возможность применения контактной кристаллизации с использованием испаряющихся хладагентов для выделения веществ из их водных растворов на примере извлечения некоторых солей (KNO₃, NaI, (NH₂)₂CO) и сахарозы. В качестве хладагента использован изобутан.

Методы. Изучение влияния основных технологических параметров – температуры охлаждения раствора, его исходной концентрации и давления сжатых паров хладагента – на ход рассматриваемого процесса разделения, а также выявление закономерностей его протекания проводилось с помощью выведенных ранее Н.И. Гельпериным и Г.А. Носовым математических зависимостей для каждой стадии процесса контактной кристаллизации. Авторы исследовали влияние указанных параметров на выход кристаллической и жидкой фаз, расход хладагента и мощность компрессора.

Результаты. Установлено, что применение испаряющихся хладагентов позволяет существенно интенсифицировать процесс кристаллизации и облегчает отделение отработанного хладагента от образующейся кристаллической суспензии. Это обусловлено тем, что при контакте жидкого хладагента с раствором происходит его испарение, которое сопровождается интенсивным охлаждением раствора. Установлено, что такой процесс может осуществляться при разности температур хладагента и кристаллизующейся смеси порядка 0.5–1.0 °C.

Выводы. Контактная кристаллизация с использованием испаряющихся хладагентов может быть успешно применена для выделения различных веществ из водных растворов. Важным преимуществом проведения подобного процесса является относительно небольшой расход хладагента, поскольку отвод теплоты из раствора осуществляется в результате изменения агрегатного состояния хладагента. Использование контактной кристаллизации позволяет также значительно упростить аппаратурное оформление процесса.

Ключевые слова: кристаллизация, контактное охлаждение, испаряющиеся хладагенты, водные растворы

Для цитирования: Носов Г.А., Уваров М.Е. Контактная кристаллизация веществ из растворов с применением хладагента. Тонкие химические технологии. 2020;15(5):7-15. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-7-15

RESEARCH ARTICLE

Contact crystallization of substances from solutions using evaporating refrigerants

Gennadi A. Nosov, Mikhail E. Uvarov[®]

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia @Corresponding author, e-mail: uvamikhail@yandex.ru

Corresponding duinor, e-mail. ubumiknail@yundex.ru

Objectives. The aim of this study was to analyze the possibility of using contact crystallization with evaporating refrigerants for the isolation of substances from their aqueous solutions using salts $[KNO_3, NaI, and (NH_2)_2CO]$ as extraction examples and sucrose. Isobutane was used as a refrigerant.

Methods. The analysis of the influence of the main technological parameters (i.e., solution's cooling temperature, initial concentration, and compressed refrigerant vapor pressure) on the separation process and identification of its regularities was performed using mathematical dependencies previously developed by N.I. Gelperin and G.A. Nosov for each stage of the contact crystallization process. The authors studied the influence of these parameters on the yield of crystalline and liquid phases, refrigerant consumption, and compressor power.

Results. The study showed that the use of evaporating refrigerants can significantly intensify the process of separating the mixture and spent refrigerant from the resulting crystalline suspension. This occurs owing to the evaporation of the liquid refrigerant that is in contact with the solution, which is accompanied by intense cooling. This process can be carried out at the temperature difference between the refrigerant and crystallizing mixture in the range of $0.5-1.0^{\circ}$ C.

Conclusions. Contact crystallization with evaporating refrigerants can be successfully applied to separate various substances from aqueous solutions. An important advantage of this process is the relatively low refrigerant consumption because heat removal from the solution is carried out as a result of changes in the aggregate state of the refrigerant. The use of contact crystallization can also considerably simplify the equipment.

Keywords: crystallization, contact cooling, evaporating refrigerants, aqueous solutions

For citation: Nosov G.A., Uvarov M.E. Contact crystallization of substances from solutions using evaporating refrigerants. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(5):7-15 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-7-15

введение

Как известно [1–4], процесс кристаллизации широко используется для выделения веществ из различных растворов, очистки веществ от примесей перекристаллизацией, а также для концентрирования разбавленных растворов путем вымораживания растворителей. Применение этого процесса не ограничивается только лишь химической отраслью. Кристаллизация также с большим успехом применяется в пищевой, фармацевтической, нефтехимической промышленности, в строительной отрасли, в производстве радиоэлектроники и др. [5–13]. Чаще всего данный процесс осуществляется путем охлаждения растворов и расплавов. Реже применяется выпарная, вакуум-выпарная кристаллизация и кристаллизация с применением высаливающих агентов.

В случае кристаллизации методом охлаждения обычно используются аппараты, снабженные различными охлаждающими элементами: рубашками, змеевиками, трубчатками, полыми дисками и т.д. При этом отвод тепла от кристаллизующегося вещества происходит через теплопередающие стенки указанных выше устройств [14]. Иногда процесс кристаллизации осуществляют путем непосредственного контакта растворов с хладагентами [2, 4, 15, 16].

Одним из существенных преимуществ последнего является отсутствие теплопередающих поверхностей для отвода теплового потока. Это значительно упрощает конструкцию аппаратов, а также снимает вопрос инкрустации. К числу достоинств такого процесса также следует отнести возможность достижения более развитой межфазной поверхности в отличие от обычного бесконтактного метода фракционной кристаллизации. Перемешивание массовых потоков в контактном кристаллизаторе обычно происходит достаточно интенсивно. Проведение кристаллизации таким способом позволяет осуществлять данный процесс при сравнительно небольшой разности температур между кристаллизующейся смесью и поступающим хладагентом (порядка 0.5-2.0 °C). Это дает возможность не ограничиваться в выборе конструкционных материалов для кристаллизаторов только дорогостоящими сталями и изготавливать такие аппараты из материалов с низкой теплопроводностью (полимеры, стекло, керамика и т.д.). Все эти достоинства в целом благоприятно отражаются на капитальных и эксплуатационных затратах.

При выборе контактного метода кристаллизации следует учитывать возможность загрязнения целевого продукта хладагентом, что является существенным недостатком данного процесса [2, 4]. С учетом этого в рассматриваемом процессе необходима стадия отделения отработанного хладагента от кристаллической фазы.

Следует отметить, что при проведении процесса контактной кристаллизации можно использовать различные типы хладагентов, отличающиеся между собой теплофизическими свойствами, а также агрегатным состоянием. Это могут быть охлажденные жидкости, сжиженные и не сжиженные газы. Поступающие в кристаллизатор хладагенты при контакте с кристаллизующейся смесью переходят в газообразное состояние (испаряются) [2]. Контактную кристаллизацию также можно проводить путем смешивания исходной смеси (раствора) с сильно переохлаждённым растворителем [17].

Процесс контактной кристаллизации может протекать как в сплошной, так и в дисперсной фазах [2, 4, 16]. В этом случае используются жидкие хладагенты, которые не смешиваются с исходным раствором. Диспергирование охлаждаемого раствора в форме капель в массовом потоке хладагента образует дисперсную фазу. В случае диспергирования хладагента в кристаллизующимся растворе фаза становится сплошной. В зависимости от поставленной задачи процесс контактной кристаллизации может быть реализован как в периодическом, так и в непрерывном режимах. При выборе контактного метода кристаллизации следует учитывать, что при незначительной разности плотностей хладагента, маточного раствора и кристаллической фазы часто возникают трудности разделения полученной суспензии, в результате чего может происходить загрязнение продуктов разделения хладагентом.

Использование газообразных хладагентов существенно облегчает их отделение от суспензии. Однако в настоящее время в промышленности они применяются нечасто, что вызвано большим расходом таких хладагентов вследствие их низкой теплоёмкости.

Перспектива промышленного применения испаряющихся хладагентов в кристаллизационных процессах продолжает оставаться актуальной. Они, с одной стороны, позволяют существенно интенсифицировать процесс кристаллизации, так как при их испарении поглощается значительное количество тепла. С другой стороны, не возникает проблем отделения образующихся паров хладагента от суспензии. В настоящее время такой процесс кристаллизации используется в основном для опреснения воды методом вымораживания и концентрирования разбавленных водных растворов [2, 5, 16]. В данной статье приведены результаты исследований контактной кристаллизации применительно к выделению нитрата калия, карбамида, йодида натрия и сахарозы из их водных растворов.

ОПИСАНИЕ УСТАНОВКИ КРИСТАЛЛИЗАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

На рис. 1 показана принципиальная схема установки контактной кристаллизации. Здесь в кристаллизатор Cryst (стадия кристаллизации) непрерывно поступает исходный раствор в количестве F с концентрацией растворённого вещества x_F при температуре $t_{\rm F}$, постепенно охлаждаясь до температуры $t_{\rm fr}$ ниже точки его насыщения. В результате этого происходит образование кристаллической фазы целевого продукта в растворе. Жидкий хладагент, подаваемый в кристаллизатор в количестве G_в, контактирует с охлаждаемым раствором. Это приводит к постепенному испарению хладагента с последующим охлаждением раствора в кристаллизаторе. Образующаяся в кристаллизаторе суспензия состоит из кристаллической фазы C состава x_C и маточника M состава x_M . Далее, суспензия С+М направляется на фильтрацию Sep (стадия сепарации), где происходит извлечение кристаллической фазы в количестве S от маточного раствора L. Следует отметить, что сепарацию суспензии можно проводить не только методом фильтрации, но также и методом центрифугирования [18].

В рассматриваемом процессе используется парокомпрессионная холодильная установка, в контуре которой циркулирует хладагент $G_{\rm R}$. Кристаллизатор Cryst, в который непрерывно поступает жидкий хладагент, в данном случае является испарителем холодильной установки. Пары хладагента $G_{\rm R}$, находящиеся в насыщенном состоянии, отводятся из кристаллизатора и далее поступают в компрессор Сот для сжатия их от давления p_1 до давления p_2 . При этом температура сжимаемых



Рис. 1. Принципиальная схема установки контактной кристаллизации с испаряющимся хладагентом для выделения веществ из водных растворов.

Fig. 1. Schematic diagram of contact crystallization with an evaporating refrigerant for the extraction of substances from aqueous solutions.

паров повышается от Θ_1 до Θ_2 , а теплосодержание увеличивается от i_1 до i_2 . На рис. 2 показано изменение параметров хладагента на диаграмме давление энтальпия. На данной диаграмме линия 1-2 соответствует процессу сжатия хладагента компрессором от давления p_1 до p_2 . Сжатые пары хладагента $G_{\rm R}$ затем поступают в конденсатор холодильной установки Cond, где они охлаждаются потоком воды G_w . При этом теплосодержание хладагента уменьшается от i_{2} до i_{3} (линия 2–3). В качестве конденсатора может быть использован обычный кожухотрубный теплообменник. Перед подачей хладагента в кристаллизатор необходимо понизить его давление. Для этого он в конденсированном виде проходит через дроссельный вентиль Th, что приводит к снижению давления хладагента от p_2 до p_1 . После этого хладагент снова возвращается на стадию кристаллизации Cryst в жидком состоянии. На диаграмме состояния хладагента линия 3-4 показывает изменение параметров потока G_р при его дросселировании. Заметим, что энтальпия при дросселировании остаётся постоянной $i_3 = i_4$. Линия 4–1 соответствует испарению хладагента при давлении р₁. При этом энтальпия хладагента повышается от значения i_4 до i_1 .

МЕТОДЫ РАСЧЕТА

Для расчёта выхода кристаллической и жидких фаз при проведении рассматриваемого процесса разделения могут быть использованы те же зависимости, что и при обычном процессе кристаллизации. Так, выход кристаллической фазы можно установить, используя зависимость [2]



Рис. 2. Изменение параметров хладагента на диаграмме состояния *p*-*i* при проведении контактной кристаллизации.
Fig. 2. Changes in the parameters of the refrigerant in the *p*-*i* state diagram during contact crystallization.

$$C = F \frac{x_F - x_M}{x_C - x_M} \tag{1}$$

где x_C и x_M – концентрация растворенного вещества в кристаллической фазе C и маточнике M.

Уравнение теплового баланса проводимой стадии кристаллизации Cryst имеет вид

$$Fc_F t_F + Cr_{\rm sub} + G_R i_4 = Cc_C t_{\rm fr} + Mc_M t_{\rm fr} + G_R i_1$$
(2)

где c_{C} , c_{M} – теплоёмкости кристаллической фазы вещества C и маточного раствора M; r_{sub} – теплота

кристаллизации вещества; i_4 и i_1 – энтальпия хладагента на входе и выходе из кристаллизатора.

Используя уравнение (2), можно определить количество отводимого тепла Q_{cool} и расход хладагента G_{R} на стадии кристаллизации Cryst:

$$Q_{\rm cool} = G_{\rm R}(i_1 - i_2) = Fc_F t_F + C(r_{\rm sub} - cCt_{\rm fr}) - Mc_M t_{\rm fr}$$
(3)

$$G_{\rm R} = \frac{Q_{\rm cool}}{i_{\rm l} - i_{\rm 4}} = \frac{Fc_{\rm F}t_{\rm F} + C(r_{\rm sub} - c_{\rm C}t_{\rm fr}) - Mc_{\rm M}t_{\rm fr}}{i_{\rm l} - i_{\rm 4}}$$
(4)

Количество отводимой тепловой энергии $Q_{\rm cond}$ от конденсирующегося сжатого теплоносителя в конденсаторе Cond можно определить, используя зависимость

$$Q_{\rm cond} = G_{\rm R}(i_2 - i_3) \tag{5}$$

где i_2 и i_3 – энтальпия хладагента на входе и выходе из конденсатора.

Затрачиваемая мощность турбокомпрессора N_{real} на сжатие паров хладагента от давления p_1 до давления p_2 определяется [19]

$$N_{\rm real} = \frac{G_{\rm R}(i_2 - i_1)}{\eta_{\rm A}\eta_{\rm M}} \tag{6}$$

где $\eta_{\rm A}$ и $\eta_{\rm M}$ – адиабатический и механический коэффициенты полезного действия компрессора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ рассматриваемого процесса кристаллизации нами был выполнен на примере выделения KNO_3 , $(NH_2)_2CO$, NaI и сахарозы из их водных растворов. Все эти вещества при кристаллизации не образуют кристаллогидратов. На диаграммах их равновесия с водой имеются эвтектические точки, параметры которых приведены в таблице.

Анализ рассматриваемого процесса разделения приведённых выше бинарных систем проводился с использованием изобутана в качестве хладагента. Давление паров изобутана после дросселирования составляло $p_1 = 1$ атм, а сжатие их в компрессоре

проводилось в диапазоне до $p_2 = 2-5$ атм в зависимости от температуры охлаждения растворов в кристаллизаторе t_c .

В результате проведенного анализа было установлено, что охлаждение раствора до более низких температур $t_{\rm fr}$ при постоянной концентрации исходного раствора x_F приводит к закономерному увеличению выхода кристаллической фазы выделяемого вещества и к соответствующему снижению выхода маточного раствора (рис. 3).

Следует отметить, что изменение выхода кристаллической фазы в свою очередь влияет и на количество выделяемой теплоты. Так, понижение температуры охлаждения раствора $t_{\rm fr}$, а, следовательно, и рост выхода кристаллов приводит к соответствующему увеличению количества выделяющейся тепловой энергии $Q_{\rm cool}$ (рис. 4a) и к повышению расхода хладагента $G_{\rm R}$ на проведение процесса кристаллизации (рис. 4b). Возрастает также мощность компрессора $N_{\rm real}$, используемого для сжатия паров промежуточного теплоносителя (рис. 5а) и количество тепла $Q_{\rm cond}$, отводимого при конденсации сжатых паров теплоносителя в конденсаторе установки (рис. 5b).

Эффективность рассматриваемого процесса разделения существенно зависит от концентрации исходного раствора x_F . Ее повышение приводит к закономерному росту выхода кристаллической фазы C (рис. 3) и количества тепла Q_{cool} , отводимого на стадии кристаллизации (рис. 4). Возрастает также расход хладагента G_R и мощность компрессора N_{real} (рис. 5).

Проведенный анализ показал также, что помимо температуры фракционирования $t_{\rm fr}$ и концентрации x_F на расход хладагента $G_{\rm R}$ и мощность компрессора $N_{\rm real}$ существенное влияние оказывает давление p_2 , до которого пары хладагента сжимаются в компрессоре. Характерно, что при разделении разбавленных растворов величина $G_{\rm R}$ с повышением давления p_2 несколько снижается, а при фракционировании концентрированных растворов она несколько возрастает (рис. 6а), мощность же компрессора с повышением p_2 , всегда увеличивается (рис. 6b).

Расход хладагента $G_{\rm R}$ и мощность компрессора $N_{\rm real}$ определенным образом могут зависеть также от физико-химических и теплофизических

Параметры точки эвтектики для некоторых бинарных систем Parameters of the eutectic point for some binary systems

Система System	x_F , Macc. % x_F , wt %	$t_F, ^{\circ}C$
KNO ₃ -H ₂ O	11	-2
(NH ₂) ₂ CO–H ₂ O	32	-12
NaI–H ₂ O	47	-32
$C_{12}H_{22}O_{11}-H_2O$	63	-14



Рис. 3. Влияние температуры охлаждения t_{fr} на выход кристаллической фазы (а) и маточного раствора (b) (система (NH₂)₂CO–H₂O; $p_2 = 2$ атм): $x_F = 40\%$ (NH₂)₂CO (1); 45% (2); 50% (3); 55% (4). **Fig. 3.** Influence of the cooling temperature t_{fr} on the yield of the crystal phase (a) and mother solution (b) (system (NH₂)₂CO–H₂O; $p_2 = 2$ atm): (1) $x_F = 40\%$ (NH₂)₂CO; (2) $x_F = 45\%$; (3) $x_F = 50\%$; (4) $x_F = 55\%$.



Рис. 4. Зависимость количества теплоты, отводимого из кристаллизатора (a) и расхода хладагента (b) от температуры фракционирования (система $\text{KNO}_3-\text{H}_2\text{O}$; $p_2 = 2 \text{ атм}$): $x_F = 20\% \text{ KNO}_3$ (1); 30% (2); 40% (3); 50% (4). Fig. 4. Dependence of the amount of heat removed from the crystallizer (a) and the refrigerant flow rate (b) on the fractionation temperature ($\text{KNO}_3-\text{H}_2\text{O}$ system; $p_2 = 2 \text{ atm}$): $(1) x_F = 20\% \text{ KNO}_3$; $(2) x_F = 30\%$; $(3) x_F = 40\%$; $(4) x_F = 50\%$.

свойств кристаллизующихся веществ и их водных растворов [17]. Так, например, при одинаковом выходе кристаллической фазы для NaI расход энергии на проведение контактной кристаллизации в 1.5–2.0 раза выше, чем при кристаллизации сахарозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных, а также проведённые нами исследования показали, что контактная кристаллизация с использованием испаряющихся хладагентов может быть успешно применена для выделения целого ряда веществ из их водных растворов. Особенно выгодно ее применять, когда процесс кристаллизации осуществляется в области низких температур. При ее использовании существенно интенсифицируется межфазный теплообмен и упрощается аппаратурное оформление процесса разделения.



Рис. 5. Зависимость затрачиваемой мощности компрессора (а) и количества отводимой теплоты при конденсации паров хладагента (b) от температуры фракционирования (система (NH₂)₂CO–H₂O; $p_2 = 2$ атм): $x_F = 40\%$ (NH₂)₂CO (1); 45% (2); 50% (3); 55% (4).

Fig. 5. Dependence of the compressor power consumption (a) and the amount of heat removed during the condensation of refrigerant vapor (b) on the fractionation temperature (system (NH₂)₂CO–H₂O; $p_2 = 2$ atm): (1) $x_F = 40\%$ (NH₂)₂CO; (2) $x_F = 45\%$; (3) $x_F = 50\%$; (4) $x_F = 55\%$.



Рис. 6. Зависимость расхода хладагента (a) и мощности компрессора (b) от давления хладагента на выходе из компрессора (система NaI–H₂O; $t_{fr} = -28$ °C): $x_F = 60\%$ NaI (1); 63% (2); 66% (3); 69% (4). Fig. 6. Dependence of the refrigerant flow (a) and compressor power (b) on the refrigerant pressure

at the compressor outlet (NaI–H₂O system; $t_{\rm fr} = -28$ °C): (1) $x_{\rm F} = 60\%$ NaI; (2) $x_{\rm F} = 63\%$; (3) $x_{\rm F} = 66\%$; (4) $x_{\rm F} = 69\%$.

Обозначения

Cryst – кристаллизатор / crystallizer;

Sep – фильтр (сепарация) / filter (separation);

Com – турбокомпрессор / turbocharger;

Th – дроссельный вентиль / throttle valve;

Cond – конденсатор хладагента / refrigerant condenser;

 ${\it F-}$ массовый поток исходного раствора / mass flow of the initial solution;

C-выход кристаллической фазы / output of the crystal phase;

M-выход маточного раствора / output of the stock solution;

S – массовый поток извлеченной кристаллической фазы / mass flow of the extracted crystal phase;

L – массовый поток удаляемого маточника / mass flow of the removed uterus;

 $G_{\rm \tiny R}$ – расход хладагента / refrigerant consumption;

 $G_{\rm W}$ – расход воды / water consumption;

 $x_{_{\!F}}$ – концентрация исходного раствора / concentration of the initial solution;

 $x_{\rm s}$ – концентрация извлеченного вещества в кристаллической фазе / concentration of the extracted substance in the crystal phase;

 x_L – концентрация вещества в маточном растворе / concentration of the substance in the mother liquor;

 t_{e} – температура охлаждения раствора (фракционирования) / cooling temperature of the solution (fractionation);

 $\vec{\Theta}_{i}$ – температура хладагента на входе в компрессор / temperature of the refrigerant at the compressor input;

 Θ_{i} – температура сжатого в компрессоре хладагента / temperature of the refrigerant compressed in the compressor;

 t'_{w} – температура воды на входе в конденсатор / water temperature at the condenser input;

 t''_{W} – температура воды на входе из конденсатора / water temperature at the condenser output;

 p_i – давление хладагента на входе в компрессор / pressure of the refrigerant at the compressor input;

 p_{2} – давление сжатого в компрессоре хладагента / pressure of the refrigerant compressed in the compressor;

 $h_{\rm p}$ – энтальпия хладагента на входе в компрессор / enthalpy of the refrigerant at the compressor input;

 i_2 – энтальпия сжатого в компрессоре хладагента / enthalpy of the refrigerant compressed in the compressor;

 i_3 – энтальпия хладагента на выходе из конденсатора / enthalpy of the refrigerant at the condenser output;

 i_{4} – энтальпия хладагента на входе в кристаллизатор / enthalpy of the refrigerant at the crystallizer input.

Финансовая поддержка

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

Financial support

This study did not have any financial support from third-party organizations.

Вклад авторов

Г.А. Носов – планирование исследования, анализ научной работы, научное редактирование, подготовка списка литературы;

М.Е. Уваров – подбор модельных систем, проведение исследований, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление списка литературы.

Authors' contribution

G.A. Nosov – research planning, analysis of scientific works, scientific editing, preparation of the list of references;

M.E. Uvarov – selection of model systems, conducting the study, writing the text of the article, technical editing, design of the list of references.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

REFERENCES

1. Матусевич Л.Н. Кристаллизация из растворов в химической промышленности. М.: Химия; 1968. 304 с.

2. Гельперин Н.И., Носов Г.А. Основы техники фракционной кристаллизации. М: Химия; 1986. 304 с.

3. Mullin J.W. Crystallization. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2001. 594 p.

4. Михалёв М.Ф., Щупляк И.А. Контактная кристаллизация. Л.: Изд-во ЛГУ; 1983. 190 с.

5. Challener C.A. Considering continuous crystallization. *Pharm. Technol.* 2015;39(5):38-40.

6. Elfassy E., Basel Y., Mastai Y. Crystallization of amino acids at the chiral ionic liquid/water interface. *CrystEngComm.* 2016;18(45):8769-8775.

https://doi.org/10.1039/C6CE01726F

7. Kim H.J., Lee J. Novel porous materials prepared by repeated directional crystallization of solvent. *Polymer Korea*. 2015; 9(1):151-156.

https://doi.org/10.7317/pk.2015.39.1.151

8. Liu S., Hao L., Rao Z., Zhang X. Experimental study on crystallization process and prediction for the latent heat of ice slurry generation based sodium chloride solution. *Appl. Energy.* 2017;185(2):1948-1953.

https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2015.10.073

9. Stamenov L., Stefanova V., Petkov K., Iliev P. Study of the crystallization process of ferric sulfate hydrate from rich of Fe(III) waste solutions. *J. Chem. Technol. Metall.* 2017;52(2):333-339.

1. Matusevich L.N. *Kristallizatsiya iz rastvorov* v khimicheskoi promyshlennosti (Crystallization from solutions in the chemical industry). Moscow: Khimiya; 1968. 304 p. (in Russ.).

2. Gel^{*}perin N.I., Nosov G.A. *Osnovy tekhniki fraktsionnoi kristallizatsii* (Fundamentals of fractional crystallization technique). Moscow: Khimiya; 1986. 304 p. (in Russ.).

3. Mullin J.W. Crystallization. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2001. 594 p.

4. Mikhalev M.F., Schuplyak I.A. *Kontaktnaya kristallizatsiya* (Contact crystallization). Leningrad: LGU Publishing House; 1983. 190 p. (in Russ.).

5. Challener C.A. Considering continuous crystallization. *Pharm. Technol.* 2015;39(5):38-40.

6. Elfassy E., Basel Y., Mastai Y. Crystallization of amino acids at the chiral ionic liquid/water interface. *CrystEngComm*. 2016;18(45):8769-8775.

https://doi.org/10.1039/C6CE01726F

7. Kim H.J., Lee J. Novel porous materials prepared by repeated directional crystallization of solvent. *Polymer Korea*. 2015;9(1):151-156.

https://doi.org/10.7317/pk.2015.39.1.151

8. Liu S., Hao L., Rao Z., Zhang X. Experimental study on crystallization process and prediction for the latent heat of ice slurry generation based sodium chloride solution. *Appl. Energy.* 2017;185(2):1948-1953.

https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2015.10.073

10. Rachah A., Noll D. Mathematical Analysis of a Continuous Crystallization Process. In: Anastassiou G., Duman O. (eds.). Intelligent Mathematics II: Applied Mathematics and Approximation Theory. Advances in Intelligent Systems and Computing. Springer, Cham. 2016;441:283-301.

https://doi.org/10.1007/978-3-319-30322-2_20

11. Horst J.H., Schmidt C., Ulrich J. Fundamentals of Industrial Crystallization. In book: Handbook of Crystal Growth. Bulk Crystal Growth: Second Edition. 2015;2:1317-1349. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63303-3.00032-8

12. Price C.J. Continuous Pharmaceutical Crystallization from Solution. In: Roberts K., Docherty R., Tamura R. (eds.). Engineering Crystallography: From Molecule to Crystal to Functional Form. NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology. Springer, Dordrecht. 2017;1:315-329. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1117-1 19

13. Mancigotti S., Hamilton A. Salt crystallisation in pores: The effect of crystal growth rate on damage. *WIT Trans. Built Environ.* 2017;171:207-214.

https://doi.org/10.2495/STR170181

14. Harada R. Development of small continuous crystallizer. J. Soc. Powder Technol. Japan. 2017;54(7):478-482.

https://doi.org/10.4164/sptj.54.478

15. Пап Л. Концентрирование вымораживанием. М.: Лёгкая и пищевая промышленность; 1982. 96 с.

16. Филаткин В.Н., Плотников В.Т. Разделительные вымораживающие установки. М.: Агропромиздат; 1987. 352 с.

17. Носов Г.А., Кесоян Г.А., Попов Д.А. Контактная кристаллизация с использованием охлажденных растворителей. *Тонкие химические технологии.* 2008;3(2):40-44.

18. Семенов Е.В., Славянский А.А. Особенности процесса разделения суспензий в роторах фильтрующих центрифуг. *Химическое и нефтегазовое машиностроение*. 2017;5:7-12.

19. Носов Г.А., Уваров М.Е. Двухстадийная перекристаллизация с регенерацией растворителя. *Тонкие химические технологии*. 2017;12(1):50-56.

https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-1-50-56

9. Stamenov L., Stefanova V., Petkov K., Iliev P. Study of the crystallization process of ferric sulfate hydrate from rich of Fe(III) waste solutions. *J. Chem. Technol. Metall.* 2017;52(2):333-339.

