

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

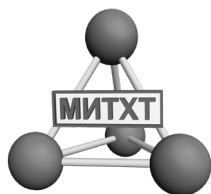
Fine Chemical Technologies

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

15(6)

2020





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

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fine
Chemical
Technologies

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

Тонкие химические технологии =
Fine Chemical Technologies
Том 15, № 6, 2020

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii =
Fine Chemical Technologies
Vol. 15, No. 6, 2020

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6>
www.finechem-mirea.ru

**Тонкие химические технологии
= Fine Chemical Technologies
2020, том 15, № 6**

**Tonkie Khimicheskie Tekhnologii
= Fine Chemical Technologies
2020, vol. 15, no. 6**

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.

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.

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:

Зав. редакцией	к.т.н. Г.Д. Середина
Научные редакторы	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
Компьютерная верстка	Л.Г. Семерня

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, информаци-
онных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по Объединенному каталогу «Пресса России»: **36924**

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:

Managing Editor	Cand. Sci. (Eng.) Galina D. Seredina
Science editors	Dr. Sci. (Chem.), Prof. Tatyana M. Buslaeva
	Dr. Sci. (Chem.), Prof. Anatolii A. Ischenko
	Dr. Sci. (Eng.), Prof. Valery F. Korniyushko
	Dr. Sci. (Eng.), Prof. Anatolii V. Markov
	Dr. Sci. (Chem.), Prof. Yuri P. Miroshnikov
	Dr. Sci. (Chem.), Prof. Vladimir A. Tverskoy
Desktop publishing	Larisa G. Semernya

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

Registration Certificate ПИ № ФС 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 Пушкинского 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, ResearcherID A-5698-2010, <http://orcid.org/0000-0002-1863-5528>, a.toikka@spbu.ru.

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

Тсивадзе Аслан Юсуфович – 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 Biology and 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, ResearcherID 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.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Фролкова А.К.
К истинной пользе и славе Отечества

7

Frolkova A.K.
To the true benefit and glory of the Fatherland

**Химия и технология
органических соединений**

**Chemistry and Technology
of Organic Substances**

*Мусин А.И., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З.,
Даминев Р.Р., Рабаев Р.У., Злотский С.С.*
Синтез алкил-гем-дихлорциклопропанов
на основе изоамиленовой фракции

9

*Musin A.I., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z.,
Daminev R.R., Rabaev R.U., Zlotskii S.S.*
Synthesis of alkyl-gem-dichlorocyclopropanes
based on isoamylen fraction

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

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

*Миронов А.Ф., Островерхов П.В., Тихонов С.И.,
Погорилый В.А., Кирич Н.С., Чудакова О.С.,
Цыганков А.А., Грин М.А.*
Аминокислотные производные природных
хлорофилов как платформа для создания таргетных
фотосенсибилизаторов в онкологии

16

*Mironov A.F., Ostroverkhov P.V., Tikhonov S.I.,
Pogorilyy V.A., Kirin N.S., Chudakova O.O.,
Tsygankov A.A., Grin M.A.*
Amino acid derivatives of natural chlorins
as a platform for the creation of targeted
photosensitizers in oncology

Сибирцев В.С., Нечипоренко У.Ю.
Методика электрохимического биотестирования для
сравнительного анализа про- и антибиотических
свойств различных экстрактов

34

Sibirtsev V.S., Nechiporenko U.Yu.
Method of electrochemical biotesting
for comparative analysis of probiotic and antibiotic
properties of various plant extracts

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

*Васильев И.Ю., Ананьев В.В., Колпакова В.В.,
Сарджвеладзе А.С.*

Разработка технологии получения биоразлагаемых
композиций на основе полиэтилена, крахмала
и моноглицеридов

44

Ковалева Л.А., Овсянников Н.Я., Зувев А.А.
Изменение электрических характеристик резин
в процессе «набухание-отбухание»

56

Химия и технология неорганических материалов

*Куликова Е.С., Чернышова О.В., Носикова Л.А.,
Светогоров Р.Д., Дробот Д.В., Михеев И.А.*

Алкоксотехнология получения жаропрочных
материалов на основе рения и рутения

67

Математические методы и информационные системы в химической технологии

Макаров Р.И., Хорошева Е.Р.
Информационный метод контроля
производства зеленого стекла

77

Шулаева Н.А., Скворцова М.И., Михайлова Н.А.
Модели связи «структура-свойство» органических
соединений на основе молекулярных графов
с элементами пространственного строения молекул

84

Synthesis and Processing of Polymers and Polymeric Composites

*Vasilyev I.Yu., Ananyev V.V., Kolpakova V.V.,
Sardzhveladze A.S.*

Development of technology for producing
biodegradable hybrid composites based
on polyethylene, starch, and monoglycerides

Kovaleva L.A., Ovsyannikov N.Ya., Zuev A.A.
Change of electrical characteristics of rubber
in the process of “swelling–deswelling”

Chemistry and Technology of Inorganic Materials

*Kulikova E.S., Chernyshova O.V., Nosikova L.A.,
Svetogorov R.D., Drobot D.V., Mikheev I.A.*

Alcoxotechnology for obtaining heat-resistant
materials based on rhenium and ruthenium

Mathematics Methods and Information Systems in Chemical Technology

Makarov R.I., Khorosheva E.R.
Information method for control
of green glass production

Shulaeva N.A., Skvortsova M.I., Mikhailova N.A.
Structure–property models of organic compounds
based on molecular graphs with elements
of the spatial structures of the molecules

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-7-8>



СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

К истинной пользе и славе Отечества

К 120-летию МИТХТ имени М.В. Ломоносова

Вынесенные в заголовок простые слова великого русского ученого Михаила Васильевича Ломоносова как нельзя лучше и емко характеризуют 120-летнюю историю Московского института тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносова (МИТХТ). И юбилейная дата, и орден Трудового Красного знамени за достижения в подготовке специалистов (1970 г.), и присвоение в 1940 г. МИТХТ и МГУ одним указом имени М.В. Ломоносова, – славные вехи в жизни нашего замечательного ВУЗа.

Как в капле воды отражается весь мир, так из череды прошедших лет складывается удивительная мозаика истории МИТХТ. Не претендуя на полноту ее изложения и вспоминая добрым словом всех, с кем меня свела судьба без малого за 50 лет учебы и работы здесь, хочу сказать, что значит институт для меня.

Вспоминаются директора и ректоры Московских высших женских курсов (МВЖК) – 2-го МГУ – МИТХТ: В.И. Герье, С.А. Чаплыгин, С.С. Наметкин, А.П. Пинкевич, С.Я. Плоткин, Г.Д. Вовченко, П.И. Зубов, Н.А. Мышко, К.А. Большаков, В.И. Ксензенко, С.С. Кипарисов, В.С. Тимофеев. Могла ли я, поступая в МИТХТ в 1971 г., представить, что буду принадлежать этой выдающейся когорте? Горжусь этим!

В МИТХТ работали выдающиеся ученые и педагоги, составившие гордость советской, российской, мировой науки: В.И. Вернадский, Н.Д. Зелинский, А.Н. Несмеянов, В.М. Родионов, Г.Г. Уразов, С.С. Медведев, И.П. Алимарин, И.Н. Назаров, Я.К. Сыркин, К.А. Андрианов, И.Л. Кнунянц, И.В. Тананаев, Н.П. Федоренко, Н.Н. Некрасов, В.И. Гольданский, К.А. Большаков, А.Н. Башкиров, О.Н. Цубербиллер, Н.А. Преображенский, А.Н. Праведников, С.С. Воюцкий, Н.И. Гельперин, Б.В. Унковский, С.В. Львов, Р.П. Евстигнеева, В.И. Швец, В.С. Тимофеев, Л.А. Серафимов и многие-многие другие. Отдельно с любовью и огромной признательностью вспоминается Мадлен Григорьевна Ширмазан, многие годы проработавшая ученым секретарем института.

Выпускники МИТХТ – это великая армия инженеров, магистров, кандидатов и докторов наук, успешно работавших и работающих сейчас на благо развития нашей Родины в области органических и неорганических технологий, биотехнологии, материаловедения, синтеза и переработки полимеров, экономики, стандартизации, техносферной безопасности, информационных технологий в академических и отраслевых институтах, крупных фирмах и инжиниринговых компаниях, на промышленных предприятиях. Среди них хочется вспомнить выпускников с необычной профессиональной судьбой: Фурцеву Екатерину Алексеевну – партийного и государственного деятеля; настоятельницу Новодевичьего монастыря матушку Серафиму, в миру доктора наук, профессора Варвару Чичагову-Черную; композитора Владимира Дашкевича.

Из множества разных событий, пережитых вместе со страной, радостных и тяжелых, конечно, надо вспомнить Великую Отечественную войну. В 1942 г. МИТХТ объявил набор на первый курс и продолжал работать. За научные разработки оборонной и гражданской тематики ученые института получили 7 Сталинских премий, Нисоном Ильичем Гельпериным создана мощная авиабомба (НГ-5). В 1943 г. выпускница МИТХТ Любовь Коротаева в составе группы альпинистов вновь водрузила на Эльбрусе советский флаг.

В послевоенные годы МИТХТ продолжал готовить специалистов для скорейшего восстановления народного хозяйства, химизации страны. В 1956 г. МИТХТ награжден медалью «За освоение целинных земель», а в 1970 г. – орденом Трудового Красного знамени. Широкое развитие получило движение студенческих строительных отрядов, МИТХТ славился туристической секцией, клубом подводников, своими «капустниками».

В 1960–1970-ые годы проблемные и отраслевые лаборатории сыграли огромную роль в развитии научно-исследовательских работ и превращении МИТХТ в ВУЗ-НИИ. Во все времена единство учебного и научного процессов было и остается нашим приоритетом в повышении качества подготовки специалистов.

Расширение учебной, научно-технической базы – неотъемлемая часть развития МИТХТ. Перечислю основные объекты: здание физико-химического отделения МВЖК на Малой Пироговской, спроектированное А.А. Эйхенвальдом (1908) со знаменитой «дыркой»; корпус общежития на проспекте Вернадского, в 1980 г. принявший судей Олимпиады-80; учебно-научный корпус на Юго-Западе (в 1985 г. была введена в эксплуатацию первая очередь, а в 2004 г. – весь комплекс); спортивно-оздоровительный комплекс со скалодромом, а также инвестиционные проекты по строительству жилых домов, позволившие обеспечить жильем многих преподавателей и сотрудников.

МИТХТ являлся лидером среди вузов Российской Федерации в области многоуровневой подготовки кадров, позволяющей гибко учитывать требования экономики и работодателей к качеству подготовки специалистов, меняющиеся образовательные потребности учащихся. За вклад в разработку многоуровневой системы образования трем авторским коллективам МИТХТ присуждены Премии Правительства РФ. С 1997 г. подготовка кадров в МИТХТ полностью осуществлялась по уровневой системе бакалавр-магистр (специалист), включающей 23 магистерские программы. Доля магистров в ежегодном выпуске молодых специалистов из МИТХТ составляла около 40%. По итогам государственных аттестаций МИТХТ в 1993 г. получил статус академии, в 2011 г. – статус университета и наименование Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова (краткое наименование вуза – МИТХТ – сохранилось). С ноября 2015 г. МИТХТ входит в состав МИРЭА – Российского технологического университета как Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова. В новом качестве МИТХТ имени М.В. Ломоносова остается верным своей истории, чтит и развивает университетские традиции. Преподавательский состав Института заметно помолодел. Этому способствуют специальные программы поддержки молодых докторантов, студентов и аспирантов, которые целевым назначением готовятся к преподавательской деятельности в Университете. Высокий вклад ученых ИТХТ в показатели научной деятельности РТУ МИРЭА: на конкурсной основе коллективы выигрывают престижные гранты, результаты исследований публикуются в российских и зарубежных журналах с высоким импакт-фактором, работают диссертационные советы. Значительную поддержку руководства Университета получают студенческая наука, культурные инициативы, олимпиады и пр. Много сделано для воссоздания исторического облика больших аудиторий А-61 и А-63 на Малой Пироговской. В кампусе на проспекте Вернадского, 86 осуществлен ремонт и оформление поточных аудиторий, кафедр и студенческих химических лабораторий, обновлен приборный парк, оборудованы компьютерные классы. Созданы специализированные мега-лаборатории и учебно-научные центры, оснащенные современным оборудованием, технопарк «Альтаир».

Сегодня хочется вспомнить многие юбилейные даты: 100-, 110-, 115-летие МИТХТ, 300-летие М.В. Ломоносова, 100-летие 2-го МГУ, 110-летие научной библиотеки МИТХТ (1909). 15-летие отметили Музей МИТХТ и Камерный хор – лауреат многих российских и международных конкурсов. Особое место в этом ряду занимает 20-летие научного журнала МИТХТ, выходившего под названиями «Ученые записки МИТХТ», «Вестник МИТХТ», «Тонкие химические технологии/Fine Chemical Technologies». Празднование таких событий конечно же сплачивает коллектив, вызывает гордость за свой университет, формирует бережное отношение к традициям и памяти предшественников.

Хочу обратиться к преподавателям и сотрудникам, студентам и аспирантам, ветеранам и выпускникам МИТХТ имени М.В. Ломоносова с самыми искренними и добрыми пожеланиями успехов, здоровья, благополучия, сохранения и преумножения наших достижений.

А.К. Фролкова

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-9-15>



УДК 547.464.7

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Синтез алкил-гем-дихлорциклопропанов
на основе изоамиленовой фракции**

**А.И. Мусин¹, Ю.Г. Борисова^{2,*}, Г.З. Раскильдина², Р.Р. Даминев¹,
Р.У. Рабаев², 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. Изучить дихлоркарбенирование изоамиленовой фракции, представляющей собой смесь 2-метил-бутена-1 и 2-метил-бутена-2, получить соответствующие алкил-гем-дихлорциклопропаны с количественным выходом и установить их строение.

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

Результаты. Алкил-гем-дихлорциклопропаны синтезированы из изоамиленовой фракции в присутствии катализатора катамина АВ. Альтернативным путем на основе изопрена получены изомерные алкенил-гем-дихлорциклопропаны, восстановлением которых синтезированы соответствующие алкил-гем-дихлорциклопропаны. Вещества проанализированы и доказаны методами газожидкостной хроматографии, хроматомасс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии.

Выводы. Установлено, что дихлорциклопропанирование изоамиленовой фракции протекает количественно с образованием смеси 2-метил-2-этил-1,1-дихлорциклопропана и 2,3,3-триметил-1,1-дихлорциклопропана. С использованием изопрена встречным синтезом через последовательное дихлоркарбенирование и гидрирование был синтезирован 2-метил-2-этил-1,1-дихлорциклопропан – один из продуктов дихлоркарбенирования изоамиленовой фракции.

Ключевые слова: алкенил-гем-дихлорциклопропаны, изоамиленовая фракция, гидрирование, Pd/C

Для цитирования: Мусин А.И., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Даминев Р.Р., Рабаев Р.У., Злотский С.С. Синтез алкил-гем-дихлорциклопропанов на основе изоамиленовой фракции. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(6):9-15. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-9-15>

RESEARCH ARTICLE

Synthesis of alkyl-*gem*-dichlorocyclopropanes based on isoamylenes fraction

Airat I. Musin¹, Yulianna G. Borisova^{2,*}, Gul'nara Z. Raskil'dina², Rustem R. Daminev¹, Ruslan U. Rabaev², 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. The study aims to analyze the dichlorocarbene addition of the isoamylenes fraction, which is a mixture of 2-methyl-butene-1 and 2-methyl-butene-2, in order to obtain the corresponding alkyl-*gem*-dichlorocyclopropanes in quantitative yield, and also to determine their structure.

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

Results. Alkyl-*gem*-dichlorocyclopropanes were synthesized from an isoamylenes fraction in the presence of catamine AB as a catalyst. Alternatively, isomeric alkenyl-*gem*-dichlorocyclopropanes were obtained on the basis of isoprene, and by reduction, the corresponding alkyl-*gem*-dichlorocyclopropanes were synthesized. The synthesized substances were analyzed by gas-liquid chromatography, mass spectrometry, and NMR spectroscopy, as previously mentioned above.

Conclusions. The results show that the dichlorocyclopropanation of the isoamylenes fraction proceeds quantitatively with the formation of a mixture of 2-methyl-2-ethyl-1,1-dichlorocyclopropane and 2,3,3-trimethyl-1,1-dichlorocyclopropane. Using isoprene, counter-synthesis through successive dichlorocarbene addition and hydrogenation was used to synthesize 2-methyl-2-ethyl-1,1-dichlorocyclopropane, one of the products of dichlorocarbene addition of the isoamylenes fraction.

Keywords: alkenyl-*gem*-dichlorocyclopropane, isoamylenes fraction, hydrogenation, Pd/C

For citation: Musin A.I., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Daminev R.R., Rabaev R.U., Zlotskii S.S. Synthesis of alkyl-*gem*-dichlorocyclopropanes based on isoamylenes fraction. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2020;15(6):9-15 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-9-15>

ВВЕДЕНИЕ

При промышленном производстве изопрена де-гидрированием пентанов на первой стадии образуются пентены – изоамиленовая фракция – с суммарным содержанием 2-метилбут-1-ена **1** и 2-метилбут-2-ена **2** не менее 80%. Эта смесь, наряду с образованием изопрена, используется в алкилировании, эпексидировании, реакции Принса и др. [1–4].

Ранее [5–8] было показано, что алкенил- и алкил-гем-дихлорциклопропаны находят применение в качестве растворителей, пластификаторов и полупродуктов в органическом синтезе. В связи с этим, представляло интерес изучить получение замещенных

алкил-гем-дихлорциклопропанов дихлоркарбенированием промышленной изоамиленовой фракции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ реакционных масс осуществлялся с помощью газожидкостной хроматографии (на аппаратно-программном комплексе «Кристалл 2000», ООО НПФ «Мета-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) ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре

«Bruker AM-500» (Bruker Corporation, США) с рабочими частотами 500 и 125 МГц, соответственно, в растворителе CDCl_3 . 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, полученные по известной методике [9] с применением хлороформа, 50%-ного раствора щелочи и межфазного катализатора катамина АВ (НПК «Изомер», Россия).

По этой же методике получены:

2-метил-2-этил-1,1-дихлорциклопропан 3. Выход (**3** + **4**) 95%, $T_{\text{кип}} = 52^\circ\text{C}$ (35 мм рт. ст.). ^1H ЯМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.07 т (3H, CH_3 , $J = 7.9$), 1.23 д (1H, 1 CH_3 , $J = 7.1$), 1.28 д (1H, CH_3 , $J = 7$), 1.36 д (3H, CH_3), 1.59–1.73 м (2H, CH_2). ^{13}C ЯМР, $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 10.74 (CH_3), 19.65 (CH_3), 29.75 (C), 31.56 (CH_2), 33.03 (CH_2), 68.03 (C). Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 152/154/156 (≤ 3) [$\text{M}]^+$, (137/139/141)/(22/10/3), (123/125)/(30/15), (117/119)/(50/20), (101/103)/(10/3), (79/77)/(30/22), 56/100.

2,3,3-триметил-1,1-дихлорциклопропан 4. Выход (**3** + **4**) 95%, $T_{\text{кип}} = 52^\circ\text{C}$ (35 мм рт. ст.). ^1H ЯМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.16 т (6H, 2 CH_3 , $J = 3.9, 4.0$), 1.36 т (3H, CH_3 , $J = 6.6$), 1.16 т (1H, CH , $J = 7.2$). ^{13}C ЯМР, $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 9.55 (CH_3), 16.86 (CH_3), 24.73 (CH_3), 28.06 (C), 32.64 (CH), 71.46 (C). Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 152/154/156 (≤ 3) [$\text{M}]^+$, (137/139/141)/(50/25/5), (123/125)/(≤ 5), (117/119)/(100/30), (101/103)/(22/8), (79/77)/(50/30), 56/(≤ 5).

Методика гидрирования непредельных соединений **6a**, **6b** аналогична ранее опубликованной [10].

Катализатор – палладий на угле, Pd/C¹ гранулированный, ТУ 2170-300-29131036-97, перед использованием измельчали в ступке, просеивали и хранили в эксикаторе.