10. Rachah A., Noll D. Mathematical Analysis of a Continuous Crystallization Process. In: Anastassiou G., Duman O. (eds.). Intelligent Mathematics II: Applied Mathematics and Approximation Theory. Advances in Intelligent Systems and Computing. Springer, Cham. 2016;441:283-301. https://doi.org/10.1007/978-3-319-30322-2 20

11. Horst J.H., Schmidt C., Ulrich J. Fundamentals of Industrial Crystallization. In book: Handbook of Crystal Growth. Bulk Crystal Growth: Second Edition. 2015;2:1317-1349. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63303-3.00032-8

12. Price C.J. Continuous Pharmaceutical Crystallization from Solution. In: Roberts K., Docherty R., Tamura R. (eds.). Engineering Crystallography: From Molecule to Crystal to Functional Form. NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology. Springer, Dordrecht. 2017;1:315-329. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1117-1 19

13. Mancigotti S., Hamilton A. Salt crystallisation in pores: The effect of crystal growth rate on damage. *WIT Trans. Built Environ.* 2017;171:207-214.

https://doi.org/10.2495/STR170181

14. Harada R. Development of small continuous crystallizer. J. Soc. Powder Technol. Japan. 2017;54(7):478-482.

https://doi.org/10.4164/sptj.54.478

15. Pap L. *Kontsentrirovanie vymorazhivaniem* (Freezing Concentration). Moscow: Light and Food Industry; 1982. 96 p. (in Russ.).

16. Filatkin V.N., Plotnikov V.T. *Razdelitel'nye vymorazhivayushchie ustanovki* (Separating freezing installations). Moscow: Agropromizdat; 1987. 352 p. (in Russ.).

17. Nosov G.A., Kesoyan G.A., Popov D.A. Contact crystallization with using of cooled solvents. *Tonkie khimicheskie tekhnologii* = *Fine Chemical Technologies*. 2008;3(2):40-44 (in Russ.).

18. Semenov E.V., Slavyanskiy A.A. Peculiarities of the process of suspensions separation in rotors of filtering centrifuges. *Khimicheskoe i Neftegazovoe Mashinostroenie*. 2017;5:7-12 (in Russ.).

19. Nosov G.A., Uvarov M.E. Two-stage recrystallization with the regeneration of the solvent. *Tonkie khimicheskie tekhnologii* = *Fine Chemical Technologies*. 2017;12(1):50-56 (in Russ.).

Об авторах:

Носов Геннадий Алексеевич, доктор технических наук, профессор кафедры процессов и аппаратов химических технологий имени Н.И. Гельперина Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: nosovga@mail.ru. Scopus Author ID 7003643516

Уваров Михаил Евгеньевич, старший преподаватель кафедры процессов и аппаратов химических технологий имени Н.И. Гельперина Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: uvamikhail@yandex.ru. http://orcid.org/0000-0003-3184-8496

About the authors:

Gennadi A. Nosov, Dr. of Sci. (Engineering), Professor, N.I. Gel'perin Department of Processes and Apparatus of Chemical Technologies, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: nosovga@mail.ru. Scopus Author ID 7003643516

Mikhail E. Uvarov, Senior Teacher, N.I. Gel'perin Department of Processes and Apparatus of Chemical Technologies, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: uvamikhail@yandex.ru. http://orcid.org/0000-0003-3184-8496

Поступила: 27.12.2019; получена после доработки: 02.04.2020; принята к опубликованию: 30.07.2020. The article was submitted: December 27, 2019; approved after reviewing: April 02, 2020; accepted for publication: July 30, 2020.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-16-25 УДК 547.464.7

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Синтез и реакции алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов на основе пиперилена

А.И. Мусин¹, Ю.Г. Борисова^{2,@}, Г.З. Раскильдина², Р.У. Рабаев², Р.Р. Даминев¹, С.С. Злотский²

¹Уфимский государственный нефтяной технический университет, филиал в г. Стерлитамак, Стерлитамак, 453118 Россия

²Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, 450064 Россия [®]Автор для переписки, e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

Цели. Получить алкенил-гем-дихлорциклопропаны на основе пиперилена, провести их термокаталитическую изомеризацию и гидрирование.

Методы. Для определения качественного и количественного состава реакционных масс использованы следующие методы анализа: газожидкостная хроматография (на annapamно-программном комплексе «Кристалл 2000»), хроматомасс-спектрометрия (на приборе «Хроматэк-Кристалл 5000М» с базой NIST 2012) и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (на приборе «Bruker AM-500» с рабочими частотами 500 и 125 МГц).

Результаты. Алкенил-гем-дихлорциклопропаны синтезированы в присутствии катализатора триэтилбензиламмоний хлористый. Дальнейшей их изомеризацией и восстановлением получены соответствующие гем-дихлорциклопентен и изомеры алкил-гем-дихлорциклопропанов. Строение синтезированных веществ проанализировано и доказано методами газожидкостной хроматографии, масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии.

Выводы. Установлено, что неполное дихлорциклопропанирование пиперилена протекает количественно с образованием четырех изомерных замещенных гем-дихлорциклопропанов, при термокаталитической изомеризации которых в присутствии цеолита SAPO-34 происходит образование одного продукта – гем-дихлорциклопентена, а при их восстановлении с помощью катализатора Pd/C наблюдается образование трех изомерных алкил-гем-дихлорциклопропанов.

Ключевые слова: алкенил-гем-дихлорциклопропаны, изомеризация, гидрирование, SAPO-34, Pd/C

Для цитирования: Мусин А.И., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Рабаев Р.У., Даминев Р.Р., Злотский С.С. Синтез и реакции алкенил-гем-дихлорциклопропанов на основе пиперилена. Тонкие химические технологии. 2020;15(5):16-26. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-16-25

RESEARCH ARTICLE

Synthesis and reactions of alkenyl-*gem*-dichlorocyclopropanes obtained from piperylene

Airat I. Musin¹, Yulianna G. Borisova^{2,@}, Gul'nara Z. Raskil'dina², Ruslan U. Rabaev², Rustem R. Daminev¹, Simon S. Zlotskii²

¹Ufa State Petroleum Technological University, Branch in Sterlitamak, Sterlitamak, 453118 Russia

²Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, 450062 Russia

[®]Corresponding author, e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

Objectives. This study aims to obtain alkenyl-gem-dichlorocyclopropanes from piperylene. The products are then subjected to thermocatalytic isomerization and hydrogenation.

Methods. To determine the qualitative and quantitative composition of the reaction crudes, the following analytical methods were used: gas-liquid chromatography using the Crystal 2000 hardware complex, mass spectrometry using a Chromatec-Crystal 5000M device with the NIST 2012 database, and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy using a Bruker AM-500 device at operating frequencies of 500 and 125 MHz.

Results. Alkenyl-gem-dichlorocyclopropanes were synthesized in the presence of triethylbenzyl ammonium chloride as catalyst. Their isomerization and hydrogenation gave the corresponding gem-dichlorocyclopentene and isomers of alkyl-gem-dichlorocyclopropanes. The structure of synthesized substances were analyzed by gas-liquid chromatography, mass spectrometry, and NMR spectroscopy.

Conclusions. The results show that formation of four isomeric substituted gemdichlorocyclopropanes occurs in high yield during incomplete dichlorocyclopropanation of piperylene. The thermocatalytic isomerization of substituted gem-dichlorocyclopropanes in the presence of SAPO-34 zeolite leads to the formation of one product, i.e., gem-dichlorocyclopentene, and hydrogenation of substituted gem-dichlorocyclopropanes in the presence of Pd/C catalyst gives three isomeric alkyl-gem-dichlorocyclopropanes.

Keywords: alkenyl-gem-dichlorocyclopropane, isomerization, hydrogenation, SAPO-34 zeolite, Pd/C catalyst

For citation: Musin A.I., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Rabaev R.U., Daminev R.R., Zlotskii S.S. Synthesis and reactions of alkenyl-gem-dichlorocyclopropanes obtained from piperylene. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(5):16-25 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-16-25

введение

Замещенные трехчленные карбоциклы, в частности, *гем*-дихлорциклопропаны широко используются в химии природных и лекарственных веществ [1–8]. Наиболее эффективный путь синтеза *гем*-дигалогенциклопропанов основывается на реакции [2 + 1]-циклоприсоединения :CCl₂-карбенов по кратным связям [9–18]. Этим методом из промышленных диенов (дивинил, изопрен, 2,3-диметилбутадиен) получают соответствующие алкенил-*гем*дихлорциклопропаны, которые находят применение в тонком органическом синтезе [19, 20]. В связи с этим, цель настоящего исследования – рассмотреть дихлоркарбенирование многотоннажного диена, пиперилена, и осуществить ряд превращений соответствующих алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ реакционных масс осуществляли с помощью газожидкостной хроматографии (на аппаратно-программном комплексе «Кристалл 2000», ООО НПФ «*Mema-хром*», Россия). Масс-спектры были получены с помощью прибора «Хроматэк-Кристалл 5000М» (ЗАО СКБ «*Хроматэк*», Россия) с базой NIST 2012 (*National Institute of Standards and Technology*, США). Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹Н и ¹³С регистрировали на спектрометре «Bruker AM-500» (*Bruker Corporation*, США) с рабочими частотами 500 и 125 МГц, соответственно, в растворителе CDCl₃. Химические сдвиги приведены по шкале δ (м.д.) относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Константы спин-спинового взаимодействия (*J*) приведены в Гц. В работе использованы замещенные винил-*гем*-дихлорциклопропаны **2а,6**, **3а,6** полученные по методике, описанной в [19], с применением хлороформа, 50% раствора щелочи и межфазного катализатора триэтилбензиламмоний хлористый.

По данной методике получены:

1,1-Дихлор-2-((1-Z)-проп-1-ен-1-ил)циклопропан (2а). Бесцветная жидкость. Выход (**2** + **3**) 95%, $T_{\text{кип}} = 48-50 \,^{\circ}\text{C}$ (35 мм рт. ст.). ¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.20 д (1H, CH_a, *J* = 5.3 Гц), 1.72 д (1H, CH_c, *J* = 5.3 Гц), 1.75 т (3H, CH₃, *J* = 3.1 Гц), 2.38–2.43 м (1H, CH), 5.15 т (1H, CH, *J* = 6 Гц), 5.20–5.25 м (1H, CH). ¹³C ЯМР-спектр (CDCl₃), $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 14.39 (CH₃), 27.42 (CH₂), 28.72 (CH), 61.09 (C), 126.11 (CH), 128.97 (CH). Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отг}, %): 150/152/154 (≤3) М⁺, 135/137/139 (≤5), 115/117 (44/12), 99/101 (22/8), 79/100, 77/65.

1,1-Дихлор-2-((1-*E***)-проп-1-ен-1-ил)циклопропан (26).** Бесцветная жидкость. Выход (2 + 3) 95%, $T_{_{\text{кип}}} = 48-50$ °C (35 мм рт. ст.). ¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.20 д (1H, CH₃, *J* = 5.3 Гц), 1.72 д (1H, CH₆, *J* = 5.3 Гц), 1.75 т (3H, CH₃, *J* = 3.1 Гц), 2.08–2.12 м (1H, CH), 5.28–5.35 м (1H, CH), 5.37 д (1H, CH, *J* = 13.7 Гц). ¹³С ЯМР-спектр (CDCl₃), $\delta_{_{\text{С}}}$, м.д.: 18.03 (CH₃), 28.39 (CH), 27.69 (CH₂), 61.09 (C), 126.63 (CH), 130.12 (CH). Масс-спектр, *m/e* (*I*₀-гн, %): 150/152/154 (≤4) М⁺, 135/137.139 (≤5), 115/117 (42/12), 99/101 (20/10), 79/100, 77/72.

цис-1,1-Дихлор-2-винил-3-метилциклопропан (3а). Бесцветная жидкость. Выход (2 + 3) 95%, $T_{\text{кнп}} = 48-50$ °C (35 мм рт. ст.). ¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.42 с (1H, CH), 1.35 т (3H, CH₃, *J* = 7.8 Гц), 2.20–2.30 м (1H, CH), 5.45–5.60 м (2H, CH₂), 5.75 дд (1H, CH, *J* = 10, 13 Гц). ¹³С ЯМР-спектр (CDCl₃), $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 9.68 (CH₃), 31.90 (CH), 35.91 (CH), 61.09 (C), 120.11 (CH₂), 134.32 (CH). Массспектр, *m/e* (*I*_{отн}, %): 150/152/154 (≤4) M⁺, 135/137/139 (≤5), 115/117 (36/12), 99/101 (20/8), 79/100, 77/70.

транс-1,1-Дихлор-2-винил-3-метилциклопропан (36). Бесцветная жидкость. Выход (2 + 3) 95%, $T_{\text{кнп}} = 48-50$ °C (35 мм рт. ст.). ¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д. (J, Γ ц): 1.11 д (1H, CH, J = 10 Γ ц), 1.52 т (3H, CH₃, J = 6.8 Γ ц), 2.20–2.30 м (1H, CH), 5.45–5.60 м (2H, CH₂), 5.75 дд (1H, CH, J = 10, 13 Γ ц). ¹³С ЯМР-спектр (CDCl₃), δ_{C} , м.д.: 9.68 (CH₃), 33.15 (CH), 40.19 (CH), 61.09 (C), 118.29 (CH₂), 134.32 (CH). Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 150/152/154 (≤8) M⁺, 135/137/139 (≤8), 115/117 (46/26), 99/101 (22/10), 79/100, 77/72.

Изомеризацию проводили на проточной установке с неподвижным слоем катализатора. Объем реактора 15 см³, давление атмосферное, интервал температур от 130 до 280 °C. В качестве катализатора изомеризации в работе использован цеолит SAPO-34 (производство Китай), который перед применением активировали в токе водорода при 550 °C в течение 5 ч. Сырье в количестве 50 мл

(смесь винил-*гем*-дихлорциклопропана в декане, в объемном соотношении 1 : 2, в пользу декана) подавалось с помощью насоса. Отобранный катализат осушали свежепрокаленным хлоридом кальция, отфильтровывали соль и удаляли растворитель при слабом вакууме.

По данной методике получен:

4,4-Дихлор-3-метилциклопентен (4). Бесцветная жидкость. Выход 94%, $T_{\text{кип}} = 57 \,^{\circ}\text{C}$ (35 мм рт. ст). ¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д. (J, Гц): 1.35 т (3H, CH₃, $J = 7.0 \,^{\circ}$ Гц), 2.53 д (1H, CH_a, $J = 3.9 \,^{\circ}$ Гц), 2.85 т (1H, CH₆, $J = 3.6 \,^{\circ}$ Гц), 5.56 т (1H, CH, $J = 6 \,^{\circ}$ Гц), 5.88 д (1H, CH, $J = 5.9 \,^{\circ}$ Гц). ¹³С ЯМР-спектр (CDCl₃), $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 14.99 (CH₃), 53.22 (CH₂), 62.68 (CH₂), 81.16 (C), 124.92 (CH=), 141.06 (C=). Масс-спектр, $m/e (I_{\text{огн}}, {}^{\circ}$ %): (150/152/154)/35/16/5 М⁺, (115/117) / (100/34), (77/79)/(89/55), 51/27.

Гидрирование. Катализатор – палладий на угле, Pd/С гранулированный, ТУ 2170-300-29131036-97¹, перед использованием измельчали в ступке, просеивали и хранили в бюксе в эксикаторе. Для гидрирования в реактор загружали расчетное количество предварительно тонко измельченного в ступке катализатора Pd/C, взвешенного на аналитических весах (рисунок). Добавляли 20 мл раствора дихлорциклопропана 2а, б, 3а, б в этилацетате с массовой концентрацией 50 г/л. Из генератора водорода 6 при открытом кране 1 и закрытом кране 2 заполняли буферную емкость 7 водородом. Закрыв кран 1 и открыв краны 2-4, при выключенном перемешивающем устройстве 11 и при полностью заполненном жидкостью сосуде 10, продували систему водородом. Затем закрывали последовательно краны 4 и 3 и при открытом кране 5 заполняли цилиндрический сосуд 8 водородом из буферной емкости до нижней отметки, создавая незначительное избыточное давление водяного столба из напорного резервуара 9. Закрывали кран 2, открывали кран 3 и включали перемешивающее устройство, установив заданную скорость перемешивания. За ходом реакции следили по объему поглощенного водорода. Опыт продолжали до заметного снижения скорости поглощения водорода.

По данной методике получены:

1,1-Дихлор-2-пропил-циклопропан (5). Бесцветная жидкость. Выход (5 + 6) 95%, $T_{\text{кил}} = 54$ °C (35 мм рт. ст.). ¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.95 т (3H, CH₃, *J* = 7 Гц), 1.20–1.25 м (6H, 3CH₂), 1.36–1.55 м (1H, CH). ¹³С ЯМР-спектр, $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 15.03 (CH₃), 23.99 (CH₂), 27.06 (CH₂), 31.09 (CH₂), 38.44 (CH), 65.44 (C). Масс-спектр, *m/e* ($I_{\text{отн}}$, %): 152/154/156 (7) [M⁺], 123/49, 110/66, 75/5, 87/37, 51/100.

*цис***-1,1-Дихлор-2-метил-3-этилциклопропан (6а)**. Бесцветная жидкость. Выход (**5** + **6**) 95%, $T_{\rm киr}$ = 54 °C

¹ Информация о катализаторе представлена на сайте производителя https://www.kazanorgsintez.ru [Information about the catalyst is available on the manufacturer's website https://www.kazanorgsintez.ru.]



Установка для гидрирования при атмосферном давлении. 1–5 – краны, 6 – генератор водорода, 7 – буферная емкость, 8 – цилиндрический сосуд, 9 – напорный резервуар, 10 – реактор гидрирования, 11 – перемешивающее устройство.

Schematic representation of the installation for hydrogenation at atmospheric pressure. Valves (1–5), hydrogen generator (6), buffer tank (7), cylindrical vessel (8), pressure tank (9), hydrogenation reactor (10), stirring device (11).

(35 мм рт. ст.). ¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.90 д (1H, 1 CH, *J* = 7 Гц), 1.02 т (3H, CH₃, *J* = 5 Гц), 1.45 т (3H, CH₃, *J* = 3 Гц), 1.61–1.66 м (1H, CH), 1.78–1.83 м (2H, CH₂). ¹³С ЯМР-спектр (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м.д.: 10.55 (CH₃), 14.09 (CH₃), 19.44 (CH₂), 32.94 (CH), 34.01 (CH), 67.55 (C). Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн}, %): 152/154/156 (9) [M⁺], 123/59, 110/30, 75/15, 87/67, 51/100.

транс-1,1-Дихлор-2-метил-3-этилциклопропан (66). Бесцветная жидкость. Выход (5 + 6) 95%, $T_{\text{кнп}} = 54$ °С (35 мм рт. ст.). ¹Н ЯМР -спектр (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.05–1.15 м (1H, CH), 1.02 т (3H, CH₃, *J* = 5 Гц), 1.45 т (3H, CH₃, *J* = 3 Гц), 1.61–1.66 м (1H, CH), 1.78–1.83 м (2H, CH₂). ¹³С ЯМР-спектр (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м.д.: 11.01 (CH₃), 15.88 (CH₃), 19.44 (CH₂), 34.71 (CH), 41.39 (CH), 67.67 (C). Масс-спектр, *m/e* ($I_{\rm отн}$, %): 152/154/156 (7) [M⁺], 123/49, 110/66, 75/5, 87/37, 51/100.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы нашли, что на начальной стадии дихлоркарбенирования по методу Макоши [21] коммерческого пиперилена (соотношение *цис*-**1а** : *транс*-**16** форм = 1 : 4) карбены присоединяются к неэквивалентным концевым и внутренним двойным C=C-связям с разной скоростью, что приводит к образованию смеси пропенилпроизводных **2а,6** и винилпроизводных **3а,6** в соотношении 1 : 3, соответственно (схема 1). Это связано с тем, что метильный заместитель, находящийся в α -положении, активирует двойную связь по отношению к электроноакцепторному :CCl₂-карбену. Отметим, что в изопрене 2,2-дизамещенная двойная связь на порядок активнее незамещенной [19].

Наблюдаемое соотношение стереоизомеров **2a**: **26** = 1 : 4 совпадает с содержанием *цис*- и *транс*-форм



Схема 1. Карбенирование пиперилена 1а,б. Scheme 1. Carbenation of piperylene 1a,b.

в исходном диене **1а,б**. Присоединение дихлоркарбена по замещенной двойной связи протекает нестереоселективно, и изомеры **3а,б** образуются в близких количествах (**3a** : **36** = 1 : 1.5).

Термокаталитическую изомеризацию (схема 2) полученных алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов **2а,б** и **3а,б** проводили при температуре 230 °C по описанной ранее методике [22] с использованием промышленно доступного цеолита SAPO-34 [23].

В результате реакции получен 4,4-дихлор-3-метилциклопентен 4 с выходом более 90%. Его образование происходит за счет раскрытия на катализаторе 3-х-звенного цикла по связям C^1-C^3 карбоцикла. В продуктах реакции не обнаружены соединения, образующиеся в результате разрушения цикла по C^2-C^3 углеродным связям.

Гидрирование (схема 3) алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов **2а,б** и **3а,б** осуществляли на промышленном катализаторе Pd/C [24, 25] при температуре 22–24 °C и атмосферном давлении в течение 3.5–4 ч. В этих условиях достигался количественный выход пропил-*гем*-дихлорциклопропана **5** и *цис*-**6***a*, *транс*-2-метил-3-этил-*гем*-дихлорциклопропанов **66**. Соотношение последних соответствует стартовому содержанию в исходной смеси винилпроизводных (**6***a* : **6***b* = **3***a* : **3***b* = 1 : 1.5).

Методом конкурентной кинетики [26] (конверсия не более 30%) была определена относительная реакционная способность пропенил- 2a,6 и винилпроизводных 3a,6 в реакции гидрирования. В изученных условиях², судя по скорости накопления продуктов 5 и 6a,6, винилпроизводные 3a,6 в 2 раза активнее пропениловых 2a,6.

Состав полученных продуктов 2а,6, 3а,6 и 5, 6а,6 и выделенного индивидуального соединения 4 установили методами ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

¹Н ЯМР-спектр смеси продуктов карбенирования **2а,б** и **3а,б** характеризует наличие сигналов кратной связи протонов при С⁴ и С⁵ углеродных атомах. Для молекулы **2а** протон при С⁴ атоме углерода проявляется



Схема 2. Изомеризация алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов 2a,б и 3a,б. Scheme 2. Isomerization of alkenyl-*gem*-dichlorocyclopropanes 2a,b and 3a,b.



Схема 3. Восстановление алкенил*-гем*-дихлорциклопропанов 2a,б и 3a,б. Scheme 3. Reduction of alkenyl-*gem*-dichlorocyclopropanes 2a,b and 3a,b.

² Стартовое соотношение **2а,б** : **3а,б** = 1 : 3 [The starting ratio **2а,b** : **3а,b** = 1 : 3.]

триплетом при 5.15 м.д. (${}^{3}J = 6 \Gamma \mu$), при С⁵ углеродном атоме – мультиплетом в области 5.20-5.25 м.д., что характерно для цис-изомера. Тогда как для транс-26 изомера сигнал протона при б C4 углеродном атоме проявляется при 5.28-5.35 м.д., а при С⁵ – дублетом в области 5.37 м.д. (${}^{3}J = 13.7 \Gamma \mu$), что подтверждает транс-конфигурацию двойной связи. В смеси соединений За и Зб аналогичные сигналы протонов при С⁴ и С⁵ углеродных атомах резонируют одинаково дублет дублетами при 5.75 м.д. (${}^{3}J = 10$ и 13 Гц) и мультиплетом при 5.45-5.60 м.д. Протоны циклопропанового кольца С² углеродного атома для цис-2а и транс-26 изомеров проявляются одинаково двумя дублетами при 1.20 м.д. (²*J* = 5.3 Гц) и 1.72 м.д. (²*J* = 5.3 Гц). Аналогичный сигнал протона при C² атоме углерода молекул За и Зб регистрируется одинаково мультиплетом при 2.20-2.30 м.д. Протон при С³ углеродном атоме для соединения За проявляется в виде синглета при 1.42 м.д., что указывает на его иис-расположение, а для соединения 36 – в сильном поле дублетом при 1.11 м.д. (${}^{3}J = 10$ Гц), что характерно для *транс*-конфигурации протона.

В ¹Н ЯМР-спектре смеси продуктов гидрирования **5** и **6а,6** наличие пропил-*гем*-дихлорциклопропана **5** характеризует триплет сигнала метильной группы в сильной области при 0.95 м.д. (${}^{3}J = 7$ Гц) и мультиплет сигналов двух метиленовых групп пропильного фрагмента в области 1.20–1.25 м.д. Для геометрических изомеров **6а,6** отличительным является наличие сигналов протонов при С³ углеродном атоме, сопряженного с этильной группой. Так, для *цис*-1,1-дихлор-2-метил-3-этилциклопропана **6а** сигнал протона при С³ углеродном атоме циклопропана **66** аналоги 0.90 м.д. (${}^{3}J = 7$ Гц), тогда как для *транс*-1,1-дихлор-2-метил-3-этилциклопропана **66** аналогичный сигнал проявляется мультиплетом в более слабой области 1.05–1.10 м.д.

В спектрах ЯМР ¹³С смеси алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов **2а,б** и **3а,б** общим является сигнал С¹ атома углерода при 61.09 м.д. Для *цис*-**2а** изомера С⁴ и С⁵ углеродные атомы двойной связи регистрируются в области 126.11 и 128.97 м.д., соответственно, а для *транс*-**26** изомера проявляются в более слабом поле 126.63 и 130.12 м.д., соответственно. Наличие сильнопольных сигналов углеродов C² и C³ (31.90 и 35.91 м.д.) циклопропанового кольца для соединения **За** подтверждает *цис*-конфигурацию, тогда как слабопольные сигналы C² и C³ (33.15 и 40.19 м.д.) моле-кулы **Зб** характеризуют *транс*-ориентацию изомера.

В спектрах ЯМР ¹³С смеси алкилпроизводных **5** и **6а,б** характеристичными являются сигналы атомов углерода C¹ в области 65–67 м.д. Для 1,1-дихлор-2-пропилциклопропана **5** метильная группа проявляется при 15.03 м.д., в молекулах **6а,б** – в более сильном поле при 10.55 и 11.01 м.д., соответственно. Наличие сигналов C² и C³ углеродов в области 32.94 и 34.01 м.д. циклопропанового кольца для соединения **6а** подтверждают *цис*-конфигурацию. Для молекулы **36** сигналы C² и C³ атомов при 34.71 и 41.39 м.д., находящиеся в слабом поле, указывают на *транс*-конфигурацию изомера.

Для смеси *гем*-дихлорциклопропанов **2а,6** и **3а,6** диссоциативная ионизация протекает несколькими путями: молекула распадается на дихлорциклопропановый фрагмент и заместитель или молекула теряет атомы хлора, но основной углеродный скелет сохраняется.

В таблице представлены значения массы осколочного иона m и относительной интенсивности пиков ионов e (% от максимального) для соединений **2а,6** и **3а,6**.

Диссоциативная ионизация для *гем*-дихлорциклопропанов **6** и **7а,6**, так же как и для алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов **2а,6** и **3а,6**, протекает несколькими путями: молекула распадается на дихлорциклопропановый фрагмент и заместитель R, либо молекула теряет атомы хлора с сохранением углеродного скелета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что дихлоркарбенирование пиперилена с количественным выходом по методу Макоши протекает с образованием *цис-*, *транс-*1,1-дихлор-2-(проп-1-ен-1-ил)циклопропанов и *цис-*, *транс-*1,1-дихлор-2-винил-3-метилциклопропанов. При гидрировании полученных

Значения массы осколочного иона m и относительной интенсивности пиков ионов e (% от максимального) для соединений **2a,6** и **3a,6** Values of fission ion mass m and relative intensity of ion packs e (% of maximum)

Values of fission ion mass *m* and relative intensity of ion peaks *e* (% of maximum) for compounds **2a,b** and **3a,b**

Соединение Compound		<i>m/e</i> (%)											
	M+ 150/152/154	79	77	115/117	99/101	135/137/139							
2a / 2a	≤3	100 -	65	44/12	22/8	≤5							
2б / 2b	≤4		72	42/12	20/10	-5							
3a / 3a	≤4		70	36/12	20/8	≥ 3							
36 / 3b	≤8		72	46/26	22/10	≤ 8							

изомерных алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов на палладиевом катализаторе (Pd/C) с высоким выходом образуются 1,1-дихлор-2-пропилциклопропан и *цис-*, *транс*-1,1-дихлор-2-метил-3-этилциклопропаны. Цис, *транс*-1,1-дихлор-2-(проп-1-ен-1-ил)циклопропаны и *цис-*, *транс*-1,1-дихлор-2-винил-3-метилциклопропаны при термокаталитической изомеризации в присутствии цеолита SAPO-34 переходят в 4,4-дихлор-3-метилциклопентен с выходом более 90%.

Финансовая поддержка

Исследования выполнены при финансовой поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук по № МК-1689.2020.3.

Financial support

This research was carried out with the financial support of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists—candidates of sciences and doctors of sciences under No. MK-1689.2020.3.

Вклад авторов

А.И. Мусин – проведение исследований, обзор публикаций по теме статьи;

Г.З. Раскильдина – сбор и обработка материала, статистическая обработка;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецова Т.С., Аверина Е.Б., Яшин Н.В., Седенкова К.Н. Химия циклопропановых соединений: достижения и перспективы. Органическая химия в работах Н.С. Зефирова: сборник обзоров. Уфа: Гилем; 2012. С. 31-71.

2. Ebner C., Carreira E.M. Cyclopropanation strategies in recent total syntheses. *Chem. Rev.* 2017;117:11651-11679. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00798

3. Batista G.M.F., De Castro P.P., Carpanez A.G., Horta B.A.C., Amarante G.W. *Gem*-Dichlorocyclopropanation of dicarbonyl derivatives. *Chem. Eur. J.* 2019;25(72):16555-16563.

https://doi.org/10.1002/chem.201904149

4. Stanislawski P.C., Willis A.C., Banwell M.G. *Gem*dihalocyclopropanes as building blocks in natural-product synthesis: enantioselective total syntheses of *ent*-erythramine and 3-*epi*-erythramine. *Chem. Asian J.* 2007;2:1127-1136. https://doi.org/10.1002/asia.200700155

5. Liu L.J., Kim E., Hong J.H. Synthesis of novel 6'-spirocyclopropyl-5'-norcarbocyclic adenosine phosphonic acid analogues as potent anti-hiv agents. *Nucleos. Nucleot. Nucles.* 2011;30(10):784-797.

https://doi.org/10.1080/15257770.2011.602656

6. Thankachan A.P., Sindhu K.S., Krishnan K.K., Anilkumar G. Recent advances the syntheses, transformations and applications of 1,1-dihalocyclopropanes. *Org. Biomol.* Chem. 2015;13(33):8780-8802.

https://doi.org/10.1039/C5OB01088H

7. Kailania M.H., Al-Bakrib A.G., Saadeha H., Al-Hiari Y.M. Preparation and antimicrobial screening of novel 2,2-dichlorocyclopropane–*cis*-dicarbamates and comparison to their alkane and *cis*-alkene analogs. *Jordan Journal of Chemistry*. 2012;7(3):239-252. **Ю.Г. Борисова** – сбор и обработка материала, написание текста статьи;

Р.У. Рабаев – консультация по вопросам проведения отдельных этапов исследования;

Р.Р. Даминев – консультация по вопросам планирования, методологии и реализации исследования;

С.С. Злотский – разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contribution

A.I. Musin – conducting research, literature analysis;
 Y.G. Borisova – collection and processing of the material, writing the text of the article;

G.Z. Raskil'dina – collection and processing of the material, statistical processing;

R.U. Rabaev – consultation on conducting individual stages of the study;

R.R. Daminev – consultation on planning, methodology and implementation of the study;

S.S. Zlotskii – development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Kuznetsova T.S., Averina E.B., Yashin N.V., Sedenkova K.N. *Khimiya tsiklopropanovykh soedinenii: dostizheniya i perspektivy. Organicheskaya khimiya v rabotakh N.S. Zefirova: sbornik obzorov* (Chemistry of cyclopropane compounds: achievements and prospects. In: Organic chemistry in the works of N.S. Zefirov: collection of reviews). Ufa: Gilem; 2012. P. 31-71 (in Russ.).

2. Ebner C., Carreira E.M. Cyclopropanation strategies in recent total syntheses. *Chem. Rev.* 2017;117:11651-11679.

https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00798

3. Batista G.M.F., De Castro P.P., Carpanez A.G., Horta B.A.C., Amarante G.W. *Gem*-Dichlorocyclopropanation of dicarbonyl derivatives. *Chem. Eur. J.* 2019;25(72):16555-16563.

https://doi.org/10.1002/chem.201904149

4. Stanislawski P.C., Willis A.C., Banwell M.G. *Gem*-dihalocyclopropanes as building blocks in naturalproduct synthesis: enantioselective total syntheses of *ent*-erythramine and 3-*epi*-erythramine. *Chem. Asian J.* 2007;2:1127-1136.

https://doi.org/10.1002/asia.200700155

5. Liu L.J., Kim E., Hong J.H. Synthesis of novel 6'-spirocyclopropyl-5'-norcarbocyclic adenosine phosphonic acid analogues as potent anti-hiv agents. *Nucleos. Nucleot. Nucleos.* 2011;30(10):784-797.

https://doi.org/10.1080/15257770.2011.602656

6. Thankachan A.P., Sindhu K.S., Krishnan K.K., Anilkumar G. Recent advances in the syntheses, transformations and applications of 1,1-dihalocyclopropanes. *Org. Biomol. Chem.* 2015;13(33):8780-8802.

https://doi.org/10.1039/C5OB01088H

8. Harvey J.E., Hewitt R.J., Moore P.W., Somarathne K.K. Reactions of 1,2-cyclopropyl carbohydrates. *Pure Appl. Chem.* 2014;86(9):1377-1399.

https://doi.org/10.1515/pac-2014-0403

9. Fedorynski M. Syntheses of *gem*-dihalocyclopropanes and their use in organic synthesis. *Chem. Rev.* 2003;103(4):1099-1132. https://doi.org/10.1021/cr0100087

10. Dolbier Jr.W.R., Battiste M.A. Structure synthesis, and chemical reactions of fluorinated cyclopropanes and cyclopropenes. *Chem. Rev.* 2003;103(4):1071-1098. https://doi.org/10.1021/cr010023b

11. Le N.N.T., Klinkerch E.J., Thamattoor D.M. Stereochemistry of dichlorocarbene addition to alkenes: A Collaborative, Discovery-Based Experiment for the Organic Chemistry Laboratory. *J. Chem. Educ.* 2019;96(8):1727-1730. https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.8b00758

12. Komissarova N.G., Belenkova N.G., Shitikova O.V., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Cyclopropanation of betulin and its diacetate with dihalocarbenes. *Russ. J. Org. Chem.* 2004;40(10):1462-1468.

https://doi.org/10.1007/s11178-005-0041-1

13. Merrer D.C., Doubleday C. Dynamic control of dichlorocarbene addition to cyclopropene. *J. Phys. Org. Chem.* 2011;24(10):947-951.

https://doi.org/10.1002/poc.1883

14. Lenhardt J.M., Black A.L., Craig S.L. *Gem*dichlorocyclopropanes as abundant and efficient mechanophores in polybutadiene copolymers under mechanical stress. *J. Am. Chem. Soc.* 2009;131(31):10818-10819. https://doi.org/10.1021/ja9036548

15. Mahdavi H., Amirsadeghi M. Kinetic study of dichlorocarbene addition to olefins via a quaternized highly branched polyacrylamide as a new multi-site phase transfer catalyst. *Iran. Polym. J.* 2012;21:641-649.

https://doi.org/10.1007/s13726-012-0070-x

16. Макоша М., Федорыньски М. Межфазный катализ в химии дихлоркарбена: основные принципы и характерные особенности. Известия Академии наук. Серия химическая. 2011;11:2101-2101.

17. Вихарева И.Н., Шавшукова С.Ю., Удалова Е.А. Реакции циклизации с использованием микроволнового излучения. *Баш. хим. журнал.* 2009;16(3):34-39.

18. Gordeev E.G., Shkulipa A.Yu., Kirilin A.D. Reactions of dichlorocarbene, dichlorosilylene, and dichlorogermylene with carboranes(12). A theoretical study. *Russ. J. Gen. Chem.* 2014;84(7):1330-1338.

https://doi.org/10.1134/S1070363214070147

19. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Злотский С.С. Дихлоркарбенирование сопряженных диеновых углеводородов. *Нефтехимия*. 2017;57(2):220-225.

https://doi.org/10.7868/S0028242117020149

20. Арбузова Т.В., Хамидуллина А.Р., Злотский С.С. Синтезы на основе винил*-гем-*дихлорцилопропанов. Изв. вузов. *Химия и хим. технология.* 2007;50(6):15-17.

21. Демлов Э., Демлов З. Межфазный катализ. М.: Мир; 1987. 485 с.

22. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Давлетшин А.Р., Злотский С.С. Каталитическая изомеризация замещенных винилциклопропанов. *ДАН*. 2019;487(3):266-269. https://doi.org/10.31857/S0869-56524873266-269

23. Трегер Ю.А., Розанов В.Н., Соколова С.В., Мурашева О.П. Получение этилена и пропилена из природного газа через промежуточный синтез хлористого метила и последующий его каталитический пиролиз. *Катализ в* промышленности. 2012;3:15а-20. 7. Kailania M.H., Al-Bakrib A.G., Saadeha H., Al-Hiari Y.M. Preparation and antimicrobial screening of novel 2,2-dichlorocyclopropane–*cis*-dicarbamates and comparison to their alkane and *cis*-alkene analogs. *Jordan Journal of Chemistry*. 2012;7(3):239-252.

8. Harvey J.E., Hewitt R.J., Moore P.W., Somarathne K.K. Reactions of 1,2-cyclopropyl carbohydrates. *Pure Appl. Chem.* 2014;86(9):1377-1399.

https://doi.org/10.1515/pac-2014-0403

9. Fedorynski M. Syntheses of *gem*-dihalocyclopropanes and their use in organic synthesis. *Chem. Rev.* 2003;103(4):1099-1132.

https://doi.org/10.1021/cr0100087

10. Dolbier Jr.W.R., Battiste M.A. Structure synthesis, and chemical reactions of fluorinated cyclopropanes and cyclopropenes. *Chem. Rev.* 2003;103(4):1071-1098.

https://doi.org/10.1021/cr010023b

11. Le N.N.T., Klinkerch E.J., Thamattoor D.M. Stereochemistry of dichlorocarbene addition to alkenes: A Collaborative, Discovery-Based Experiment for the Organic Chemistry Laboratory. *J. Chem. Educ.* 2019;96(8):1727-1730.

https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.8b00758

12. Komissarova N.G., Belenkova N.G., Shitikova O.V., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Cyclopropanation of betulin and its diacetate with dihalocarbenes. *Russ. J. Org. Chem.* 2004;40(10):1462-1468.

https://doi.org/10.1007/s11178-005-0041-1

13. Merrer D.C., Doubleday C. Dynamic control of dichlorocarbene addition to cyclopropene. *J. Phys. Org. Chem.* 2011;24(10):947-951

https://doi.org/10.1002/poc.1883

14. Lenhardt J.M., Black A.L., Craig S.L. *Gem*dichlorocyclopropanes as abundant and efficient mechanophores in polybutadiene copolymers under mechanical stress. *J. Am. Chem. Soc.* 2009;131(31):10818-10819. https://doi.org/10.1021/ja9036548

15. Mahdavi H., Amirsadeghi M. Kinetic study of dichlorocarbene addition to olefins via a quaternized highly branched polyacrylamide as a new multi-site phase transfer catalyst. *Iran. Polym. J.* 2012;21:641-649.

https://doi.org/10.1007/s13726-012-0070-x

16. Makosha M., Fedoryński M. Phase transfer catalysis in dichlorocarbene chemistry: basic principles and specific features. *Rus. Chem. Bul.* 2011;60(11):2141-2146. https://doi.org/10.1007/s11172.011.0222.2

https://doi.org/10.1007/s11172-011-0332-3

17. Vikhareva I.N., Shavshukova S.Yu., Udalova E.A. Cyclization reactions using microwave radiation. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal = Bashkir Chemical Journal.* 2009;16(3):34-39 (in Russ.).

18. Gordeev E.G., Shkulipa A.Yu., Kirilin A.D. Reactions of dichlorocarbene, dichlorosilylene, and dichlorogermylene with carboranes(12). A theoretical study. *Russ. J. Gen. Chem.* 2014;84(7):1330-1338.

https://doi.org/10.1134/S1070363214070147

19. Raskil'dina G.Z., Borisova Yu.G., Zlotskii S.S. Dichlorocarbenation of conjugated diene hydrocarbons. *Neftekhimiya = Pet. Chem.* 2017;57:278-283.

https://doi.org/10.1134/S0965544117020219

20. Arbuzova T.V., Khamidullina A.R., Zlotsky S.S. Syntheses based on vinil-gem-dichlorcyclopropanes. *Izv. Vyssh. Ucheb. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2007;50(6):15-17 (in Russ.).

21. Demlov E., Demlov Z. *Mezhfaznyi kataliz* (Interphase catalysis). Moscow: Mir; 1987. 485 p. (in Russ.).

24. Oosthuizen R.S., Nyamori V.O. Carbon Nanotubes as Supports for Palladium and Bimetallic Catalysts for Use in Hydrogenation Reactions. *Platinum Metals Rev.* 2011;55(3):154-169.

https://doi.org/10.1595/147106711X577274

25. Ilyin S.O., Petrukhina N.N., Kostyuk A.V., Filatova M.P., Antonov S.V., Maksimov A.L., Dzhabarov E.G. Hydrogenation of indene-coumarone resin on palladium catalysts for use in polymer adhesives *Russ. J. Appl. Chem.* 2019;92(8):1143-1152.

https://doi.org/10.1134/S1070427219080135

26. Brusentsova E.A., Zlotskii S.S., Kutepov B.I., Khazipova A.N. Relative activity of alkenyl-gemdichlorocyclopropanes in the reactions of hydrogenation and alkylation. *Russ. J. Appl. Chem.* 2009;82(6):1029-1032. https://doi.org/10.1134/S1070427209060196 22. Raskil'dina G.Z., Borisova Y.G., Davletshin A.R., *et al.* Catalytic Isomerization of substituted vinylcyclopropanes. *Doklady Akademii Nauk = Doklady Chemistry.* 2019;487(1):192-194.

https://doi.org/10.1134/S0012500819070115

23. Treger Y.A., Rozanov V.N., Sokolova S.V., Murasheva O.P. Proceeding of ethylene and propylene from natural gas via the intermediate synthesis of methyl choride and its subsequent catalytic pyrolysis. *Kataliz v promyshlennosti = Catalysis in Industry.* 2012;3:15a-20 (in Russ.).

24. Oosthuizen R.S., Nyamori V.O. Carbon Nanotubes as Supports for Palladium and Bimetallic Catalysts for Use in Hydrogenation Reactions. Platinum Metals Rev. 2011;55(3):154-169.

https://doi.org/10.1595/147106711X577274

25. Ilyin S.O., Petrukhina N.N., Kostyuk A.V., Filatova M.P., Antonov S.V., Maksimov A.L., Dzhabarov E.G. Hydrogenation of indene-coumarone resin on palladium catalysts for use in polymer adhesives. *Russ. J. Appl. Chem.* 2019;92(8):1143-1152.

https://doi.org/10.1134/S1070427219080135

26. Brusentsova E.A., Zlotskii S.S., Kutepov B.I., Khazipova A.N. Relative activity of alkenyl-gemdichlorocyclopropanes in the reactions of hydrogenation and alkylation. *Russ. J. Appl. Chem.* 2009;82(6):1029-1032. https://doi.org/10.1134/S1070427209060196

Об авторах:

Мусин Айрат Ильдарович, аспирант кафедры общей, аналитической и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», филиал в г. Стерлитамак (453118, Россия, г. Стерлитамак, пр-т Октября, д. 2). E-mail: musin_1995@list.ru. ResearcherID R-9142-2016, https://orcid.org/0000-0002-8662-9680

Борисова Юлианна Геннадьевна, кандидат химических наук, преподаватель кафедры общей, аналитической и прикладной химии, филиал ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», филиал в г. Стерлитамак (453118, Россия, г. Стерлитамак, пр-т Октября, д. 2). E-mail: yulianna_borisova@mail.ru. ResearcherID P-9744-2017, Scopus Author ID 56526865000, https://orcid.org/0000-0001-6452-9454

Раскильдина Гульнара Зинуровна, кандидат химических наук, доцент кафедры общей, аналитической и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: graskildina444@mail.ru. ResearcherID F-1619-2017, Scopus Author ID 56069888400, https://orcid.org/0000-0001-9770-5434

Рабаев Руслан Уралович, кандидат технических наук, проректор по инновационной и научной работе ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: nauka ugntu@mail.ru. Scopus Author ID 57207916610.

Даминев Рустем Рифович, доктор технических наук, профессор, директор филиала в г. Стерлитамак ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», филиал в г. Стерлитамак (453118, Россия, г. Стерлитамак, Октября пр-т, д. 2). E-mail: daminew@mail.ru. Scopus Author ID 15026168000. https://orcid.org/0000-0001-8673-5240

Злотский Семен Соломонович, доктор химических наук, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: nocturne@mail.ru. ResearcherID W-6564-2018, Scopus Author ID 6701508202, https://orcid.org/0000-0001-6365-5010

About the authors:

Airat I. Musin, Postgraduate Student, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University, Branch in Sterlitamak (2, Oktyabrya pr., Sterlitamak, 453118, Russia). E-mail: musin_1995@list.ru. ResearcherID R-9142-2016, https://orcid.org/0000-0002-8662-9680

Yulianna G. Borisova, Cand. of Sci. (Chemistry), Teacher, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University, Branch in Sterlitamak (2, Oktyabrya pr., Sterlitamak, 453118, Russia). E-mail: yulianna_borisova@mail.ru. ResearcherID P-9744-2017, Scopus Author ID 56526865000, https://orcid.org/0000-0001-6452-9454

Gul'nara Z. Raskil'dina, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: graskildina444@mail.ru. ResearcherID F-1619-2017, Scopus Author ID 56069888400, https://orcid.org/0000-0001-9770-5434

Ruslan U. Rabaev, Cand. of Sci. (Engineering), Vice Rector for Innovation and Scientific Work, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: nauka ugntu@mail.ru. Scopus Author ID 57207916610.

Rustem R. Daminev, Dr. of Sci. (Engineering), Professor, Director of Branch in Sterlitamak, Ufa State Petroleum Technological University, Branch in Sterlitamak (2, Oktyabrya pr., Sterlitamak, 453118, Russia). E-mail: daminew@mail.ru. Scopus Author ID 15026168000, https://orcid.org/0000-0001-8673-5240

Simon S. Zlotskii, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Head of Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: nocturne@mail.ru. ResearcherID W-6564-2018, Scopus Author ID 6701508202, https://orcid.org/0000-0001-6365-5010

Поступила: 10.08.2020; получена после доработки: 24.08.2020; принята к опубликованию: 13.09.2020. The article was submitted: August 10, 2020; approved after reviewing: August 24, 2020; accepted for publication: September 13, 2020.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-26-35 УДК 547.1

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Синтез и биологическая активность *N*-(α-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)аминокислот – структурных аналогов *N*-фосфонацетил-L-аспартата

И.С. Кузьмин[®], Д.Ю. Юрьев, Г.А. Топорков, А.В. Калистратова, Л.В. Коваленко

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, 125047 Россия

[@]Автор для переписки, e-mail: kyzka06@mail.ru

Цели. С развитием и совершенствованием новых систем доставки для веществ различного характера, вновь приобретают актуальность фосфорорганические соединения с антиметаболитным механизмом действия. К ним можно отнести, например, фосфорорганические аналоги карбоновых кислот, такие как N-фосфонацетил-L-аспартат (PALA) и N фосфонацетил-L-изоаспарагин, являющиеся биорационально разработанными аналогами переходного состояния карбамоиласпартата в реакции биосинтеза пиримидиновых оснований, которая катализируется ферментом аспартат-транскарбамоилазой (ATCase). Несмотря на высокую активность эти соединения не нашли широкого применения из-за большого количества побочных эффектов и низкой биодоступности. С учетом открывающихся возможностей по доставке фосфатных и фосфонатных производных в клетки-мишени, получение более эффективных аналогов PALA кажется интересной и перспективной задачей. Поэтому целью данной работы являлись синтез и исследование биологической активности новых производных фосфонуксусной кислоты – N-(a-duэтокси-фосфорилциклопропилкарбонил)-замещенных аминокислот – аналогов N-фосфоноацети.

Методы. Для направленной работы в рамках исследования применяли метод молекулярного докинга, который позволяет смоделировать связывание N-(а-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)-замещенных аминокислот с аспартат-транскарбамоилазой. Целевые соединения были синтезированы с использованием классических методов органического синтеза. Исследование цитотоксичности проводили по отношению к клеточным линиям рака молочной железы человека (MDA-MB-231), рака кожи (A-375) и глиобластомы (U-87 MG). **Результаты.** В рамках работы был осуществлен синтез восьми новых N-(a-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)-замещенных аминокислот. Исследование ряда синтезированных производных на противораковую активность не выявило значимого проявления цитотоксичности.

Выводы. *N*-(*a*-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)-замещенные аминокислоты представляют собой синтетически доступные аналоги PALA, способные к более сильному взаимодействию с ATCase. Тем не менее синтезированные в данной работе соединения не проявили выраженных противораковых свойств. Одной из причин низкой активности может быть наличие эфирных групп в фосфонатном структурном элементе.

Ключевые слова: фосфонкарбоновые кислоты, N-фосфонацетил-L-аспартат (PALA), аспартат-транскарбомоилаза (ATCase), диэтоксифосфорилуксусная кислота, а-диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновая кислота, N-(а-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)-замещенные аминокислоты.

Для цитирования: Кузьмин И.С., Юрьев Д.Ю., Топорков Г.А., Калистратова А.В., Коваленко Л.В. Синтез и биологическая активность *N*-(α-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)аминокислот – структурных аналогов *N*-фосфонацетил--L-аспартата. 2020;15(5):26-35. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-26-35

RESEARCH ARTICLE

Synthesis and biological activity of N-phosphonacetyl-L-aspartate's structural analogs N-(α -dietoxyphosphorylcyclopropylcarbonyl)- amino acids

Ivan S. Kuzmin[®], Danil Yu. Yuriev, Grigorii A. Toporkov, Antonida V. Kalistratova, Leonid V. Kovalenko

D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, 125047 Russia @Corresponding author, e-mail: kyzka06@mail.ru

Objectives. With the development and improvement of new delivery systems for substances of various natures, organophosphorus compounds with an antimetabolic mechanism of action have become relevant again. A few examples of them are organophosphorus analogs of carboxylic acids, such as N-phosphonacetyl-L-aspartate (PALA) and N-phosphonacetyl-L-isoasparagine, both of which are bio-rationally developed analogs of the transition state of carbamoylaspartate in the biosynthesis of pyrimidine bases, which is catalyzed by the enzyme aspartate transcarbamoylase (ATCase). Despite their high activity, these compounds have not found widespread use as anticancer agents due to a large number of side-effects and low bioavailability. Given the emerging opportunities for the delivery of phosphate and phosphonate derivatives into target cells, obtaining more effective analogs of PALA seems to be an interesting and promising research objective. The goal of the present study was thus to synthesize and study the biological activities of novel PALA analogs that are derivatives of phosphonacetic acid.

Methods. For directed work within the framework of the study, we used the molecular docking method, which allowed us to simulate the binding of N-(a-diethoxyphosphorylcyclopropylcarbonyl)-substituted amino acids to ATCase. The target compounds were synthesized using classical methods of organic synthesis. The obtained compounds' cytotoxicity was probed in relation to cell lines of human breast cancer (MDA-MB-231), skin cancer (A-375), and glioblastoma (U-87 MG).

Results. The synthesis of eight novel N-(a-diethoxyphosphorylcyclopropylcarbonyl)-substituted amino acids was carried out. A few of the synthesized derivatives were tested for anticancer activity, but none displayed significant cytotoxicity.

Conclusions. *N*-(*a*-diethoxyphosphorylcyclopropylcarbonyl)-substituted amino acids are synthetically available analogs of PALA, a compound capable of strong interaction with ATCase. However, the compounds synthesized in this work did not display any pronounced anticancer properties. One of the reasons for the observed low activity may be the presence of ether groups in the phosphonate building block.

Keywords: phosphonocarboxylic acids, N-phosphonacetyl-L-aspartate (PALA), aspartate transcarbamylase (ATCase), a-diethoxyphosphonacetic acid, a-diethoxyphosphorylcyclopropyl-carboxylic acid, N-(a-diethoxyphosphorylcyclopropylcarbonyl)amino acids.

For citation: Kuzmin I.S., Yuriev D.Yu., Toporkov G.A., Kalistratova A.V., Kovalenko L.V. Synthesis and biological activity of *N*-phosphonacetyl-L-aspartate's structural analogs *N*-(α-dietoxyphosphorylcyclopropylcarbonyl)amino acids. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2020;15(5):26-35 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-26-35

введение

Противоопухолевые препараты с антиметаболитным механизмом активности прочно вошли в практику лечения онкологических заболеваний. Они различаются по структуре, внутриклеточному метаболизму, механизму цитотоксического действия, но все они так или иначе являются аналогами естественных метаболитов и могут конкурировать с ними и за транспортные пути в клетку, и за участие в ключевых ферментативных процессах. Для лечения онкологических заболеваний особенно актуальны антиметаболиты биосинтеза нуклеиновых кислот.

Одним из перспективных противоопухолевых препаратов 80-х годов XX века являлся разработанная в результате биорационального подхода *N*-фосфонацетил-L-аспартат (PALA) **1** (рис. 1). Противораковая активность PALA основана на его структурном подобии переходному состоянию карбамоиласпартата, который участвует в реакции биосинтеза пиримидиновых оснований, катализируемой аспартаттранскарбамоилазой (ATCase) [1–4].

РАLА проявил высокую активность в отношении солидных опухолей и прошёл две фазы клинических испытаний [5, 6]. К сожалению, как и для многих других фосфорорганических соединений, высокая активность PALA *in vitro* не воспроизводится *in vivo* из-за низкой биодоступности этого соединения и большого количества возникающих побочных эффектов [7, 8]. Поэтому представляет интерес синтез новых производных фосфонуксусной кислоты с потенциальной противораковой активностью и улучшенными фармакологическими свойствами.

К известным производным фосфонуксусной кислоты, являющимся структурными аналогами PALA, относятся соединения **2–4**, представленные на рис. 2. Эти соединения обладают меньшим суммарным зарядом и улучшенными фармакологическими свойствами, но значительно более низкой активностью по сравнению с PALA [9].

Учитывая структурное подобие PALA интермедиату биосинтеза карбомоиласпартата, мы предположили, что для увеличения биологической активности производных фосфонуксусных кислот ключевое значение имеет оптимальный угол связи Р–С, который позволит обеспечить устойчивость конформации, наиболее благоприятной для формирования комплекса с активным центром фермента. Дополнительно учитывалось наличие в структуре молекулы выраженного гидрофобного фрагмента из-за присутствия в структуре ATCase «гидрофобного кармана», что увеличит прочность связывания фермента с



Рис. 1. Структурное подобие PALA интермедиату биосинтеза карбамоиласпартата. **Fig. 1.** Structural similarity between *N*-phosphonacetyl-L-aspartate and the intermediate of carbamoylaspartate biosynthesis.



Рис. 2. Структурные формулы аналогов *N*-фосфонацетил-L-аспартата. **Fig. 2.** Structural formulas of *N*-phosphonacetyl-L-aspartate analogs.

субстратом. Это возможно путем введения объемных заместителей у атома углерода фосфонацетатного скелета. Интересными с точки зрения синтетической доступности, варьирования угла связи Р–С и содержания гидрофобного фрагмента являются циклопропанил-замещенные фосфонуксусные кислоты, синтез и изучение противораковой активности которых и были осуществлены в рамках данной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Хромато-масс-спектрометрический анализ осуществляли на приборе Thermo Fisher Scientific Surveyor MSQ (Thermo Fisher Scientific, CIIIA) c колонкой для высокоэффективной жидкостной хроматографии Phenomenex Onyx Monoliythic C18 25 × 4.6 mm (Phenomenex, CША). В качестве подвижной фазы применялась двухкомпонентная смесь 0.1% раствора муравьиной кислоты и ацетонитрила (растворитель – 100% диметилсульфоксид (ДМСО), градиентное элюирование, скорость потока – 1.5 мл/мин, температура – 25 °C применяемый тип ионизации при атмосферном давлении, электроспрей). Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹Н регистрировали на приборе Varian MercuryPlus 400 (Varian, США) (CDCl₂, ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан). Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP20 (Stuart, Великобритания). Для тонкослойной хроматографии использовались алюминиевые пластинки Merck TLC Silica gel 60 F254 (размер 10 × 20 см) (*Merck*, Германия). Для колоночной хроматографии применяли силикагель 60 фирмы Merck с размером частиц от 0.015 мм до 0.040 мм. Для проведения реакций под воздействием СВЧ-облучения использовали микроволновый реактор CEM DU 9369 (CEM Corporation, CША).