По данной методике получена смесь веществ **3**, **3a**. Физико-химические константы соединения **3** представлены выше, для соединения **3a** – соответствуют литературным данным [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований нами установлено, что при дихлоркарбенировании по методу Макоши [12, 13] изоамиленовой фракции, содержащей олефины **1**, **2** в соотношении 1 : 5, образуется смесь ($T_{\text{кип}} = 156\text{--}158^\circ\text{C}$) 2-метил-2-этил-1,1-дихлорциклопропана **3** и 2,3,3-триметил-1,1-дихлорциклопропана **4** в таком же соотношении (схема 1, рис. 1).

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>.]

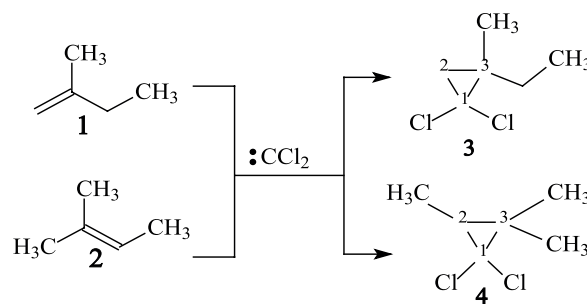


Схема 1. Карбенирование амиленовой фракции **1**, **2**.
Scheme 1. Carbenation of the amylene fraction **1**, **2**.

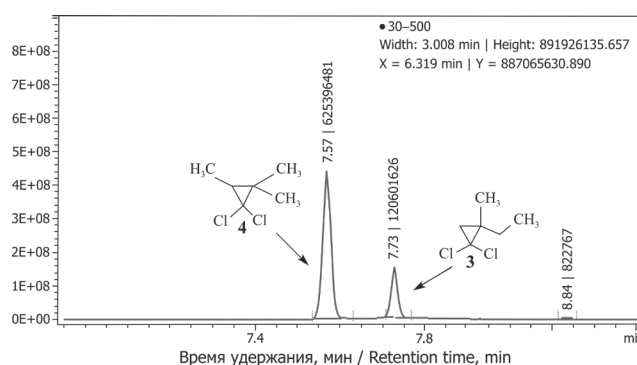


Рис 1. Хроматограмма смеси алкил-*гем*-дихлорциклопропанов **3**, **4**.
Fig. 1. Chromatogram of a mixture of alkyl-*gem*-dichlorocyclopropanes **3**, **4**.

Ранее [9] мы осуществили селективное монокарбенирование изопрена **5** в винил- и изопропен-ил-*гем*-дихлорциклопропаны **6a**, **6b** (схема 2), которые образуются в соотношении 95 : 5 (рис. 2).

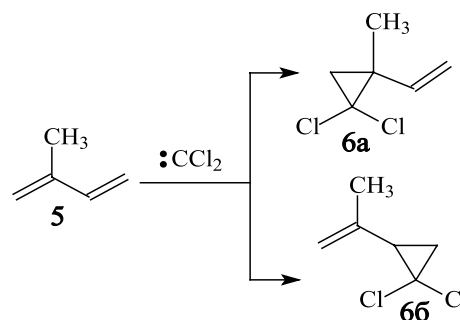


Схема 2. Карбенирование 2-метил-2-винил-бутадиена-1,3 **5**.
Scheme 2. Carbenation of 2-methyl-2-vinyl-butadiene-1,3 **5**.

Гидрирование (схема 3) смеси алкил-*гем*-дихлорциклопропанов **6a**, **6b** по известному методу [14, 15] осуществляли на промышленном катализаторе Pd/C [14, 15] при температуре 22–24 $^\circ\text{C}$ и атмосферном давлении в течение 4–5 ч. С количественным выходом была получена смесь продуктов **3**, **7**, в которой их соотношение соответствует содержанию олефинов **6a**, **6b** (рис. 3).

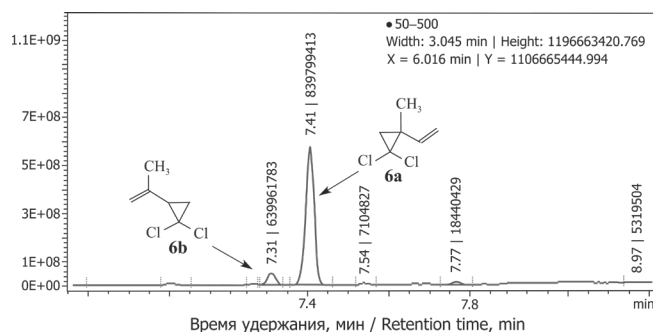


Рис 2. Хроматограмма смеси алкенил-гем-дихлорциклопропанов **6a,б**.

Fig. 2. Chromatogram of a mixture of alkenyl-gem-dichlorocyclopropanes **6a,б**.

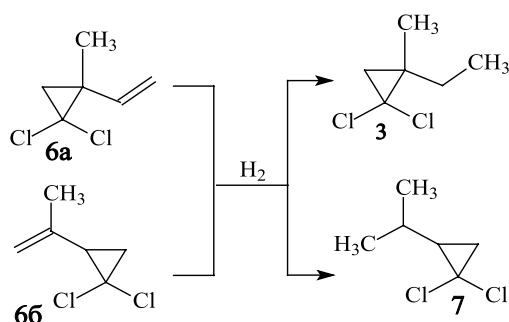


Схема 3. Гидрирование смеси алкенил-гем-дихлорциклопропанов **6a,б**.

Scheme 3. Hydrogenation of a mixture of alkenyl-gem-dichlorocyclopropanes **6a,б**.

Хроматограмма искусственной смеси продуктов карбенирования изоамиленовой фракции **3, 4** и продуктов гидрирования алкенил-гем-дихлорциклопропанов **3, 7** указывает на идентичность 2-метил-2-этил-гем-дихлорциклопропана **3**, полученного разными методами (рис. 4).

В ЯМР-спектре полученной смеси алкенил-гем-дихлорциклопропанов **3, 4** присутствуют сигналы протонов циклопропанового кольца при δ C² и C^{2'} углеродных атомах: для молекулы **3** протоны при δ C² атоме углерода проявляются двумя дублетами при 1.23 м.д. ($^2J = 7.1$ Гц) и 1.28 м.д. ($^2J = 7$ Гц), тогда как для молекулы **4** протон при δ C^{2'} углеродном атоме – триплетом в области 1.16 м.д. ($^3J = 7.2$ Гц). Метильные группы регистрируются триплетом для 2-метил-2-этил-1,1-дихлорциклопропана **3** при 1.07 м.д. ($^3J = 7.9$ Гц) и дублетом при 1.36 м.д. ($^2J = 6.2$ Гц), для 2,3,3-триметил-1,1-дихлорциклопропана **4** – при 1.16 м.д. ($^3J = 6.6$ Гц) триплетом и 1.36 м.д. ($^2J = 3.9$ Гц) дублетом.

В спектрах ЯМР ¹³C смеси алкил-гем-дихлорциклопропанов **3, 4** общим является сигнал C¹ атома углерода при 68.03 м.д. и 71.46 м.д., соответственно. Для изомера **3** δ C² и C³ углеродные атомы циклопропана регистрируются в области

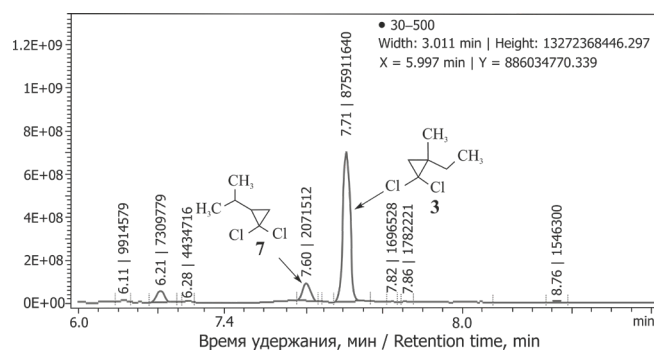


Рис 3. Хроматограмма смеси продуктов гидрирования **3, 7**.

Fig. 3. Chromatogram of a mixture of hydrogenation products **3, 7**.

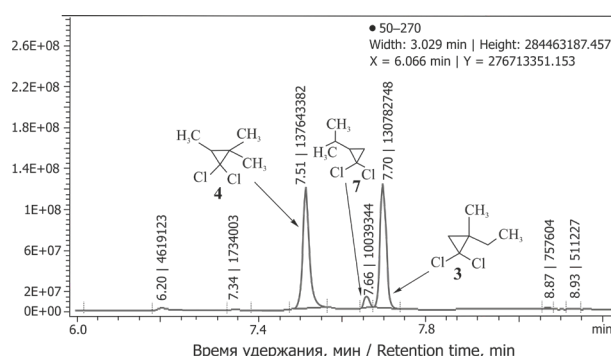


Рис 4. Хроматограмма искусственной смеси продуктов гидрирования алкенил-гем-дихлорциклопропанов **3, 7** и смеси продуктов дихлоркарбенирования амиленовой фракции **3, 4**.

Fig. 4. Chromatogram of an artificial mixture of alkenyl-gem-dichlorocyclopropanes hydrogenation products **3, 7** and a mixture of dichlorocarbene products of the amylenic fraction **3, 4**.

33.03 м.д. и 29.75 м.д., соответственно, а для изомера **4** δ C^{2'} и C^{3'} углеродные атомы – при 32.64 м.д. и 28.06 м.д., соответственно. Наличие сильнополюсных сигналов углеродов для молекулы **3** в области 10.74 м.д. и 19.65 м.д. соответствует метильным группам, для молекулы **4** эти же группы проявляются при 9.55 м.д. и 24.76 м.д.

Масс-спектры смеси гем-дихлорциклопропанов **3, 4** содержат пики молекулярных ионов $m = 152/154/156$ низкой интенсивности ($\leq 3\%$). Диссоциативная ионизация гем-дихлорциклопропанов **3, 4** может протекать разными путями: молекула распадается на дихлорциклопропановый фрагмент и заместитель R, либо молекула теряет атомы хлора, но основной углеродный скелет сохраняется (схема 4).

В таблице представлены значения массы осколочного иона m и относительной интенсивности пиков ионов e (% от максимального) для соединений **3, 4**.

Таким образом, исходя из частоты встречаемости и интенсивности пиков (см. таблицу) наиболее стабильным в молекуле является циклопропановый

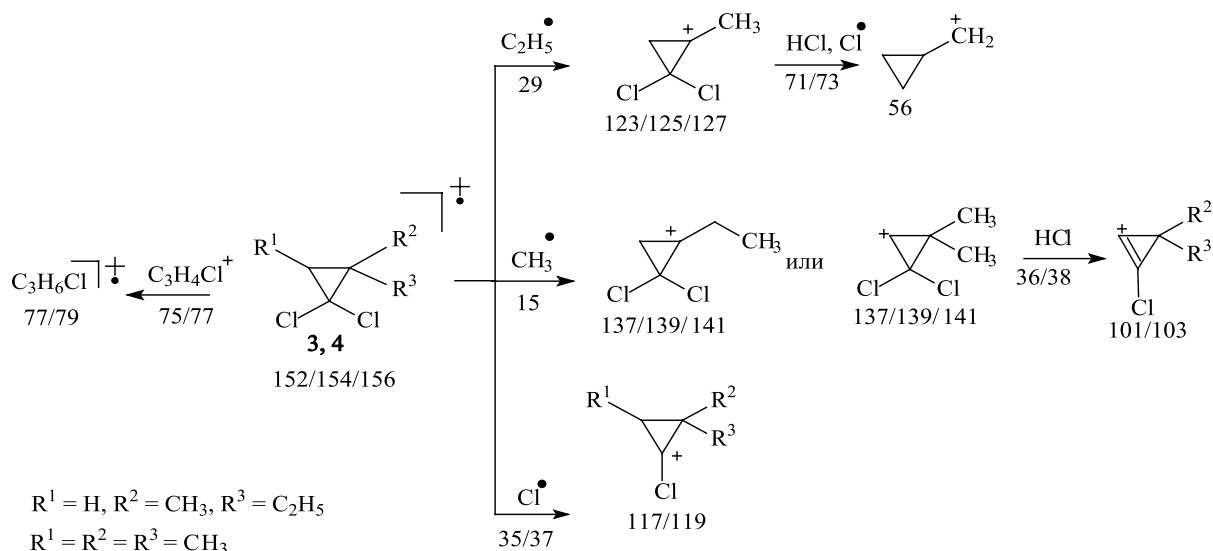


Схема 4. Диссоциативная ионизация *гем*-дихлорциклопропанов **3, 4**.
Scheme 4. Dissociative ionization of *gem*-dichlorocyclopropanes **3, 4**.

Значения массы осколочного иона *m* и относительной интенсивности пиков ионов *e* (% от максимального) для соединений **3** и **4**
 Values of fission ion mass *m* and relative intensity of ion peaks *e* (% of maximum) for compounds **3** and **4**

Соединения Compounds	<i>m/e</i> (%)						
	M^+ 152/154/156	56	77/79	101/103	117/119	123/125	137/139/141
3	≤3	100	30/22	10/3	50/20	30/15	22/10/3
4	≤3	≤3	55/30	22/8	100/30	≤5	50/25/5

фрагмент, который образует осколочный ион при распаде всех соединений **3, 4** с *гем*-дихлорциклопропановым заместителем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что дихлоркарбенирование изоамиленовой фракции по методу Макоши протекает с образованием изомерных алкил-*гем*-дихлорциклопропанов – 2-метил-2-этил-1,1-дихлорциклопропана и 2,3,3-триметил-1,1-дихлорциклопропана. Используя изопрен, встречным синтезом через последовательное дихлоркарбенирование и гидрирование был синтезирован 2-метил-2-этил-1,1-дихлорциклопропан – один из продуктов дихлоркарбенирования изоамиленовой фракции.

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 a grant from the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists, candidates of science, and doctors of science 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;

Ю.Г. Борисова – сбор и обработка материала, написание текста статьи;

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

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

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

Authors' contribution

A.I. Musin – conducting research, literature analysis;

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

R.U. Rabaev – consultation on conducting individual stages 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ульянов Б.А., Гуторов А.В. Обогащенная фракция изоамиленов как сырье для производства ТАМЭ. *Вестник Ангарского государственного технического университета*. 2015;9:53-59.
2. Рахманкулов Д.Л., Кантор Е.А., Максимова Н.Е., Злотский С.С., Белгородский И.М., Сире Е.М., Лиакумович А.Г., Раутман Г.И., Узикова В.Н. Способ получения сопряженных диеновых углеводородов: А.с. СССР 666160. Заявка № 2038370; заявл. 28.06.1974; опубл. 05.06.1979; Бюл. № 21.
3. Копсов С.В., Злотский С.С. Винил-гем-дихлорциклопропаны в реакции Принса. *Баш. хим. журнал*. 2006;13(4):141-142.
4. Bellière V., Geantet Ch., Vrinat M., Ben Taarit Y., Yoshimura Y. Alkylation of 3-methylthiophene with 2-methyl-2-butene over a zeolitic catalyst. *Energy Fuels*. 2004;18(6):1806-1813.
<https://doi.org/10.1021/ef040023p>
5. 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>
6. Yuen T.Y., Brown C.J., Tan Y.S., Johannes C.W. Synthesis of Chiral Alkenyl Cyclopropane Amino Acids for Incorporation into Stapled Peptides. *J. Org. Chem.* 2020;85(3):1556-1566.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02659>
7. 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;13:8780-8802.
<https://doi.org/10.1039/C5OB01088H>
8. Motohashi K., Takagi M., Yamamura H., Hayakawa M., Shin-ya K. A new angucycline and a new butenolide isolated from lichen-derived *Streptomyces* spp. *J. Antib.* 2010;63(9):545-548.
<http://dx.doi.org/10.1038/ja.2010.94>
9. 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>
10. 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):16-25.
<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-16-25>
11. Арбузова Т.В., Хамидулина А.Р., Злотский С.С. Синтезы на основе винил-гем-дихлорциклопропанов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2007;50(6):15-17.
12. Hasratyan A.G., Bagdasaryan G.A., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S. Reactions of Secondary Amines with Dichlorocarbene Generated in Aqueous-Alkaline Medium in the Presence of N-Methylmorpholine N-Oxide. *Russ. J. Org. Chem.* 2018;54(6):959-960.
<https://doi.org/10.1134/S1070428018060258>
13. Khusid A.Kh., Yanovskaya L.A. Reaction of trans-B-gem-dichlorocyclo-propylvinyl alkyl ethers with acetals. *Russ. Chem. Bull.* 1981;30(9):1754-1756.
<https://doi.org/10.1007/BF00949492>
14. 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>

REFERENCES

1. Ul'yanov B.A., Gutorov A.V. The enriched fraction of isoamylenes as raw materials for production of TAME. *Vestnik Angarskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2015;9:53-59 (in Russ.).
2. Rakhmankulov D.L., Kantor E.A., Maksimova N.E., Zlotskii S.S., Belgorodskii I.M., Sire E.M., Liakumovich A.G., Rautman G.I., Uzikova V.N. Method for producing conjugated diene hydrocarbons: USSR Pat. 666160. Publ. 05.06.1979 (in Russ.).
3. Kopsov S.V., Zlotskii S.S. Vinyl-gem-dichlorocyclopropanes in the Prince reaction. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal = Bashkir Chemical Journal*. 2006;13(4):141-142 (in Russ.).
4. Bellière V., Geantet Ch., Vrinat M., Ben Taarit Y., Yoshimura Y. Alkylation of 3-methylthiophene with 2-methyl-2-butene over a zeolitic catalyst. *Energy Fuels* 2004;18(6):1806-1813.
<https://doi.org/10.1021/ef040023p>
5. 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>
6. Yuen T.Y., Brown C.J., Tan Y.S., Johannes C.W. Synthesis of Chiral Alkenyl Cyclopropane Amino Acids for Incorporation into Stapled Peptides. *J. Org. Chem.* 2020;85(3):1556-1566.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02659>
7. 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;13:8780-8802.
<https://doi.org/10.1039/C5OB01088H>
8. Motohashi K., Takagi M., Yamamura H., Hayakawa M., Shin-ya K. A new angucycline and a new butenolide isolated from lichen-derived *Streptomyces* spp. *J. Antib.* 2010;63(9):545-548.
<http://dx.doi.org/10.1038/ja.2010.94>
9. Raskil'dina G.Z., Borisova Yu.G., Zlotskii S.S. Dichlorocarbene of conjugated diene hydrocarbons. *Neftekhimiya = Pet. Chem.* 2017;57:278-283.
<https://doi.org/10.1134/S0965544117020219>
10. 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.
<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-5-16-25>
11. Arbuzova T.V., Khamidullina A.R., Zlotsky S.S. Syntheses based on vinyl-gem-dichlorocyclopropanes. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Seriya: khimiya i khimicheskaya tekhnologiya = Russian Journal of Chemistry and Chemical Technology*. 2007;50(6):15-17 (in Russ.).
12. Hasratyan A.G., Bagdasaryan G.A., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S. Reactions of Secondary Amines with Dichlorocarbene Generated in Aqueous-Alkaline Medium in the Presence of N-Methylmorpholine N-Oxide. *Russ. J. Org. Chem.* 2018;54(6):959-960.
<https://doi.org/10.1134/S1070428018060258>
13. Khusid A.Kh., Yanovskaya L.A. Reaction of trans-B-gem-dichlorocyclo-propylvinyl alkyl ethers with acetals. *Russ. Chem. Bull.* 1981;30(9):1754-1756.
<https://doi.org/10.1007/BF00949492>

15. Ильин С.О., Петрухина Н.Н., Костюк А.В., Джабаров Э.Г., Филатова М.П., Антонов С.В., Максимов А.Л. Гидрирование инден-кумароновой смолы на палладиевых катализаторах для использования в полимерных адгезивах. *Журн. приклад. химии*. 2019;92(8);1051-1060. <https://doi.org/10.1134/S0044461819080139>

14. 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>

15. 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>

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>

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>

Рабеев 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.

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>

Rustem R. Daminew, 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>

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.