Перед использованием перегоняли ДМСО над гидридом кальция; дибромэтан перегоняли при пониженном давлении; применяемые аминокислоты не подвергали предварительной очистке; триэтиламин перегоняли над КОН; триэтилфосфит не подвергали предварительной очистке; растворители для экстракции применяли без предварительной подготовки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Триэтиловый эфир фосфонуксусной кислоты (5).

В пробирке для микроволнового реактора объемом 10 мл, снабженной септой, смешивают 3.32 г (0.02 моль) триэтилфосфита и 2.45 г (0.02 моль) этилового эфира а-хлоруксусной кислоты. Реакцию проводят при микроволновом облучении мощностью 250 Вт и температуре 170 °С в течение 1 ч. Выделение конечного продукта осуществляют вакуумной перегонкой на масляном насосе. Выход 3.85 г (86%). $T_{\text{кнп}} = 110$ °С (0.1 мм рт. ст.). ¹Н ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- d_6): δ (м.д.) 4.07 (dq, J = 15.1, 7.1 Гц, 6Н), 3.10 (d, J = 21.4 Гц, 2Н), 1.22 (dt, J = 18.4, 7.1 Гц, 9Н).

Этиловый эфир *а*-диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновой кислоты (6).

В колбе объемом 500 мл смешивают 15 г (0.067 моль) измельченного КОН и 100 мл свежеперегнанного ДМСО. К полученной суспензии при перемешивании последовательно прибавляют по каплям 7.48 г (0.03 моль) этилового эфира диэтоксифосфонуксусной кислоты и 25.19 г (0.268 моль) дибромэтана. Далее к реакционной массе прибавляют 170 мл ДМСО. Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч. Для отделения продуктов реакции от ДМСО в реакционную смесь добавляют 200 мл воды и проводят экстракцию эфиром (3 раза по 100 мл), а затем хлороформом (2 раза по 100 мл). Полученные органические фазы сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и объединяют. Растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса. Выделение конечного продукта осуществляют вакуумной перегонкой на масляном насосе. Выход 5.60 г (67%). $T_{vur} = 110-115$ °С (0.1 мм рт. ст.). ¹Н ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м.д.) 4.16–3.96 (m, 6H), 1.38–1.27 (m, 1H), 1.21 (dt, *J* = 16.0, 7.1 Гц, 1H).

α-Диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновая кислота (7).

В плоскодонной колбе объемом 500 мл смешивают 20.573 г (0.08 моль) этилового эфира α -диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновой кислоты и 140 мл 1 н. (0.14 моль) водного раствора КОН. Перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре, затем подкисляют реакционную смесь 20% раствором H_2SO_4 до рН 2. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре.

Конечный продукт экстрагируют хлороформом (4 раза по 50 мл). Объединенный органический экстракт сушат над Na₂SO₄, растворитель удаляют на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса. Продукт перекристаллизовывают из эфира с добавлением гексана. Получают белые гигроскопичные кристаллы с желтоватым оттенком массой 10.7 г (60%). T_{nn} = 85–87 °C. ¹Н ЯМР-спектр (300 МГц, ДМСО): δ (м.д.) 4.16 (dq, J = 14.2, 7.1 Гц, 4H), 1.45–1.38 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.0 Гц, 6H).

Хлорангидрид а-диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновой кислоты.

К 5 г (0.023 моль) α -диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновой кислоты добавляют 7 мл (0.23 моль) SOCl₂. Реакционную смесь нагревают до 50 °С и перемешивают в течение 1 ч до прекращения выделения газа. Избыток SOCl₂ удаляют в вакууме водоструйного насоса. Полученный хлорангидрид используют в реакции ацилирования без предварительной очистки.

Общая методика получения амидов α-диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновой кислоты 8–11.

В трехгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную термометром, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 0.014 моль сухого гидрохлорида этилового или метилового эфира аминокислоты, предварительно измельчив его. Далее при перемешивании добавляют около 30 мл хлороформа и 0.04 моль триэтиламина. Реакционную смесь охлаждают до 0 °С в бане со льдом в течение 0.5 ч и, продолжая охлаждать, аккуратно добавляют по каплям 0.014 моль хлорангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 0.5 ч при комнатной температуре и упаривают на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавляют 100 мл этилацетата, перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре и полученный осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают на роторном испарителе, остаток разделяют колоночной хроматографией (элюент этилацетат). Получают вязкую жидкость ярко-желтого цвета.

Этиловый эфир *N*-(α-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)глицина (8), выход 3.18 г (74%). ¹Н ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м.д.) 8.04 (t, *J* = 5.5 Гц, 1Н), 4.20–4.04 (m, 6H), 3.94 (d, *J* = 5.7 Гц, 2Н), 1.29 (t, *J* = 7.1 Гц, 9Н), 1.26–1.13 (m, 4H). Масс-спектр (LC–MS), *m/z* (*I*, %): эксп. 308.062

 $[MH]^+,100\%$; pacчet. 308.29 $[MH]^+$.

Диметиловый эфир *N*-(α -диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)аспарагиновой кислоты (11), выход 3.88 г (76%). ¹Н ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- d_6): δ (м.д.) 8.19 (d, J = 7.9 Гц, 1Н), 4.74 (dt, J = 7.9, 5.5 Гц, 1Н), 4.08 (dq, J = 11.3, 7.1 Гц, 4Н), 3.64 (d, J = 14.3 Гц, 6Н), 2.93–2.74 (m, 2Н), 1.30–1.22 (m, 6Н), 1.22–1.06 (m, 4Н).

Масс-спектр (LC–MS), *m/z* (*I*, %): эксп. 366.108 [MH]⁺, 100%); расчет. 366.13 [MH]⁺.

Этиловый эфир *N*-(α-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)метионина (9), выход 3.38 г (77%). ¹Н ЯМР-спектр (400 МГц, CDCl₃): δ (м.д.) 8.05 (d, *J* = 7.5 Гц, 1Н), 4.67 (td, *J* = 7.4, 4.9 Гц, 1Н), 4.17 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.58–2.46 (m, 2H), 2.17 (tt, *J* = 14.2, 6.3 Гц, 1Н), 2.08 (s, 3H), 2.06–1.95 (m, 1H), 1.51–1.42 (m, 2H), 1.35 (q, *J* = 7.3 Гц, 6H), 1.31–1.22 (m, 2H).

Масс-спектр (LC–MS), *m/z* (*I*, %): эксп. 354.336 [MH]⁺, 100%); расчет. 354.38 [MH]⁺.

Метиловый эфир *N*-(*а*-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)- γ -аминомасляной кислоты (10), выход 3.77 г (84%). ¹Н ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- d_6): δ (м.д.) 7.71 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 4.21–3.98 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.16 (q, J = 6.5 Гц, 2H), 2.42–2.29 (m, 2H), 1.70 (p, J = 7.1 Гц, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Гц, 6H), 1.24–1.01 (m, 4H).

Общая методика получения эфиров N-(а-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)аминокислот 12–15.

К 6.51 ммоль соответствующего эфира *N*-(α-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)аминокислоты при перемешивании добавляют 7.9 ммоль 1 М раствора КОН и перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Раствор калиевой соли подкисляют 20% HCl до pH 3, продолжая перемешивание в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса, добавляют 50 мл изопропилового спирта и образовавшийся осадок отфильтровывают. Органический фильтрат упаривают на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса, остаток охлаждают в морозильной камере до кристаллизации целевого продукта.

N-(*а*-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)глицин (12), выход 1.27 г (70%). *Т*_{пл}: 75–77 °С. ¹Н ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м.д.) 7.94 (t, *J* = 5.5 Гц, 1Н), 4.19–4.01 (m, 4H), 3.83 (d, *J* = 5.5 Гц, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Гц, 6H), 1.22–1.00 (m, 4H).

Масс-спектр (LC–MS), *m/z* (*I*, %): эксп. 279.97 [МН]⁺, 100%); расчет. 280.24 [МН]⁺.

N-(α-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)аспарагиновая кислота (15), выход 1.18 г (54%). ¹Н ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м.д.) 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 4.58 (dt, *J* = 7.9, 5.0 Гц, 1H), 4.12–4.02 (m, 4H), 2.82–2.63 (m, 2H), 1.29–1.21 (m, 6H), 1.21–1.13 (m, 4H).

Масс-спектр (LC–MS), *m/z* (*I*, %): эксп. 338.111 [MH]⁺,100%); расчет. 338.27 [MH]⁺.

N-(*а*-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)метионин (13), выход 1.56 г (68%). ¹Н ЯМР-спектр (400 МГц, CDCl₃): δ (м.д.) 8.00 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H), 4.65 (td, *J* = 7.2, 5.1 Гц, 1H), 4.17 (р, *J* = 5.7 Гц, 4H), 2.72–2.48 (m, 2H), 2.30–2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07–1.95 (m, 1H), 1.56–1.40 (m, 2H), 1.38–1.31 (m, 6H), 1.31–1.22 (m, 2H).

Масс-спектр (LC–MS), *m/z* (*I*, %): эксп. 354.336 [МН]⁺, 100%); расчет. 354.38 [МН]⁺.

N-(*а*-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)- γ -аминомасляной кислоты (14), выход 1.28 г (64%). ¹Н ЯМР-спектр (400 МГц, CDCl₃): δ (м.д.) 9.14 (s, 1H), 7.70 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 4.14 (dt, J = 8.2, 7.0 Гц, 4H), 3.32 (q, J = 6.6 Гц, 2H), 2.36 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 1.85 (h, J = 7.5 Гц, 2H), 1.54–1.39 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Гц, 6H), 1.28–1.15 (m, 2H).

Масс-спектр (LC–MS), *m/z* (*I*, %): эксп. 308.059 [МН]⁺, 100%); расчет. 308.29 [МН]⁺.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для прогнозирования приемлемой для связывания с ACTase (код Protein Data Bank 5G1N¹) структуры нами был применён метод молекулярного моделирования с помощью программы AutoDock Vina 1.1.2 [10]. Была проведена оптимизацию геометрических параметров методом молекулярной механики в программе Chimera 1.13.1². Докинг позволил показать, что в структуре ATCase имеется гидрофобный «карман», в который с высокой вероятностью могут встраиваться производные фосфонуксусной кислоты с циклическими заместителями у атома углерода (рис. 3). На осно-



Рис. За. Молекула РАLА в активном сайте аспартаттранскарбомоилазы (данные рентгеноструктурного анализа; изображение получено с помощью программы Chimera).
 Fig. За. An *N*-phosphonacetyl-L-aspartate molecule in the active site of aspartate transcarbomoylase (X-ray diffraction data; image obtained using the Chimera software).

вании этого метода также было показано, что замена остатка аминокислоты влияет на константу связывания субстрата с ферментом. Поэтому нами была проведена серия опытов по получению целевых *N*-(α-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)-замещенных аминокислот с различными аминокислотными остатками.

Получение эфиров *N*-(α-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)аминокислот было осуществлено по схеме, представленной на рис. 4. α-Диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновая кислота 7 была получена в результате многостадийного синтеза, где в качестве исходных субстратов использовались триэтилфосфит и этиловый эфир хлоруксусной кислоты, которые в результате реакции Арбузова в условиях микроволнового облучения приводили к триэтиловому эфиру фосфонуксусной кислоты **5** [11, 12].

Принимая во внимание наличие активной метиленовой группы в структурах фосфонуксусной кислоты и ее производных, нами был получен полный этиловый эфир α -диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновой кислоты **6** в результате реакции межфазного алкилирования 1,2-дибромэтаном триэфира фосфонуксусной кислоты в присутствии диметилсульфоксида и гидроксида калия. Затем триэтиловый эфир α -диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновой кислоты подвергался гидролизу в щелочной среде по карбоксильной компоненте, протекавшем с образованием α -диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновой кислоты 7 [13, 14].



Рис. 36. Молекула *N*-(α-дигидроксифосфорилциклопропилкарбонил) аспарагиновой кислоты в активном сайте аспартат-транскарбомоилазы (конформация, смоделированная программой Autodock; изображение получено с помощью программы Chimera).
Fig. 3b. An *N*-(α-dihydroxyphosphorylcyclopropyl-carbonyl) aspartic acid molecule in the active site of aspartate transcarbomoylase (conformation modeled with Autodock; image obtained with the Chimera software).

¹ https://www.rcsb.org/structure/5G1N (дага обращения 01.07.2020) [https://www.rcsb.org/structure/5G1N (Accessed July 01, 2020).] ² UCSF Chimera 1.13.1. 2018. https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/ (Дага обращения 20.07.2020) [UCSF Chimera 1.13.1. 2018. Available from https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/ (Accessed July 20, 2020).]

Заключительным этапом стало проведение реакции взаимодействия α-диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновой кислоты 7 с рядом эфиров аминокислот: эфирами глицина, метионина, метиловыми эфирами аспарагиновой кислоты и у-аминомасляной кислоты. Реакция проводилась через получение соответствующего хлорангидрида α-диэтоксифосфорилциклопропанкарбоновой кислоты, который использовался далее без предварительного выделения и очистки. Проведение реакции при охлаждении до 0 °С в среде сухого хлороформа в присутствии триэтиламина, используемого в качестве основания и акцептора хлористого водорода, позволяет получить с хорошими выходами эфиры *N*-(α-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)замещенных аминокислот 8-11 (рис. 5).

Полученные эфиры были переведены в кислоты посредством щелочного гидролиза по карбоксильной компоненте (соединения 12–15). Синтезированные нами соединения **12–15** были исследованы на цитотоксичность по отношению к клеточным линиям рака молочной железы человека (MDA-MB-231, рис. 6), рака кожи (A-375, рис. 7) и глиобластомы (U-87 MG, рис. 8) по методике, описанной в работе [15].

Жизнеспособность клеток оценивали с помощью теста, который используется для оценки метаболической активности клеток (МТТ-тест), основанного на колориметрических измерениях контрольного и испытуемых растворов, которые предварительно инкубировались в среде СО₂ с добавлением раствора МТТ (бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолия). Никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н-зависимые клеточные оксидоредуктазные ферменты живых клеток способны восстанавливать МТТ до соответствующего формазана, имеющего пурпурное окрашивание. Далее проводилась оценка оптической плотности полученных растворов при длинах волн 594 нм и 620 нм. Результаты испытаний представлены на рисунках 6–8.



Рис. 4. Общая схема синтеза N-(α -диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)аминокислот. **Fig. 4.** General scheme for the synthesis of N-(α -diethoxyphosphorylcyclopropylcarbonyl)amino acids.



Puc. 5. Ряд полученных *N*-(α-диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)аминокислот. **Fig. 5.** A series of obtained *N*-(α-diethoxyphosphorylcyclopropylcarbonyl)amino acids, with their respective yields.



Рис. 6. Выживаемость клеток при различных концентрациях исследуемых соединений в тестах на цитотоксичность против клеточных линий человеческого рака молочной железы. Fig. 6. Cell survival at various concentrations of the compounds under study as measured in cytotoxicity tests run against human breast cancer cell lines.



Рис. 7. Выживаемость клеток при различных концентрациях исследуемых соединений в тестах на цитотоксичность против клеточных линий человеческого рака кожи. Fig. 7. Cell survival at various concentrations

of the compounds under study as measured in cytotoxicity tests run against human skin cancer cell lines.



Рис. 8. Выживаемость клеток при различных концентрациях исследуемых соединений в тестах на цитотоксичность против клеточных линий человеческой глиобластомы. Fig. 8. Cell survival at various concentrations of the compounds under study measured in cytotoxicity tests run against human glioblastoma cell lines. Отсутствие ожидаемой биологической активности исследуемых соединений может быть обусловлено наличием эфирных групп при атоме фосфора фосфонатной группы [16]. Таким образом, одним из главных направлений дальнейших исследований является синтез *N*-(α-дигидроксифосфорилциклопропилкарбонил) аминокислот и проверка их биологической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований РАLА и молекулярного докинга циклопропанированных аналогов фосфонуксусной кислоты указывают на большой потенциал N-(α -дигидроксифосфорилциклопропилкарбонил)-замещенных аминокислот. Тем не менее отрицательные данные по цитотоксичности полученных соединений на использованных в работе клеточных линиях рака не соответствуют ожидаемым результатом, что может быть следствием наличия эфирных групп в составе фосфонатной компоненты N-(α -диэтоксифосфорилциклопропилкарбонил)аминокислот.

Финансовая поддержка

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

Financial support

This study did not have any financial support from outside organizations.

Вклад авторов

И.С. Кузьмин – концепция и дизайн исследования, проведение исследований, сбор и предоставление материала, написание текста, редактирование.

Д.Ю. Юрьев – проведение исследований, сбор и предоставление материала, написание текста, редактирование, оформление библиографии.

Г.А. Топорков – проведение исследований, сбор и предоставление материала.

А.В. Калистратова – анализ и систематизация материала, написание текста статьи, оформление работы.

Л.В. Коваленко – концепция и дизайн исследования, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contribution

I.S. Kuzmin – development of the research design, conducting the study, collecting and providing the material, writing the text of the article, editing the article;

D.Yu. Yuriev – conducting the study, collecting and providing the material, writing the text of the article, editing the article, formalization of the list of references;

G.A. *Toporkov* – conducting the study, collecting and providing the material;

A.V. *Kalistratova* – analysis and systematization of the material, writing the text of the article, design of the study;

L.V. Kovalenko – idea, development of the research design, analysis of the scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов и интересов, связанных с финансовыми или личностными вопросами, которые могли бы повлиять на работу, изложенную в данной статье.

The authors declare that they do not have any conflicts of interest related to financial or personal issues that could affect the work described in this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Collins K.I., Stark G.R. Aspartate transcarbamylase. Interaction with the transition state analogue *N*-(phosphonacetyl)-L-aspartate. *J. Biol. Chem.* 1971;246(21):6599-6605. URL: http://www.jbc.org/content/246/21/6599

2. Ruiz-Ramos A., Velázquez-Campoy A., Grande-García A., Moreno-Morcillo M., Ramon-Maiques S. Structure and Functional Characterization of Human Aspartate Transcarbamoylase, the Target of the Anti-tumoral Drug PALA. J. Structure. 2016;24(7):1081-1094.

https://doi.org/10.1016/j.str.2016.05.001

3. Horsman G.P., Zechel D.L. Phosphonate Biochemistry. *Chem. Rev.* 2016;117(8):5704-5783.

https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00536

4. Demkowicz S., Rachon J., Dasko M., Kozak W. Selected Organophosphorus Compounds with Biological Activity. Applications in Medicine. *RSC Advances*. 2016;6(12):7101-7112.

https://doi.org/10.1039/C5RA25446A

5. Grem J.L., King S.A., O'Dwyer P.J., Leyland-Jones B. Biochemistry and clinical activity of *N*-(phosphonacetyl)-L-aspartate: a review. *Canser Research*. 1988;48(16):4441-4454.

6. Peters G.J. Antipyrimidine effects of five different pyrimidine de novo synthesis inhibitors in three head and neck cancer cell lines. Nucleos. *Nucleot. Nucleic Acids.* 2018;37(6):329-339.

https://doi.org/10.1080/15257770.2018.1460479

7. Lei Z., Wang B., Lu Zh., Wang N., Tan H., Zheng J., Jia Z. New regulatory mechanism-based inhibitors of aspartate transcarbamoylase for potential anticancer drug development. *FEBS J.* 2020;287(16):3579-3599.

https://doi.org/10.1111/febs.15220

8. Cemre Manav M., Sofos N., Hove-Jensen B., Brodersen B.E. The Abc of Phosphonate Breakdown: A Mechanism for Bacterial Survival. *BioEssays*. 2018;40(11):1800091-1800102. https://doi.org/10.1002/bies.201800091

9. Coudray L., Kantrowitz E.R., Montchamp J.L. Submicromolar phosphinic inhibitors of Escherichia coli aspartate transcarbamoylase. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2009;19(3):900-902.

https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.11.115

10. Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.* 2010;31(2):455-461.

https://doi.org/10.1002/jcc.21334

11. Seweryn P., Van L.B., Kjeldgaard M., Russo C.J., Passmore L.A., Hove-Jensen B., Jochimsen B., Brodersen D.E. Structural insights into the bacterial carbon-phosphorus lyase machinery. *Nature*. 2015;525(7567):68-72. https://doi.org/10.1038/nature14683

12. Balint E., Tajti A., Keglevich G. Application of the Microwave Technique in Continuous Flow Processing of Organophosphorus Chemical Reactions. *Materials*. 2019;12(5):788-803.

https://doi.org/10.3390/ma12050788

13. Grün A., Balint E., Keglevich G. Solid-Liquid Phase C-Alkylation of Active Methylene Containing Compounds under Microwave Conditions. *Catalysts.* 2015;5(2):634-652. https://doi.org/10.3390/catal5020634

14. Boppudi H.B., Gandavaram S.P., Chamarthi N.R., Mandava V.B. Synthesis of Phosphonates via Michaelis-Arbuzov Reaction. *Curr. Org. Synth.* 2017;14(6):883-903. https://doi.org/10.2174/1570179414666161230144455

15. Kalistratova A.V., Kovalenko L.V., Oshchepkov M.S., Gamisoniya A.M., Gerasimova T.S., Demidov Yu.A., Akimov M.G. Synthesis of new compounds in the series of aryl-substituted ureas with cytotoxic and antioxidant activity. *Mendeleev Commun.* 2020;30;2:153-156.

https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.03.007

16. Mao J.C., Otis E.R., von Esch A.M., Herrin T.R., Fairgrieve J.S., Shipkowitz N.L., Duff R.G. Structure-activity studies on phosphonoacetate. *Antimicrob. Agents Chemother*: 1985;27(2):197-202.

https://doi.org/10.1128/AAC.27.2.197

Об авторах:

Кузъмин Иван Станиславович, ведущий инженер кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева (125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9). E-mail: kyzka06@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-1542-6931

Юрьев Данил Юрьевич, магистрант кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева (125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9). E-mail: DanilYuriev35@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-5906-4020

Топорков Григорий Андреевич, магистрант кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева (125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9). E-mail: gtoporkovmail@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-3826-3100

Калистратова Антонида Владимировна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева (125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9). E-mail: avkalistratova@muctr.ru. ResearcherID B-4401-2018. http://orcid.org/0000-0001-6023-7526

Коваленко Леонид Владимирович, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева (125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9). E-mail: lvkbmp23@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-0027-4664

About the authors:

Ivan S. Kuzmin, Leading Engineer, Department of Chemistry and Technology of Biomedical Drugs, D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: kyzka06@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-1542-6931

Danil Yu. Yuriev, Master Student, Department of Chemistry and Technology of Biomedical Drugs, D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: DanilYuriev35@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-5906-4020

Grigorii A. Toporkov, Master Student Department of Chemistry and Technology of Biomedical Drugs, D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: gtoporkovmail@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-3826-3100

Antonida V. Kalistratova, Cand. of Sci. (Chemistry), Assistant Professor, Department of Chemistry and Technology of Biomedical Drugs, D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: avkalistratova@muctr.ru. ResearcherID B-4401-2018. http://orcid.org/0000-0001-6023-7526

Leonid V. Kovalenko, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Head of the Department of Chemistry and Technology of Biomedical Drugs, D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: lvkbmp23@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-0027-4664

Поступила: 23.09.2020; получена после доработки: 10.10.2020; принята к опубликованию: 17.10.2020. The article was submitted: September 23, 2020; approved after reviewing: October 10, 2020; accepted for publication: October 17, 2020.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-36-45 УДК 547.461.3: 577.112.343

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Катионные амфифилы на основе амидов малоновой кислоты в качестве медиаторов трансфекции

Н.А. Романова, У.А. Буданова[@], Ю.Л. Себякин

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия [®] Автор для переписки, e-mail: c-221@yandex.ru

Цели. Задача данной работы заключалась в получении катионных амфифилов, являющихся амидами малоновой кислоты. Целевые амфифилы должны содержать насыщенную и ненасыщенную алкильные цепи в гидрофобном блоке, а также один или два положительных заряда в полярной головной части за счет этилендиамина и аминокислоты L-орнитина. Для таких катионных амфифилов должны быть определены физико-химические свойства и трансфекционная активность липосомальных композиций на их основе.

Методы. Исходным соединением в синтезе был диэтиловый эфир малоновой кислоты. С ним проводили реакцию С-алкилирования для присоединения первой гидрофобной цепи (с использованием октилбромида, додецилбромида и октадецилбромида). В качестве второй гидрофобной цепи использовали N-олеиламин, который присоединяли по карбоксильной группе малоновой кислоты путем образования амидной связи. Полярная головная группа была представлена этилендиамином, который присоединяли по оставшейся карбоксильной группе малоновой кислоты. Далее к этилендиамину присоединяли L-орнитин для получения катионных липидов с двумя положительными зарядами в головной группе. Структуры соединений характеризовали с помощью инфракрасной спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса и элементного анализа. Методом фотонно-корреляционной спектроскопии оценивали распределение частиц по размерам. С помощью люциферазного теста определяли эффективность трансфекции на клеточной линии HeLa.

Результаты. Разработана схема синтеза новых катионных амифифилов с несимметричным гидрофобным блоком. Полученные на их основе липосомальные частицы имеют размер около 120 нм и обладают достаточно высоким дзета-потенциалом (29–30 мВ).

Выводы. Размер полученных липосом позволяет им проникать в клетки, что делает возможным использование таких композиций для трансфекции. Высокий дзета-потенциал свидетельствует об их стабильности. Наши результаты показали, что эффективность трансфекции полученными липосомами в смеси с холестерином сопоставима с коммерческим препаратом. Катионные амфифилы на основе амидов малоновой кислоты являются перспективными для разработки трансфекционных липосомальных композиций на их основе.

Ключевые слова: катионные липиды, амиды малоновой кислоты, катионные липосомы, трансфекционная активность, направленная доставка, катионные амфифилы

Для цитирования: Романова Н.А., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Катионные амфифилы на основе амидов малоновой кислоты в качестве медиаторов трансфекции. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(5):36-45. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-36-45

RESEARCH ARTICLE

Cationic amphiphiles based on malonic acid amides as transfection mediators

Nadezhda A. Romanova, Ulyana A. Budanova[®], Yury L. Sebyakin

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia @Corresponding author, e-mail: c-221@yandex.ru

Objectives. The aim of this work is to synthesize cationic amphiphiles based on malonic acid amides. The target compounds should contain saturated and unsaturated alkyl chains in the hydrophobic portion, and one or two positive charges in the polar head as created by ethylenediamine and amino acid L-ornithine. For such cationic amphiphiles, we determined physicochemical properties and transfection efficiency of liposomes based on them.

Methods. The initial compound in the synthesis is diethylmalonate. We used C-alkylation to add the first hydrophobic chain (with octylbromide, dodecylbromide, or octadecylbromide). N-oleylamine was used as the second hydrophobic chain, which was attached at the carboxyl group of the malonic acid via amide bond formation. The polar head was represented by ethylenediamine, which was then attached at the second carboxyl group of the malonic acid. Further, L-ornithine was attached to ethylenediamine to produce cationic lipids with two positive charges in the head group. The structures of the compounds were characterized by infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance spectroscopy, and elemental analysis. Particle size distribution was evaluated by photon correlation spectroscopy. The luciferase test was used to determine transfection efficiency using HeLa cells.

Results. We have developed a synthesis scheme to produce new cationic amphiphiles with an asymmetric hydrophobic part. The obtained liposomal particles are approximately 120 nm in size and have a relatively high zeta potential of 29–30 mV.

Conclusions. The size of these liposomes allows them to penetrate into cells, which makes it possible to use these compositions for transfection. The high zeta potential shows that the particles are stable. Our results demonstrate that the transfection efficiency of our liposomes (mixed with cholesterol) is comparable to a commercial formulation. Cationic amphiphiles based on malonic acid amides have great potential for liposome development for transfection.

Keywords: cationic lipids, malonic acid amides, cationic liposomes, transfection efficiency, targeted delivery, cationic amphiphiles.