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: 28.08.2020; получена после доработки: 13.11.2020; принята к опубликованию: 19.11.2020.
The article was submitted: August 28, 2020; approved after reviewing: November 13, 2020; accepted for publication: November 19, 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/10.32362/2410-6593-2020-15-6-16-33>



УДК 551.464.797.9

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

К 85-летию со дня рождения профессора А.Ф. Миронова

**Аминокислотные производные природных хлоринов
как платформа для создания таргетных фотосенсибилизаторов
в онкологии**

**А.Ф. Миронов¹, П.В. Островерхов^{1, @}, С.И. Тихонов¹, В.А. Погорильский¹,
Н.С. Киринов¹, О.О. Чудакова², А.А. Цыганков², М.А. Грин¹**

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва, 119454 Россия

²Институт фундаментальных проблем биологии, Российская академия наук, Пущино, Московская область, 142290 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: ostroverhov@mirea.ru

Цели. Целью настоящей работы является получение аминокислотных производных хлорофилла *a* и бактериохлорофилла *a* для направленной доставки пигментов в опухолевые очаги, увеличения биосовместимости и, как следствие, уменьшения побочного токсического действия. Кроме фотодинамической эффективности для полученных конъюгатов фотосенсибилизаторов с аминокислотами ожидается дополнительный цитотоксический эффект, вызванный участием последних во внутриклеточных биохимических процессах, включая взаимодействие с компонентами глутатионовой антиоксидантной системы, приводящее к уязвимости опухолевых клеток к окислительному стрессу.

Методы. В настоящей работе реализована оптимизация структуры высокоэффективного ИК-фотосенсибилизатора на основе О-пропилоксим-N-пропоксибактериопурпуринимида (DPBP), поглощающего при 800 нм и показавшего фотодинамическую эффективность для лечения глубокозалегающих и пигментированных опухолей, путем введения на периферию макроцикла метиловых эфиров L-лизина, L-аргинина, метионинсульфоксимида (MSO) и бутионинсульфоксимида (BSO). Структура полученных соединений доказана методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии, а фотоиндуцированная цитотоксичность исследована *in vitro* на линии клеток HeLa.

Результаты. Были получены конъюгаты О-пропилоксим-N-пропоксибактериопурпуринимида с аминокислотами и их производными, такими как, лизин, аргинин, метионинсульфоксимин и бутионинсульфоксимин. Показана хелатирующая способность конъюгата DPBP с лизином и получен его Sn(IV)-комплекс.

Выводы. Биологические испытания DPBP с метионинсульфоксимином и бутионинсульфоксимином показали 5–6 кратное увеличение фотоиндуцированной цитотоксичности по сравнению с исходным фотосенсибилизатором DPBP. При этом обнаружена высокая интернализация пигментов опухолевыми клетками, а темновая цитотоксичность (при отсутствии облучения) DPBP-MSO и DPBP-BSO увеличилась в 4 раза по сравнению с исходным соединением DPBP, что может быть объяснено участием производных метионина в биохимических процессах опухолевой клетки.

Ключевые слова: хлорины, аминокислоты, бактериохлорины, фотосенсибилизаторы, фотодинамическая терапия, фотоиндуцированная цитотоксичность

Для цитирования: Миронов А.Ф., Островерхов П.В., Тихонов С.И., Погорилый В.А., Кирин Н.С., Чудакова О.О., Цыганков А.А., Грин М.А. Аминокислотные производные природных хлоринов как платформа для создания таргетных фотосенсибилизаторов в онкологии. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(6):16-33. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-16-33>

RESEARCH ARTICLE

Dedicated to professore A.F.Mironov on the occasion of his 85th birthday

Amino acid derivatives of natural chlorins as a platform for the creation of targeted photosensitizers in oncology

Andrei F. Mironov¹, Petr V. Ostroverkhov^{1,*}, Sergei I. Tikhonov¹, Viktor A. Pogorilyy¹, Nikita S. Kirin¹, Olga O. Chudakova², Anatolii A. Tsygankov², Mikhail A. Grin¹

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

²Institute of Fundamental Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia

*Corresponding author, e-mail: ostroverhov@mirea.ru

Objectives. This study aims to obtain the amino acid derivatives of chlorophyll a and bacteriochlorophyll a for the targeted delivery of pigments to tumor foci. This will increase biocompatibility and, as a result, reduce toxic side effects. In addition to photodynamic efficiency, an additional cytotoxic effect is expected for the obtained conjugates of photosensitizers (PSs) with amino acids. This is owing to the participation of the latter in intracellular biochemical processes, including interaction with the components of the glutathione antioxidant system, leading to the vulnerability of tumor cells to oxidative stress.

Methods. In this work, we have implemented the optimization of the structure of a highly efficient infrared PS based on O-propyloxim-N-propoxybacteriopurpurinimide (DPBP), absorbing at 800 nm and showing photodynamic efficacy for the treatment of deep-seated and pigmented tumors, by introducing L-lysine, L-arginine, methionine sulfoximine (MSO), and buthionine sulfoximine (BSO) methyl esters. The structure of the obtained compounds was proved by mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy, and the photoinduced cytotoxicity was studied in vitro on the HeLa cell line.

Results. Conjugates of DPBP with amino acids and their derivatives, such as lysine, arginine, MSO, and BSO have been prepared. The chelating ability of DPBP conjugate with lysine was shown, and its Sn(IV) complex was obtained.

Conclusions. Biological testing of DPBP with MSO and BSO showed a 5–6-fold increase in photoinduced cytotoxicity compared to the parent DPBP PS. Additionally, a high internalization of pigments by tumor cells was found, and the dark cytotoxicity (in the absence of irradiation) of DPBP-MSO and DPBP-BSO increased fourfold compared to the initial DPBP compound. This can be explained by the participation of methionine derivatives in the biochemical processes of the tumor cell.

Keywords: *chlorins, amino acids, bacteriochlorins, photosensitizers, photodynamic therapy, photo-induced cytotoxicity*

For citation: Mironov A.F., Ostroverkhov P.V., Tikhonov S.I., Pogorilyy V.A., Kirin N.S., Chudakova O.O., Tsygankov A.A., Grin M.A. Amino acid derivatives of natural chlorins as a platform for the creation of targeted photosensitizers in oncology. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(6):16-33 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-16-33>

ВВЕДЕНИЕ

Введение аминокислот в молекулы фотосенсибилизаторов (ФС), с одной стороны, увеличивает гидрофильность пигментов, а, с другой стороны, улучшает селективность их накопления в опухолевых тканях, так как аминокислоты вовлечены в большое количество внутриклеточных процессов, в том числе, в ускоренную пролиферацию опухолевых клеток [1, 2]. Кроме того, некоторые аминокислоты, включая непротеиногенные, сами по себе могут влиять на различные процессы внутри клетки, ослабляя ее защиту, например, от окислительного стресса. Благодаря структурным особенностям некоторых аминокислот их можно использовать в качестве комплексообразующих агентов для катионов металлов и металлоорганических комплексов, которые имеют собственную противоопухолевую активность [3].

В клинической практике уже применяются производные природных хлоринов с аминокислотами, которые хорошо зарекомендовали себя для терапии опухолей различного генеза [4, 5]. Эстафета подобных исследований была продолжена на кафедре химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского в группе профессора М.А. Грина и профессора А.Ф. Миронова, где впервые получены производные бактериохлорина с метиловыми эфирами L-лизина, L-аргинина, метионинсульфоксимином и бутионинсульфоксимином, а также структурные изомеры некоторых из вышеупомянутых конъюгатов. Публикация данной работы приурочена к юбилею выдающегося ученого, работающего в области создания новых фотосенсибилизаторов, и создателя первого отечественного препарата «Фотогем» профессора А.Ф. Миронова.

Разработка новых высокоспецифичных противоопухолевых препаратов является актуальной задачей медицинской и фармацевтической химии [6]. В первую очередь необходимость разработки таргетных противоопухолевых препаратов продиктована большим количеством побочных эффектов и общей системной токсичностью химиотерапевтических препаратов, используемых в клинической онкологии [7].

Для целевой доставки препаратов в опухолевые очаги, увеличения биосовместимости и, как следствие, уменьшения побочного токсического действия часто применяют стратегию присоединения к лидерной молекуле фрагментов других биомолекул, таких как аминокислоты [1, 2], пептиды [8, 9], углеводы [10–12] и др.

Особый интерес представляет присоединение аминокислот, за счет которых увеличивается гидрофильность противоопухолевых препаратов, их биодоступность с одновременным снижением побочного действия. Известен ряд эндогенных переносчиков аминокислот, которые концентрируются в опухолевых клетках и способствуют интернализации аминокислотных производных различных фармакологически активных субстанций [13]. Например, система транспорта гистидина в организме состоит на 50% из белка-переносчика SLC15A4 (PHT1), на 30% из других аминокислотных транспортеров и только 20% всего гистидина доставляется в клетки с помощью пассивного транспорта и других транспортирующих систем. Основной белок-переносчик PHT1 транспортирует гистидин и олигопептиды из лизосом в цитозоль эукариотических клеток. Известно о сверхэкспрессии транспортеров аргинина CAT-1 в клетках рака прямой кишки. Исследование *in vitro* показало, что отключение CAT-1 в опухолевых клетках вызывает апоптоз и их гибель, а сам белок-переносчик является уникальным молекулярным биомаркером и терапевтической мишенью в опухолевых клетках. Исследования показывают, что внутриклеточный транспорт определенных аминокислот является общей особенностью большинства неопластических клеток [14]. Классическим примером использования аминокислот в химическом дизайне алкилирующих агентов является создание противоопухолевого препарата Мелфалана (рис. 1) (торговое название «Сарколизин»), который является производным бис- β -хлорэтиламина и аминокислоты L-фенилаланина. Мелфалан менее токсичен, чем исходный хлорметин (эмбихин). Резистентность опухолевых клеток к мелфалану также развивается медленнее, чем к хлорметину [15], что связано в первую очередь с наличием в структуре препарата остатка аминокислоты [16].

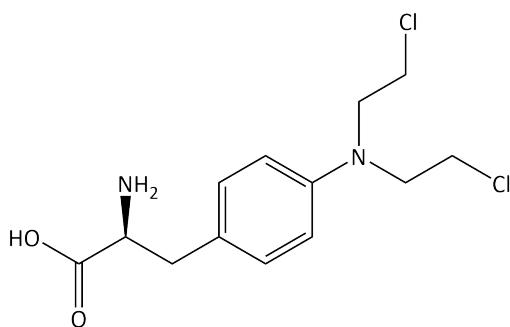


Рис. 1. Структурная формула Мелфалана.
Fig. 1. Structure of Melphalan.

Подобная стратегия включения аминокислот в состав таргетных препаратов реализуется и для фотосенсибилизаторов (ФС). Основным цитотоксическим агентом в фотодинамической терапии (ФДТ) является синглетный кислород ($^1\text{O}_2$), действие которого не является специфичным, так как активные формы кислорода взаимодействуют и разрушают различные биомолекулы, такие как липиды, белки, нуклеиновые кислоты и др. Время жизни биохимически активной синглетной формы кислорода в клетках составляет 250 нс [17]. Рассчитанная на основании этой величины диффузия молекулы $^1\text{O}_2$ хорошо согласуется с экспериментальными данными о радиусе действия $^1\text{O}_2$ в клетках и тканях, который не превышает 50 нм [18]. Поскольку размеры клеток тканей человека значительно больше (порядка 100 мкм), то $^1\text{O}_2$ расходуется недалеко от места его образования. В связи с этим, эффективность цитотоксического действия фотосенсибилизатора напрямую зависит от места его локализации в опухолевой клетке. Подтверждением этому является тот факт, что прямой корреляции между квантовым выходом синглетного кислорода и цитотоксичностью ФС не обнаружено.

Накопленный опыт работы нашей научной группы с фотосенсибилизаторами хлоринового и бактериохлоринового ряда показывает, что чаще всего внутриклеточное накопление пигментов происходит неспецифически (диффузно или гранулярно в цитоплазме) [19, 20] и не затрагивает жизненно важных компартментов клетки, что в совокупности с небольшим радиусом действия $^1\text{O}_2$ ограничивает эффективность фотосенсибилизаторов.

В настоящее время приоритеты ученых, работающих в области создания противоопухолевых препаратов, сместились в направлении разработки субклеточно-ориентированных препаратов [21], в частности, митохондриально-таргетных [22]. Повреждение митохондрий, являющихся энергетическим депо клетки, нарушает биосинтез белка и может привести к запуску апоптотического пути гибели опухолевых клеток [23].

Известно, что молекулы, содержащие положительно заряженные группировки, обладают мембранотропными свойствами по отношению к митохондриям [24]. Одним из известных катионных доменов в митохондриально-ориентированных препаратах является остаток гуанидина [25], который за счет делокализованного положительного заряда связывается с карбоксильными и фосфатными группами на мембранах, обеспечивая эффективный трансмембранный перенос фотосенсибилизаторов.

Аминокислоты неоднократно применялись для модификации фотосенсибилизаторов на основе порфиринов и хлоринов. Целью такой модификации являлось увеличение гидрофильности пигментов, а также митохондриальное нацеливание препаратов. Примером успешного использования аминокислот для повышения гидрофильности пигментов является ферментативная переэтерификация хлорофилла а различными аминокислотами, пептидами и белками, реализованная в израильской научной группе. Использование в качестве катализатора переэтерификации фермента хлорофиллазы позволило авторам в мягких условиях получать сложные эфиры хлорофилла а, например, с метиловым эфиром серина (хлорофиллидсерин) (рис. 2). Последний показал 100-кратное увеличение фотоцитотоксичности на культуре клеток меланомы M2R по сравнению с официальным препаратом Фотосаном [26].

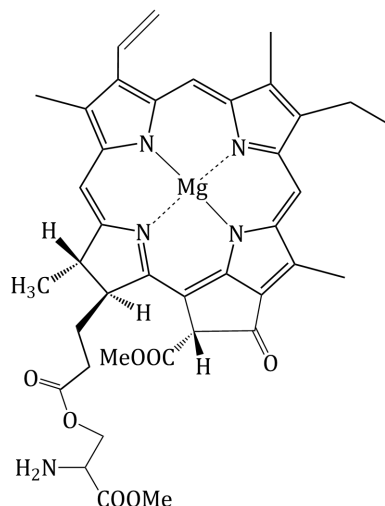


Рис. 2. Структурная формула хлорофиллидсерина.
Fig. 2. Structure of chlorophyllidserine.

В экспериментах *in vivo* водорастворимый хлорофиллидсерин удалялся из нормальной ткани за 72 ч и преимущественно накапливался в опухоли, обладая низкой кожной токсичностью. Данный ФС проявил высокую фотодинамическую активность на меланоме M2R у мышей [27].

Группой профессора К. Смита проводился химический синтез различных аминокислотных производных хлорина e_6 . Лидерное соединение, полученное

в ходе исследования, представляет собой моно L-аспартилхлорин e_6 (рис. 3). Этот препарат, получивший название Талапорфин, относится к ФС второго поколения и применяется при лечении различных форм рака [4, 5]. По своим фармакодинамическим параметрам, торможению роста опухоли (ТРО), увеличению продолжительности жизни (УПЖ), скорости выведения из организма препарат превосходит широко используемый в ФДТ рака препарат Фотофрин.

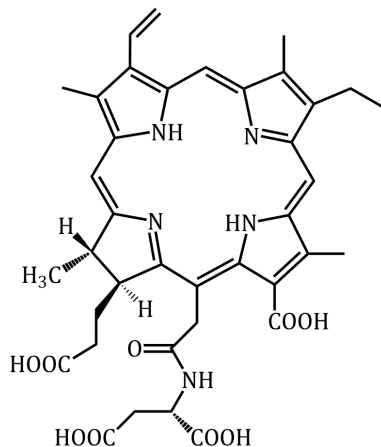


Рис. 3. Структурная формула Талапорфина.
Fig. 3. Structure of Talaporfin.

Схема синтеза Талапорфина включает получение метилфеофорбида a , раскрытие экзоцикла в последнем метоксидом натрия и этерификацию продукта диазометаном с получением триметилового эфира хлорина e_6 . Щелочной гидролиз сложноэфирных групп и взаимодействие хлорина e_6 с диметилловым эфиром аспарагиновой кислоты после удаления защитных групп приводит к моно L-аспартилхлорину e_6 [28].

Амидирование хлорина e_6 может проходить по одной из трёх карбоксильных групп в связи с чем долгое время полагали, что аспарагиновая кислота присоединилась по 17³-положению. Однако в дальнейшем структура моно L-аспартилхлорина e_6 , являющегося фармацевтической субстанцией препарата, была окончательно выяснена с использованием региоселективного химического синтеза [29].

Наличие гуанидиновой группы самостоятельно или в составе аргинина, присоединенного к фотосенсибилизатору хлоринового ряда Вертепорфину (препарат Визудин), обеспечивают накопление последнего в митохондриях опухолевых клеток. Этот факт был обнаружен в ходе исследования внутриклеточного распределения модифицированного препарата методом флуоресцентной микроскопии на линии клеток карциномы человека, устойчивых к действию цисплатина [30]. Другие аминокислоты, включая лизин, серин, тирозин, ориентируют 5-(4-карбокси-фенил)-10,15,20-трис(3-метоксифенил)порфирин в лизосомы опухолевых клеток HeLa [31].

Способность гуанидиновой группы протонироваться в физиологических жидкостях обеспечивает участие аргинина во многих метаболических процессах. Поэтому включение последнего в структуру лекарственных препаратов, в том числе фотосенсибилизаторов, во многом определяет их фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Известна работа, в которой были получены производные фталоцианина цинка и аргинина со свободной и этерифицированной карбоксильной группой аминокислоты. Два препарата сравнивали в различных биологических тестах и было показано, что по фотофизическим параметрам оба ФС отличаются незначительно, тогда как результаты биологических испытаний выявили значительные различия в их свойствах. Для конъюгата Zn-комплекса фталоцианина с этиловым эфиром аргинина обнаружилось двукратное увеличение накопления в опухолевых клетках и пятикратное усиление фотоиндуцированной цитотоксичности [32].

Кроме противоопухолевой ФДТ в настоящее время активно развивается противомикробная ФДТ. Тропность фотосенсибилизаторов к грамотрицательным бактериям значительно повышается при наличии в их структуре положительно заряженных групп. Введение лизина в молекулу тетрафенилпорфирина усиливает антимикробную активность последнего по отношению к антибиотикоустойчивым штаммам *Staphylococcus aureus*, *E. coli* и *P. Aeruginosa*, причем наиболее перспективным оказался тетра-замещенный остатками лизина тетрафенилпорфирин [33].

Известное свойство аминокислот хелатировать катионы металлов за счет наличия в их молекулах карбоксильной, amino, тиольной, гидроксильной и других групп активно используется при создании металлокомплексов порфиринов и родственных соединений, содержащих металл на периферии макроцикла.

Другой важной внутриклеточной мишенью для таргетной терапии является тиолсодержащий трипептид – глутатион. Это ключевая молекула, которая играет важную роль в регулировании редокс-статуса, лекарственной детоксикации и защите клетки от повреждения свободными радикалами, пероксидами и токсинами [34]. В настоящее время проводятся активные исследования терапевтических агентов, действующих на глутатионовую антиоксидантную систему. Некоторые из них уже находятся на этапе доклинических испытаний *in vitro* и *in vivo*. [35]. Серосодержащие аминокислоты – цистеин, метионин и его производные метионинсульфоксмин (MSO) и бутионинсульфоксмин (BSO) являются таргетными молекулами, нацеленными на компоненты антиоксидантной системы опухолевых клеток, делая последние уязвимыми к фотодинамическому воздействию.

Все вышесказанное мотивировало нас на развитие исследований по синтезу и изучению биологических свойств конъюгатов природных хлоринов с аминокислотами с целью получения целевых фотосенсибилизаторов с оптимальной амфифильностью, улучшенной биодоступностью и высокой фотодинамической эффективностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все используемые в работе растворители были приготовлены по стандартным методикам. Колоночная хроматография проводилась на силикагеле 60 (0.040–0.063 мм, *Merck*, Германия). Для препаративной ТСХ использовали стеклянные пластины с силикагелем 60 (*Merck*), для аналитической ТСХ алюминиевые пластины с силикагелем Kieselgel 60 F₂₄₅ (*Merck*).

Электронные спектры поглощения получены на спектрофотометре Shimadzu UV1800 UV/VIS (*Shimadzu*, Япония) в кюветах толщиной 10 мм; в качестве растворителя использовался дихлорметан. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹H регистрировали на спектрометре Bruker DPX 300 (*Bruker Daltonics*, Германия) в CDCl₃.

Масс-спектры получены на спектрометре Bruker Ultraflex TOF/TOF (*Bruker Daltonics*) методом MALDI с 2,5-дигидроксibenзойной кислотой в качестве матрицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целью первого этапа работы было получение лизинсодержащего производного бактериопурпуринамида и структурных изомеров данного конъюгата, в которых аминокислота присоединена как по α-, так и по ε-аминогруппе.