For citation: Romanova N.A., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Cationic amphiphiles based on malonic acid amides as transfection mediators. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(5):36-45 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-36-45

введение

Генная терапия является многообещающим подходом для лечения большого количества генетических заболеваний – за счет введения отсутствующих генов или замены дефектных генов здоровыми [1]. С начала разработки концепции генной терапии в медицине были предложены эффективные методы переноса нуклеиновых кислот в клетки [2]. Эти методы обеспечивают доставку полинуклеотидов в биологическую ткань или клетки – так называемую трансфекцию генов. Из-за деградации под действием нуклеаз «чистая» ДНК или РНК не может проникнуть через клеточную мембрану без использования физических методов, таких как инъекции или «генная пушка», поэтому необходимы носители, которые могли бы транспортировать ДНК через кровоток и эффективно высвобождать генетический материал вблизи клеточного ядра [3].

Системы доставки полинуклеотидов делятся на два основных класса: вирусные и невирусные векторы [4–5]. Несмотря на высокую эффективность трансфекции, вирусные системы имеют недостатки, так как могут вызывать иммунные ответы в большей или меньшей степени [6].

Системы-носители нуклеиновых кислот на основе катионных липидов являются перспективным фармацевтическим инструментом для реализации генных терапевтических стратегий [7]. В отличие от вирусных систем, эти комплексы не обладают иммуногенным потенциалом или ограничениями по размеру доставляемых генетических фрагментов [8]. Однако катионные липиды, а также другие невирусные векторы, такие как полимеры и пептиды, проявляют низкую эффективность трансфекции и выраженную токсичность [9].

На пути к созданию оптимальных трансфекционных систем постоянно синтезируют и исследуют новые липиды. Для увеличения скорости трансфекции изменяют структуру катионных липидов, меняют соотношение с незаряженными вспомогательными липидами, добавляют различные количества ДНК [10–12]. В связи с этим важно исследовать физико-химические свойства липидов, чтобы понять зависимость «структура–эффективность» для переноса генов [7]. Поэтому необходимы многочисленные исследования с мультидисциплинарными подходами [13].

Преимущество катионных липидов заключается в том, что они могут быть сконструированы в соответствии с «модульным принципом» – можно выполнять структурные изменения отдельно в головной группе, в линкере и в липофильной области [11, 14, 15]. Структура гидрофобного домена определяет температуру фазового перехода и текучесть бислоя, что в дальнейшем оказывает влияние на стабильность липосом, защиту ДНК от нуклеаз, эндосомальный выход, высвобождение ДНК из липоплекса и проникновение в ядро [3, 16]. Олеиновые ненасыщенные цепи способствуют эндосомальному высвобождению благодаря повышению текучести мембраны трансфекционных комплексов [17]. Также на эффективность трансфекции катионных липидов влияет эффект асимметрии [3]. Кроме того, многовалентные липиды более активны по сравнению с одновалентными [11].

Перспективным классом катионных липидов являются диамиды малоновой кислоты [13]. Катионные липиды на основе малоновой кислоты были впервые описаны в литературе (в качестве носителей нуклеиновых кислот) около 10 лет назад. Диэтиловый эфир малоновой кислоты является центральным строительным блоком синтеза. Химические свойства малоновой кислоты позволяют присоединять алкильные цепи через ацильные функции в виде амидов или сложных эфиров [11]. Диамиды малоновой кислоты с двумя длинными гидрофобными алкильными цепями и полярной головной группой, используемые в качестве нового класса невирусных агентов, переносящих гены, показали высокую эффективность трансфекции и умеренную токсичность. Кроме того, амидные связи демонстрировали более высокую стабильность в отношении гидролиза, чем сложноэфирные связи. Показано, что увеличение катионной головной группы путем сочетания с двумя молекулами лизина, а не только одной, приводит к повышению эффективности трансфекции [10, 15]. Таким образом, характеристика биосовместимости эффективных липидных композиций и исследование терапевтических концепций для медицинского применения высокоэффективных катионных липидов, полученных из малоновой кислоты, являются актуальной задачей [11].

Целью данной работы является получение катионных амфифилов, являющихся амидами малоновой кислоты (схема), содержащих в своем составе насыщенную и ненасыщенную алкильные цепи в гидрофобном блоке, а также один или два положительных заряда в полярной головной области, созданных этилендиамином и L-орнитином, и изучение свойств и трансфекционной активности липосомальных композиций на их основе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общие методики

Все химические вещества и реагенты использовались без предварительной очистки: диэтилмалонат, этилендиамин, октилбромид, додецилбромид, октадецилбромид (все – Acros Organics,



Схема. Амиды малоновой кислоты. Scheme. Malonic acid amides.

Бельгия), *N*-олеиламин (Sigma-Aldrich, США), ди-*трет*-бутилдикарбонат (Вос₂О) (Sigma-Aldrich, США), L-орнитина моногидрохлорид (L-Orn*HCl) (Acros Organics, Бельгия), *N*,*N*'-дициклогексилкарбодиимид (DCC) (Sigma-Aldrich, США), 1-гидроксибензотриазол (HOBT) (Sigma-Aldrich, США), калия гидроокись (Химмед, Россия), натрий сернокислый безводный (Химмед, Россия), трифторуксусная кислота (TFA) (Biochem, Россия).

Спектры ядерного магнитного резонанса ¹Н ЯМР регистрировали в дейтерированном хлороформе на импульсном ЯМР спектрометре BrukerWM-400 (*Bruker*, Германия) с рабочей частотой 400 МГц. Внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. Инфракрасные спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре EQUINOX 55 (*Bruker*, Германия). Элементный анализ проводили с помощью CHNS анализатора FLASH EA 1112 (*Thermo Finnigan Italia* *S.р.А*, Италия). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Сорбфил (*ИМИД*, Россия), колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле размером 0.040–0.063 мм (*Merck*, Германия). Для обнаружения пятен при ТСХ использовали нагревание над пламенем спиртовки. Для выявления веществ, содержащих аминогруппы, применяли 5%-ный раствор нингидрина с последующим нагреванием до 50 °C.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Моно-*N*-*трет*-бутоксикарбонилэтилендиамин (1). 8.01 г (133.5 ммоль) 1,2-этилендиамина растворяли в диоксане в инертной атмосфере аргона, и прикапывали раствор 3.78 г (17.34 ммоль) Вос₂О в диоксане в течение 3 ч. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель

Катионные амфифилы на основе амидов малоновой кислоты в качестве медиаторов трансфекции

отгоняли в вакууме, остаток растворяли в воде. Продукт выделяли экстракцией дихлорметаном (3 × 50 мл). Выход продукта составил 2.18 г (78.5%).

ИК-спектр (v_{max}, см⁻¹): 3355 (NH), 2978, 2934 (CH₂), 1693 (C=O, «І амидная полоса»), 1526 (NH, «ІІ амидная полоса»), 1392, 1367, 1278, 1253 (C–O), 1173 (C–N), 1045 (CH₂), 966 (CH₃).

Диэтиловый эфир октилмалоновой кислоты (2а). К раствору 3 г (18.75 ммоль) диэтилмалоната в безводном тетрагидрофуране порционно добавляли 0.49 г (20.42 ммоль) гидрида натрия и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. После этого к протонированному диэтилмалонату добавляли по каплям раствор 3.29 г (17.05 ммоль) октилбромида в безводном тетрагидрофуране и перемешивали в течение 24 ч. Растворитель отгоняли на роторном испарителе. К реакционной массе добавляли ледяную воду, продукты экстрагировали этилацетатом, сушили сульфатом натрия, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Получили 4.23 г (82.9%) продукта.

¹Н ЯМР-спектр соединения **2a** (CDCl₃, δ, м.д.): 0.86 (т, 3H, –CH₃), 1.27 (м, 18H, –<u>CH</u>₂CH₃, –OCH₂<u>CH</u>₃), 1.89 (м, 2H, –CHCH₂–), 3.35 (т, 1H, –CH–), 4.18 (м, 4H, –O<u>CH</u>₂CH₃).

Диэтиловый эфир додецилмалоновой кислоты (2b). Аналогично: из 3 г (18.75 ммоль) диэтилмалоната, 0.49 г (20.42 ммоль) гидрида натрия и 4.24 г (17.03 ммоль) додецилбромида. Выход продукта 5.16 г (83.9%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **2b** (CDCl₃, δ, м.д.): 0.87 (т, 3H, –CH₃), 1.28 (м, 26H, –<u>CH₂CH₃</u>, –OCH₂<u>CH₃</u>), 1.78 (м, 2H, –CH<u>CH₂</u>–), 3.30 (т, 1H, –CH–), 4.20 (м, 4H, –O<u>CH₂</u>CH₃).

Диэтиловый эфир октадецилмалоновой кислоты (2с). Аналогично: из 2 г (12.50 ммоль) диэтилмалоната, 0.33 г (13.75 ммоль) гидрида натрия и 3.79 г (11.37 ммоль) октадецилбромида. Выход продукта 3.91 г (83.5%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **2с** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.90 (т, 3H, –CH₃), 1.27 (м, 38H, –<u>CH₂CH₃</u>, –OCH₂<u>CH₃</u>), 1.84 (м, 2H, –CH<u>CH₂</u>–), 3.37 (т, 1H, –CH–), 4.21 (м, 4H, –O<u>CH₂</u>CH₃).

Моноэтиловый эфир октилмалоновой кислоты (3а). К раствору 8.37 г (30.77 ммоль) соединения 2а в этаноле добавляли по каплям раствор 2.07 г (36.96 ммоль) КОН в этаноле в течение 1 ч. Далее смесь перемешивали в течение 3 ч и оставляли на ночь без перемешивания. После этого отгоняли этанол до половины объема, раствор подкисляли эквимолярным количеством 0.1М соляной кислоты. Целевое соединение экстрагировали этилацетатом, сушили сульфатом натрия, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Продукт выделяли флэш-хроматографией с элюцией гексаном, затем системой хлороформ : метанол (15 : 1). Получали 3.69 г (49.2%) продукта. ¹Н ЯМР-спектр соединения **За** (CDCl₃, δ, м.д.): 0.86 (т, 3H, –CH₃), 1.28 (м, 15H, –<u>CH₂CH₃</u>, –OCH₂<u>CH₃</u>), 1.89 (м, 2H, –CH<u>CH₂</u>–), 3.37 (т, 1H, –CH–), 4.19 (м, 2H, –O<u>CH₂</u>CH₃).

Моноэтиловый эфир додецилмалоновой кислоты (3b). Аналогично: из 7.83 г (23.87 ммоль) соединения **2b** и 1.6 г (28.57 ммоль) КОН. Выход продукта 2.9 г (33.6%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **3b** (CDCl₃, δ, м.д.): 0.87 (т, 3H, -CH₃), 1.24 (м, 23H, -<u>CH₂CH₃</u>, -OCH₂<u>CH₃</u>), 1.70 (м, 2H, -CH<u>CH₂</u>-), 3.20 (т, 1H, -CH-), 4.16 (м, 2H, -O<u>CH₂</u>CH₃).

Моноэтиловый эфир октадецилмалоновой кислоты (3с). Аналогично: из 7.02 г (17.04 ммоль) соединения 2с и 1.15 г (20.54 ммоль) КОН. Выход продукта 2.6 г (39.8%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **3с** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.88 (т, 3H, –CH₃), 1.28 (м, 33H, –<u>CH₂CH₃</u>, –OCH₂<u>CH₃</u>), 1.91 (м, 2H, –CHCH₂<u>CH₂</u>–), 3.38 (т, 1H, –CH–), 3.72 (м, 2H, –CH<u>CH₂</u>–), 4.18 (м, 2H, –O<u>CH₂</u>CH₄).

Этиловый эфир 2-{[(9Z)-октадец-9-еноиламино]карбонил}декановой кислоты (4а). К охлажденному до 0 °С раствору 217.9 мг (0.89 ммоль) соединения **3а** в безводном хлористом метилене при перемешивании добавляли 241 мг (1.79 ммоль) НОВТ и раствор 368 мг (1.79 ммоль) DCC. После этого к раствору добавляли 287 мг (1.07 ммоль) олеиламина в безводном дихлорметане. Смесь выдерживали 2 ч при охлаждении и оставляли на сутки при перемешивании при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали. Растворитель отгоняли на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе тетрахлорметан : метанол (40 : 1). Получили 299 мг (68.0%) продукта.

¹Н ЯМР-спектр соединения **4a** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.86 (т, 6H, 2CH₃), 1.26 (м, 37H, –<u>CH</u>₂CH₃, –OCH<u>₂CH</u>₃), 1.47 (м, 2H, –NHCH<u>₂CH</u>₂–), 1.84 (м, 2H, –CH<u>CH</u>₂–), 1.97 (м, 4H, –<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂–), 3.23 (м, 3H, –CH–, –<u>CH</u>₂NHCO–), 4.18 (м, 2H, –O<u>CH</u>₂CH₃), 5.35 (м, 2H, –CH=CH–), 6.55 (м, 1H, –NH–).

Этиловый эфир 2-{[(9Z)-октадец-9-еноиламино]карбонил}тетрадекановой кислоты (4b). Аналогично: из 182 мг (0.61 ммоль) соединения 3b, 164 мг (1.21 ммоль) 1-гидрокибензотриазола, 251 мг (1.22 ммоль) *N*,*N*'-дициклогексилкарбодиимида и 195 мг (0.73 ммоль) олеиламина. Выход продукта 226 мг (67.5%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **4b** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.87 (т, 6H, 2CH₃), 1.26 (м, 45H, –<u>CH</u>₂CH₃, –OCH₂<u>CH</u>₃), 1.48 (м, 2H, –NHCH₂<u>CH</u>₂–), 1.86 (м, 2H, –CH<u>CH</u>₂–), 1.99 (м, 4H, –<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂–), 3.23 (м, 3H, –CH–, –<u>CH</u>₂NHCO–), 4.18 (м, 2H, –O<u>CH</u>₂CH₃), 5.34 (м, 2H, –CH=CH–), 6.58 (м, 1H, –NH–). Этиловый эфир 2-{[(9Z)-октадец-9-еноиламино]карбонил}эйкозановой кислоты (4с). Аналогично: из 190 мг (0.49 ммоль) соединения 3с, 134 мг (0.99 ммоль) НОВТ, 204 мг (0.99 ммоль) DCC и 159 мг (0.59 ммоль) олеиламина. Выход продукта 205 мг (65.5%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **4с** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.87 (т, 6H, 2CH₃), 1.27 (м, 57H, –<u>CH</u>₂CH₃, –OCH₂<u>CH</u>₃), 1.49 (м, 2H, –NHCH₂<u>CH</u>₂–), 1.83 (м, 2H, –CH<u>CH</u>₂–), 2.00 (м, 4H, –<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂–), 3.23 (м, 3H, –CH–, –<u>CH</u>₂NHCO–), 4.18 (м, 2H, –O<u>CH</u>₂CH₃), 5.34 (м, 2H, –CH=CH–), 6.57 (м, 1H, –NH–).

2-{[(9Z)-октадец-9-еноиламино]карбонил}декановая кислота (5а). К раствору 277 мг (0.56 ммоль) соединения **4a** в этаноле добавляли по каплям раствор 63 мг (1.13 ммоль) КОН в этаноле в течение 1 ч. Далее раствор перемешивали в течение 8 ч при кипячении. После этого отгоняли этанол до половины объема, реакционную массу подкисляли эквимолярным количеством 0.1М соляной кислоты. Соединение экстрагировали этилацетатом, сушили сульфатом натрия и отгоняли растворитель на роторном испарителе. Получали 245 мг (94.0%) продукта.

¹Н ЯМР-спектр соединения **5a** (CDCl₃, δ, м.д.): 0.87 (т, 6H, 2CH₃), 1.27 (м, 34H, –<u>CH</u>₂CH₃), 1.47 (м, 2H, –NHCH₂<u>CH</u>₂–), 1.94 (м, 6H,–CH<u>CH</u>₂–,–<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂–), 3.19 (т, 1H, –CH–), 3.30 (м, 2H, –<u>CH</u>₂NHCO–), 5.34 (м, 2H, –CH=CH–), 6.43 (м, 1H, –NH–).

2-{[(9Z)-октадец-9-еноиламино]карбонил}тетрадекановая кислота (5b). Аналогично: из 200 мг (0.36 ммоль) соединения **4b** и 40 мг (0.71 ммоль) КОН. Выход продукта 153 мг (81.8%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **5b** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.90 (т, 6H, 2CH₃), 1.27 (м, 42H, –<u>CH</u>₂CH₃), 1.53 (м, 2H, –NHCH₂<u>CH</u>₂–), 1.95 (м, 6H, –CH<u>CH</u>₂–, –<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂–), 3.15 (т, 1H, –CH–), 3.31 (м, 2H, –<u>CH</u>₂NHCO–), 5.35 (м, 2H, –CH=CH–), 6.26 (м, 1H, –NH–).

2-{[(9Z)-октадец-9-еноиламино]карбонил}эйкозановая кислота (5с). Аналогично: из 190 мг (0.30 ммоль) соединения 4с и 34 мг (0.61 ммоль) КОН. Выход продукта 170 мг (93.6%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **5с** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.88 (т, 6H, 2CH₃), 1.27 (м, 54H, -<u>CH</u>₂CH₃), 1.53 (м, 2H, -NHCH₂<u>CH</u>₂-), 2.01 (м, 6H, -CH<u>CH</u>₂-, -<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂-), 3.16 (т, 1H, -CH-), 3.30 (м, 2H, -<u>CH</u>₂NHCO-), 5.35 (м, 2H, -CH=CH-), 6.33 (м, 1H, -NH-).

Диамид N-2-[(N-трет-бутоксикарбонил)-амино]этил-2-октил-N'-[(9Z)-октадец-9-еноил]пропана (6а). К охлажденному до 0 °С раствору 255 мг (0.55 ммоль) соединения 5а в безводном хлористом метилене добавляли при перемешивании 149 мг (1.1 ммоль) НОВТ и раствор 226 мг (1.1 ммоль) DCC. Затем добавляли к раствору 105 мг (0.66 ммоль) Вос-защищенного этилендиамина в безводном дихлорметане. Смесь выдерживали 2 ч при охлаждении и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали. Растворитель отгоняли на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе тетрахлорметан : метанол (40 : 1). Получили 259 мг (77.8%) продукта.

¹Н ЯМР-спектр соединения **6a** (CDCl₃, δ, м.д.): 0.88 (т, 6H, 2CH₃), 1.23 (м, 34H, –<u>CH</u>₂CH₃), 1.45 (м, 11H, 3CH₃,–NHCH₂<u>CH</u>₂–), 1.65 (м, 2H, –CH<u>CH</u>₂–), 1.95 (м, 4H, –<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂–), 2.95 (т, 1H, –CH–), 3.25 (м, 4H, –OCNH<u>CH</u>₂–<u>CH</u>₂NHCO–), 3.43 (м, 2H, –<u>CH</u>₂NHCO–), 5.01 (м, 1H, –NH–), 5.37 (м, 2H, –CH=CH–), 6.82 (м, 1H, –NH–), 7.28 (м, 1H, –NH–).

Диамид *N*-2-[(*N-трет*-бутоксикарбонил)амино]этил-2-додецил-*N*'-[(9*Z*)-октадец-9-еноил]пропана (6b). Аналогично: из 66 мг (0.13 ммоль) соединения 5b, 35 мг (0.26 ммоль) НОВТ, 53 мг (0.26 ммоль) DCC и 26 мг (0.16 ммоль) Вос-защищенного этилендиамина. Выход продукта составил 55.1 мг (65.6%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **6b** (CDCl₃, δ, м.д.): 0.87 (т, 6H, 2CH₃), 1.16 (м, 42H, –<u>CH</u>₂CH₃), 1.43 (с, 9H, 3CH₃),1.63 (м, 2H, –NHCH₂<u>CH</u>₂–), 1.81 (м, 2H, –CHCH₂–), 1.99 (м, 4H, –<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂–), 2.94 (т, 1H, –CH–), 3.24 (м, 4H, –OCNH<u>CH</u>₂–<u>CH</u>₂NHCO–), 3.43 (м, 2H, –<u>CH</u>₂NHCO–), 5.00 (м, 1H, –NH–), 5.34 (м, 2H, –CH=CH–), 6.81 (м, 1H, –NH–), 7.26 (м, 1H, –NH–).

Диамид *N-2-[(N-трет-бутоксикарбонил)амино]*этил-2-октадецил-*N'-[(9Z)-октадец-9-еноил]про*пана (6с). Аналогично: из 160 мг (0.26 ммоль) соединения 5с, 71 мг (0.53 ммоль) НОВТ, 109 мг (0.53 ммоль) DCC и 51 мг (0.32 ммоль) Вос-защищенного этилендиамина. Выход продукта 179.8 мг (90.8%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **6с** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.87 (т, 6H, 2CH₃), 1.20 (м, 54H, –<u>CH</u>₂CH₃), 1.43 (с, 9H, 3CH₃),1.60 (м, 2H, –NHCH₂<u>CH</u>₂–), 1.72 (м, 2H, –CH<u>CH</u>₂–), 1.95 (м, 4H, –<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂–), 2.93 (т, 1H, –CH–), 3.23 (м, 4H, –OCNH<u>CH</u>₂–<u>CH</u>₂NHCO–), 3.42 (м, 2H, –<u>CH</u>₂NHCO–), 4.98 (м, 1H, –NH–), 5.32 (м, 2H, –CH=CH–), 6.76 (м, 1H, –NH–), 7.21 (м, 1H, –NH–).

Диамид *N*-(2-аминоэтил)-2-октил-*N*'-[(9*Z*)октадец-9-еноил]пропана (7а). К 248 мг (0.41 ммоль) соединения ба добавляли 70 мг (6.14 ммоль) ТFA в 3 мл хлористого метилена. Перемешивали 3 ч при 0 °С. Затем реакционную массу промывали 10%ным раствором гидрокарбоната натрия и водой. Органический остаток сушили сульфатом натрия, растворитель отгоняли в вакууме. Получили 201.8 мг (97.5%) продукта.

Диамид *N*-(2-аминоэтил)-2-додецил-*N*'-[(9*Z*)октадец-9-еноил]пропана (7b). Аналогично: из 135 мг (0.20 ммоль) соединения 6b и 35 мг (3.07 ммоль) ТFA. Выход продукта 110.4 мг (96.0%).

Диамид *N*-(2-аминоэтил)-2-октадецил-*N*'-[(9*Z*)-октадец-9-еноил]пропана (7с). Аналогично: из 169 мг (0.23 ммоль) соединения 6с и 39 мг (3.42 ммоль) ТFA. Выход продукта 142.6 мг (97.0%). Диамид N'-2-[(2,5-ди(N-трет-бутоксикарбонил)амино-1-оксопентил)амино]этил-2-октил-N-[(9Z)октадец-9-еноил]пропана (8а). К охлажденному до 0 °С раствору 250 мг (0.49 ммоль) соединения 7а в безводном хлористом метилене при перемешивании добавляли 133 мг (0.99 ммоль) НОВТ и раствор 203 мг (0.99 ммоль) DCC. Затем к раствору добавляли 196 мг (0.59 ммоль) Вос-защищенного орнитина в безводном дихлорметане. Смесь выдерживали 2 ч при охлаждении и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали. Растворитель отгоняли на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе тетрахлорметан : метанол (40 : 1). Получили 219 мг (54.1%) продукта.

¹Н ЯМР-спектр соединения **8a** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.85 (т, 6H, 2CH₃), 1.21 (м, 34H, –<u>CH</u>₂CH₃), 1.43 (с, 18H, 6CH₃), 1.54 (м, 2H, –NHCH₂<u>CH</u>₂–), 1.69 (м, 4H, –CH<u>CH</u>₂<u>CH</u>₂CH₂NHCO–), 1.93 (м, 6H, –CH<u>CH</u>₂–, –<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂–), 3.08 (м, 2H, –<u>CH</u>₂NHCO), 3.20 (м, 3H, –CH–, –<u>CH</u>₂NHCO–), 3.46 (м, 5H, –CH–, – OCNH<u>CH</u>₂–<u>CH</u>₂NHCO–), 4.10 (м, 1H, –NH–), 4.89 (м, 1H, –NH–), 5.23 (м, 1H, –NH–), 5.33 (м, 2H, –CH=CH–), 6.96 (м, 1H, –NH–), 7.37 (м, 1H, –NH–).

Диамид N'-2-[(2,5-ди(N-трет-бутоксикарбонил)амино-1-оксопентил)амино]этил-2-додецил-N-[(9Z)-октадец-9-еноил]пропана (8b). Аналогично: из 141 мг (0.25 ммоль) соединения 7b, 68 мг (0.5 ммоль) НОВТ, 103 мг (0.5 ммоль) DCC и 100 мг (0.3 ммоль) Вос-защищенного орнитина. Выход продукта 166 мг (75.5%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **8b** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.87 (т, 6H, 2CH₃), 1.24 (м, 42H, –<u>CH</u>₂CH₃), 1.43 (с, 18H, 6CH₃), 1.54 (м, 2H, –NHCH₂<u>CH</u>₂–), 1.69 (м, 4H, –CH<u>CH</u>₂<u>CH</u>₂CH₂NHCO–), 1.92 (м, 6H, –CH<u>CH</u>₂–, –<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂–), 3.06 (м, 2H, –<u>CH</u>₂NHCO), 3.19 (м, 3H, –CH–, –<u>CH</u>₂NHCO–), 3.44 (м, 5H, –CH–, –OCNH<u>CH</u>₂–<u>CH</u>₂NHCO–), 4.10 (м, 1H, –NH–), 4.87 (м, 1H, –NH–), 5.20 (м, 1H, –NH–), 5.33 (м, 2H, –CH=CH–), 6.94 (м, 1H, –NH–), 7.36 (м, 1H, –NH–).

Диамид N'-2-[(2,5-ди(N-трет-бутоксикарбонил)амино-1-оксопентил)амино]этил-2-октадецил-N-[(9Z)-октадец-9-еноил]пропана (8с). Аналогично: из 159 мг (0.25 ммоль) соединения 7с, 66 мг (0.49 ммоль) НОВТ, 101 мг (0.49 ммоль) DCC и 97 мг (0.29 ммоль) Вос-защищенного орнитина. Выход продукта 158.8 мг (67.3%).

¹Н ЯМР-спектр соединения **8с** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.87 (т, 6H, 2CH₃), 1.20 (м, 54H, –<u>CH</u>₂CH₃), 1.46 (с, 18H, 6CH₃), 1.59 (м, 2H, –NHCH₂<u>CH</u>₂–), 1.70 (м, 4H, –CH<u>CH</u>₂<u>CH</u>₂CH₂NHCO–), 1.92 (м, 6H, –CH<u>CH</u>₂–, –<u>CH</u>₂CH=CH<u>CH</u>₂–), 3.07 (м, 2H, –<u>CH</u>₂NHCO), 3.26 (м, 3H, –CH–, –<u>CH</u>₂NHCO–), 3.45 (м, 5H, –CH–, –OCNH<u>CH</u>₂–<u>CH</u>₂NHCO–), 4.15 (м, 1H, –NH–), 4.88 (м, 1H, –NH–), 5.25 (м, 1H, –NH–), 5.33 (м, 2H, –CH=CH–), 6.94 (м, 1H, –NH–), 7.38 (м, 1H, –NH–). Диамид N'-2-[(2,5-диамино-1-оксопентил)амино]этил-2-октил-N-[(9Z)-октадец-9-еноил]пропана (9а). К 5 мл раствора 208 мг (0.25 ммоль) соединения 8а в хлористом метилене добавляли 1.59 г (13.95 ммоль) ТFA в 1 мл хлористого метилена. Перемешивали 3 ч при 0 °C. Растворитель и избыток кислоты отгоняли на вакуумном роторном испарителе. Получили 213 мг (99.1%) продукта. Найдено, %: С 56.19; H 8.25; N 7.95. $C_{40}H_{73}N_5O_7F_6$. Вычислено, %: С 56.54; H 8.60; N 8.25.

Диамид *N*'-2-[(2,5-диамино-1-оксопентил)амино]этил-2-додецил-*N*-[(9*Z*)-октадец-9-еноил]пропана (9b). Аналогично: из 64 мг (0.07 ммоль) соединения 8b и 915 мг (8.03 ммоль) ТFA. Выход продукта 65 мг (98.5%). Найдено, %: С 57.89; Н 8.43; N 7.83. С₄₄H₈₁N₅O₇F₆. Вычислено, %: С 58.34; Н 8.95; N 7.74.