Лизин является незаменимой аминокислотой и участвует в ряде метаболических процессов внутри клетки. Во многом это обусловлено наличием аминогруппы в боковой цепи, которая способна протонироваться в физиологических условиях. Возникающий при этом положительный заряд обеспечивает связывание аминокислоты с мембранами опухолевых и бактериальных клеток. Электронодонорный атом азота ε-аминогруппы лизина, а также наличие в молекуле α-NH₂- и α-COOH- групп позволяет аминокислоте создавать устойчивые комплексы с различными металлами, что увеличивает терапевтический и диагностический потенциал лизинсодержащих ФС. Лидерным соединением в настоящей работе был выбран *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид **1**, являющийся производным природного бактериохлорофилла *a*, синтез которого описан нами ранее [34]. Модификация пигмента проводилась по остатку пропионовой кислоты в 17-ом положении

макроцикла. Ввиду ограниченной растворимости используемых в работе производных аминокислот в органических растворителях и низкой растворимости бактериохлоринов в воде, была выбрана стратегия синтеза, включающая первоначальное получение активированного эфира *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимида и последующее присоединение производных аминокислот.

Для активации *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимида нами был получен сукцинимидный эфир, стабильный как в водных средах, так и в органических растворителях. В качестве конденсирующего реагента использовали дициклогексилкарбодиимид (схема 1).

Для присоединения лизина по ε-аминогруппе использовали метиловый эфир α-*N*-трет-бутилоксикарбониллизина с последующим деблокированием α-аминогруппы присоединенной аминокислоты действием трифторуксусной кислоты.

Структуру соединения **2** после выделения и хроматографической очистки подтвердили при помощи масс-спектрометрии (рис. 4) и ЯМР-спектроскопии (рис. 5).

В масс-спектре наблюдается сигнал молекулярного иона ([M]⁺ 837.58), а также типичная для данного бактериопурпуринимида фрагментация с отщеплением одной (M⁺–OC₃H₇), либо двух оксипропильных групп (M⁺–2–OC₃H₇) (рис. 4).

В свою очередь, в ЯМР-спектре наблюдаются сигналы протонов как бактериохлорина, так и аминокислотного остатка, включая сигналы протонов углеводородной боковой цепи лизина в виде мультиплета в области 1.8–2.3 м.д. и сигнал амидного протона при 8.25 м.д. (рис. 5).

Получение структурного изомера **3**, в котором амид образован за счет α-аминогруппы лизина, проводили аналогично соединению **2**, однако в качестве аминокислотной компоненты использовали метиловый эфир ε-*N*-трет-бутилоксикарбониллизина (схема 1). Структура лизин-бактериопурпуринимида **3** была подтверждена методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии.

Поскольку комплексы олова в настоящее время рассматриваются как альтернатива платиносодержащим препаратам, интересно было изучить комплексобразование лизина с оловом, чтобы затем воспроизвести реакцию металлизации на конъюгате **2** [36–39]. С этой целью было реализовано взаимодействие Вос-защищенного по ε-аминогруппе лизина с триметилолова хлоридом Me₃SnCl. Реакция проводилась в присутствии триэтиламина Et₃N (схема 2).

В масс-спектре металлокомплекса **5** наблюдается изотопное расщепление сигнала молекулярного иона, подтверждающее наличие атома олова в молекуле (рис. 6).

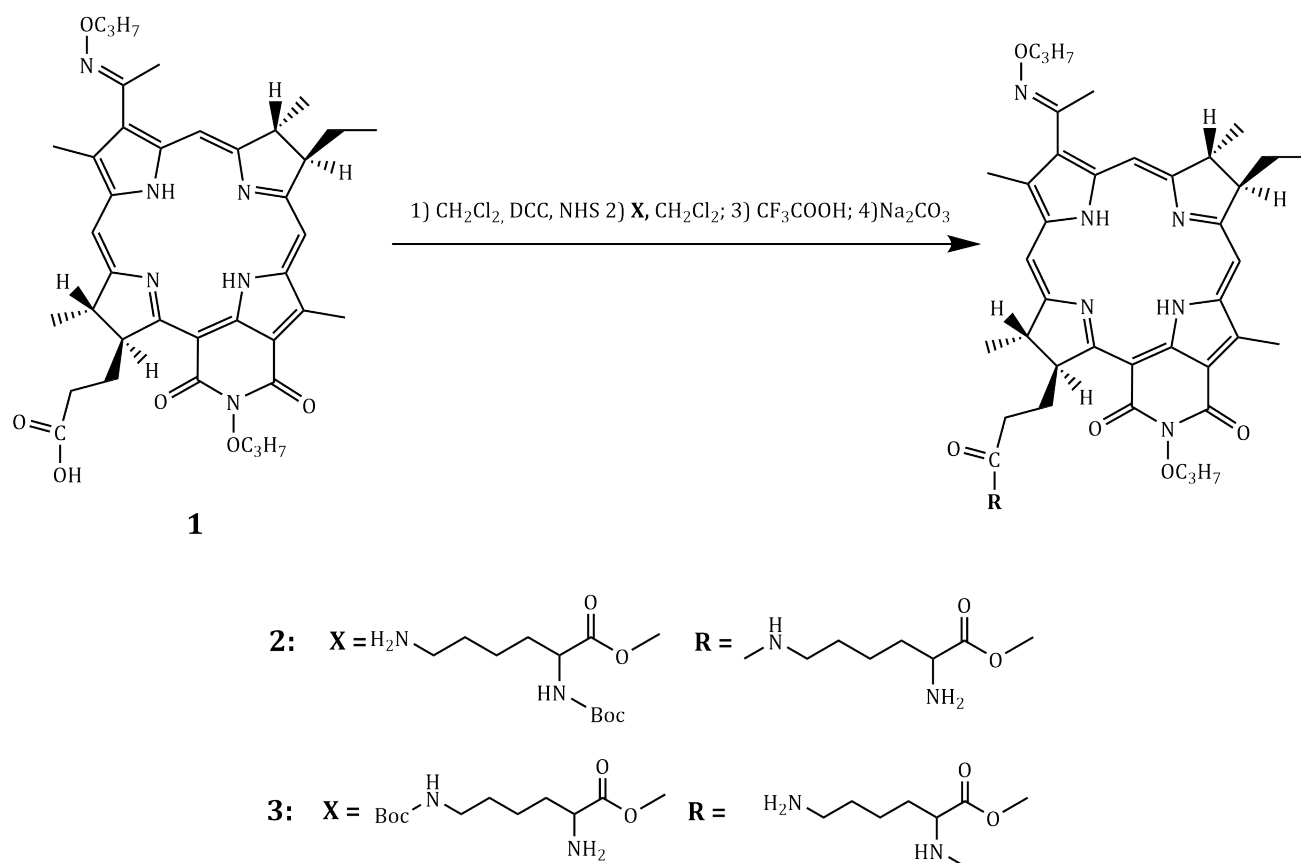


Схема 1. Получение конъюгатов *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибacteriopурпуринимида с метиловым эфиром лизина.
Scheme 1. Preparation of *O*-propyloxime-*N*-propoxybacteriopurpurinimide conjugates with lysine methyl ester.

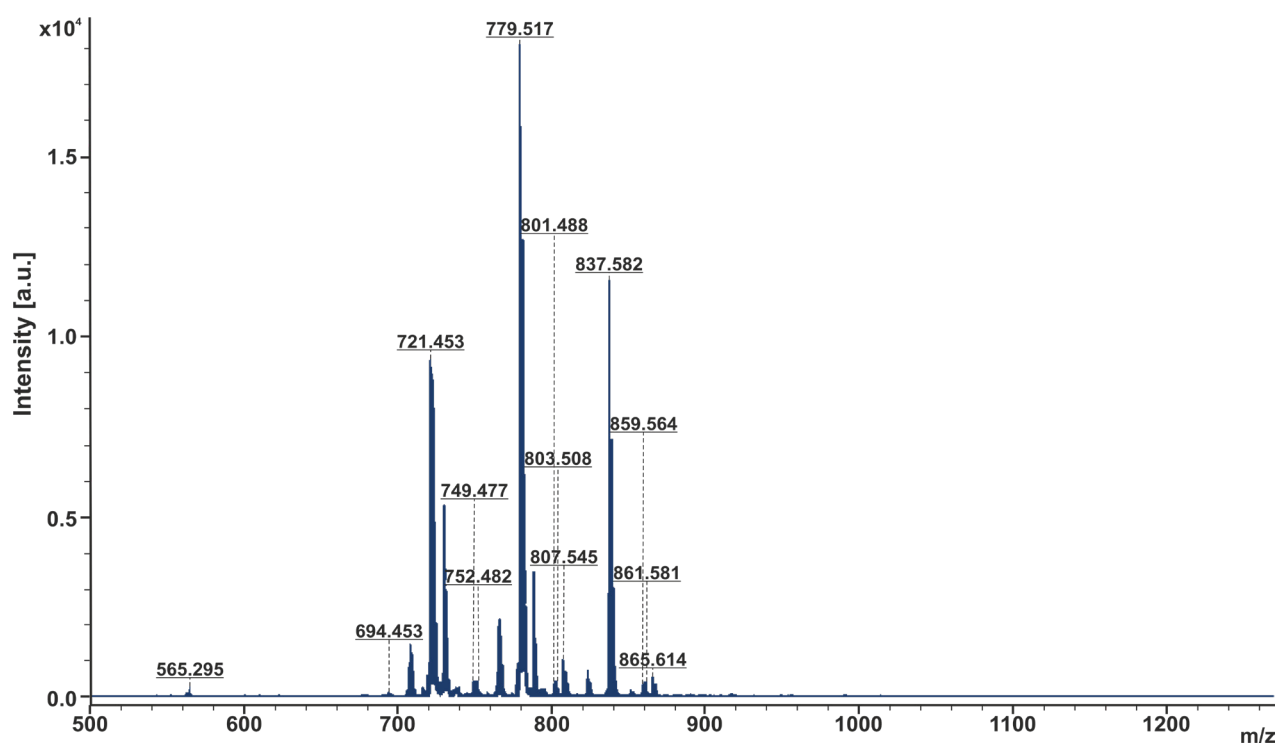


Рис. 4. Масс-спектр MALDI TOF соединения 2.
Fig. 4. MALDI TOF mass spectrum of compound 2.

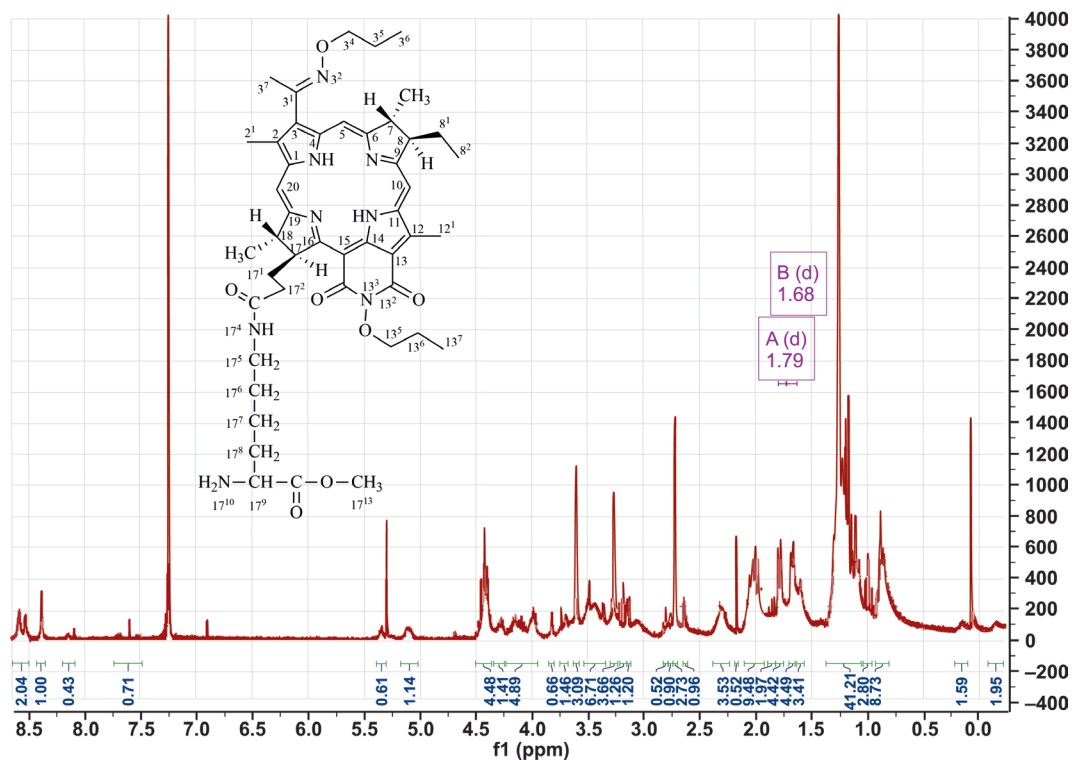


Рис. 5. ^1H ЯМР-спектр соединения 2.
Fig. 5. ^1H NMR spectrum of compound 2.

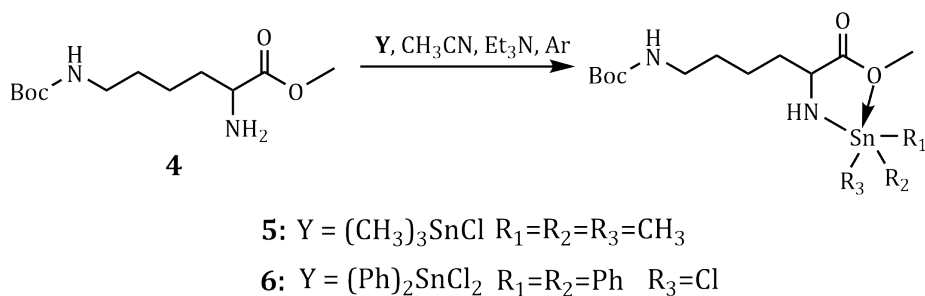


Схема 2. Получение комплексов олова с Boc-производным лизина (5 и 6).
Scheme 2. Preparation of tin complexes with Boc-derivative of lysine (5 and 6).

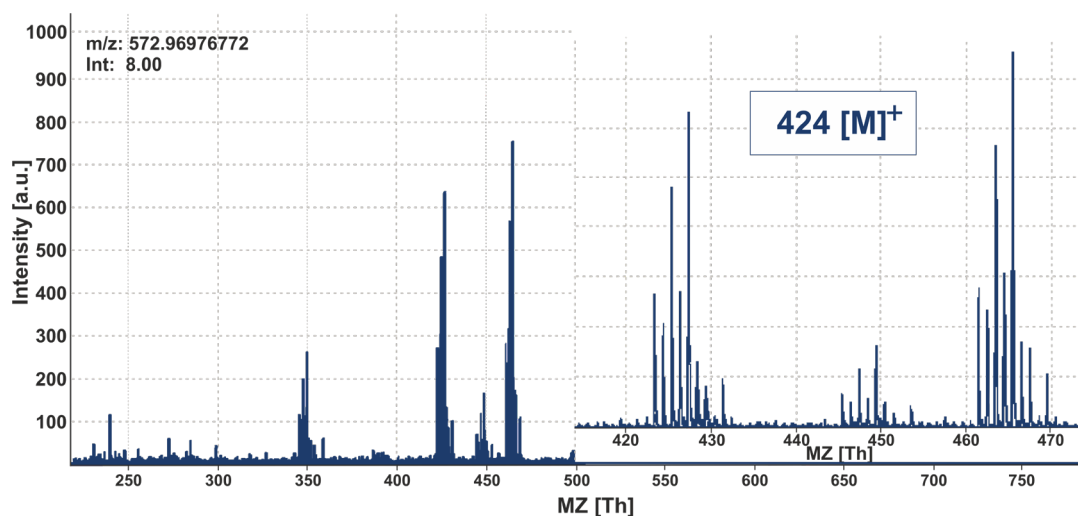


Рис. 6. Масс-спектр MALDI TOF металлокомплекса 5.
Fig. 6. MALDI TOF mass spectrum of metal complex 5.

Аналогичным образом в основных условиях была проведена реакция α -*N*-Boc-Lys с дихлоридом дифенилолова Ph_2SnCl_2 . Для подтверждения структуры был получен масс-спектр MALDI соединения **6**, в котором присутствовал молекулярный ион, соответствующий требуемой массе, m/z 568 $[\text{M}]^+$ с характерными сигналами изотопов олова (рис. 7).

После того, как были подобраны условия комплексообразования для производных лизина, нами был получен оловоорганический комплекс на осно-

ве конъюгата дипропоксибактериопурпинимида с лизином, присоединенным по ϵ -аминогруппе последнего (ϵ -*N*-Lys-DPBP) **2** (схема 3).

Для соединения **7** был получен масс-спектр (рис. 8), где присутствует ожидаемый сигнал молекулярного иона со значением m/z 1001 $[\text{M}]^+$ и характерными сигналами изотопов олова.

Как было отмечено ранее аргинин, аналогично лизину, в физиологических условиях является положительно заряженной аминокислотой, так как

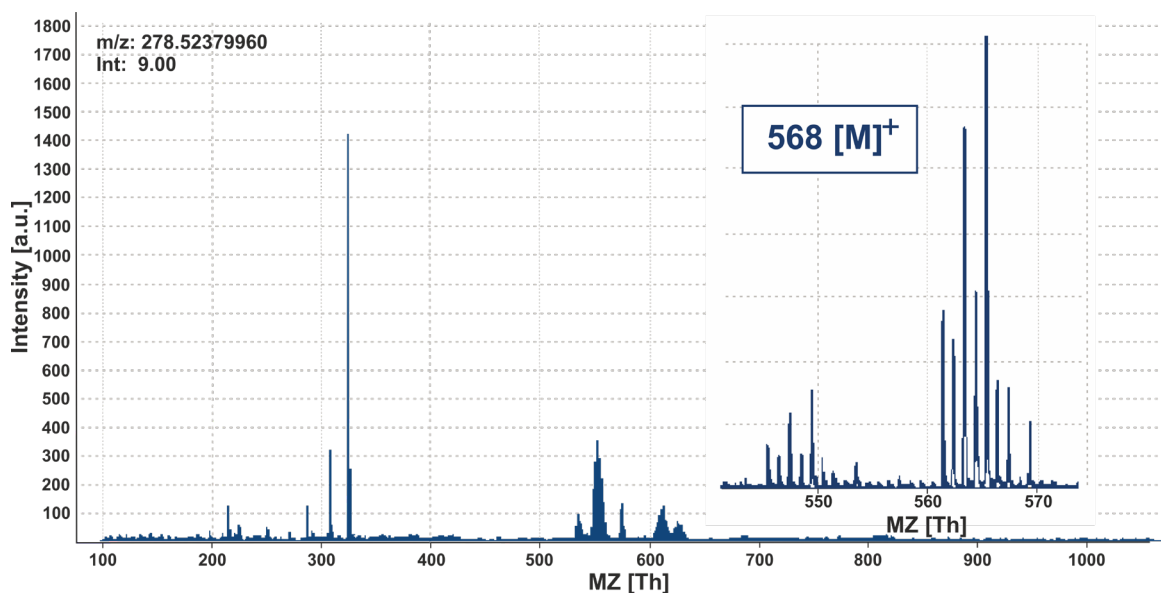


Рис. 7. Масс-спектр MALDI TOF соединения **6**.

Fig. 7. MALDI TOF mass spectrum of compound **6**.

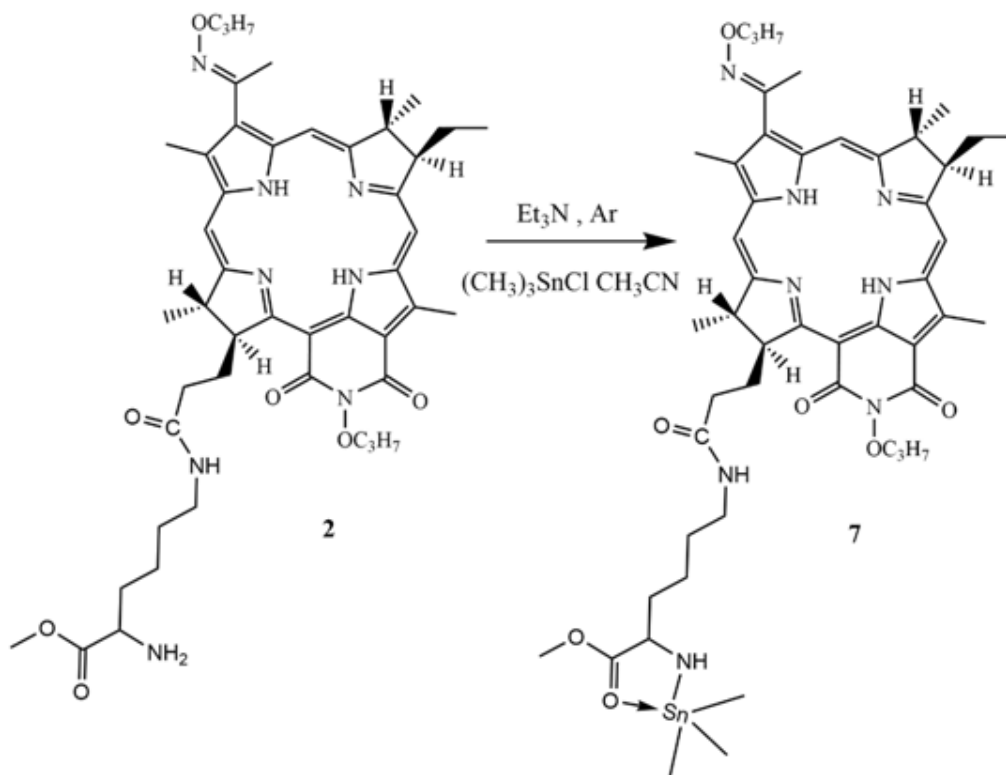


Схема 3. Получение комплекса олова ϵ -*N*-Lys-DPBP **7**.

Scheme 3. Preparation of tin complex ϵ -*N*-Lys-DPBP **7**.

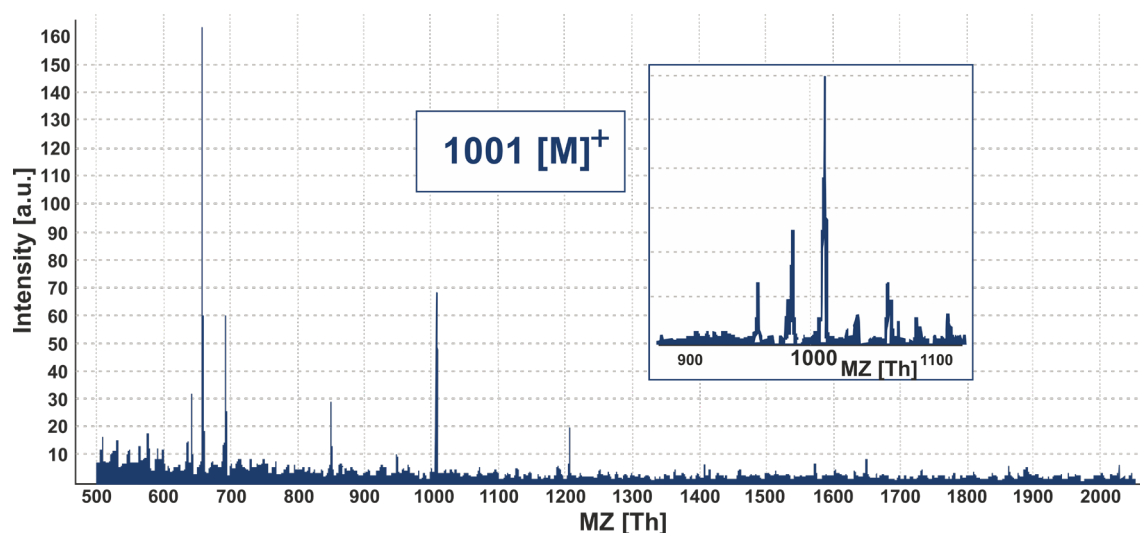


Рис. 8. Масс-спектр MALDI TOF соединения 7.

Fig. 8. MALDI TOF mass spectrum of compound 7.

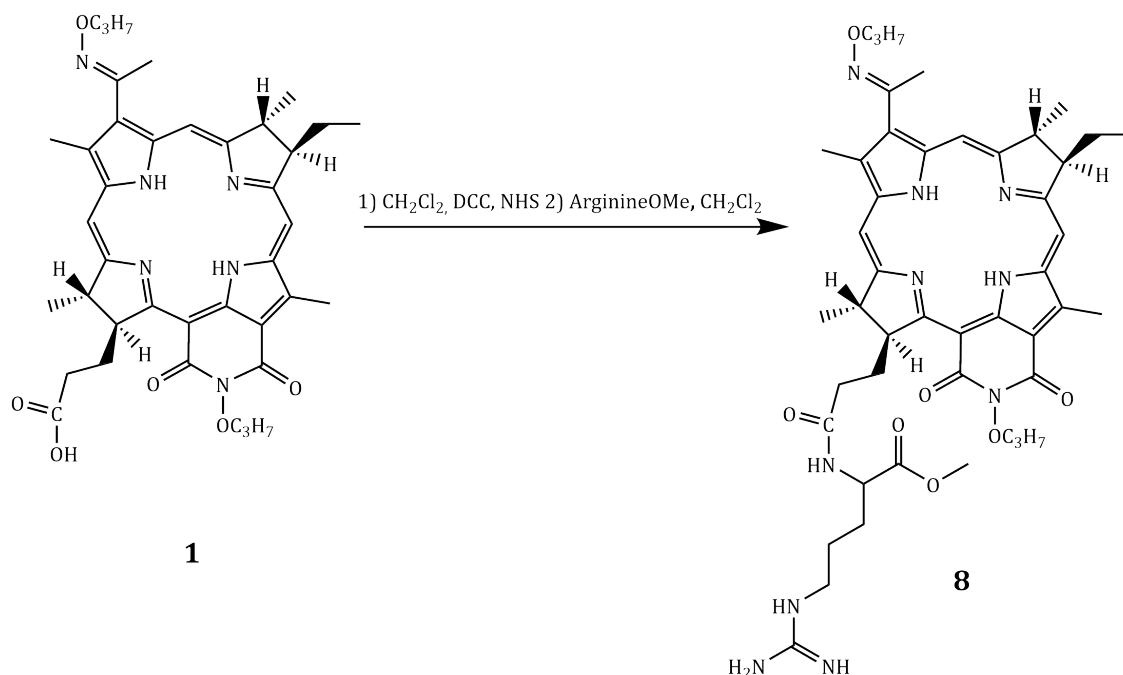
гуанидиновая группа боковой цепи способна протонироваться. Известны работы, где описано накопление ФС, содержащих гуанидиновую группу, в митохондриях, что повышает фотоиндуцированную цитотоксичность подобных пигментов. В нашей работе аргинин явился второй аминокислотой, которая была введена в молекулу ФС по методу, описанному выше для лизил-DPBP (схема 4).

В ^1H ЯМР-спектре полученного конъюгата **8** присутствует уширенный сигнал протонов amino и имино-групп гуанидинового фрагмента аргинина в области 8.26 м.д. (рис. 9).

Из литературы известно, что таргетными молекулами для взаимодействия с компонентами глю-

татиновой антиоксидантной системы являются производные метионина: метионинсульфоксмин (MSO) и бутионинсульфоксмин (BSO), введение которых в лидерный *O*-пропилоксим-*N*-пропокси-бактериопурпуринимид мы реализовали в настоящей работе (схема 5). Амидирование остатка пропионовой кислоты в положении 17³ макроцикла проводили по традиционной методике в присутствии активирующего агента 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимда (EDC).

Для оценки фотоиндуцированной активности производных DPBP с метиловыми эфирами метионинсульфоксмина (DPBP-MSO) **9** и бутионинсульфоксмина (DPBP-BSO) **10** была выбрана линия

Схема 4. Синтез *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринида с метиловым эфиром аргинина.Scheme 4. Synthesis of *O*-propyloxime-*N*-propoxybacteriopurpurinimide with arginine methyl ester.

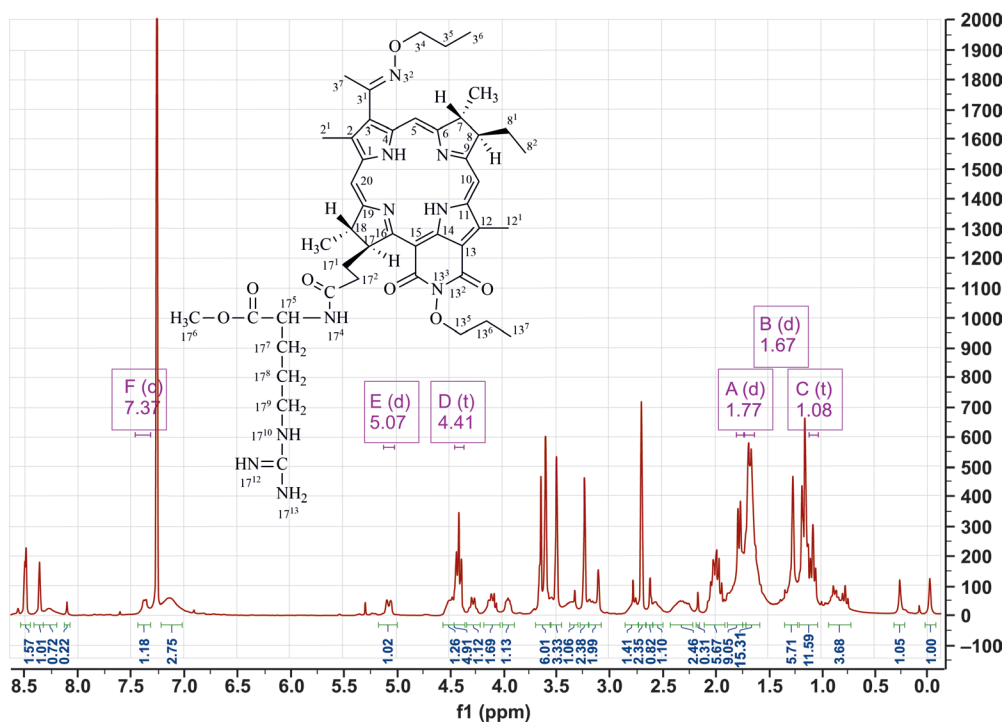


Рис. 9. ^1H ЯМР-спектр соединения 8.
Fig. 9. ^1H NMR spectrum of compound 8.

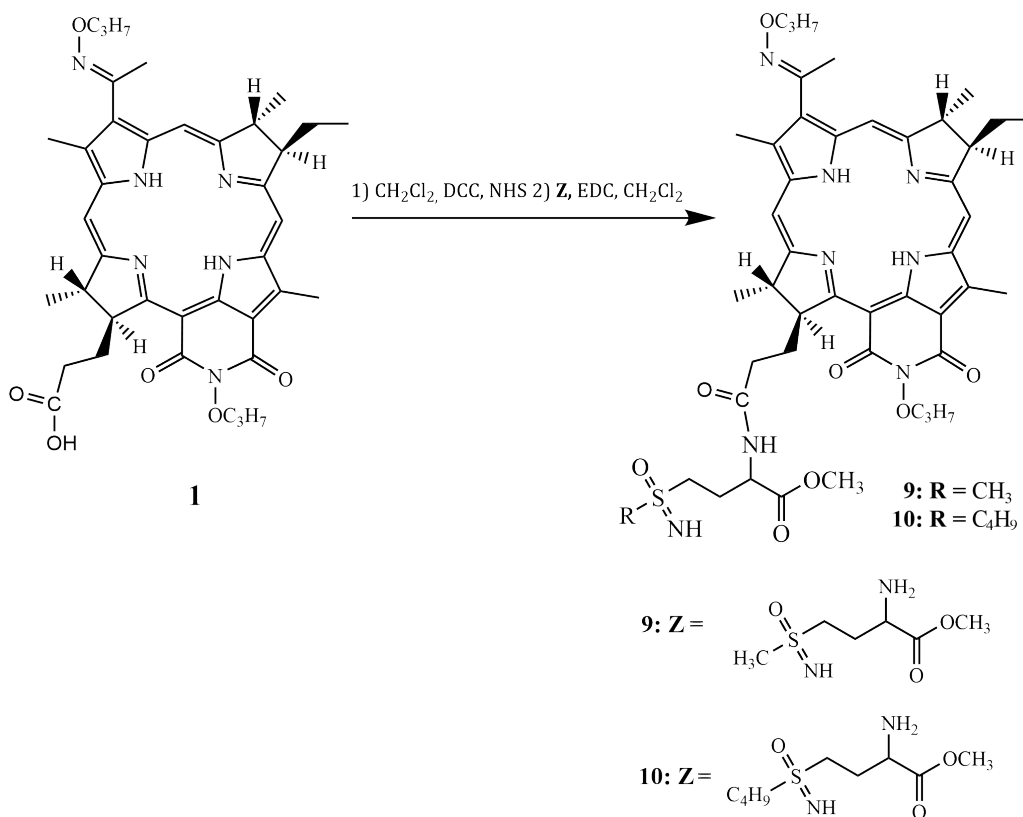


Схема 5. Синтез конъюгата *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимида с метиловым эфиром L-метионинсульфоксимида и L-(S,R)-бутионинсульфоксимида.

Scheme 5. Synthesis of the conjugate of *O*-propyloxime-*N*-propoxybacteriopurpurinimide with methyl ester of L-MSO and L-(S,R)-BSO.

клеток HeLa [40]. В качестве препарата сравнения был взят *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид, а оценку выживаемости опухолевых клеток проводили как визуально, с помощью инвертированного микроскопа, так и с использованием МТТ-теста, результаты которого приведены в таблице¹.

Представленные результаты показывают 5-и и 6-и кратное увеличение фотоиндуцированной цитотоксичности производных DPBP-MSO и DPBP-BSO по сравнению с исходным соединением DPBP. Полумаксимальная ингибирующая концентрация ИК₅₀ незначительно изменялась при облучении в присутствии ФС в среде инкубации и после отмывки клеток от ФС, что показывает высокую интернализацию пигмента опухолевыми клетками. При этом темновая цитотоксичность увеличилась в 4 раза у DPBP-MSO и DPBP-BSO по сравнению с исходным соединением DPBP.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Конъюгат *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид с метиловым эфиром лизина (2). Соединение **1** (1 экв, 28.7 мкмоль, 20 мг) растворяли в 2 мл хлористого метилена, добавляли 1,3-дициклогексилкарбодиимид (1.5 экв, 43.1 мкмоль, 9 мг) и перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Далее в реакционную массу добавляли *N*-гидроксисукцинимид (1.5 экв, 43.1 мкмоль, 8 мг) и перемешивали в течение 24 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате, полученный осадок отделяли фильтрованием на фильтре Шотта и растворитель удаляли в вакууме. Полученный активированный эфир *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид (1 экв, 25.2 мкмоль, 20 мг) растворяли в 2 мл хлористого метилена и добавляли метиловый эфир α -*N*-трет-бутилоксикарбониллизина (2 экв,

50.4 мкмоль, 13.8 мг), после чего реакционную смесь перемешивали 24 ч. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (2 экв, 8.5 мкл) и перемешивали еще 24 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировался хроматографически ($R_f = 0.55$, CH₂Cl₂/CH₃OH, 40/1, v/v). Растворитель удаляли в вакууме и соединение **2** очищали с помощью препаративной ТСХ (CH₂Cl₂/CH₃OH, 40/1, v/v). Выход продукта составил 11 мг (55%).

Масс-спектр, m/z : рассчитано для C₄₆H₆₂N₈O₇ [M]⁺: 838.47, найдено: 837.48.

¹H ЯМР-спектр (δ , м.д.): 8.6 (Н, с, 10-Н), 8.54 (Н, с, 5-Н), 8.4 (Н, с, 20-Н), 8.25 (Н, м, 17⁴-NH), 5.10 (Н, м, 17-Н), 4.47 (2Н, м, 17⁹-CH₂), 4.45 (4Н, т, $J = 6.7$ Гц, 3⁴-CH₂, 13⁵-CH₂), 4.28 (Н, м, 18-Н), 4.15 (2Н, м, 7-Н), 3.99 (Н, м, 8-Н), 3.63 (3Н, с, 17¹³-CH₃), 3.61 (3Н, с, 12-CH₃), 3.43 (2Н, м, 17⁵-CH₂), 3.27 (3Н, с, 2-CH₃), 2.72 (3Н, с, 3¹-CH₃), 2.30 (4Н, м, 17²-CH₂^a, 17¹-CH₂^a, 17²-CH₂^b, 17¹-CH₂^b), 2.05 (2Н, м, 17⁶-CH₂), 2.01 (6Н, м, 3⁵-CH₂, 13⁶-CH₂, 8^{1a}, 8^{1b}-H), 1.86 (2Н, м, 17⁸-CH₂), 1.79 (3Н, д, $J = 7.2$ Гц, 7-CH₃), 1.68 (3Н, д, $J = 6.2$ Гц, 18-CH₃), 1.6 (2Н, м, 17⁷-CH₂), 1.17 (6Н, м, 13⁷-CH₃, 3⁶-CH₃), 1.11 (3Н, м, 8²-CH₃), 0.16 (с, NH), -0.13 (с, NH).

Конъюгат *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид с метиловым эфиром лизина (3). Активированный эфир *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид (1 экв, 25.2 мкмоль, 20 мг) растворяли в 2 мл хлористого метилена и добавляли ϵ -*N*-трет-бутилоксикарбониллизин (2 экв, 50.4 мкмоль, 13.8 мг), реакционную смесь перемешивали 24 ч, после чего был добавлен двукратный избыток трифторуксусной кислоты, и реакция была оставлена еще на 24 ч. Ход реакции контролировался хроматографически ($R_f = 0.6$, CH₂Cl₂/CH₃OH, 35/1, v/v). Растворитель удаляли в вакууме и соединение **3** очищали с помощью препаративной ТСХ (CH₂Cl₂/CH₃OH, 35/1, v/v).

Фотоиндуцированная цитотоксичность соединений **1**, **9** и **10** в клетках HeLa *in vitro*
Photoinduced cytotoxicity of compounds **1**, **9** and **10** in HeLa cells *in vitro*

№	ФС / PS	Варианты проведения эксперимента / Experiment options		
		Воздействие в присутствии ФС в среде инкубации Exposure in the presence of PS in the incubation medium	Воздействие без ФС в среде инкубации Exposure without PS in the incubation medium	Темновая цитотоксичность Dark cytotoxicity
		Величина ИК ₅₀ , нМ / IC ₅₀ value, nM		
1	DPBP	111 ± 8	129 ± 24	2141 ± 763
2	DPBP-BSO	20 ± 0.7	21 ± 2	485 ± 63
3	DPBP-MSO	16 ± 1	20 ± 5	563 ± 258

¹ Биологические испытания проводились в МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России под руководством зав. отд., к.б.н. Панкратова А.А. [Biological tests were performed at the P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute, Branch of the Federal State Budgetary Institution of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia under the leadership of the Head of the Department, Cand. Sci. A.A. Pankratov.]

Выход продукта составил 10 мг (50%).

Масс-спектр, m/z : рассчитано для $C_{46}H_{62}N_8O_7$ $[M]^+$: 838.47, найдено: 837.58.

1H ЯМР-спектр (δ , м.д.): 8.62 (Н, с, 10-Н), 8.52 (Н, с, 5-Н), 8.42 (Н, с, 20-Н), 8.17 (Н, м, 17^4 -NH), 5.13 (Н, м, 17-Н), 4.44 (4Н, т, $J = 6.5$ Гц, 3^4 -CH₂, 13^5 -CH₂), 4.30 (Н, м, 18-Н), 4.17 (2Н, м, 7-Н), 4.00 (Н, м, 8-Н), 3.75 (2Н, м, 17^5 -CH₂), 3.66 (3Н, с, 17^{13} -CH₃), 3.62 (3Н, с, 12-CH₃), 3.15 (2Н, м, 17^9 -CH₂), 3.28 (3Н, с, 2-CH₃), 2.73 (3Н, с, 3^1 -CH₃), 2.28 (4Н, м, 17^2 -CH₂^a, 17^1 -CH₂^a, 17^2 -CH₂^b, 17^1 -CH₂^b), 2.06 (2Н, м, 17^8 -CH₂), 2.00 (6Н, м, 3^5 -CH₂, 13^6 -CH₂, 8^{1a} , 8^{1b} -Н), 1.86 (2Н, м, 17^6 -CH₂), 1.8 (3Н, д, $J = 6.9$ Гц, 7-CH₃), 1.68 (3Н, д, $J = 5.9$ Гц, 18-CH₃), 1.61 (2Н, м, 17^7 -CH₂), 1.18 (6Н, м, 13^7 -CH₃, 3^6 -CH₃), 1.11 (3Н, м, 8^2 -CH₃), 0.08 (с, NH), -0.22 (с, NH).