Диамид *N*²-2-[(2,5-диамино-1-оксопентил)амино]этил-2-октадецил-*N*-[(9*Z*)-октадец-9-еноил]пропана (9с). Аналогично: из 58 мг (0.06 ммоль) соединения 8с и 1.1 г (9.65 ммоль) ТFA. Выход продукта 59 мг (98.3%). Найдено, %: С 60.32; Н 9.14; N 6.82. С₅₀H₉₃N₅O₇F₆. Вычислено, %: С 60.67; Н 9.40; N 7.08.

Приготовление липосомальных дисперсий

Получали липосомы двух видов: из чистого катионного липида и из смеси катионного липида с холестерином в соотношении 7 : 3. Каждый тип липидной композиции массой 4 мг растворяли в хлороформе. Растворитель отгоняли на вакуумном роторном испарителе до образования тонкой липидной пленки. Полученные пленки сушили в вакууме в течение 3 ч и затем гидратировали 2 мл дистиллированной воды при комнатной температуре. Гидратированные пленки встряхивали и обрабатывали в ультразвуковой бане (2 × 30 мин) при 40 °С. Распределение частиц по размерам оценивали с помощью фотонно-корреляционной спектроскопии, которая основана на принципах динамического светорассеяния, на анализаторе размеров частиц Photocor Compact-Z (Россия).

Трансфекция плазмидной ДНК

Накануне трансфекции клетки высаживали в планшет в количестве 7×10^5 клеток на лунку в 300 мкл полной питательной среды DMEM и инкубировали 24 ч при 37 °C в CO₂ инкубаторе до достижения монослоя. Дисперсию трансфекционного агента общим объемом 80 мкл, состоящего из 1.177 мкл плазмиды pGL3 и 9 мкл липосомальной дисперсии, готовили в бессывороточной среде OPTIMEM (соотношение N : P = 16 : 1). В качестве положительного контроля использовали коммерческий трансфекционный агент Lipofectamine 2000 (*Thermo Fisher Scientific*, США). В качестве отрицательного контроля использовали «голую» плазмиду. Приготовленные смеси выдерживали 20 мин при комнатной температуре и наносили на монослой клеток в лунках. Клетки инкубировали при 37 °C в CO₂ инкубаторе в течение 24 ч и затем определяли активность с помощью люциферазного теста.

Люциферазный тест

Тест проводили с использованием коммерческого набора Luciferase Assay System (Promega Corporation, США). Для этого удаляли ростовую среду из лунок, затем добавляли 70 мкл лизирующего буфера Glo Lysis Buffer, 1X (Promega Corporation, США). Клетки выдерживали 15 мин при 37 °С в СО, инкубаторе для достижения полного лизиса. Затем отбирали их со дна ячеек и переносили клеточную суспензию в пластмассовые пробирки (Eppendorf, Германия). Для осаждения клеточного дебриса полученный лизат центрифугировали 3 мин при 10 000 об/мин. Отбирали по 50 мкл супернатанта и добавляли люциферазный субстрат в соотношении 1 : 1. Эффективность трансфекции оценивали по уровню люминесценции на приборе GloMax 20/20 Luminometer (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе были синтезированы амиды малоновой кислоты. Исходным соединением в синтезе являлся диэтиловый эфир малоновой кислоты. Подвижность водородов α-метиленового звена и их повышенная кислотность в данной молекуле позволяют достаточно легко проводить реакцию *С*-алкилирования, в результате которой происходит присоединение первой гидрофобной цепи. Для этого использовали бромиды $C_8H_{17}Br$, $C_{12}H_{25}Br$ и $C_{18}H_{37}Br$, тем самым получали три соответствующих катионных липида, различающихся длиной гидрофобного блока.

Из литературы известно о влиянии эффекта асимметрии и присутствия в гидрофобном блоке остатков ненасыщенных высших жирных кислот на эффективность трансфекции [3]. Поэтому в качестве второй гидрофобной цепи использовали *N*-олеиламин, который присоединяли по карбоксильной группе малоновой кислоты путем образования амидной связи. Полярная головная группа сначала была представлена этилендиамином, который присоединяли по оставшейся карбоксильной группе малоновой кислоты также путем формирования амидной связи. Далее к этилендиамину присоединяли природную аминокислоту L-орнитин для получения катионных липидов с двумя положительными зарядами в головной группе.

Исследовали физико-химические свойства полученных одно- и двухкомпонентных липосомальных дисперсий (катионный липид и смесь катионного липида с холестерином в соотношении 7 : 3), определяли размеры частиц, дзета-потенциал и эффективность трансфекции. Размеры частиц практически не изменялись при добавлении к липиду холестерина и находились в пределах 100 нм, что необходимо для эффективной трансфекции (рис. 1). Величина дзета-потенциала композиций составила 29–30 мВ. Значения этого параметра на уровне 30 мВ означают стабильность полученных частиц – то есть их устойчивость по отношению к агрегации [18].





Изучение эффективности трансфекции полученных липосом осуществляли на линии клеток HeLa (клетки рака шейки матки), оценивая уровень свечения в клеточных супернатантах исследуемых образцов после доставки плазмиды pGL3, кодирующей ген люциферазы. В качестве положительного контроля использовали коммерчески доступный агент трансфекции Lipofectamine 2000, а в качестве отрицательного – «голую» плазмиду. Было установлено, что образец **7b**, в котором к катионному липиду был добавлен холестерин, показал хороший результат, практически достигнув уровня трансфекционной активности Lipofectamine 2000 (рис. 2).

Катионные амфифилы на основе амидов малоновой кислоты в качестве медиаторов трансфекции



Рис. 2. Эффективность трансфекции полученных липосом. Fig. 2. Transfection efficiency for obtained liposomes.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана схема синтеза и получены новые катионные амфифилы с несимметричным гидрофобным блоком; сформированы липосомальные дисперсии, изучены их физико-химические свойства и трансфекционная активность. Полученные результаты свидетельствуют о большом потенциале амидов малоновой кислоты для создания нового класса катионных амфифилов, которые могут быть использованы в качестве агентов трансфекции.

Финансовая поддержка

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-04-00775).

Financial support

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 19-04-00775.

Вклад авторов

Н.А. Романова – проведение исследований, сбор и предоставление материала, написание статьи;

У.А. Буданова – консультация при проведении отдельных этапов исследования, научное редактирование;

Ю.Л. Себякин – разработка концепции научной работы, обзор литературы.

Authors' contribution

N.A. Romanova – carrying out the study, collection and provision of the material, writing the article;

U.A. Budanova – consultation on conducting individual stages of the study, scientific editing;

Yu.L. Sebyakin – development of the research idea, literature analysis.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. O'Connor T.P., Crystal R.G. Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. *Nat. Rev. Genet.* 2006;7(4):261-276.

https://doi.org/10.1038/nrg1829

2. Maeder M.L., Gersbach C.A. Genome-editing Technologies for Gene and Cell Therapy. *Mol. Ther.* 2016;24(3):430-446.

https://doi.org/10.1038/mt.2016.10

3. Tassler S., Pawlowska D., Janich C., Dobner B., Wölk C., Brezesinski G. Lysine-based amino-functionalized lipids for gene transfection: the influence of the chain composition on 2D properties. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018;20(10):6936-6944.

https://doi.org/10.1039/c8cp00047f

4. Sheridan C. Gene therapy finds its niche. *Nat. Biotechnol.* 2011;29(2):121-128.

https://doi.org/10.1038/nbt.1769

5. Wagner E. Polymers for siRNA Delivery: Inspired by Viruses to be Targeted, Dynamic, and Precise. *Acc. Chem. Res.* 2012;45(7):1005-1013.

https://doi.org/10.1021/ar2002232

6.Crystal R.G. Transfer of Genes to Humans: Early Lessons and Obstacles to Success. *Science*. 1995;270(5235):404-410. https://doi.org/10.1126/science.270.5235.404

7. Dittrich M., Brauer C., Funari S.S., Dobner B., Brezesinski G., Wölk C. Interactions of Cationic Lipids with DNA: A Structural Approach. *Langmuir*. 2018;34(49):14858-14868.

https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b01635

8. Sen J., Chaudhuri A. Design, Syntheses, and Transfection Biology of Novel Non-Cholesterol-Based Guanidinylated Cationic Lipids. *J. Med. Chem.* 2005;48(3):812-820.

https://doi.org/10.1021/jm049417w

9. Antipina M.N., Schulze I., Heinze M., Dobner B., Langner A., Brezesinski G. Physical-Chemical Properties and Transfection Activity of Cationic Lipid/DNA Complexes. *ChemPhysChem*. 2009;10(14):2471-2479. https://doi.org/10.1002/crths.200000060

https://doi.org/10.1002/cphc.200900069

10. Wölk C., Heinze M., Kreideweiss P., Dittrich M., Brezesinski G., Langner A., Dobner B. Synthesis and DNA transfection properties of new head group modified malonic acid diamides. *Int. J. Pharm.* 2011;409(1-2):46-56.

http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.02.022

11. Wölk C., Janich C., Bakowsky U., Langner A., Brezesinski G. Malonic acid based cationic lipids – The way to highly efficient DNA-carriers. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2017;248:20-34.

https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.08.003

12. Jones C.H., Chen C.K., Ravikrishnan A., Rane S., Pfeifer B.A. Overcoming Nonviral Gene Delivery Barriers: Perspective and Future. *Mol. Pharm.* 2013;10(11):4082-4098.

https://doi.org/10.1021/mp400467x

13. Janich C., Taßler S., Meister A., Hause G., Schäfer J., Bakowsky U., Brezesinski G., Wölk C. Structures of malonic acid diamide/phospholipid composites and their lipoplexes. *Soft Matter*: 2016;12(27):5854-5866. https://doi.org/10.1039/C6SM00807K

14. Ahmad A., Evans H.M., Ewert K., George C.X., Samuel C.E., Safinya C.R. New multivalent cationic lipids reveal bell curve for transfection efficiency versus membrane charge density: lipid-DNA complexes for gene delivery. J.

Gene Med. 2005;7(6):739-748. https://doi.org/10.1002/jgm.717

15. Серебренникова Г.А., Маслов М.А., Морозова Н.Г. Модульные транспортные системы на основе катионных и нейтральных амфифилов для генной терапии. *Тонкие химические технологии.* 2011;6(5):72-86.

[Serebrennikova G.A., Maslov M.A., Morozova N.G. Modular transport systems based on cationic and neutral amphiphiles for gene therapy. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2011;6(5):72-86 (in Russ.).] 16. Дениева З.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез катионных и ионизируемых амфифилов на основе геминального аминодиола как потенциальных транспортных систем миРНК. *Тонкие химические технологии*. 2019;14(3):42-49.

https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-3-42-49

[Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Synthesis of Cationic and Ionizable Amphiphiles Based on Heminal Aminodiol as Potential siRNA Delivery Systems. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2019;14(3):42-49 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-3-42-49]

17. Heinze M., Brezesinski G., Dobner B., Langner A. Novel Cationic Lipids Based on Malonic Acid Amides Backbone: Transfection Efficacy and Cell Toxicity Properties. *Bioconjug. Chem.* 2010;21(4):696-708.

https://doi.org/10.1021/bc9004624

18. Buck J., Grossen P., Cullis P.R., Huwyler J., Witzigmann D. Lipid-Based DNA Therapeutics: Hallmarks of Non-Viral Gene Delivery. *ACS Nano*. 2019;13(4):3754-3782. https://doi.org/10.1021/acsnano.8b07858

Об авторах:

Романова Надежда Александровна, магистрант кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). https://orcid.org/0000-0001-5073-2873

Буданова Ульяна Александровна, кандидат химических наук, ассистент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 14622352500, ResearcherID E-1659-2014, https://orcid.org/0000-0003-1702-9435

Себякин Юрий Львович, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Scopus Author ID 6701455145, ResearcherID T-2835-2019, https://orcid.org/0000-0002-7027-378X

About the authors:

Nadezhda A. Romanova, Master Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). https://orcid.org/0000-0001-5073-2873

Ulyana A. Budanova, Cand. of Sci. (Chemistry), Assistant, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 14622352500, ResearcherID E-1659-2014, https://orcid.org/0000-0003-1702-9435

Yury L. Sebyakin, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). Scopus Author ID 6701455145, ResearcherID T-2835-2019, https://orcid.org/0000-0002-7027-378X

Поступила: 18.02.2020; получена после доработки: 15.06.2020; принята к опубликованию: 07.08.2020. The article was submitted: February 18, 2020; approved after reviewing: June 15, 2020; accepted for publication: August 07, 2020.

СИНТЕЗ И ПЕРЕРАБОТКА ПОЛИМЕРОВ И КОМПОЗИТОВ НА ИХ ОСНОВЕ SYNTHESIS AND PROCESSING OF POLYMERS AND POLYMERIC COMPOSITES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-46-53 YДК 678

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Влияние железорудного концентрата (магнетита) на кинетику вулканизации резиновых смесей на основе бутадиен-стирольного каучука в присутствии различных ускорителей

А.А. Хачатуров[®], Е.Э. Потапов, С.В. Резниченко, А.Н. Ковалева

МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, 119454 Россия @Автор для переписки, e-mail: xa4aram@mail.ru

Цели. Изучить возможность применения в рецептурах резиновых смесей на основе бутадиен-стирольного каучука более дешевого ингредиента – магнетита путем оценки его влияния на процесс серной вулканизации бутадиен-стирольного каучука в присутствии различных ускорителей.

Методы. Влияние магнетита на кинетику вулканизации исследовали с помощью безроторного реометра AlphaTechnologies PRPA 2000. Методами термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) оценили влияние магнетита на процесс окисления вулканизатов на основе бутадиен-стирольного каучука на приборе Mettler Toledo TGA/DSC 2.

Результаты. Показано, что магнетит влияет на кинетику серной вулканизации бутадиен-стирольного каучука SBR-1500 в присутствии ускорителей тиазолового ряда (дибензотиазолдисульфид, 2-меркаптобензотиазол), в то время как в случае с 1,3-дифенилгуанидином, сульфенамидом Т (N-трет-бутил-2-бензтиазолсульфенамид) и тиурамом (тетраметилтиурамдисульфид) магнетит малоактивен. Данные, полученные с ТГА/ДСК, демонстрируют, что магнетит незначительно влияет на окисление, а также на термодеструкцию вулканизатов на основе бутадиен-стирольного каучука.

Выводы. Исследовано влияние магнетита на кинетику процесса серной вулканизации бутадиен-стирольного каучука в присутствии различных ускорителей. Наибольший эф-фект наблюдается в присутствии ускорителей тиазолового ряда.

Ключевые слова: железорудный концентрат, магнетит, бутадиен-стирольный каучук, активатор вулканизации, кинетика вулканизации, термогравиметрический анализ, дифференциально-сканирующая калориметрия

Для цитирования: Хачатуров А.А., Потапов Е.Э., Резниченко С.В., Ковалева А.Н. Влияние железорудного концентрата (магнетита) на кинетику вулканизации резиновых смесей на основе бутадиен-стирольного каучука в присутствии различных ускорителей. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(5):46-53. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-46-53

RESEARCH ARTICLE

Influence of iron ore concentrate (magnetite) on the kinetics of butadiene–styrene rubber-based blend curing in the presence of different accelerators

Aram A. Khachaturov^a, Evgeniy E. Potapov, Sergei V. Reznichenko, Anna N. Kovaleva

MIREA – Russian Technological University, Moscow, 119454 Russia @Corresponding author, e-mail: xa4aram@mail.ru

Objectives. To investigate the possibility of using a cheaper ingredient, such as magnetite, in the synthesis of rubber compounds based on butadiene–styrene rubber by examining its effect on the process of sulfuric vulcanization of butadiene–styrene rubber in the presence of various accelerators.

Methods. The influence of magnetite on the vulcanization kinetics was studied using an Alpha Technologies PRPA 2000 rotorless rheometer. Thermogravimetric analysis (TGA) and differential scanning calorimetry (DSC) were performed using a Mettler Toledo TGA/DSC 2 device to evaluate the effect of magnetite on the butadiene–styrene rubber-based vulcanizates' oxidation.

Results. Magnetite was found to affect the kinetics of SBR-1500 butadiene–styrene rubber sulfuric vulcanization in the presence of thiazole-type accelerators (2-MBT, 2-MBS); in contrast, magnetite was inactive in the case of diphenylguanidine, sulfenamide T, and tetramethylthiuram disulfide. The obtained TGA/DSC data showed that magnetite has no significant effect on the butadiene–styrene rubber-based vulcanizates' oxidation and thermal destruction.

Conclusions. The obtained data confirmed magnetite's capability to act as a butadiene–styrene rubber sulfuric vulcanization activator in the presence of various accelerators. The most significant effect was observed in the presence of thiazole-type accelerators.

Keywords: iron ore concentrate, magnetite, butadiene–styrene rubber, vulcanization activator, kinetics of curing, thermogravimetric analysis, differential scanning calorimetry

For citation: Khachaturov A.A., Potapov E.E., Reznichenko S.V., Kovaleva A.N. Influence of iron ore concentrate (magnetite) on the kinetics of butadiene–styrene rubber-based blend curing in the presence of different accelerators. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(5):46-53 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-46-53

введение

Важной задачей в производстве серийных эластомерных изделий является выбор компонентов рецептуры резиновых смесей. В процессе разработки нового изделия необходимо учитывать три основных составляющих рецептуростроения: свойства, технологичность и цену эластомерного материала [1]. При этом для производственной сферы все вышеперечисленные составляющие являются чрезвычайно важными. Например, некоторые ингредиенты могут значительно улучшать параметры вулканизации и свойства конечного продукта, однако ввиду многократного увеличения стоимости таких изделий они становятся неконкурентоспособными на рынке. Другими словами, перед разработчиком рецептуры стоит задача улучшить качество изделия, придать ему комплекс новых свойств, уменьшить концентрацию дорогостоящих ингредиентов системы, снизить стоимость без ухудшения технологических характеристик смесей и снижения эксплуатационных свойств готового изделия. Поэтому поиск новых ингредиентов резиновых смесей является актуальной задачей [2–5].

В ходе предыдущих работ [6, 7] было исследовано влияние магнетита на кинетику вулканизации бутадиен-стирольного каучука СКС-30 АРК в отсутствие оксида цинка и показано, что магнетит способен проявлять себя в качестве активатора серной вулканизации. Характеристики вулканизатов, полученных с его использованием, незначительно уступают свойствам стандартных резин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основная задача данной работы заключалась в исследовании кинетики вулканизации саженаполненных эластомерных материалов на основе бутадиен-стирольного каучука SBR-1500 в присутствии классической вулканизующей группы, а также других ускорителей серной вулканизации с целью показать возможность применения магнетита в составе серной вулканизующей системы в качестве активного компонента, улучшающего вулканизационные параметры резиновых смесей. Кроме того, характер изменения кривых термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) вулканизатов на основе SBR-1500 позволил оценить влияние различного содержания магнетита на процесс старения.

В качестве объекта исследования в данной работе использовали железорудный концентрат с массовой долей железа более 69.5%, ТУ 0712-030-001186803-99 (АО «Лебединский горно-обогатительный комбинат», Россия).

Дисперсность порошка железорудного концентрата исследовали на лазерном дифрактометре Analysette 22 MicroTec Plus производства *Fritsch GmbH*, Германия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение частиц по размеру (рис. 1) унимодальное (от 0.1 до 100 мкм). Максимум дифференциального распределения объемной доли частиц dQ приходится на частицы размером около 20 мкм. Интегральная зависимость объемной доли частиц Q от размеров показывает, что 50% частиц железорудного концентрата имеют размер меньше 15 мкм, а 90% менее 40 мкм.



Рис. 1. Дифференциальная dQ(1) и интегральная Q(2)кривые распределения частиц железорудного концентрата по размерам (Analysette 22 MicroTec Plus, *Fritsch GmbH*, Германия).

Fig. 1. Differential *dQ* (1) and integral *Q* (2) curves of iron ore concentrate powder particle distribution (obtained using Analysette 22 MicroTec Plus, *Fritsch GmbH*, Germany).

На рис. 2 приведена дифрактограмма порошка железорудного концентрата, полученная на рентгеновском дифрактометре HZG-4 (*Helmholtz-Zentrum Geesthacht*, Германия) (Ni – фильтр): CuK α = 1.54051 Å на дифрагированном пучке в пошаговом режиме со временем набора импульсов 10 с и величиной шага 0.02° в интервале углов 2 Θ = 2°–80°.

Железорудный концентрат представляет собой магнетит, о чем свидетельствуют дифракционные отражения при 2 $\Theta \sim 36^\circ$, ~ 57°, ~ 63°. Полученный спектр хорошо согласуются со спектром из международной базы данных дифракционных стандартов Crystallography Open Database¹. В интервале углов 2 $\Theta \sim 16^\circ$ –26° наблюдается аморфное гало и дифракционные отражения при 2 $\Theta \sim 27^\circ$, ~ 41°, характерные для кварца [8]. Содержание диоксида кремния, определенное из дифрактограмм методом полуколичественного анализа (с использованием программного комплекса Match! (*CRYSTAL IMPACT GbR*, Германия)², составляет около 5–6%.



Рис. 2. Дифрактограмма железорудного концентрата AO «Лебединский горно-обогатительный комбинат»: фаза Fe₃O₄ (1); фаза SiO₂ (2).
Fig. 2. Diffraction pattern of iron ore concentrate obtained from the Lebedinsky Mining and Processing Plant: (1) Fe₂O₄ phase; (2) SiO₂ phase.

Резиновые смеси были приготовлены в лабораторном резиносмесителе Brabender (*Brabender GmbH & Co KG*, Германия) при температуре камеры T = 60 °C и угловой скорости вращения роторов $\omega = 60-63 \text{ об/мин}$, общее время смешения t < 10 мин. Смешение происходило в 2 стадии. На первой стадии вводили каучук, оксид цинка ZnO, стеариновую кислоту и наполнители: магнетит, либо технический углерод (ТУ) N339, либо их смеси различного состава. После этого смесь ох-

¹ Crystallography Open Database.

URL: http://www.crystallography.net.

² URL: http://www.crystalimpact.com/match/Default.htm.

лаждали. На второй стадии вводили вулканизующую систему. Полученные смеси дорабатывали на вальцах.

Количество магнетита в смесях на основе SBR-1500 изменялось в ряду 0, 25, 50 мас.ч. при неизменной концентрации ТУ N339 50 мас.ч. (табл. 1). В случае альтакса (2-MBS) и сульфенамида Т (TBBS) использовали рецептуру, соответствующую ГОСТ 15627-79³ и ГОСТ ISO 2322-2013⁴. Для остальных ускорителей в соответствии с ISO 2322:2009 заменяли ускорители TBBS на эквимолярное количество ускорителей тетраметилтиурамдисульфида (ТМТД), дифенилгуанидина (DPG) и каптакса (2-MBT). Для смесей, содержащих в качестве ускорителей DPG и 2-МВТ, пришлось увеличить их содержание до 3.0 мас.ч., так как при меньших концентрациях (условия: температура вулканизации T_в = 160 °C, длительность процесса τ = 60 мин) кривая зависимости крутящего момента от времени не достигала плато вулканизации.

Вулканизационные параметры определяли с помощью безроторного реометра RPA 2000 (*AlphaTechnologies*, США). Реометрические кривые снимали при температуре $T_{\rm B} = 160$ °C в течение $\tau = 60$ мин.

ТГА/ДСК-исследования проводили на образцах на основе SBR-1500, изготовленных по ISO 2322:2009, с постоянным суммарным содержанием наполнителей 50 мас.ч. Дозировка магнетита увеличивалась от 0 до

50 мас.ч. с шагом 10 мас.ч., а дозировка ТУ N339 убывала в таком же порядке. Измерения на приборе TGA/DSC 2 (*Mettler Toledo*, США) проводили в атмосфере азота N_2 и кислорода O_2 в температурном диапазоне 25–250 °C и скорости нагревания 10 °C/мин.

На основании кинетических кривых были определены следующие параметры: оптимальное время вулканизации (t'90), время подвулканизации ($t_{\rm s}$ 1), минимальный ($M_{\rm L}$) и максимальный ($M_{\rm H}$) крутящий момент. В табл. 2 приведены зависимости указанных параметров от содержания магнетита в резиновых смесях на основе SBR-1500.

Различное содержание магнетита (табл. 2) влияет на время достижения оптимума вулканизации, время подвулканизации, а также на минимальный и максимальный крутящий момент в присутствии разных ускорителей. При T_в = 160 °C в присутствии ускорителей TBBS, 2-MBS, DPG и 2-MBT при увеличении содержания магнетита время достижения оптимума вулканизации t'90 уменьшается. При этом максимальный эффект проявляется в случае 2-МВТ (t'90 снижается с 36 до 19 мин, при введении 50 мас.ч. магнетита). В случае ТМТD изменение содержания магнетита практически не влияет на время достижения оптимума вулканизации. Время подвулканизации в присутствии ускорителей TBBS и 2-МВТ уменьшается с увеличением концентрации магнетита. В случае, DPG и TMTD при изменении содержания магнетита зависимость

Таблица 1. Рецептуры эластомерных смесей

Компонент	Содержание компонента, мас.ч. Component content, phr														
Component	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
SBR-1500	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ZnO	3.00	3.00	3.00	5.00	5.00	5.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Cepa / Sulfur	1.75	1.75	1.75	2.00	2.00	2.00	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75
Стеариновая кислота / Stearic acid	1.00	1.00	1.00	1.50	1.50	1.50	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
TBBS	1.00	1.00	1.00	_	_	_	_	-	_	_	-	_	_	_	_
2-MBS	_	_	_	3.00	3.00	3.00	_	-	_	-	_	_	_	_	_
TMTD	_	_	_	_	_	_	1.00	1.00	1.00	_	_	_	_	_	_
DPG	_	_	_	_	_	_	_	-	_	3.00	3.00	3.00	_	_	_
2-MBT	_	_	_	_	_	_	_	-	_	_	_	_	3.00	3.00	3.00
TY N339 / CBN339	50.0	50.0	50.0	40.0	40.0	40.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Магнетит / Magnetite	0.0	25.0	50.0	0.0	25.0	50.0	0.0	25.0	50.0	0.0	25.0	50.0	0.0	25.0	50.0

на основе бутадиен-стирольного каучука SBR-1500 и магнетита с разными ускорителями **Table 1.** Formulations of elastomeric mixtures based on butadiene–styrene rubber SBR-1500 and magnetite with different accelerators

³ ГОСТ 15627-79 Каучуки синтетические бутадиен-метилстирольный СКМС-30АРК и бутадиен-стирольный СКС-30АРК. Технические условия. М. ИПК Издательство стандартов; 2003. 39 с. [GOST 15927-79. State Standard. Synthetic rubbers butadiene-methylstyrene CKMC-30 APK and butadiene-styrene CKC-30 APK. Specifications. Moscow: IPK Izd. Stand.; 2003.] ⁴ ГОСТ ISO 2322-2013 Каучук бутадиен-стирольный (SBR) эмульсионной и растворной полимеризации. Методы оценки. М.: Стандартинформ; 2014. 34 с. [GOST ISO 2322-2013. State Standard. Styrene-butadiene rubber (SBR) of emulsion- and solution-polymerized types. Evaluation methods. Moscow: Standartinform; 2014.] Таблица 2. Зависимость вулканизационных характеристик от концентрации магнетита в саже-
наполненных смесях на основе SBR-1500 в присутствии различных ускорителейTable 2. Dependence of vulcanization characteristics on magnetite concentration in black-extended
mixtures based on SBR-1500 in the presence of various accelerators

Тип ускорителя	Содержание ускорителя,	Содержание ТУ N339,	Содержание магнетита,	Вулканизационные характеристики Vulcanization characteristics						
Accelerator type	мас.ч. Accelerator content, phr	мас.ч. CB N339 content, phr	мас.ч. Magnetite content, phr	<i>t</i> '90, мин <i>t</i> '90, min	$t_{\rm S}^{}$ 1, мин $t_{\rm S}^{}$ 1, min	$M_{_{ m L}}$, д ${ m H}\cdot{ m m}$ $M_{_{ m L}}$, dy ${ m n}\cdot{ m m}$	M _н , дН∙м M _н , dyn∙m			
	1.00	50.0	0.0	15.84	5.32	2.8	22.41			
TBBS	1.00	50.0	25.0	14.88	4.81	2.74	24.63			
	1.00	50.0	50.0	12.54	4.55	3.42	26.31			
	3.00	40.0	0.0	14.62	2.5	1.87	19.65			
2-MBS	3.00	40.0	25.0	12.54	2.06	2.06	21.22			
	3.00	40.0	50.0	11.59	2.41	2.4	23.41			
	1.00	50.0	0.0	6.85	1.1	2.95	29.63			
TMTD	1.00	50.0	25.0	6.26	1.26	3.16	31.67			
	1.00	50.0	50.0	6.57	1.28	3.58	34.69			
	3.00	50.0	0.0	32.86	2.45	2.58	18.73			
DPG	3.00	50.0	25.0	31.93	2.71	2.64	19.48			
	3.00	50.0	50.0	31.23	2.49	2.82	20.07			
2-MBT	3.00	50.0	0.0	36.29	1.83	2.7	16.99			
	3.00	50.0	25.0	23.97	1.33	2.93	20.69			
		50.0	50.0	19.22	1.3	2.98	23.09			

времени подвулканизации проходит через максимум, а в случае 2-MBS через минимум. Стоит отметить, что изменение абсолютного значения времени подвулканизации во всех случаях незначительное. Максимальный крутящий момент в присутствии всех ускорителей линейно растет (с разной скоростью) с увеличением содержания магнетита при постоянном содержании ТУ.