Комплекс триметилолова(IV) с ϵ -N-Вос-лизином (5). Метилловый эфир ϵ -N-Вос-лизина **4** (1 экв, 1 ммоль, 260 мг) растворяли в 4 мл ацетонитрила и добавляли 100 мкл триэтиламина, спустя 30 мин добавляли триметилолово хлорид (1 экв, 1 ммоль, 200 мг). Реакция проводилась при перемешивании в течение суток. Ход реакции контролировали хроматографически. Далее проводили экстракцию реакционной смеси в системе H_2O -CH₂Cl₂ для удаления избытка триэтиламина, а полученный органический экстракт хроматографировали с помощью препаративной ТСХ в системе дихлорметан-метанол (20/1, v/v). Выход составил 130 мг (50%).

Масс-спектр, m/z : рассчитано для $C_{15}H_{32}N_2O_4^{118}Sn$ $[M]^+$: 424.14 (100.0%), 422.14 (74.8%), 420.14 (42.2%), 423.14 (36.8%), 421.14 (29.3%), 428.14 (16.9%), 425.14 (16.7%), 426.14 (14.3%), 429.14 (2.8%), 416.14 (2.8%), 427.14 (2.3%), 418.14 (1.9%), 419.14 (1.3%); найдено: 424.14 $[M]^+$ (100%), 422.14 (74.1%), 420.14 (40.2%), 423.14 (32.1%), 421.14 (28.3%), 428.14 (15.9%), 425.14 (14.0%), 426.14 (14.3%), 429.14 (2.8%), 416.14 (2.8%), 427.14 (2.6%), 418.14 (1.9%), 432.14 (1.3%).

Комплекс дифенилолова(IV) с ϵ -N-Вос-лизином (6). Метилловый эфир ϵ -N-Вос-лизина (1 экв, 1 ммоль, 260 мг) растворяли в 4 мл ацетонитрила и добавляли 100 мкл триэтиламина, спустя 30 мин добавляли дифенилолово дихлорид (1 экв, 1 ммоль, 343 мг) и перемешивали в течение суток. Ход реакции контролировали хроматографически. Далее экстрагировали реакционную смесь в системе H_2O -CH₂Cl₂ для удаления избытка триэтиламина, а полученный органический экстракт хроматографировали с помощью препаративной ТСХ в системе дихлорметан-метанол (30/1, v/v). Выход составил 57 мг (22%).

Масс-спектр, m/z : рассчитано для $C_{24}H_{33}ClN_2O_4^{118}Sn$ $[M]^+$: 568.12 (100.0%), 566.11

(78.7%), 567.12 (45.3%), 564.11 (40.2%), 565.12 (31.6%), 570.11 (28.4%), 569.12 (25.3%), 568.11 (21.4%), 570.12 (19.5%), 572.12 (17.5%), 569.11 (13.8%), 571.12 (11.5%), 566.12 (7.4%); найдено: 566.32 (100%), 568.11 (70.7%), 567.12 (42.3%), 564.11 (36.2%), 565.12 (31.6%), 570.11 (28.4%), 569.12 (25.3%), 568.11 (21.4%), 570.12 (19.5%), 572.12 (17.5%), 569.11 (13.8%), 571.12 (1.5%).

Комплекс олово (IV) ϵ -Lys-DPBP (7). Соединение **2** (1 экв, 0.01 ммоль, 10 мг) растворяли в 4 мл ацетонитрила и добавляли 50 мкл триэтиламина, спустя 30 мин добавляли триметилолово хлорид (2.5 экв, 0.025 ммоль, 5 мг) и перемешивали в течение суток. Ход реакции контролировали хроматографически. Затем проводили экстракцию реакционной смеси в системе H_2O -CH₂Cl₂ для удаления избытка триэтиламина, а полученный экстракт хроматографировали с помощью препаративной ТСХ в системе дихлорметан-метанол (30/1, v/v). Выход составил 2 мг (20%).

Масс-спектр, m/z : рассчитано для $C_{49}H_{70}N_8O_7^{118}Sn$ $[M]^+$ 1002.44 (100.0%), 1000.44 (75.9%), 1001.44 (59.5%), 1003.44 (49.0%), 999.44 (41.9%), 998.44 (38.6%), 1006.44 (15.6%), 1004.44 (14.8%), 1004.45 (13.3%), 1002.45 (10.2%), 1007.45 (8.6%), 1005.44 (7.2%), 1003.45 (6.1%); найдено: 1001.44 (100%), 1000.44 (70.1%), 1002.44 (58.5%), 1003.44 (48.0%), 999.44 (41.9%), 998.44 (38.6%), 1006.44 (13.1%), 1004.44 (14.8%), 1004.45 (7.3%), 1002.45 (5.2%);

Конъюгат О-пропилоксим-N-пропоксибактериопурпуринамида с аргинином (8). Конъюгат **8** был получен из 20 мг соединения **1** по методике, аналогичной получению конъюгатов дипропоксибактериопурпуринамида с лизином **2** и **3** с предварительным получением активированного сукцинимидного эфира DPBP. Выход целевого соединения **8** составил 14.6 мг (73%).

Электронный спектр, λ_{max} , нм (относительная интенсивность пиков): 368, 420, 544, 798 (1 : 0.50 : 0.37 : 0.44).

Масс-спектр, m/z : рассчитано для $C_{46}H_{62}N_{10}O_7$ $[M]^+$: 867.01, найдено: 867.6.

1H ЯМР-спектр (δ , м.д.): 8.50 (Н, с, 10-Н), 8.49 (Н, с, 5-Н), 8.36 (Н, с, 20-Н), 8.26 (3Н, уш.с, 17^{12} -NH, 17^{13} -NH₂), 7.37 (Н, д, $J = 8.5$ Гц, 17^4 -NH), 7.14 (уш.с, 17^{10} -NH), 5.07 (Н, д, $J = 9.5$ Гц, 17-Н), 4.49 (Н, м, 17^5 -Н), 4.41 (4Н, т, $J = 6.6$ Гц 3^4 -CH₂, 13^5 -CH₂), 4.28 (Н, м, 18-Н), 4.14 (2Н, м, 7-Н), 3.99 (Н, м, 8-Н), 3.64 (3Н, с, 17^6 -CH₃), 3.60 (3Н, с, 12-CH₃), 3.35 (2Н, м, 17^7 -Н) 3.23 (3Н, с, 2-CH₃), 3.13 (2Н, м, 17^8 -Н), 2.69 (3Н, с, 3^1 -CH₃), 2.57 (2Н, м, 17^9 -Н), 2.31 (4Н, м, 17^2 -CH₂^a, 17^1 -CH₂^a, 17^2 -CH₂^b, 17^1 -CH₂^b), 1.99 (6Н, м, 3^5 -CH₂, 13^6 -CH₂, 8^{1a} , 8^{1b} -Н), 1.77 (3Н, д, $J = 7.1$ Гц, 7-CH₃), 1.67 (3Н, д, $J = 6.8$ Гц, 18-CH₃), 1.16 (6Н, м, 13^7 -CH₃, 3^6 -CH₃), 1.08 (3Н, т, $J = 7.28$ Гц, 8^2 -CH₃), 0.26 (с, NH), -0.02 (с, NH).

Конъюгат О-пропилоксим-N-пропокси-бактериопурпуринимида с метиловым эфиром L-метионинсульфоксимины (9). Соединение **1** (1 экв, 35.9 мкмоль, 20 мг) растворяли в 1 мл хлористого метилена и добавляли EDC·HCl (1.5 экв, 53.8 мкмоль, 11 мг), после чего реакционную смесь перемешивали 15 мин при 0 °С. Затем добавляли раствор метилового эфира L-метионинсульфоксимины (4 экв, 143.6 мкмоль, 33 мг) в 1 мл хлористого метилена, и реакционную смесь перемешивали еще 48 ч в инертной атмосфере аргона без доступа света. Продукт экстрагировали смесью 4% водная соляная кислота–хлороформ (250/25, v/v), затем экстракт очищали препаративной ТСХ в системе дихлорметан–метанол (45/1, v/v). Выход составил 8 мг (40%).

Масс-спектр, m/z : рассчитано для $C_{45}H_{60}N_8O_8S$ $[M]^+$: 872.43, найдено: 872.38.

Электронный спектр, λ_{max} , нм (относительная интенсивность пиков): 368, 419, 543, 798 (1 : 0.50 : 0.39 : 0.42).

1H ЯМР-спектр (δ , м.д.): 8.51 (с, Н, 5-Н), 8.44 (с, Н, 10-Н), 8.41 (с, Н, 20-Н), 5.04 (д, $J = 8.7$ Гц, Н, 17-Н), 4.35 (м, 4Н, $-OCH_2CH_2CH_3$), 4.07 (м, 2Н, 18-Н, 7-Н), 3.92 (м, Н, 8-Н), 3.58 (с, 3Н, OCH_3), 3.53 (с, 3Н, $12-CH_3$), 3.2 (с, 3Н, $2-CH_3$), 3.07 (с, Н, $CH_3-S-CH_2-CH_2-CH-$), 2.72 (м, 2Н, CH_3-S-CH_2-), 2.64 (с, 3Н, CH_3-S), 1.97 (м, 2Н, $CH_3-S-CH_2-CH_2-$), 1.71 (д, $J = 7.1$ Гц, 3Н, 7- CH_3), 1.63 (д, $J = 7.0$ Гц, 9Н, $-OCH_2CH_2CH_3$, 18- CH_3), 1.0 (т, $J = 7.2$ Гц, 3Н, 8^2-CH_3), 0.1 (с, Н, NH), -0.2 (с, Н, NH).

Конъюгат О-пропилоксим-N-пропокси-бактериопурпуринимида с метиловым эфиром L-(S,R)-бутионинсульфоксимины (10). Получение конъюгата **10** из 25 мг соединения **1** проводили аналогично получению соединения **9**. Выход составил 9 мг (36%).

Масс-спектр, m/z : рассчитано для $C_{48}H_{66}N_8O_8S$ $[M]^+$: 914.47, найдено: 914.69.

Электронный спектр, λ_{max} , нм (относительная интенсивность пиков): 368, 420, 545, 799 (1 : 0.47 : 0.34 : 0.46).

1H ЯМР-спектр (δ , м.д.): 9.06 (с, Н, S=NH), 8.60 (с, Н, 5-Н), 8.53 (с, Н, 10-Н), 8.45 (с, Н, 20-Н), 5.12 (д, $J = 8.5$ Гц, Н, 17-Н), 4.44 (м, 4Н, $O-CH_2-CH_2-CH_3$), 4.33 (м, 3Н, 13^1-CH_3), 4.17 (м, 2Н, 18-Н, 7-Н), 4.00 (м, Н, 8-Н), 3.88 (м, 2Н, $O-CH_2-CH_2-CH_3$), 3.66 (с, 3Н, $O-CH_3$), 3.62 (с, 3Н, $12-CH_3$), 3.29 (с, 3Н, $2-CH_3$), 3.24 (т, $J = 7.4$ Гц, Н, NH-CH), 2.73 (д, $J = 7.6$ Гц, 7Н, CH_2-S-CH_2 , 3^1-CH_3), 2.71 (м, 2Н, 17^2-CH_2), 2.33 (м, 2Н, 8^1-CH_2), 2.04 (м, 2Н, NH-CH- CH_2), 1.79 (д, $J = 7.3$ Гц, 3Н, 7- CH_3), 1.70 (д, $J = 6.8$ Гц, 9Н, $O-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.26 (с, 2Н, $S-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.18 (м, 2Н, $S-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.09 (т, $J = 7.3$ Гц, 3Н, 8^2-CH_3), 0.89 (с, 3Н, $(CH_2)_3-CH_3$), 0.15 (с, Н, NH), -0.14 (с, Н, NH).

Исследование фотоиндуцированной активности *in vitro* соединений (9) и (10).

Цитотоксичность оценивали с помощью стандартного теста МТТ. Клетки культивировали в стандартных условиях при 37 °С в увлажненной атмосфере с 5% CO_2 в среде DMEM с добавлением L-глутамина (2 мМ) и фетальной телячьей сыворотки (10%, ПанЭко, Россия). Фотоиндуцированную эффективность оценивали следующим образом: клетки HeLa высевали в 96-луночный планшет для микротитрования с плоским дном (Costar, США). Исследуемые соединения добавляли через 24 ч после инокуляции. Концентрация варьировалась в диапазоне 0.05–28.00 мкМ. Затем клетки облучали галогенной лампой через широкополосный фильтр КС-19, пропускающий свет с длиной волны более 720 нм. Плотность мощности составляла 21.0 ± 1.0 мВт/см², а расчетная доза света – 10 Дж/см². Облучение проводили с удалением ФС из среды и без него. После облучения клетки инкубировали в стандартных условиях в течение 24 ч. Для анализа цитотоксичности ФС клетки помещали в затемненные условия на 24 ч. Выживаемость оценивали визуальным осмотром и колориметрически с использованием теста МТТ. Ингибирование роста клеток более чем на 50% считалось биологически значимым. Это значение было рассчитано как среднее значение трех независимых тестов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе был получен ряд конъюгатов О-пропилоксим-N-пропоксибактериопурпуринимида с аминокислотами и их производными, такими как лизин, аргинин, метионинсульфоксимины и бутионинсульфоксимины. Структура всех полученных соединений была надежно подтверждена комплексом физико-химических методов анализа. Показана хелатирующая способность конъюгата DPBP с лизином и получен Sn(IV)-комплекс. Проведены биологические испытания и показана высокая фотоиндуцированная цитотоксичность производных DPBP с метионинсульфоксимином и бутионинсульфоксимином.

Финансовая поддержка

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90262 Аспиранты, а также это исследование было поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 0706-2020-0019).

Financial support

The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of the scientific project No. 19-33-90262, and this study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. 0706-2020-0019).

Вклад авторов

А.Ф. Миронов – научное консультирование на всех этапах работы;

П.В. Островерхов – сбор и обработка материала по лизинновым производным бактериопурпуринамида;

Н.С. Кирич – сбор и обработка материала по аргининовым производным бактериопурпуринамида;

В.А. Погорилый – сбор и обработка материала по синтезу и изучению свойств конъюгатов бактериопурпуринамида с метионинсульфоксимином и бутионинсульфоксимином;

С.И. Тихонов – сбор и обработка материала по синтезу и изучению свойств металлокомплексов бактериопурпуринамидов с внешними хелатирующими группами;

А.А. Цыганков – руководство биотехнологической частью работы, включающей выращивание биомассы и выделение бактериохлорофилла *a*;

О.О. Чудакова – сбор и обработка материала по оптимизации условий выращивания биомассы и выделения бактериохлорофилла *a*;

М.А. Грин – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.

Authors' contributions

A.F. Mironov – scientific consulting at all stages of the work;

P.V. Ostroverkhov – collecting and processing materials on the lysine derivatives of bacteriopurpurinimide;

N.S. Kirin – collecting and processing materials on the arginine derivatives of bacteriopurpurinimide;

V.A. Pogorilyy – collecting and processing materials on the synthesis and study of the properties of the conjugates of bacteriopurpurinimide with MSO and BSO;

S.I. Tikhonov – collecting and processing materials on the synthesis and study of the properties of metal complexes of bacteriopurpurinimides with external chelating groups;

A.A. Tsygankov – management of the biotechnological part of the work, including the cultivation of biomass and isolation of bacteriochlorophyll *a*;

O.O. Chudakova – collecting and processing materials to optimize the conditions for cultivating biomass and isolating bacteriochlorophyll *a*;

M.A. Grin – concept and design of the study, collecting and processing materials.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rakesh K.P., Darshini N., Manukumar H.M., Vivek H.K., Eissa M.Y.H., Prasanna D.S., Mallesha N. Xanthone. Conjugated amino acids as potential anticancer and DNA binding agents: molecular docking, cytotoxicity and SAR studies. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2018;18(15):2169-2177.
<https://doi.org/10.2174/1871520618666180903105256>
2. Sun J., Wei Q., Zhou Y., Wang J., Liu Q., Xu H. A systematic analysis of FDA-approved anticancer drugs. *BMC Syst. Biol.* 2017;11(s5):87.
<https://doi.org/10.1186/s12918-017-0464-7>
3. Girasolo M., Rubino S., Portanova P., Calvaruso G., Ruisi G., Stocco G. New organotin(IV) complexes with L-Arginine, N α -t-Boc-L-Arginine and L-Alanyl-L-Arginine: Synthesis, structural investigations and cytotoxic activity. *Journal of Organometallic Chemistry.* 2010;695(4):609-618.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2009.11.002>
4. Mody T.D. Pharmaceutical development and medical applications of porphyrin-type macrocycles. *J. Porphyr. Phthalocyanines.* 2000;4(4):362-367.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1409\(200006/07\)4:4%3C362::AID-JPP250%3E3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1409(200006/07)4:4%3C362::AID-JPP250%3E3.0.CO;2-Z)
5. Pandey R.K. Recent advances in photodynamic therapy. *J. Porphyr. Phthalocyanines.* 2000;4(4):368-373.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1409\(200006/07\)4:4%3C368::AID-JPP244%3E3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1409(200006/07)4:4%3C368::AID-JPP244%3E3.0.CO;2-6)
6. Zheng W., Zhao Y., Luo Q., Zhang Y., Wu K., Wang F. Multi-targeted anticancer agents. *Curr. Top. Med. Chem.* 2017;17:3084-3098.
<https://doi.org/10.2174/1568026617666170707124126>

7. Stevens M., Frobisher C., Hawkins M., Jenney M., Lancashire E., Reulen R., Taylor A., Winter D. The British childhood cancer survivor study: objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008;50:1018-1025.
<https://doi.org/10.1002/pbc.21335>
8. He R., Finan B., Mayer J.P., DiMarchi R.D. Peptide conjugates with small molecules designed to enhance efficacy and safety. *Molecules.* 2019;24:11-14.
<https://doi.org/10.3390/molecules24101855>
9. Hoppenz P., Els-Heindl S., Beck-Sickinger A.G. Peptide-drug conjugates and their targets in advanced cancer therapies. *Front. Chem.* 2020;8:1-24.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00571>
10. Calvaresi E.C., Hergenrother P.J. Glucose conjugation for the specific targeting and treatment of cancer. *Chem. Sci.* 2013;4:2319-2333.
<https://doi.org/10.1039/c3sc22205e>
11. Hossain F., Andreana P.R. Developments in carbohydrate-based cancer therapeutics. *Pharmaceuticals.* 2019;12(2):84.
<https://doi.org/10.3390/ph12020084>
12. Posocco B., Dreussi E., De Santa J., Toffoli G., Abrami M., Musiani F., Grassi M., Farra R., Tonon F., Grassi G., Dapas B. Polysaccharides for the delivery of antitumor drugs. *Materials (Basel).* 2015;8(5):2569-2615.
<https://doi.org/10.3390/ma8052569>
13. Zhang L., Sui C., Yang W., Luo Q. Amino acid transporters: Emerging roles in drug delivery for tumor-targeting therapy. *Asian J. Pharm. Sci.* 2020;15(2):192-206.
<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.12.002>

14. Lu Y., Wang W., Wang J., Yang C., Mao H., Fu X., Wu Y., Cai J., Han J., Xu Z., Zhuang Z., Liu Z., Hu H., Chen B. Overexpression of arginine transporter CAT-1 is associated with accumulation of L-arginine and cell growth in human colorectal cancer tissue. *PLoS One*. 2013;8(9):1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073866>
15. Facon T., Mary J.Y., Hulin C., Benboubker L., Attal M., Pegourie B., Renaud M., Harousseau J.L., Guillemin G., Chateaux C., Dib M., Voillat L., Maisonneuve H., Troncy J., Dorvaux V., Monconduit M., Martin C., Casassus P., Jaubert J., Jardel H., Doyen C., Kolb B., Anglaret B., Grosbois B., Yakoub-Agha I., Mathiot C., Avet-Loiseau H. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9594):1209-18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61537-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61537-2)
16. Spanswick V.J., Lowe H.L., Newton C., Bingham J.P., Bagnobianchi A., Kiakos K., Craddock C., Ledermann J.A., Hochhauser D., Hartley J.A. Evidence for different mechanisms of "unhooking" for melphalan and cisplatin-induced DNA interstrand cross-links *in vitro* and in clinical acquired resistant tumour samples. *BMC Cancer*. 2012;12(1):1-13. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-436>
17. Baker A., Kanofsky J.R., Quenching of singlet oxygen by biomolecules from L1210 leukemia cells. *Photochem. Photobiol.* 1992;55(4):523-8. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1992.tb04273.x>
18. Moan J. On the diffusion length of singlet oxygen in cells and tissues. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 1990;6(3):343-347. [https://doi.org/10.1016/1011-1344\(90\)85104-5](https://doi.org/10.1016/1011-1344(90)85104-5)
19. Grin M., Mironov A., Shtil A. Bacteriochlorophyll *a* and its derivatives: chemistry and perspectives for cancer therapy. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2012;8(6):683-697. <https://doi.org/10.2174/1871520610808060683>
20. Mironov A.F., Grin M.A., Pantushenko I.V., Ostroverkhov P.V., Ivanenkov Y.A., Filkov G.I., Plotnikova E.A., Karmakova T.A., Starovoitova A.V., Burmistrova N.V., Yuzhakov V.V., Romanko Y.S., Abakumov M.A., Ignatova A.A., Feofanov A.V., Kaplan M.A., Yakubovskaya R.I., Tsiganok A.A., Majouga A.G. Synthesis and Investigation of photophysical and biological properties of novel s-containing bacteriopurpurinimides. *J. Med. Chem.* 2017;60(24):10220-10230. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00577>
21. Kessel D. Subcellular targets for photodynamic therapy: Implications for initiation of apoptosis and autophagy. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2012;2(02):56-59. <https://doi.org/10.6004/jncn.2012.0177>
22. Kang J.H., Ko Y.T. Dual-selective photodynamic therapy with a mitochondria-targeted photosensitizer and fiber optic cannula for malignant brain tumors. *Biomater. Sci.* 2019;7(7):2812-2825. <https://doi.org/10.1039/c9bm00403c>
23. Morgan J., Oseroff A.R. Mitochondria-based photodynamic anti-cancer therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001;49(1-2):71-86. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00126-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00126-0)
24. Thomas A.P., Palanikumar L., Jeena M.T., Kim K., Ryu J.H. Cancer-mitochondria-targeted photodynamic therapy with supramolecular assembly of HA and a water soluble NIR cyanine dye. *Chem. Sci.* 2017;8:8351-8356. <https://doi.org/10.1039/c7sc03169f>
25. Mahalingam S.M., Ordaz J.D., Low P.S. Targeting of a photosensitizer to the mitochondrion enhances the potency of photodynamic therapy. *ACS Omega*. 2018;3(6):6066-6074. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00692>
26. Rosenbach-Belkin V., Chen L., Fiedor L., Tregub I., Pavlitsky F., Brumfeld V., Salomon Y., Scherz A. Serine conjugates of chlorophyll and bacteriochlorophyll: Photocytotoxicity *in vitro* and tissue distribution in mice bearing melanoma tumors. *Photochem. Photobiol.* 1996;64(1):174-181. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1996.tb02439.x>
27. Brandis A.S., Salomon Y., Scherz A. Chlorophyll Sensitizers in Photodynamic Therapy. In: Grimm B., Porra R.J., Rüdiger W., Scheer H. (eds). *Chlorophylls and Bacteriochlorophylls. Advances in Photosynthesis and Respiration*, vol 25. Dordrecht: Springer, 2006, 461-483. https://doi.org/10.1007/1-4020-4516-6_32
28. Hargus J., Fronczek F., Vicente M., Smith K. Mono-(L)-aspartylchlorine-*e_c*. *Photochemistry and Photobiology*. 2007;83:1006-1015. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00092.x>
29. Jinadasa R.G.W., Hu X., Grac M., Vicente H., Smith K.M. Syntheses and cellular investigations of 17³-, 15²-, and 13¹-amino acid derivatives of chlorin *e_c*. *J. Med. Chem.* 2011;54(21):7464-7476. <https://doi.org/10.1021/jm2005139>
30. Serra V.V., Zamarron A., Faustino M.A.F., La Cruz M.C.I.D., Blázquez A., Rodrigues J.M.M., Neves M.G.P.M.S., Cavaleiro J.A.S., Juarranz A., Sanz-Rodríguez F. New porphyrin amino acid conjugates: Synthesis and photodynamic effect in human epithelial cells. *Bioorganic Med. Chem.* 2010;18(16):6170-6178.
31. Wang A., Zhou R., Zhou L., Sun K., Jiang J., Wei S. Positively charged phthalocyanine-arginine conjugates as efficient photosensitizer for photodynamic therapy. *Bioorganic Med. Chem.* 2017;25(17):1643-1651. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.01.029>
32. Meng S., Xu Z., Hong G., Zhao L., Zhao Z., Guo J., Ji H., Liu T. Synthesis, Characterization and *in Vitro* Photodynamic Antimicrobial Activity of Basic Amino Acid-Porphyrin Conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;92:35-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.029>
33. Lu S.C. Regulation of glutathione synthesis. *Mol. Aspects Med.* 2009;30(1-2):42-59. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.005>
34. Singh S., Khan A.R., Gupta A.K. Role of glutathione in cancer pathophysiology and therapeutic interventions. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2012;9(4):303-16.
35. Grin M.A., Pogorilyy V.A., Noev A.N., Tikhonov S.I., Majouga A.G., Mironov A.F. Bacteriochlorophyll *a* derivatives with sulfur-containing amino acids as promising photosensitizers for cancer PDT. *Macrocycles*. 2018;11:89-94. <https://doi.org/10.6060/mhc180176p>
36. Gielen M. Organotin compounds and their therapeutic potential: a report from the Organometallic Chemistry Department of the Free University of Brussels. *Applied Organometallic Chemistry*. 2002;16(9):481-494. <https://doi.org/10.1002/aoc.331>
37. Gielen M. Tin-based antitumor drugs. *Coordination Chemistry Reviews*. 1996;151:41-51. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(96\)90193-9](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(96)90193-9)

38. Gielen M., Biesemans M., Willem R. Organotin compounds: from kinetics to stereochemistry and antitumour activities. *Applied organometallic chemistry*. 2005;19(4):440-450. <https://doi.org/10.1002/aoc.771>

39. Bregadze V.I., Glazun S.A. Metal-containing carboranes with antitumor activity. *Russian Chemical Bulletin*. 2007;56(4):643-659.

40. Montero D., Tachibana C., Rahr Winther J., Appenzeller-Herzog C., Intracellular glutathione pools are heterogeneously concentrated. *Redox Biol.* 2013;1(1):508-513.

<https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.10.005>

Об авторах:

Миронов Андрей Федорович, 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). E-mail: miroнов_af@mirea.ru. Scopus Author ID 55968884300, <https://orcid.org/0000-0001-8353-1904>

Островерхов Петр Васильевич, аспирант, 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). E-mail: ostroverhov@mirea.ru. Scopus Author ID 57194061159, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4510>

Тихонов Сергей Иванович, 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). E-mail: tihonov_s@mirea.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8262-3380>

Погорильский Виктор Алексеевич, аспирант, 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). E-mail: pogorilyj@mirea.ru. Scopus Author ID 57201999616, <https://orcid.org/0000-0003-3556-8600>

Кирич Никита Сергеевич, аспирант, 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). E-mail: kirin@mirea.ru. Researcher ID AAA-7238-2020, <https://orcid.org/0000-0001-9591-403X>

Чудакова Ольга Олеговна, младший научный сотрудник, Институт фундаментальных проблем биологии РАН – обособленное подразделение ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (142290, Россия, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 2). E-mail: chuda94@yandex.ru. Researcher ID T-8560-2018, <https://orcid.org/0000-0003-3484-6613>

Цыганков Анатолий Анатольевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией биотехнологии и физиологии фототрофных организмов, директор Института фундаментальных проблем биологии РАН. Институт фундаментальных проблем биологии РАН – обособленное подразделение ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (142290, Россия, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 2). E-mail: ttt-00@mail.ru. Scopus Author ID 7102020614, ResearcherID K-6541-2013, <https://orcid.org/0000-0003-2376-5658>

Грин Михаил Александрович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой 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). E-mail: grin@mirea.ru. Scopus Author ID 6603356480, <https://orcid.org/0000-0002-4333-4516>

About the authors:

Andrei F. Mironov, 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). E-mail: miroнов_af@mirea.ru. Scopus Author ID 55968884300, <https://orcid.org/0000-0001-8353-1904>

Petr V. Ostroverkhov, Postgraduate Student, Assistant of the 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: ostroverhov@mirea.ru. Scopus Author ID 57194061159, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4510>

Sergei I. Tikhonov, Assistant of the 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: tihonov_s@mirea.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8262-3380>

Viktor A. Pogorilyy, Postgraduate Student, Assistant of the 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: pogorilyj@mirea.ru. Scopus Author ID 57201999616, <https://orcid.org/0000-0003-3556-8600>

Nikita S. Kirin, Postgraduate Student, Assistant of the 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: kirin@mirea.ru. Researcher ID AAA-7238-2020, <https://orcid.org/0000-0001-9591-403X>

Olga O. Chudakova, Junior Researcher, Institute of Fundamental Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Separate Division of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences (2, ul. Institutskaya, Pushchino, Moscow oblast, 142290, Russia). E-mail: chuda94@yandex.ru. Researcher ID T-8560-2018, <https://orcid.org/0000-0003-3484-6613>

Anatolii A. Tsygankov, Dr. of Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Biotechnology and Physiology of Phototrophic Organisms, Director of the Institute of Fundamental Problems of Biology of the Russian Academy of Sciences, Institute of Fundamental Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Separate Division of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences (2, ul. Institutskaya, Pushchino, Moscow oblast, 142290, Russia). E-mail: ttt-00@mail.ru. Scopus Author ID 7102020614, ResearcherID K-6541-2013, <https://orcid.org/0000-0003-2376-5658>

Mikhail A. Grin, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Head of the 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: grin@mirea.ru. Scopus Author ID 6603356480, <https://orcid.org/0000-0002-4333-4516>

*Поступила: 07.10.2020; получена после доработки: 19.11.2020; принята к опубликованию: 26.11.2020.
The article was submitted: October 07, 2020; approved after reviewing: November 19, 2020; accepted for publication: November 26, 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/10.32362/2410-6593-2020-15-6-34-43>



УДК 615,614.35,547.9,57.044,57.083.1,543.95,543.55,543.4

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Методика электрохимического биотестирования
для сравнительного анализа про- и антибиотических свойств
различных экстрактов**

В.С. Сибирцев[@], У.Ю. Нечипоренко

*Всероссийский научно-исследовательский институт пищевых добавок, Санкт-Петербург,
191014 Россия*

[@] Автор для переписки, e-mail: vs1969r@mail.ru

Цели. Разработать быструю и объективную инструментальную методику оценки микробной обсемененности, а также про- и антибиотических свойств различных образцов пищевой, фармакологической и иной продукции.

Методы. Разработанная методика заключается в периодической (через каждые 2 ч) регистрации изменений pH, редокс потенциала и электропроводности жидкой питательной среды, инкубируемой в присутствии и в отсутствие жизнеспособных тестовых микроорганизмов и тестируемых образцов.

Результаты. С помощью представленной методики проведён сравнительный анализ про- и антибиотической активности в отношении *Lactobacillus acidophilus* разных концентраций цельных докритических экстрактов, полученных с помощью сжиженного CO₂ из 10 различных видов растительного сырья.

Выводы. Проведенные исследования показали, что среди исследованных растительных экстрактов наиболее активные пролонгированные антибиотические свойства проявили экстракты из листьев эвкалипта шаровидного (*Eucalyptus globulus* Labill.) и семян бадьяна настоящего (*Illicium verum* Hook.f.) при их концентрации в тестовой среде ($C_{ТЭ}$) больше 3 об.%; а наиболее активные пролонгированные пробиотические свойства проявил экстракт из травы мяты луговой (*Mentha arvensis* L.) при $C_{ТЭ} = 0.2$ об.%. Начальная антибиотическая активность тестированных экстрактов (ТЭ) в большинстве случаев была больше их пролонгированной активности. В то время как среднесрочная (по времени взаимодействия ТЭ с тестовыми микроорганизмами) антибиотическая активность ТЭ как правило была промежуточной по величине между их начальной и пролонгированной активностью. При этом с уменьшением концентраций ТЭ в тестовой среде их антибиотическая активность монотонно уменьшалась, а пробиотическая активность увеличивалась. Таким образом очевидно, что биологическая активность продукции, включающей

различные растительные экстракты, в значительной степени определяется не только сырьём и способом экстрагирования из него биологически активных веществ, но и концентрацией экстракта в продукции, а также временем взаимодействия упомянутой продукции с микробиотой и т.п. Причем точный характер этих зависимостей в большинстве случаев может быть установлен лишь с помощью значительного числа тестовых испытаний. Последние удобно проводить с помощью представленной в этой работе методики, которая позволяет существенно более быстро, объективно и информативно, а также существенно менее трудоёмко и материалоемко, чем при использовании стандартных микробиологических методов, оценивать исходную микробную обсемененность, а также про- и антибиотические свойства различных образцов как новой, так и уже допущенной к употреблению продукции, а также отдельных ингредиентов и добавок к ней.

Ключевые слова: биотестирование микробиологическое, антибиотические свойства, экстракты растительные, микробная обсемененность, электрохимические методы

Для цитирования: Сибирцев В.С., Нечипоренко У.Ю. Методика электрохимического биотестирования для сравнительного анализа про- и антибиотических свойств различных экстрактов. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(6):34-43. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-34-43>

RESEARCH ARTICLE

Method of electrochemical biotesting for comparative analysis of probiotic and antibiotic properties of various plant extracts

Vladimir S. Sibirtsev[@], Ulyana Yu. Nechiporenko

All-Russia Research Institute for Food Additives, Saint Petersburg, 191014 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: vs1969r@mail.ru

Objectives. The purpose of this study was to develop an objective instrumental method for assessing microbial contamination and expressing the probiotic and antibiotic properties of food, pharmacological, and other products.

Methods. The developed method consists of periodic (every 2 h) registration of changes in pH, redox potential, and electrical conductivity of a liquid nutrient medium incubated in the presence and absence of viable test microorganisms and test samples.

Results. Using liquefied CO₂ from 10 different types of plant materials, we carried out a comparative analysis of probiotic and antibiotic activities against *Lactobacillus acidophilus* of various concentrations of subcritical whole extracts obtained.

Conclusions. Among the studied plant extracts, the most active prolonged antibiotic properties were exhibited by extracts from the leaves of *Eucalyptus globulus* Labill. and seeds of *Illicium verum* Hook.f. at a concentration in the test medium (C_{TE}) more than 3 vol %, whereas the most active prolonged probiotic properties were exhibited by an extract from the herb of *Mentha arvensis* L. at $C_{TE} = 0.2$ vol %. In most cases, the initial antibiotic activity of the tested extracts (TEs) was greater than their prolonged activity. Also, the mid-term (in terms of TEs interaction time with test microorganisms) antibiotic activity of TEs was intermediate in value between their initial and prolonged activity. In the test medium, the decreasing concentration of TEs decreases their antibiotic activity monotonically and increases their probiotic activity, suggesting that the biological activity of products, including various plant extracts, is largely determined not only by the raw material and the method of extracting biologically active substances from it but also by the concentration of the extract in the product and by the interaction time of the said product with microbiota and others. In most cases, a significant number of tests could establish the exact nature of these dependencies. The proposed method is much more rapid, objective, and informative and

less laborious and material-intensive than using standard microbiological methods in assessing the initial microbial contamination and the probiotic and antibiotic properties of various samples of both the new and already approved pharmaceuticals, foods, and other products, as well as the individual ingredients and additives.

Keywords: *microbiological biotesting, antibiotic properties, plant extracts, microbiological contamination, electrochemical methods*

For citation: Sibirtsev V.S., Nechiporenko U.Yu. Method of electrochemical biotesting for comparative analysis of probiotic and antibiotic properties of various plant extracts. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(6):34-43 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-34-43>

ВВЕДЕНИЕ

Всё более актуальной в фармацевтической, косметической, пищевой, кормовой и других отраслях народного хозяйства становится проблема разработки достаточно объективных и в то же время быстрых и доступных для широкого применения методов количественной оценки про- и антибиотических свойств большого количества образцов как новой, так и уже допущенной к применению продукции. Вышеупомянутые методы являются одной из важных составляющих системы мониторинга качества и безопасности продукции. При их реализации применяются как многоклеточные, так и одноклеточные тестовые живые организмы. Причем последние используются не только как наиболее дешевая, доступная и статистически достоверная модель живых организмов, в целом, но и как модель полезной естественной микробиоты человека, а также природной микробиоты, способной вызывать различные инфекционные заболевания, токсикозы, аллергические реакции, способствовать порче пищевой и иной продукции и т.д.

Однако принятые сейчас в качестве стандартных при микробиологическом тестировании процедуры визуальной оценки общей выживаемости микроорганизмов либо величины зоны задержки роста их колоний требуют для своего проведения значительных затрат времени, материалов и труда квалифицированного персонала, давая, в результате, лишь весьма неполную, субъективную и «статичную» информацию о нарушениях жизнедеятельности тестовых организмов [1–3]. Таким образом, перспективным представляется использование в микробиологическом тестировании инструментальных технологий, среди которых наиболее простыми в исполнении, достоверными и универсальными являются сейчас различные оптические и электрохимические методы.

Кроме того, в продукции, производимой и потребляемой человеческим обществом, ощущается всё больший недостаток биологически активных веществ (БАВ) природного происхождения, способствующих нормальному развитию и функционированию как самого человеческого организма

(ослабленного стрессами, наличием различных физико-химических факторов загрязнения окружающей среды, недостатком природного освещения и физической активности, контактами с многочисленной посторонней микробиотой и т.п.), так и симбиотически связанной с ним полезной микробиоты, либо угнетению жизнедеятельности вредной для человека микробиоты.

Производство концентрированных синтетических аналогов БАВ при современном уровне развития технологий часто является затратным с экономической точки зрения, а также малоэффективным вследствие сложности достижения нужной степени чистоты, стереоспецифичности и других параметров, способных обеспечить достаточно высокую степень биологической активности таких соединений. Кроме того, БАВ природного происхождения по сравнению с синтетическими средствами, как правило, обладают существенно меньшими по широте спектра и интенсивности действия на человеческий и другие живые организмы побочными эффектами. А одним из основных источников таких БАВ, используемых в качестве функциональных добавок к фармацевтической, пищевой и другой продукции, являются сейчас экстракты и эфирные масла, получаемые из различного растительного сырья.

При этом эфирные масла, получаемые, как правило, дистилляцией либо, в редких случаях, холодным или горячим отжимом растительного сырья [4], позволяют достичь существенно большей и стабильной во времени биологической активности конечного продукта по сравнению с водными, спиртовыми и иными растительными экстрактами (РЭ), получаемыми без удаления экстрагентов. Вследствие этого эфирные масла широко применяются в качестве добавок к пищевой, фармацевтической, косметической и иной продукции, обладающих избирательным либо малоспецифическим про- или антимикробным действием; либо добавок, обладающих различными видами нормализующего действия (используемого, в том числе, при лечении различных заболеваний); либо консервирующих, антиоксидантных, ароматизирующих, вкусовых и иных видов добавок [3, 4–13].

Кроме того, эфирные масла используются в качестве антисептиков, экологически безопасных инсектицидов и пестицидов, добавок к различным стоматологическим, ранозаживляющим и другим медицинским и упаковочным материалам и т.п. [5, 14–19].

Однако дистилляция позволяет извлекать из сырья только достаточно летучие и термостабильные вещества, а отжим слишком критичен к сырью и даёт, как правило, слишком малый выход из него конечного продукта. Вследствие этого в последнее время всё большее применение вместо эфирных масел находят экстракты, получаемые из растительного сырья с последующим удалением из конечного продукта экстрагента за счёт повышения температуры, понижения давления и т.п. В свою очередь, из таких экстрактов сейчас одними из наиболее распространённых становятся РЭ, получаемые с использованием в качестве экстрагента сжиженного углекислого газа ($\text{CO}_2\text{РЭ}$), который затем полностью удаляется из конечного продукта за счёт, как уже говорилось, изменения давления и температуры последнего [20–26].