Исходя из представленных выше данных можно предположить, что магнетит проявляет себя в качестве активатора процесса серной вулканизации. На основании того, что максимальный эффект от введения магнетита наблюдается в присутствии ускорителей тиазолового ряда можно предположить, что ионы Fe^{+2} и Fe^{+3} на поверхности частиц магнетита, каталитически ускоряют распад дисульфидных связей по механизму (схема), аналогичному для инициирования радикальной полимеризации окислительно-восстановительными системами на основе солей двух- и трехвалентного железа [9, 10]. Образующиеся в результате распада дисульфидных связей ускорителя радикалы активируют процесс серной вулканизации.

Термограммы ТГА вулканизатов (рис. 3 и 4) показывают, что при введении магнетита в резиновую смесь на основе SBR-1500 в количестве, эквивалентном концентрации ТУ N339 в стандартной смеси (50 мас.ч.), наблюдаются меньшие потери массы, чем для образцов, содержащих только ТУ N339, во всем диапазоне температур при измерении в атмосфере $\begin{array}{l} \mbox{R-S-S-R"+Fe^{+2}} & \xrightarrow{T^{\circ}c} \mbox{Fe^{+3}} + \mbox{R-S'} + \mbox{R"-S'} & \mbox{R", R'-R'} \\ \mbox{R-S-S-R"+Fe^{+3}} & \xrightarrow{T^{\circ}c} \mbox{Fe^{+2}} + \mbox{R-S-S'} + \mbox{R"-H} \\ \mbox{R-S-S_x-S-R"+Fe^{+2}} & \xrightarrow{T^{\circ}c} \mbox{Fe^{+3}} + \mbox{R-S-S'_{x+y}} + \mbox{R"-S-S'_{y}} \\ \mbox{R-S-S_x-S-R"+Fe^{+3}} & \xrightarrow{T^{\circ}c} \mbox{Fe^{+2}} + \mbox{R-S-S'_{x+1}} + \mbox{R"+} \end{array}$



Схема. Предполагаемое взаимодействие частиц магнетита и макромолекул бутадиен-стирольного каучука в присутствии ускорителей, содержащих дисульфидные связи.

Scheme. Supposed interaction between magnetite particles and butadiene–styrene rubber macromolecules

in the presence of accelerators containing disulfide bonds.

азота N_2 . В атмосфере кислорода O_2 наблюдается аналогичный эффект, при этом кривые характеризуются увеличением массы в диапазоне температур до 100 °C, что вероятнее всего связано с накоплением продуктов окисления.

Данные ДСК, представленные на рис. 5 (в инертной среде N_2), свидетельствуют о том, что магнетит практически не ускоряет процессы термодеструкции

вулканизатов (эндотермический процесс), незначительные различия наблюдаются лишь в области температур более 150 °C.



 Рис. 3. Термограммы ТГА вулканизатов на основе SBR-1500,

 содержащих разное количество магнетита и ТУ N339

 (в атмосфере азота N₂): 50 мас.ч. ТУ N339 + 0 мас.ч.

 магнетита (1); 30 мас.ч. ТУ N339 + 20 мас.ч. магнетита (2);

 10 мас.ч. ТУ N339 + 20 мас.ч. магнетита (2);

 0 мас.ч. ТУ N339 + 40 мас.ч. магнетита (3);

 0 мас.ч. ТУ N339 + 50 мас.ч. магнетита (3);

 0 мас.ч. ТУ N339 + 50 мас.ч. магнетита (3);

 0 мас.ч. ТУ N339 + 50 мас.ч. магнетита (3);

 0 мас.ч. ТУ N339 + 50 мас.ч. магнетита (4).

 Fig. 3. TGA patterns for vulcanizates based on SBR-1500

 with different magnetite and CB N339 (in nitrogen atmosphere)

 contents: (1) 50 phr of N339 + 0 phr of magnetite;

 (2) 30 phr of N339 + 20 phr of magnetite;

 (3) 10 phr of N339 + 40 phr of magnetite;

 (4) 0 phr of N339 + 50 phr of magnetite;



Рис. 5. Термограммы ДСК вулканизатов на основе SBR-1500, содержащих разное количество магнетита и ТУ N339 (в атмосфере азота N_2): 50 мас.ч. ТУ N339 + 0 мас.ч. магнетита (1); 30 мас.ч. ТУ N339 + 20 мас.ч. магнетита (2); 10 мас.ч. ТУ N339 + 40 мас.ч. магнетита (3); 0 мас.ч. ТУ N339 + 50 мас.ч. магнетита (4). Fig. 5. DSC pattern for vulcanizates based on SBR-1500 with different magnetite and CB N339 (in nitrogen atmosphere) contents: (1) 50 phr of N339 + 0 phr of magnetite; (2) 30 phr of N339 + 20 phr of magnetite; (3) 10 phr of N339 + 40 phr of magnetite; and (4) 0 phr of N339 + 50 phr of magnetite.

Аналогичные результаты получены и при изучении процессов термоокислительной деструкции в среде O₂ (рис. 6). В этом случае термоокисление



Рис. 4. Термограммы ТГА вулканизатов на основе SBR-1500, содержащих разное количество магнетита и ТУ N339

 (в атмосфере кислорода O₂): 50 мас.ч. ТУ N339 + 0 мас.ч. магнетита (1); 30 мас.ч. ТУ N339 + 20 мас.ч. магнетита (2); 10 мас.ч. ТУ N339 + 40 мас.ч. магнетита (3); 0 мас.ч. ТУ N339 + 50 мас.ч. магнетита (3);

 6 мас.ч. ТУ N339 + 40 мас.ч. магнетита (4).

 Fig. 4. TGA patterns for vulcanizates based on SBR-1500

 with different magnetite and CB N339 (in oxygen atmosphere) contents: (1) 50 phr of N339 + 0 phr of magnetite;

 (2) 30 phr of N339 + 20 phr of magnetite;

 (3) 10 phr of N339 + 40 phr of magnetite;

 (3) 10 phr of N339 + 50 phr of magnetite;



 Рис. 6. Термограммы ДСК вулканизатов на основе SBR-1500, содержащих разное количество магнетита и ТУ N339

 (в атмосфере кислорода O₂): 50 мас.ч. ТУ N339 + 0 мас.ч.

 магнетита (1); 30 мас.ч. ТУ N339 + 20 мас.ч. магнетита (2); 10 мас.ч. ТУ N339 + 40 мас.ч. магнетита (3); 0 мас.ч. ТУ N339 + 50 мас.ч. магнетита (3);

 0 мас.ч. ТУ N339 + 50 мас.ч. магнетита (4).

 Fig. 6. DSC pattern for vulcanizates based on SBR-1500

 with different magnetite and CB N339 (in oxygen atmosphere) contents: (1) 50 phr of N339 + 0 phr of magnetite;

 (2) 30 phr of N339 + 20 phr of magnetite;

 (3) 10 phr of N339 + 40 phr of magnetite;

 (3) 10 phr of N339 + 50 phr of magnetite;

Влияние железорудного концентрата (магнетита) на кинетику вулканизации резиновых смесей ...

вулканизатов начинается при температурах 190–220 °С. Появляется экзотермический пик в области температур 210–230 °С, который смещается в область более низких температур с увеличением концентрации магнетита. Какого-либо заметно-выраженного активирующего действия магнетита на эти процессы не обнаружено.

Однако известно [11], что катионы железа переменной валентности в полимерной фазе многократно ускоряют окислительные процессы. Это справедливо только в тех случаях, когда соли железа хотя бы частично растворены в фазе полимера. В случае магнетита, способные вызвать окисление катионы железа переменной валентности доступны только на поверхности частиц, что существенно затрудняет катализ окислительных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные выше данные подтверждают способность магнетита выступать в качестве активного агента в процессе серной вулканизации бутадиен-стирольного каучука в присутствии различных ускорителей. При этом наибольший эффект магнетита, как активного компонента вулканизующей системы, проявляется в присутствии ускорителей тиазолового ряда (2-MBS, 2-MBT). Кроме того, присутствие магнетита в вулканизатах на основе SBR-1500 практически не влияет на процесс окисления в области температур эксплуатации большинства эластомерных изделий.

Финансовая поддержка

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

Financial support

This study did not have any financial support from outside organizations.

Вклад авторов

А.А. Хачатуров – анализ литературы, написание статьи, планирование исследования, проведение всех этапов исследования, формализация списка литературы;

Е.Э. Потапов – идея, разработка дизайна исследования, консультация по вопросам проведения всех этапов исследования;

С.В. Резниченко – консультация по вопросам планирования, методологии и реализации исследования;

А.Н. Ковалева – научное редактирование, техническое редактирование, оформление библиографии.

Authors' contribution

A.A. *Khachaturov* – literature analysis, article writing, research planning; carrying out all the stages of the study, formalization of the list of references;

E.E. Potapov – idea, development of the research design, consultation on the problems of carrying out all the stages of the study;

S.V. *Reznichenko* – consultation on the problems of planning, methodology and implementation of the study;

A.N. *Kovaleva* – scientific editing, technical editing, formalizing the bibliography.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дик Дж.С. Технология резины: Рецептуростроение и испытания. Под ред. Дика Дж.С. Пер. с англ. Котовой С.В., Глаголева В.А., Люсовой Л.Р. под ред. Шершнева В.А. СПб.: Научные основы и технологии; 2010. 620 с.

2. Heideman G., Datta R.N., Noordermeer J.W.M. Activators in accelerated sulfur vulcanization. *Rubber Chemistry and Technology*. 2004;77(3):512-541. https://doi.org/10.5254/1.3547834

3. Heideman G., Noordermeer J.W.M., Datta R.N. Zinc loaded clay as activator in sulfur vulcanization: a new route for zinc oxide reduction in rubber compounds. *Rubber Chemistry and Technology*. 2004;77(2):336-355.

https://doi.org/10.5254/1.3547827

4. Mostoni S., Milana P., Di Credico B. Zinc-Based Curing Activators: New Trends for Reducing Zinc Content in Rubber Vulcanization Process. *Catalysts.* 2019;9(8):664. https://doi.org/10.3390/catal9080664

5. Zanchet A., Demori R., de Sousa F.D.B. Sugar cane as an alternative green activator to conventional vulcanization additives in natural rubber compounds: Thermal degradation study. *Journal of Cleaner Production*. 2019;207:248-260. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.09.203

REFERENSES

1. Dick J.S. *Tekhnologiya reziny: Retsepturostroenie i ispytaniya* (Rubber technology. Compounding and testing for performance). Translated from English by Shershnev V.A. Sankt Peterburg: Nauchnye osnovy i tekhnologii; 2010, 620 p. (in Russ.).

2. Heideman G., Datta R.N., Noordermeer J.W.M. Activators in accelerated sulfur vulcanization. *Rubber Chemistry and Technology*. 2004;77(3):512-541.

https://doi.org/10.5254/1.3547834

3. Heideman G., Noordermeer J.W.M., Datta R.N. Zinc loaded clay as activator in sulfur vulcanization: a new route for zinc oxide reduction in rubber compounds. *Rubber Chemistry and Technology*. 2004;77(2):336-355. https://doi.org/10.5254/1.3547827

4. Mostoni S., Milana P., Di Credico B. Zinc-Based Curing Activators: New Trends for Reducing Zinc Content in Rubber Vulcanization Process. *Catalysts*. 2019;9(8):664. https://doi.org/10.3390/catal9080664

5. Zanchet A., Demori R., de Sousa F.D.B. Sugar cane as an alternative green activator to conventional vulcanization additives in natural rubber compounds: Thermal degradation study. *Journal of Cleaner Production*. 2019;207:248-260. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.09.203 6. Хачатуров А.А., Потапов Е.Э., Монахова Т.В. Влияние магнетита на кинетику окисления и структурирования эластомерных материалов на основе бутадиен-стирольного каучука. XVII Ежегодная молодежная конференция с международным участием ИБХФ РАН-ВУЗы «Биохимическая физика»-2017: сб. тр. конф. (13–15 ноября 2017 г., г. Москва). Москва: Изд-во РУДН; 2018, с. 71-75.

7. Хачатуров А.А. Функциональные эластомерные композиционные материалы на основе бутадиен-стирольного каучука и магнетита. XXVIII Менделеевская конференция молодых ученых: сб. тез. и докл. конф. (13–18 мая 2018 г., г. Новосибирск). Новосибирск: Изд-во НГУ; 2018, с.111.

8. Борисов Л.А., Гришин Ю.М., Козлов Н.П. и др. Способ прямого получения поликристаллического кремния из природного кварца и из его особо чистых концентратов: РФ Пат. 2516512, МПК7 С 30 В 30/02, С 30 В 29/06. N 2012128656/05; заявл. 09.07.12; опубл. 20.05.14, Бюл. N 14.

9. Догадкин Б.А., Донцов А.А., Шершнев В.А. Химия эластомеров. 2-е изд. перераб. и доп. М.: Химия; 1981; 376 с.

10. Al-Ghamdi A.A., Al-Hartomy O.A., Al-Solamy F.R. Preparation and characterisation of natural rubber composites comprising hybrid fillers of activated carbon / *in situ* synthesised magnetite. *Journal of Rubber Research*. 2018;21(2):94-118. https://doi.org/10.1007/bf03449164

11. Грасси Н., Скотт Дж. Деструкция и стабилизация полимеров. Пер. с англ. М.: Мир; 1988, 446 с.

6. Khachaturov A.A., Potapov E.E., Monahova T.V. Effect of magnetite on the kinetics of oxidation and structuring of elastomeric materials based on styrenebutadiene rubber. *XVII Ezhegodnaya molodezhnaya konferentsiya c mezhdunarodnym uchastiem IBKhF RAN-VUZy "Biokhimicheskaya fizika"-2017: sb. tr. konf.* (The 17th Annual Youth Conference with international participation of the Institute of Biochemical Physics RAS-Universities "Biochemical Physics"-2017: collection of abstracts). Moscow: RUDN; 2017, p. 71-75 (in Russ.).

7. Khachaturov A.A. Functional and elastomeric materials on the basis of butadiene-styrene rubber and magnetite. *XXVIII Mendeleevskaya konferentsiya molodykh uchenykh: sb. tez. i dokl. konf.* (The 28th Mendeleev Conference of Young Scientists: a collection of abstracts and conference reports). Novosibirsk: 2018, p. 111 (in Russ.).

8. Borisov L.A., Grishin Yu.M., Kozlov N.P., *et al.* A method for the direct production of polycrystalline silicon from natural quartz and from its especially pure concentrates: RF Pat. 2516512, 2012. RU2516512C2 (in Russ.).

9. Dogadkin B.A., Doncov A.A., Shershnev V.A. *Khimiya elastomerov* (Chemistry of Elastomers). 2nd ed. reslave. and add. Moscow: Khimiya; 1981. 376 p. (in Russ.).

10. Al-Ghamdi A.A., Al-Hartomy O.A., Al-Solamy F.R. Preparation and characterisation of natural rubber composites comprising hybrid fillers of activated carbon / *in situ* synthesised magnetite. *Journal of Rubber Research*. 2018;21(2):94-118. https://doi.org/10.1007/bf03449164

11. Grassie N., Skott G. *Destruktsiya i stabilizatsiya polimerov* (Polymer degradation and stabilisation). Translated from English. Moscow: Mir; 1988, 446 p. (in Russ.).

Об авторах:

Хачатуров Арам Арнольдович, аспирант кафедры Физики и химии материалов им. Б.А. Догадкина Физико-технологического института ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: xa4aram@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3852-581X

Потапов Евгений Эдуардович, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры Физики и химии материалов им. Б.А. Догадкина Физико-технологического института ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). Е-mail: svitar@yandex.ru. Scopus Author ID 7006238695.

Резниченко Сергей Владимирович, доктор технических наук, профессор, зав. кафедрой Физики и химии материалов им. Б.А. Догадкина Физико-технологического института ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). Е-mail: svrezn@gmail.com. Scopus Author ID 6603145791.

Ковалева Анна Николаевна, кандидат химических наук, доцент кафедры химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: kovaleva_anna79@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6389-3833

About the authors:

Aram A. Khachaturov, Postgraduate Student, B.A. Dogadkin Department of Physics and Chemistry of Materials, Institute of Physics and Technology, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: xa4aram@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3852-581X

Evgeniy E. Potapov, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, B.A. Dogadkin Department of Physics and Chemistry of Materials, Institute of Physics and Technology, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: svitar@yandex.ru. Scopus Author ID 7006238695.

Sergei V. Reznichenko, Dr. of Sci. (Technology), Professor, Head of the B.A. Dogadkin Department of Physics and Chemistry of Materials, Institute of Physics and Technology, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: svrezn@gmail.com, Scopus Author ID 6603145791.

Anna N. Kovaleva, Cand. of Sci. (Chemistry), Assistant Professor, Department of Chemistry and Technology for Processing Plastics and Polymer Composites, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: kovaleva_anna79@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6389-3833

Поступила: 30.12.2019; получена после доработки: 05.06.2020; принята к опубликованию: 05.08.2020. The article was submitted: December 30, 2020; approved after reviewed: June 05, 2020; accepted for publication: August 05, 2020.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-54-62 UDC 546(65+284)

CCC BY

RESEARCH ARTICLE

Determining the phase stability of luminescent materials based on the solid solutions of oxyorthosilicates $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$, where Ln = La-Yb

Eugeni I. Get'man¹, Yuliia A. Oleksii¹, Serhii V. Radio^{1,@}, Lyudmyla I. Ardanova²

¹Department of Inorganic, Organic, and Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, Biology, and Biotechnologies, Vasyl' Stus Donetsk National University, Vinnytsia, 21021 Ukraine ²Department of Biochemistry, Chemistry, and Geology, Minnesota State University, Mankato, Minnesota, 56001 USA

[@]Corresponding author, e-mail: radio@donnu.edu.ua

Objectives. This study aimed to predict the limits of substitution and stability of luminescent materials based on low-temperature modifications of solid solutions (spatial group $P2_1/c$) with lutetium oxyorthosilicates $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$, where Ln represents the rare-earth elements (REEs) of the La–Yb series.

Methods. The V.S. Urusov's crystal energy theory of isomorphous substitutions and a crystallochemical approach in the regular solid solution approximation were used to calculate the energies of the mixing (interaction parameters) of the solid solutions.

Results. Using the V.S. Urusov's theory, we calculated the energies of mixing (interaction parameters) in the systems under study. The dependences of the decomposition temperatures of solid solutions on the REE number and composition (x) were obtained and used to create a diagram of the thermodynamic stability of the solid solutions, allowing us to predict the substitution limits depending on the temperature or determine the decomposition temperature using the given substitution limits.

Conclusions. The results of the study can be useful when choosing the ratio of components in matrices (host materials) and the amount of the activator (dopant) in the new luminescent, laser, and other materials based on low-temperature modifications of solid solutions of "mixed" REE oxyorthosilicates $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}].$

Keywords: oxyorthosilicate, rare-earth elements, isomorphous substitution, solid solution, energy of mixing

For citation: Get'man E.I., Oleksii Yu.A., Radio S.V., Ardanova L.I. Determining the phase stability of luminescent materials based on the solid solutions of oxyorthosilicates $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$, where Ln = La-Yb. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(5):54-62. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-54-62

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Определение фазовой стабильности люминесцентных материалов на основе твердых растворов оксиортосиликатов $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$, где Ln = La–Yb

Е.И. Гетьман¹, Ю.А. Олексий¹, С.В. Радио^{1,@}, Л.И. Арданова²

¹Донецкий национальный университет им. Васыля Стуса, Винница, 21021 Украина ²Государственный университет Миннесоты, Манкейто, Миннесота, 56001, США [®]Автор для переписки, e-mail: radio@donnu.edu.ua

Цели. Целью работы явилось прогнозирование пределов замещения и стабильности люминесцентных материалов на основе низкотемпературных модификаций твердых растворов (пространственная группа $P2_1/c$) на основе оксиортосиликата лютеция ($Lu_{1-x}Ln_x$)[(SiO₄)_{0.5}O_{0.5}], где Ln – редкоземельный элемент серии La–Yb.

Методы. Для расчета энергий смешения (параметров взаимодействия) для твердых растворов была использована теория изоморфной смесимости В.С. Урусова и кристаллохимический подход в приближении регулярного твердого раствора.

Результаты. Получены зависимости температур распада твердых растворов от порядкового номера редкоземельных элементов и состава, которые использованы для построения диаграмм термодинамической устойчивости твердых растворов, что позволило прогнозировать пределы замещения в зависимости от температуры или определять температуру распада на основе заданных пределов замещения.

Выводы. Результаты исследования могут быть полезны при выборе соотношения компонентов в матрице («хозяине») и количества активатора (допанта) в новых люминесцентных, лазерных и других материалах на основе низкотемпературных модификаций твердых растворов «смешанных» оксиортосиликатов редкоземельных элементов (Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO₄)_{0.5}O_{0.5}].

Ключевые слова: оксиортосиликат; редкоземельные элементы; изоморфное замещение; твердый раствор; энергия смешения

Для цитирования: Get'man E.I., Oleksii Yu.A., Radio S.V., Ardanova L.I. Determining the phase stability of luminescent materials based on the solid solutions of oxyorthosilicates $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$, where Ln = La-Yb. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2020;15(5):54-62. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-54-62

INTRODUCTION

Oxyorthosilicates of rare-earth elements (REEs), Ln[(SiO₄)_{0.5}O_{0.5}], and solid solutions (Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO₄)_{0.5}O_{0.5}] have attracted the attention of researchers, as they can be applied as materials for producing luminophores [1, 2], scintillators [3–7], lasers [8], among other purposes. Initially, they were synthesized at a temperature of 1773 K, and then single crystals were grown by the Czochralski method, as they have significantly high melting points [4]. The oxyorthosilicates obtained under these conditions crystallize in the space groups P2₁/c (for the cerium subgroup) and in C2/c (for the yttrium subgroup) into a monoclinic crystal system [3–5]. Subsequently, the authors of [1] established that the oxyorthosilicates of the yttrium subgroup can also be obtained as a low-temperature modification (1173–1273 K) of nanosized polycrystals (space group $P2_1/c$). In this case, they are isostructural crystals of the cerium subgroup.

The study of luminescent properties showed that the polycrystalline oxyorthosilicate $Lu[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$:Ce had better spatial resolution and image sharpness than luminophore Gd_2O_2Si :Tb, which has been used in most medical imaging methods in the last decades [6]. This luminophore can be used in X-ray mammography for visualization in both radiographic cassettes and digital detectors. It has an excellent spectral compatibility with the currently used Si-based films and photodiodes [7]. The luminescence intensity of a polycrystalline, nanosized lutetium oxyorthosilicate obtained by solution combustion synthesis (SCS) and excited by X-rays is significantly higher (64 ± 4) than those of gadolinium (36 ± 4) and yttrium (44.3 ± 1.5) oxyorthosilicates obtained by the same method, but it is slightly lower than those of Gd and Y single crystals (94 ± 13 and 97 ± 14 s⁻¹ mg⁻¹, respectively) synthesized by the Czochralski method [9].

Luminophores derived from lutetium oxyorthosilicate (Lu[(SiO₄)_{0.5}O_{0.5}]) suffer from several drawbacks. First, they contain nearly 2.6% of the radioactive isotope ¹⁷⁶Lu, which undergoes beta decay and causes noise in scintillation devices. Second, lutetium is more expensive than other REEs [10].

These drawbacks can be minimized by using "mixed" oxyorthosilicates $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$, which contain not only lutetium but also other REEs [4, 9–12].

However, the physicochemical bases for the synthesis of "mixed" solid solutions—phase diagrams and, particularly, solubility regions of solutions based on REE oxyorthosilicates—have not been studied yet. The experimental determination of the solubility regions in a solid phase is an independent task, which requires special equipment expensive reagents, and long research periods.

Therefore, most researchers studying the luminescent properties of mixed REE oxyorthosilicates have to choose the composition of the matrices and activators either by analogy with similar systems or by trial and error.

Occasionally, researchers do not consider the fact that solid solutions synthesized at high temperatures are prone to decaying upon cooling and can change their phase compositions and properties. This can lead to the degradation of the materials that are based on these solutions in practical scenarios. Therefore, before synthesizing and studying the properties, one must evaluate the limits of isomorphous substitutions and stability of solid solutions in the corresponding systems both during their synthesis and intended use.

Accordingly, this study aims to predict the limits of substitution and stability of luminescent materials based on low-temperature modifications of solid solutions (spatial group P2₁/c) with lutetium oxyorthosilicates $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$, where Ln represents REEs.

METHODOLOGY OF CALCULATION AND INITIAL DATA

The calculations were performed within the framework of the V.S. Urusov's crystal energy theory of isomorphous miscibility [13] in regular solid solution approximation for one gram-atom number of the substituting structural units in pseudobinary $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$ systems.

To calculate the substitution limit (x) for a given decomposition temperature of a solid solution (T_d) or to define a decomposition temperature for a given substitution limit in the approximation of regular solutions, we used the Becker equation [14] as follows:

$$-(1-2x)/\ln[x/(1-x)] = RT_{d}/Q_{mix},$$
(1)

where R denotes the universal gas constant and $Q_{\rm mix}$ the mixing energy (or interaction parameter). Equation 1 can be used in our case if the dimensional parameter of interatomic distances (the dimensional parameter is calculated using the values of the substitutable structural units or dimensions of the unit cells of the system components) does not exceed 0.1 [13, 15, 16]. In the systems under consideration, the value of the dimensional parameter, which is calculated using the volumes of unit cells as $[\delta = (V_{Ln}^{1/3} - V_{Lu}^{1/3})/V_{Lu}^{1/3}]$, does not exceed 0.066 (see the table); therefore, it is expedient to apply the Becker equation. We used the volumes of unit cells in our calculation because the literature data [1, 10, 17] (pertaining to the synthesis and investigation of the properties of nanoscale low-temperature modification of $Lu[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}])$ did not contain the information on its structural data. The authors in [1], who described the low-temperature modifications of $Ln[(SiO_4)_0, O_0, S]$, provided cell parameters only for the compounds of other REEs that belonged to the yttrium subgroup, and not for $Lu[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$. Therefore, the volume of the lowtemperature modification of the $Lu[(SiO_4)_0 O_0 O_0]$ unit cell (approximately 384 Å³) was determined by extrapolating the relationship between the volumes of low-temperature modifications of $Ln[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$ unit cells, provided in [1], and the ionic radii of REEs according to R. Shannon [18] (see Fig. 1).

In the regular solution approximation, the mixing energy can be determined by the enthalpy of mixing (ΔH_{mix}) as $Q_{\text{mix}} = \Delta H_{\text{mix}}/(x_1 \times x_2)$, where x_1 and x_2 denote the mole fractions of the solvent and dissolved substance, respectively. Thus, the main task while calculating the substitution limit for a given decomposition temperature of a solid solution or while determining the decomposition temperature for a given substitution limit is to estimate the enthalpy of mixing.

Normally, the enthalpy of mixing (ΔH_{mix}) in Equation 2 proposed by V.S. Urusov [13, 15, 16] arises because of three factors: the difference among the sizes of the substituting structural units (ΔH_{δ}) , different degrees of ionicity of the chemical bonds between the system components (ΔH_{δ}) , and the difference in their crystal structures (ΔH_{II-I}) denotes the enthalpy during the polymorphic transition from the structure of the substituting component to the structure of the substitutable component). One has the following:

Ln	V, Å ³	δ	Q _R , J/mol	χ_{Ln}	3	Δε	$Q_{\epsilon}, J/mol$	Q _{mix} , J/mol	T _{cr} , K
La	465.2	0.06602	57428	1.327	0.724	0.019	585	58013	3460
Ce	455.2	0.05841	44947	1.348	0.720	0.015	365	45312	2700
Pr	445.1	0.05045	33528	1.374	0.716	0.011	196	33724	2010
Nd	439.3	0.04577	27719	1.382	0.714	0.009	131	27850	1660
Pm	431.9	0.03998	21058	1.391	0.712	0.007	79	21137	1260
Sm	424.4	0.03390	15134	1.410	0.708	0.003	15	15149	900
Eu	417.9	0.02860	10776	1.433	0.704	0.001	2	10778	640
Gd	414.0	0.02538	8484	1.386	0.712	0.007	79	8563	510
Tb	409.2	0.02141	5967	1.410	0.708	0.003	15	5982	360
Dy	404.0	0.01706	3834	1.426	0.706	0.001	2	3836	230
Но	397.5	0.01158	1767	1.433	0.704	0.001	2	1769	100
Er	395.6	0.009961	1305	1.438	0.703	0.002	6	1311	80
Tm	389.7	0.004925	317	1.455	0.700	0.005	40	357	20
Yb	387.0	0.002600	85	1.479	0.695	0.010	162	247	10
Lu	384.0	_	_	1.431	0.705	_	_	_	_

Energies of mixing and critical decomposition temperatures of solid solutions $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$

Note: The volumes of the unit cells of cerium and promethium oxyorthosilicates are defined as the arithmetic mean of the volumes of the unit cells of lanthanum and praseodymium oxyorthosilicates, as well as of neodymium and samarium, respectively.



Fig. 1. Dependence of the volumes of the unit cells of low-temperature modifications of $Ln[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$ on the ionic radii of REE.

$$\Delta H_{\text{mix}} = \Delta H_{\delta} + \Delta H_{\varepsilon} + x_2 \Delta H_{\text{II-I}} = C x_1 x_2 m n z_m z_x \delta^2 + 1390 x_1 x_2 m z_m z_x \alpha (\Delta \varepsilon)^2 / (2r) + x_2 \Delta H_{\text{II-I}}$$
(2)

However, to the best of our knowledge, no data in the literature pertains to the enthalpies of polymorphic transitions $\Delta H_{\text{II-I}}$ for the oxyorthosilicates of REEs. This equation can still be used for performing calculations in cases wherein the system components are isostructural (i.e., at $\Delta H_{\text{II-I}} = 0$) or wherein the amount of the dissolved substance is significantly low (at $x_1 \approx 1$ or at $x_2 \ll 1$) [13, 15].

While performing calculations in systems with isostructural components, the ΔH_{mix} value consists of two

factors (see Equation 3): the difference in the sizes of the substituting structural units (ΔH_{δ}), and different degrees of ionicity of the chemical bonds between the system components (ΔH_{ϵ}). One has the following:

$$\Delta H_{\text{mix}} = \Delta H_{\delta} + \Delta H_{\varepsilon} = C x_1 x_2 m n z_m z_x \delta^2 + + 1390 x_1 x_2 m z_m z_x \alpha (\Delta \varepsilon)^2 / (2r), (kJ/mol)$$
(3)

Therefore, the energy of mixing can also be determined as the sum of two factors as follows:

$$Q_{\rm mix} = Q_{\delta} + Q_{\varepsilon} = Cmnz_m z_x \delta^2 + 1390mz_m z_x \alpha(\Delta \varepsilon)^2 / (2r) \quad (4)$$

In this equation, C denotes a constant equal to 112.6 kJ and is calculated as $C = 20(2\Delta \chi + 1)$ [16] by using the electronegativity difference between cations and anions, $\Delta \chi$ [19–20] in a pseudobinary approximation. The term m denotes the number of formula units in the pseudobinary approximation, calculated per mole of a substitutable structural unit (1 + 0.5 + 0.5 = 2). The term n denotes the coordination number of a substitutable structural unit in the pseudobinary approximation of the structure (at the first cation position (n = 7), there are 6 SiO_4^{4-} tetrahedra and one O^{2-} ions; at the second position (n = 6), there are 3 SiO₄⁴⁻ tetrahedra and three O^{2-} ions; i.e., on average n = 6.5. The terms z_m and z_{y} denote the formal charges of the substitutable and common structural units of the components, respectively: $z_{m} = 3$, as $z_{r} = 4 \times 0.5 + 2 \times 0.5 = 3$. The term δ denotes a dimensional parameter, which is calculated for each system using the volumes of the unit cells, as shown in [1, 21]. The term α denotes a reduced Madelung constant equal to 1.9 and is calculated by the Hoppe's formula [22] as follows: $(\alpha/n)^2 + \alpha = 1.81$, where n = 6.5 is a coordination number in the pseudobinary approximation of the structure. The degrees of ionicity of the chemical bond ε were determined using the electronegativity difference ($\Delta \chi$) between the REE anions and cations, as provided in [19]. The χ value of the SiO₄⁴ anion according to the recommendation provided in [20] was assumed to be equal to that of the oxide anion, i.e., 3.7 [19]. The term r denotes the average interatomic "cation-anion" distance in the pseudobinary approximation, and it was calculated for one of the previously studied structures of this structural type, i.e., $Gd[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$. The "cation-tetrahedral anion" distances for two positions of gadolinium were considered as the sum of distances (Gd-O + Si-O) and the "cation-oxygen" distance (Gd-O), not bounded to silicon [21]. In the first position: the cation was surrounded by 6 SiO₄⁴⁻ tetrahedral ions and 1 oxygen atom, and the average distance was $[6 \times (2.49 + 1.63) + 2.35]/7 = 3.86$ Å. In the second position: the cation was surrounded by 3 SiO_{4}^{4} tetrahedral ions and 3 oxygen atoms, and the average distance was $[3 \times (2.39 + 1.63) + 3 \times 2.30)]/6 = 3.15$ Å. The average distance between the two positions of the cation was r = 3.5 Å.

RESULTS AND DISCUSSION

Some initial data and calculations results are presented in the table. From the table, it is evident that the values of size parameter (δ) do not exceed 0.1, with the maximum value being 0.066. Consequently, according to [13], the dependence of the decomposition temperatures of solid solutions on the system composition will be almost symmetric, and the T_d values can be calculated using the Becker equation for regular solid solutions.

As the REE number increases, the contributions to the total energy of mixing $Q_{\rm R}$ consequently decreases, as explained by the decreasing difference in the size of the replacing structural units-REE ions. Their electronegativity values (χ_{Ln}) vary non-monotonically unlike their ion radii: they grow with increase in the REE number in the La-Eu series, sharply decrease during the transition to Gd, and then again increase with increase in the REE number in the Gd-Yb series. The electronegativity of Lu, as in the case of Gd, is also significantly low. Such a change in the $\chi_{_{Ln}}$ of REEs leads to a situation wherein the differences in the degrees of ionicity of the chemical bonds vary within the range of 0.001-0.019 and do not significantly affect the total energy of mixing, which decreases with increase in the REE number. As recommended in [13], if $\Delta \varepsilon < 0.05$, the contribution of ΔH_{c} to the mixing energy can be neglected.

The critical decomposition temperatures $T_{\rm cr}$ of the solid solutions were calculated as $T_{\rm cr} = Q_{\rm mix}/2$ kN [13], where k denotes the Boltzmann constant and N the Avogadro number. As can be seen from the table and Fig. 2 (curve for x = 0.50), their $T_{\rm cr}$ values, as expected, decrease with increase in the REE number.

Using the values of the decomposition temperatures of solid solutions calculated by the Becker equation, we plotted the dependences of the decomposition temperature on the REE number (see Fig. 2) for the substitution limits x = 0.01, 0.03, 0.05, 0.1, and 0.2. These dependences can be used to define the substitution limit for lutetium, replaced by REE, based on the given temperature or to calculate the decomposition temperature by using the substitution limit [23-24]. In the first case, we must draw an isotherm from the given temperature to the intersection with the vertical line of this REE. From the point of the intersection, one can estimate the range of x values, within which the substitution limit is located. The substitution limit should be refined by interpolating the vertical segment between the decomposition temperature and REE number dependences, which are the closest to the intersection points. In the second case, the position of a point on the vertical line of given REE is determined by its composition, after which a horizontal line is drawn up to the intersection with the temperature axis. These problems can be solved more precisely by plotting the dependence of the decomposition temperature of the solid solution on the composition (x) for each system by using the Becker equation.



Fig. 2. Thermodynamic stabilities of the solid solutions of $(Lu_{1-r}Ln_{r})[(SiO_{4})_{0.5}O_{0.5}$ systems.

However, in contrast with the previously described systems [23–24], the component Lu[$(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}$], which serves as a basis for solid solution formation, undergoes a polymorphic transition from the P2₁/c space group to C2/c at 1173 K in the case of synthesis by the sol–gel method [1], or at 1273 K in the case of synthesis by SCS [10, 17]. This affects the phase relationships in the systems. At the synthesis temperature or operation temperature lower

than the temperature of the polymorphic transition of $Lu[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$, both the components in the systems are isostructural, and the results can be used both to select the ratio of components in solid solutions and the number of activators.

However, if the synthesis temperature or operating temperature exceeds the temperature of the polymorphic transition of $\text{Lu}[(\text{SiO}_4)_{0.5}\text{O}_{0.5}]$, a complete miscibility does not work, as the oxyorthosilicates of the cerium subgroup, unlike $\text{Lu}[(\text{SiO}_4)_{0.5}\text{O}_{0.5}]$, do not undergo a polymorphic transition to a structure with the C2/c space group, and the calculation results without regard to the enthalpy of polymorphic transition may be incorrect. Simultaneously, when choosing the amount of the activator to be introduced at low substitution rates (usually from a fraction of percent to several percent), the contribution of the enthalpy of mixing will be negligible, and the calculation results in this case can be considered indubitable.

Noteworthily, when choosing the conditions for obtaining solid solutions, one should consider that the temperatures of the polymorphic transitions of REE oxyorthosilicates exceed the temperatures of their synthesis by the sol-gel method by only 50–75 K [1], thereby requiring highly accurate temperature regulation.

From the diagram, one can estimate the regions of thermodynamic stability of solid solutions. Thus, at $T > T_{cr}$ (i.e., in the region above the curve for x = 0.50, see Fig. 2) the unbounded solid solutions, synthesized at temperatures below the polymorphic transition temperatures, are thermodynamically stable over the entire concentrations range, i.e., 0 < x < 1. However, in the region below the curve for x = 0.50 ($T < T_{cr}$), the unbounded solid solutions are thermodynamically unstable and can decay into phases with partial miscibility. Similarly, the solid solutions with x = 0.01, 0.03, 0.05, 0.10, and 0.20 are thermodynamically stable in the regions above the curves but are unstable in the regions below them.

With decrease in the temperature, the structural units of a solid solution become less mobile owing to the decrease in the diffusion rate while the solubility regions become smaller [13]. This phenomenon proceeds until the diffusion rate becomes so low that the solubility regions practically stop decreasing, meaning that spontaneous hardening occurs and solid solutions become metastable. If we assume that the quenching temperature is close to the minimum temperature at which the components in the solid phase start interacting and thus forming a solid solution, then we can estimate the temperature of spontaneous hardening and the region of metastability in the system. REE oxyorthosilicates and solid solutions based on them are usually synthesized at temperatures ranging from 1773 K (using the conventional solid phase method with oxides of the corresponding elements as initial reagents [5]) to 1173 K (using the sol-gel method [1]). The latter agrees with the Tammann's rule, according to which the structural units during heating begin to interact in a mixture of solids at a temperature approximately 50% of the melting point [25]. Below the Tammann temperature, the mobility of the structural units is so low that the formation or decomposition of the solid solutions does not occur. Considering that the melting points of REE oxyorthosilicates range from 2170 K to 2320 K [26], one can assume that when solid solutions cool down to the temperature below ~1173 K, the mobility of the structural units will be insufficient for the thermodynamically unstable solid solutions to decompose; i.e., the solid solutions will become metastable.

Therefore, in $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$ systems containing REEs from La to Nd, the solid solutions, which are thermodynamically stable at temperatures above the critical temperature (3460–1660 K, see the table and Fig. 2), become thermodynamically unstable and can decay when the temperature decreases within the range between T_{cr} and ~1173 K. This occurs if the diffusion rate and time are sufficient for the stable nuclei of a new phase to emerge and start growing. At temperatures below 1173 K, the solid solutions will not decay, meaning that spontaneous hardening occurs and the solid solutions become metastable.

In systems containing REEs from Sm to Yb, the critical decomposition temperatures (900–10 K) are significantly lower than the Tammann temperature; therefore, unbounded solid solutions do not decay upon cooling and are stable at temperatures higher than the critical temperatures and metastable at temperatures lower than the critical temperatures.

The difference between the critical temperature in a system with Pm (1260 K) and the spontaneous quenching temperature (~1173 K) is close to the calculation error (\pm 100 K); therefore, it becomes difficult to predict the decomposition temperature of an unbounded solid solution in this system.

To the best of our knowledge, the literature contains no data pertaining to the energies of mixing and the limits of substitution of lutetium by REEs for solid solutions of REE oxyorthosilicates with partial miscibility of components. Therefore, it becomes difficult to assess the validity of the calculations performed. However, there are data on the compositions and temperatures during the synthesis of solid solutions $(Lu_{1-x}Ce_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$, where x = 0.01 at 1273 K [27] and x = 0.02 at 1373 K [28]. The graphical dependence of the calculated decomposition temperatures of the solid solutions $(Lu_{1-x}Ce_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$ on the mole fraction of Ce



Fig. 3. Fragment of the dependence of the calculated decomposition temperatures of the solid solutions in the $(Lu_{1-x}Ce_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$ system on the mole fraction of Ce. Also presented are the experimental data for the compositions wherein x = 0.01 at 1273 K [26] and x = 0.02 at 1373 K [28].

(see Fig. 3) shows that when x = 0.01 at 1273 K [27] or/and x = 0.02 at 1373 K [28], the calculation results do not contradict the experimental data. This means that these solid solutions are in the region of thermodynamic stability as predicted by us. Both the compositions of the $(Lu_{1-x}Ce_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$ system, i.e., with x = 0.01 and x = 0.02, synthesized at 1273 and 1373 K [27–28], are located in the regions of solid solutions, which, according to the calculation results, extend to x = 0.016 and x = 0.023, respectively, at these temperatures.

CONCLUSIONS

A crystallochemical approach in the regular solution approximation was used to calculate the energies of mixing (interaction parameters) of solid solutions, which were based on the lowtemperature modification of lutetium oxyorthosilicate $Lu[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$ and modified with REEs for compositions with *x* = 0.01, 0.03, 0.05, 0.10, 0.20, and 0.5. With increase in the REE number, the calculated energies of mixing and the critical decomposition temperatures of the solid solutions decreased, as explained by the decrease in the REE ionic radii in the series from La to Yb. It was shown that the contribution of a system component to the energy of mixing, caused by the difference in the sizes of the substituting structural units, was significantly greater than the one caused by the differences in the degrees

of ionicity of the chemical bonds in the components, and hence the latter could be neglected.

The thermodynamic stability diagrams of $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$ systems were shown, allowing to estimate not only the stability of solid solutions in a wide range of compositions and temperatures, but also to determine the substitutions limits for a bounded series of solid solutions at a given decomposition temperature or calculate the decomposition temperature at a given substitution limit.

In $(Lu_{1-x}Ln_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$ systems containing REEs from La to Nd, the solid solutions, which are thermodynamically stable at temperatures above the critical decomposition temperatures 3460–1660 K, become thermodynamically unstable and can decay to form the bounded regions of solid solutions at temperatures between T_{cr} and ~1173 K. Below ~1173 K, they do not decay and are metastable.

In systems containing REEs from Sm to Yb, the critical decomposition temperatures (900–10 K) are significantly lower than \sim 1173 K; therefore, unbounded solid solutions do not decay upon cooling and remain stable at temperatures higher than the critical ones and metastable at temperatures lower than the critical ones.

The calculation results for the $(Lu_{1-x}Ce_x)[(SiO_4)_{0.5}O_{0.5}]$ system did not contradict with the experimental data obtained earlier by instrumental investigation methods for solid solutions wherein x = 0.01 at 1273 K and x = 0.02 at 1373 K [26–27]. This means that these solid solutions are located in the region of thermodynamic stability as predicted by us.

Financial support

This study was supported by the Fundamental Research Program funded by the Ministry of Education and Science of Ukraine (Projects Nos. 0119U100025 and 0120U102059).

Финансовая поддержка

Исследование выполнено в рамках Программы фундаментальных исследований Министерства образования и науки Украины (проекты №№ 0119U100025 и 0120U102059).

Authors' contribution

All authors equally contributed to the research work.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Wang J., Tian S., Li G., Liao F., Jing X. Preparation and X-ray characterization of low-temperature phases of R_2SiO_5 (R = rare earth elements). *Mater. Res. Bull.* 2001;36(10):1855-1861.

https://doi.org/10.1016/S0025-5408(01)00664-X

2. Liu Y., Xu C.N., Nonaka K., Tateyama H. Strong blue, green and red light emission at elevated temperatures from Y_2SiO_5 doped by the rare-earth ions. *J. Mater. Sci.* 2001;36:4361-4364.

https://doi.org/10.1023/A:1017953913334

3. Loutts G., Zagumennyi A., Lavrishchev S., Zavartsev Yu., Studenikin P. Czochralski growth and characterization of $(Lu_{1-x}Gd_{x})_2SiO_5$ single crystals for scintillators. *J. Cryst. Growth.* 1997;174(1-4):331-336.

https://doi.org/10.1016/S0022-0248(96)01171-2

4. Dominiak-Dzik G., Ryba-Romanowski W., Lisiecki R., Solarz P., Macalik B., Berkowski M., Gzowacki M., Domukhovski V. The Czochralski Growth of $(Lu_{1-x}Gd_x)_2SiO_5$:Dy Single Crystals: Structural, Optical, and Dielectric Characterization. *Cryst. Growth Des.* 2010;10(8):3522-3530.

https://doi.org/10.1021/cg100429b

5. Glowacki M., Dominiak-Dzik G., Ryba-Romanowski W., Lisiecki R., Strzep A., Runka T., Drozdowski M., Domukhovski V., Diduszko R., Berkowski M. Growth conditions, structure, Raman characterization and optical properties of Sm-doped $(Lu_xGd_{1-x})_2SiO_5$ single crystals grown by the Czochralski method. *J. Solid State Chem.* 2012;186:268-277.

https://doi.org/10.1016/j.jssc.2011.12.021

6. Michail C., David S., Liaparinos P., Valais I., Nikolopoulos D., Kalivas N., Toutountzis A., Cavouras D., Kandarakis I., Panayiotakis G. Evaluation of the imaging performance of LSO powder scintillator for use in X-ray mammography. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A.* 2007;580(1):558-561.

https://doi.org/10.1016/j.nima.2007.05.234

7. Michail C.M., Fountos G.P., David S.L., Valais I.G., Toutountzis A.E., Kalyvas N.E., Kandarakis I.S., Panayiotakis G.S. A comparative investigation of Lu₂SiO₅:Ce and Gd₂O₂S:Eu powder scintillators for use in X-ray mammography detectors. *Meas. Sci. Technol.* 2009;20(10):104008.

8. Zheng L., Su L., Xu J. Growth and Characterization of Ytterbium Doped Silicate Crystals for Ultra-Fast Laser Applications. *Modern Aspects of Bulk Crystal and Thin Film Preparation.* 2012;25-42.

https://doi.org/10.5772/30457.

Available from: https://www.intechopen.com/books/modernaspects-of-bulk-crystal-and-thin-film-preparation/growthand-characterization-of-ytterbium-doped-silicate-crystals-forultra-fast-laser-applications

9. Yukihara E.G., Jacobsohn L.G., Blair M.W., Bennett B.L., Tornga S.C., Muenchausen R.E. Luminescence properties of Ce-doped oxyorthosilicate nanophosphors and single crystals. *J. Lumin.* 2010;130(12):2309-2316. https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2010.07.010

10. Głowacki M.M. *Właściwości optyczne i strukturalne krzemianow ziem rzadkich i ich roztworow stałych. Praca doktorska* (Optical and structural properties of rare-earth silicates and their solid solutions. Doctoral thesis). Warszawa: Instytut Fizyki Polskiej Akademii Nauk; 2012. 1-102 (in Polish).

11. Ryba-Romanowski W., Strzęp A., Lisiecki R., Berkowski M., Rodriguez-Rodriguez H., Martin I. R. Effect of substitution of lutetium by gadolinium on emission characteristics of $(Lu_xGd_{1-x})_2SiO_3$:Sm³⁺ single crystals. *Opt. Mater. Express.* 2014;4(4):739-752.

https://doi.org/10.1364/OME.4.000739

12. Kurtsev D.O. Obtaining of efficient scintillators based on $Lu_{2x}Gd_{2-2x}SiO_5$:Ce (LGSO:Ce) crystals. PhD Manuscript. Kharkiv: Institute for Single Crystals of NAS of Ukraine; 2016. (In Ukrainian).

13. Urusov V.S. *Teoriya izomorfnoi smesimosti* (Theory of isomorphous miscibility). Moscow: Nauka; 1977. 251 p. (in Russ.).

14. Becker R. Über den Aufbau binarer Legierungen. Z. *Metallkunde*. 1937;29:245-249 (in German).

15. Urusov V.S. Energetic theory of miscibility gaps in mineral solid solutions. *Fortschr. Mineral*. 1975;52:141-150.

16. Urusov V.S., Tauson V.L., Akimov V.V. *Geokhimiya tverdogo tela* (Geochemistry of solid state). Moscow: GEOS; 1997. 500 p. (in Russ.). ISBN 5-89118-012-X

17. Muenchausen R.E., McKigney E.A., Jacobsohn L.G., Blair M.W., Bennett B.L., Wayne Cooke D. Science and Application of Oxyorthosilicate Nanophosphors. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 2008;55(3):1532-1535.

https://doi.org/10.1109/TNS.2008.922844

18. Shannon R.D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallographica Section A.* 1976;32(5):751-767.

https://doi.org/10.1107/S0567739476001551

19. Li K., Xue D. Estimation of Electronegativity Values of Elements in Different Valence States. *J. Phys. Chem. A.* 2006;110(39):11332-11337.

https://doi.org/10.1021/jp062886k

20. Batsanov S.S. The Concept of Electronegativity. Conclusions and Prospects. *Russ. Chem. Rev.* 1968;37(5):332-351.

http://dx.doi.org/10.1070/RC1968v037n05ABEH001639

21. Felsche J. The crystal chemistry of the rare-earth silicates. In: Rare Earths. Structure and Bonding. 1973;13:99-197. Berlin, Heidelberg: Springer.

https://doi.org/10.1007/3-540-06125-8 3

22. Hoppe R. Madelung Constants as a New Guide to the Structural Chemistry of Solids. *Adv. Fluor. Chem.* 1970;6:387-438.

23. Get'man E.I., Radio S.V. Mixing Energies (Interaction Parameters) and Decomposition Temperatures in Solid Solutions of Monazites of Rare Earth Elements with Structure $\text{La}_{1-x}\text{Ln}_x\text{PO}_4$. *Inorg. Mater.* 2017;(53)7):718-721.

https://doi.org/10.1134/S0020168517070044

24. Get man E.I., Radio S.V., Ardanova L.I. Predicting the Phase Stability of $Sc_{1-x}Ln_xPO_4$ (Ln = Gd–Lu, Y) Zircon-Structured Solid Solutions. *Inorg. Mater.* 2018;54(6):596-600.

https://doi.org/10.1134/S0020168518060031

25. Garner W.E. Chemistry of the Solid State. London: Butterworths Scientific Publications; 1955. 417 p.

26. Grynyov B., Ryzhikov V., Kim J.K., Jae M. Scintillator Crystals, Radiation Detectors & Instruments on Their Base. Kharkiv, Ukraine: Nat. Acad. of Sciences of Ukraine; 2004. 374 p.

27. Fan L., Jiang M., Lin D., Zhou D., Shi Y., Wu Y., Yao H., Xu F., Xie J., Lei F., Zhang L., Zhang J. Densification of ceriumdoped lutetium oxyorthosilicate scintillation ceramics by hot isostatic pressing. *J. Alloys Compd.* 2017;720:161-168.

28. Xie J., Zhang F., Shen S., Lin D., Fan L., Zhang L., Lei F., Shi Y., Liu P. Luminescent properties study of

 Lu_2SiO_5 :(Ce³⁺, Tb³⁺) optical films prepared by sol-gel method. In: Proc. SPIE 9796, Selected Papers of the Photoelectronic Technology Committee Conferences held November 2015, 97960T (26 January 2016). https://doi.org/10.1117/12.2228576

About the authors:

Eugeni I. Get'man, Dr. of Sci. (Chemistry), Full Professor at the Department of Inorganic, Organic, and Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, Biology, and Biotechnologies, Vasyl' Stus Donetsk National University, (21, vul. 600–richchia, Vinnytsia, 21021, Ukraine). E-mail: ie.getman@donnu.edu.ua, gtmn@i.ua. Scopus Author ID 6602738183, https://orcid.org/0000-0002-7665-556X

Yuliia A. Oleksii, Master Student, Laboratory Assistant of the Educational-Scientific Laboratory of Special Research Methods in Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, Biology, and Biotechnologies, Vasyl' Stus Donetsk National University (21, vul. 600–richchia, Vinnytsia, 21021, Ukraine). E-mail: oleksii.i@donnu.edu.ua. https://orcid.org/0000-0002-7328-6674

Serhii V. Radio, Cand. of Sci. (Chemistry), Head of the Department for Research, Associate Professor at the Department of Inorganic, Organic, and Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, Biology, and Biotechnologies, Vasyl' Stus Donetsk National University (21, vul. 600–richchia, Vinnytsia, 21021, Ukraine). E-mail: radio@donnu.edu.ua. Scopus Author ID 12765904800, ResearcherID P-9022-2017, https://orcid.org/0000-0001-9808-0392

Lyudmyla I. Ardanova, Associate Professor at the Department of Biochemistry, Chemistry, and Geology, Minnesota State University, Mankato (241 Ford Hall, Mankato, Minnesota, 56001, USA). E-mail: lyudmyla.stackpool@mnsu.edu, lyuda111711@yahoo.com. Scopus Author ID 7801510561, https://orcid.org/0000-0002-8562-3113

Об авторах:

Гетьман Евгений Иванович, доктор химических наук, профессор кафедры неорганической, органической и аналитической химии факультета химии, биологии и биотехнологий Донецкого национального университета им. Васыля Стуса (Украина, 21021, Винница, ул. 600-летия, 21). E-mail: ie.getman@donnu.edu.ua, gtmn@i.ua. Scopus Author ID 6602738183, https://orcid.org/0000-0002-7665-556X

Олексий Юлия Анатольевна, магистрант, лаборант образовательно-научной лаборатории специальных методов исследования в аналитической химии факультета химии, биологии и биотехнологий Донецкого национального университета им. Васыля Стуса (Украина, 21021, Винница, ул. 600-летия, 21). E-mail: oleksii.i@donnu.edu.ua. https://orcid.org/0000-0002-7328-6674

Радио Сергей Викторович, кандидат химических наук, заведующий научно-исследовательской частью, доцент кафедры неорганической, органической и аналитической химии факультета химии, биологии и биотехнологий Донецкого национального университета им. Васыля Стуса (Украина, 21021, Винница, ул. 600-летия, 21). E-mail: radio@donnu.edu.ua. Scopus Author ID 12765904800, ResearcherID P-9022-2017, https://orcid.org/0000-0001-9808-0392

Арданова Людмила Ивановна, профессор кафедры химии и геологии, Государственный университет Миннесоты, Манкейто (США, 56001, Миннесота, Манкейто, Форд Холл, 241). E-mail: lyudmyla.stackpool@mnsu.edu, lyuda111711@yahoo.com. Scopus Author ID 7801510561, https://orcid.org/0000-0002-8562-3113

The text was submitted by the authors in English. Edited for English language and spelling by Enago, an editing brand of Crimson Interactive Inc.

Поступила: 09.10.2020; получена после доработки: 19.10.2020; принята к опубликованию: 26.10.2020. The article was submitted: October 09, 2020; approved after reviewing: October 19, 2020; accepted for publication: October 26, 2020.

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом университете. 119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78. Подписано в печать *31.10.2020* Формат 60×90/8. Печать цифровая. Уч.-изд. листов 7.75 Тираж 100 экз. Заказ № 691 Цена 1066.56 руб. Printed in MIREA – Russian Technological University. 78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation. Signed to print on *October 31,2020*. Format 60×90/8. Digital print. C.p.l. 7.75 100 copies. Order No. 691 Price: RUR 1066.56.