В частности, ООО «Биоцевтика» (Россия, Московская область, г. Дедовск)¹ к настоящему времени уже не только разработала, но и внедрила в производство с последующей достаточно широкой реализацией целую линейку йогуртов, майонезов, растительных и сливочных масел, пряных смесей (сухих, жирно- либо водорастворимых), соков, лимонадов и т.п. с добавками различных $\text{CO}_2\text{РЭ}$ (производимых этой же компанией).

При этом, как правило, упомянутые $\text{CO}_2\text{РЭ}$ характеризуются, по сравнению с эфирными маслами, существенно большим разнообразием входящих в их состав БАВ. Если экстрагирование проводится при давлении выше 7.6 МПа и температуре углекислого газа (CO_2) ниже 31 °С, такие экстракты называются «докритическими». В противном случае $\text{CO}_2\text{РЭ}$ называются «сверхкритическими» (поскольку CO_2 в них, находясь в сверхкритическом состоянии, проявляет свойства как жидкости, так и газа). Кроме того, $\text{CO}_2\text{РЭ}$ делятся на «селективные» (получаемые при низких давлениях CO_2 и имеющие состав, близкий к эфирным маслам) и «цельные» (получаемые при высоких давлениях CO_2). Причем наиболее богаты различными БАВ цельные докритические $\text{CO}_2\text{РЭ}$, имеющие в своём составе помимо летучих компонентов, обычных для эфирных масел, также более тяжёлые растительные смолы, парафины, пигменты и т.п. Такие $\text{CO}_2\text{РЭ}$, как правило, обладают более вязкой пастообразной консистенцией, нежели «обычные» эфирные масла, но легко растворяются как эфирами, так и растительными маслами (хотя в ряде случаев для их растворения требуется небольшое нагревание).

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования стала разработка быстрой и объективной инструментальной методики оценки как микробной обсеменённости, так и про- и антибиотических свойств образцов различной продукции, а также отдельных ингредиентов и добавок к ней; с последующим сравнительным анализом с помощью разработанной методики влияния на динамику жизнедеятельности микробиоты человека различных растительных экстрактов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования в настоящей работе были взяты цельные докритические экстракты, произведенные ООО «Казанский завод экстрактов» (Россия, г. Казань)² с помощью сжиженного CO_2 при его давлении в 7.3 МПа и температуре 20 °С из следующих видов растительного сырья: листья эвкалипта шаровидного (*Eucalyptus globulus* Labill.) (№ 1), бутоны гвоздичного дерева (гвоздика, *Syzygium aromaticum* L. Merr. & L.M. Perry) (№ 2), корни имбиря лекарственного (*Zingiber officinale* Roscoe) (№ 3), побеги шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.) (№ 4), трава тимьяна ползучего (чабрец, *Thymus serpyllum* L.) (№ 5), трава душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.) (№ 6), трава мяты луговой (*Mentha arvensis* L.) (№ 7), побеги розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.) (№ 8), семена бадьяна настоящего (анис звёздчатый, *Illicium verum* Hook.f.) (№ 9), семена кардамона зелёного (*Elettaria cardamomum* L. Maton) (№ 10).

Данный завод был выбран потому, что он является в настоящее время крупнейшим в России производителем $\text{CO}_2\text{РЭ}$, используемых в качестве источников БАД в медицине, ветеринарии, косметической и пищевой продукции, бытовой химии и т.п. Сырьё № 1 было получено из Австралии, сырьё № 2, № 3, № 8–10 из Индии, сырьё № 4 и сырьё № 5–7 из России (Краснодарский край и окрестности г. Казань, соответственно).

При этом для анализа влияния различных концентраций тестируемых экстрактов (ТЭ) на динамику жизнедеятельности микроорганизмов, исходя из результатов уже имевшихся авторских наработок по различным способам инструментального биотестирования [27–33], была разработана описываемая далее методика.

Для каждой партии ТЭ проводилось по четыре серии измерений, перед началом каждой из которых готовилась питательная среда, представлявшая собой стерильный водный раствор с pH 7.2 ± 0.2 , содержащий 5 г/л глюкозы, 20 г/л белкового гидролизата и 2 г/л NaCl. Затем эта питательная среда засеивалась *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356, которые были

¹ URL: <https://biozevtika.ru>, дата обращения 06.10.2020. [URL: <https://biozevtika.ru>. Accessed October 06, 2020.]

² URL: <https://extract.market>, дата обращения 06.10.2020. [URL: <https://extract.market>. Accessed October 06, 2020.]

выбраны в качестве типичных представителей микробиоты, широко распространенной как во вне, так и внутри организма человека и других живых организмов, активно участвуя при этом в деструкции различных биополимеров, а также широко используя человеком во многих биотехнологических процессах, включая биоконсервирование, силосование, получение различной кисломолочной продукции и т.п. После этого упомянутая питательная среда с тестовыми микроорганизмами инкубировалась при 37.0 ± 0.1 °C, пока содержание жизнеспособных микроорганизмов в ней не достигало примерно 5×10^6 кл/мл, что удостоверялось нефелометрическим способом с применением бактериального стандарта мутности.

Далее, полученная тестовая среда разливалась по тестовым измерительным емкостям (ИЕ), в каждую из которых предварительно добавлялось (по три ИЕ в параллель) количество ТЭ, необходимое для достижения заданной его концентрации в тестовой среде. При этом в качестве контроля использовали тестовую среду с жизнеспособными микроорганизмами без ТЭ («контроль-1») и раствор с заданной концентрацией ТЭ в стерильной питательной среде («контроль-2»), также помещенные в ИЕ в трех повторностях.

Затем как тестовые, так и все контрольные ИЕ инкубировались при 37.0 ± 0.1 °C в течение ещё 6 ч. При этом у тестовых сред, содержащихся в каждой из ИЕ, последовательно, с интервалом 2 ч регистрировались значения pH, редокс потенциала (E , мВ) и удельной линейной низкочастотной электропроводности (X , мСм/см). При этом значения pH и E регистрировались с помощью иономера «Эксперт-001» (ООО «Эконикс-Эксперт», Россия, г. Москва)³ с комбинированными электродами «ЭСК-10601/7» и «ЭРП-105». Тогда как значения X регистрировались с помощью кондуктометра «Эксперт-002» (ООО «Эконикс-Эксперт», Россия, г. Москва) с датчиком «УЭП-П-С», работающим на частоте 1.6 кГц. После чего общие степени активирования (+) либо ингибирования (–) жизнедеятельности тестовых микроорганизмов заданными концентрациями тестируемых образцов после k часов их совместного инкубирования в жидкой тестовой среде ($\varepsilon_{i,k}$, %) рассчитывались по формуле (1)

$$\varepsilon_{i,k} = (\varepsilon_{pH,k} + 0.7\varepsilon_{E,k} + 0.7\varepsilon_{X,k})/2.4 \quad (1)$$

При этом величины $\varepsilon_{pH,k}$, $\varepsilon_{E,k}$ и $\varepsilon_{X,k}$ определялись отдельно по результатам измерений значений pH, E и X у тестовых сред в ИЕ в ходе инкубации этих ИЕ по формуле (2)

$$\varepsilon_{i,k} = 100 \times (\Delta Y_{i,k} - \Delta Y_{c,i,k})/\Delta Y_{c,i,k} \quad (2)$$

Индекс i показывает измерения по какому параметру (pH, E или X) учитывались в уравнении (2) (например, $\varepsilon_{pH,k} = 100 \times (\Delta Y_{pH,k} - \Delta Y_{c,pH,k})/\Delta Y_{c,pH,k}$). Величины $\Delta Y_{i,k}$ и $\Delta Y_{c,i,k}$ определялись как усредненные по выборке из N образцов с одинаковыми концентрациями экстрактов, приготовленных одинаковым способом из одного вида сырья (в нашем случае $N = 3 \times 4 = 12$), изменения значений i -параметра тестовой среды (pH, E или X), произошедшие за k часов от начала инкубирования этой среды в присутствии заданной концентрации ТЭ ($\Delta Y_{i,k}$, наблюдаемое в тестовых ИЕ) либо в отсутствие ТЭ ($\Delta Y_{c,i,k}$, наблюдаемое в «контроле-1»). Например, $\Delta Y_{pH,2} = pH_{T,2} - pH_{T,0}$, а $\Delta Y_{c,pH,4} = X_{C,4} - X_{C,0}$ (где $pH_{T,0}$ – значение pH среды в тестовой ИЕ в начале её инкубирования, $pH_{T,2}$ – значение pH среды в тестовой ИЕ через 2 ч после начала её инкубирования, $X_{C,0}$ – значение X среды в «контроле-1» в начале инкубирования, $X_{C,4}$ – значение X среды в «контроле-1» через 4 ч после начала инкубирования) и т.д.

Ошибка определения каждой из усредненных величин $\varepsilon_{pH,k}$, $\varepsilon_{E,k}$ и $\varepsilon_{X,k}$ рассчитывалась стандартным образом [34–36]. После чего, исходя из стандартной формулы $\Delta z(x_i) = \sum_j (\Delta x_j \delta z/\delta x_j)$ [34–36], суммарная ошибка определения величины $\varepsilon_{i,k}$ вычислялась как $\Delta \varepsilon_{i,k} = (\Delta \varepsilon_{pH,k} + 0.7\Delta \varepsilon_{E,k} + 0.7\Delta \varepsilon_{X,k})/2.4$.

Параметры pH, E и X были выбраны для оценки общей степени активирования или ингибирования жизнедеятельности тестовых микроорганизмов заданными концентрациями ТЭ, потому что они наиболее надежно измеряются инструментально и при этом достаточно чувствительны для применения их в контролировании ускорения или замедления преобразования жизнеспособными микроорганизмами, присутствующими в тестовой среде, катаболитов, присутствующих в той же среде, в анаболиты после k часов инкубации упомянутой тестовой среды в присутствии ТЭ по сравнению с контролем, где ТЭ отсутствует. Указанная чувствительность обусловлена тем, что преобразование микроорганизмами катаболитов в анаболиты существенно изменяет кислотность, электрохимический окислительно-восстановительный потенциал и электрическую проводимость тестовых сред.

Правомерность объединения в один параметр ε_i трёх таких величин, как ε_{pH} , ε_E и ε_X можно объяснить тем, что каждая из этих величин независимо нормировалась на контрольные значения определяющего её показателя и, таким образом, единообразно (в % по отношению к контролю) отражала изменение метаболизма тестовых микроорганизмов в присутствии ТЭ, в то же время несколько по-разному характеризую это изменение, поскольку изменение pH, E и X в тестовой среде обуславливали разные метаболические

³ URL: <http://ecosolution.ru>, дата обращения 06.10.2020. [URL: <http://ecosolution.ru>. Accessed October 06, 2020.]

ские процессы, осуществляемые присутствующими там жизнеспособными микроорганизмами. В результате чего суммарная величина ε_V более информативно и адекватно характеризовала изменения метаболической активности тестовых микроорганизмов, чем каждая из величин ε_{pH} , ε_E и ε_X по-отдельности.

Последнее подтверждается тем, что для ε_V имела место 90% достоверная корреляция с изменением количества колониеобразующих единиц (КОЕ) тестовых микроорганизмов, определяемым с применением стандартной методики [1–3, 37, 38].

Кроме того, используя разработанную нами методику, можно определять также микробную обсеменённость (C_M) тестируемых образцов. Для этого расчет производится по формулам, аналогичным (1) и (2), где ΔYt определяется для «контроля-1», а ΔYc – для «контроля-2». После чего полученное значение C_M домножается на калибровочный коэффициент, определяемый предварительно на основании сравнения результатов, полученных с помощью разрабо-

танной нами методики, с результатами, полученными для тех же концентраций тех же ТЭ с помощью вышеупомянутой стандартной методики микробиологического тестирования. При этом результирующая величина C_M покажет сколько жизнеспособных микроорганизмов исходно присутствовало в тестируемом образце. Причем, если вместо «общенакопительной» питательной среды, использованной в этой работе, инкубировать тестируемые образцы в селективных питательных средах, то указанным выше способом можно определять у этих образцов микробную обсеменённость не только общую, но и применительно к отдельным видам и штаммам микроорганизмов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее интересные данные, полученные описанным выше методом применительно к объектам настоящего исследования, представлены в таблице и на рисунке.

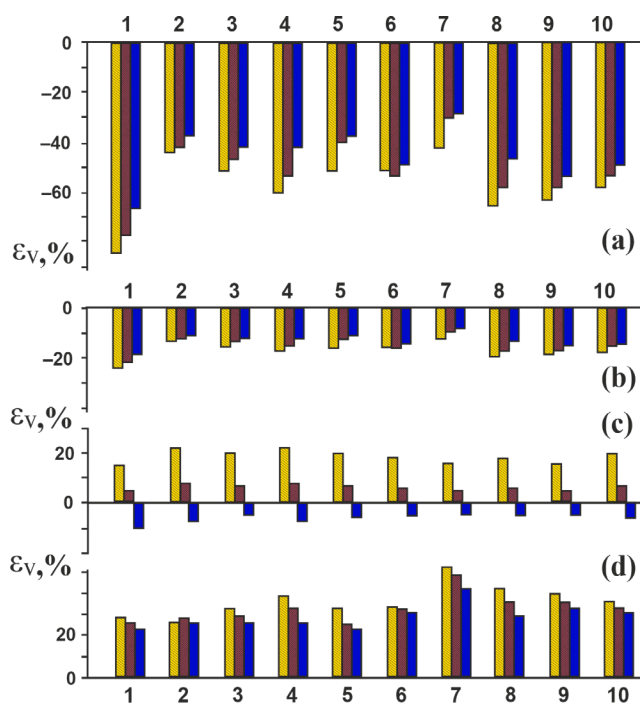
Общая степень активирования (+) либо ингибирования (–) жизнедеятельности *Lactobacillus acidophilus* ($\varepsilon_{V,k}$, %), определявшаяся через 2, 4 и 6 ч их инкубирования в жидкой питательной среде в присутствии разных количеств цельных докритических экстрактов, получаемых с помощью сжиженного CO_2 из разного растительного сырья ($\text{CO}_2\text{PЭ}$)

The total degree of activation (+) or inhibition (–) of the vital activity of *Lactobacillus acidophilus* ($\varepsilon_{V,k}$, %), determined after 2, 4, and 6 h of their incubation in a liquid nutrient medium in the presence of different amounts of whole subcritical extracts obtained using liquefied CO_2 from various plant materials (CO_2PE)

Биологическая активность Biological activity	№ сырья / No. of raw material									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	конц. $\text{CO}_2\text{PЭ}$ 3.0 об.% / conc. CO_2PE 3.0 vol %									
$\varepsilon_{V,2}$, %	–84	–44	–51	–60	–51	–51	–42	–65	–63	–58
$\varepsilon_{V,4}$, %	–77	–42	–47	–53	–40	–53	–30	–58	–58	–53
$\varepsilon_{V,6}$, %	–67	–37	–42	–42	–37	–49	–28	–47	–53	–49
	конц. $\text{CO}_2\text{PЭ}$ 1.5 об.% / conc. CO_2PE 1.5 vol %									
$\varepsilon_{V,2}$, %	–24	–13	–15	–17	–15	–15	–12	–19	–18	–17
$\varepsilon_{V,4}$, %	–22	–12	–13	–15	–12	–16	–9	–17	–17	–15
$\varepsilon_{V,6}$, %	–19	–11	–12	–12	–11	–14	–8	–13	–15	–14
	конц. $\text{CO}_2\text{PЭ}$ 0.5 об.% / conc. CO_2PE 0.5 vol %									
$\varepsilon_{V,2}$, %	15	22	20	22	20	18	16	18	16	20
$\varepsilon_{V,4}$, %	5	8	7	8	7	6	5	6	5	7
$\varepsilon_{V,6}$, %	–10	–7	–5	–7	–6	–5	–4	–5	–5	–6
	конц. $\text{CO}_2\text{PЭ}$ 0.2 об.% / conc. CO_2PE 0.2 vol %									
$\varepsilon_{V,2}$, %	28	26	32	38	32	33	52	41	39	36
$\varepsilon_{V,4}$, %	26	28	29	33	25	32	48	36	36	33
$\varepsilon_{V,6}$, %	23	26	26	26	23	31	42	29	33	31

Примечания. Методику определения $\varepsilon_{V,k}$ а также соответствие № 1–10 видов сырья, использованного для приготовления тестируемых экстрактов, см. в разделе «Материалы и методы». Относительная ошибка определения ε_V для всех указанных в таблице значений находилась в диапазоне от 10 до 20%.

Note. See the Materials and Methods section for the method in determining $\varepsilon_{V,k}$ and the corresponding raw material Nos. 1–10 used to prepare the tested extracts. The relative error in determining ε_V for all values indicated in the table was in the range from 10 to 20%.



Сравнительная биологическая активность тестируемых экстрактов (ТЭ) в отношении *L. acidophilus* при разных концентрациях ТЭ в тестовой среде (а – 3.0 об.%, б – 1.5 об.%, в – 0.5 об.%, д – 0.2 об.%). По оси ординат отложены значения ϵ_v (%), определявшиеся для ТЭ по результатам измерений pH, редокс потенциала и электропроводности жидких питательных сред с *L. acidophilus* через 2, 4 и 6 ч инкубирования по формулам (1) и (2). По оси абсцисс отложены № сырья, из которого получали ТЭ.

Comparative biological activity of the tested extracts (TEs) against *L. acidophilus* at different TE concentrations in the test medium (a: 3.0 vol %; b: 1.5 vol %; c: 0.5 vol %; d: 0.2 vol %). The ordinate shows the ϵ_v (%) values determined for TE based on the results of measuring the pH, redox potential, and electrical conductivity of liquid nutrient media with *L. acidophilus* after 2, 4, and 6 h of incubation according to Equations (1) and (2). The abscissa shows the number of raw materials from which TEs were obtained.

Исходя из представленного видно, что с изменением концентраций ТЭ в тестовой среде ($C_{ТЭ}$) достаточно существенно может меняться характер их как пробиотической, так и антибиотической активности (см. рисунок).

Также разную про- и антибиотическую активность имели ТЭ, полученные из разных частей разных растений. В частности, это отчетливо видно на примере сравнения антибиотической активности экстрактов, полученных из листьев эвкалипта шаровидного, травы душицы обыкновенной и травы мяты луговой, где при $C_{ТЭ} = 3$ об.% значения $\epsilon_{v,6}$ составили -67 ± 8 , -49 ± 6 и -28 ± 4 % (см. таблицу для экстрактов № 1, № 6 и № 7), а также на примере сравнения

пробиотической активности тех же экстрактов, где при $C_{ТЭ} = 0.2$ об.% значения $\epsilon_{v,6}$ составили 23 ± 3 , 31 ± 4 и 42 ± 5 %.

В целом же, среди исследованных нами экстрактов наиболее активные пролонгированные (долгосрочные) антибиотические свойства (количественно характеризующиеся в таблице величиной $\epsilon_{v,6}$, определяемой через 6 ч инкубации тестовых микроорганизмов в присутствии ТЭ) проявили экстракты из листьев эвкалипта шаровидного и семян бадьяна настоящего при $C_{ТЭ} \geq 3$ об.% (см. таблицу для экстрактов № 1 и № 9). В то время как наиболее активные пролонгированные пробиотические свойства проявил экстракт из травы мяты луговой при $C_{ТЭ} = 0.2$ об.% (см. таблицу для экстракта № 7).

Начальная (краткосрочная) биологическая активность ТЭ (количественно характеризующаяся в таблице величиной $\epsilon_{v,2}$, определяемой через 2 ч инкубации тестовых микроорганизмов в присутствии ТЭ) в большинстве случаев была достоверно больше их пролонгированной активности. Это объяснялось, вероятно, как адаптацией тестовых микроорганизмов к присутствию ТЭ, так и уменьшением с течением времени активности и общего количества БАВ, содержащихся в ТЭ, приходящегося на одну клетку тестового микроорганизма. Причем последнее имело место потому, что общее количество клеток микроорганизмов во время инкубации содержащей их тестовой среды увеличивалось, тогда как активность и общее количество БАВ, содержащихся в ТЭ, в ходе инкубации уменьшались вследствие биохимической и физико-химической денатурации и деструкции упомянутых БАВ.

Среднесрочная (по времени взаимодействия ТЭ с тестовыми микроорганизмами) биологическая активность ТЭ (количественно характеризующаяся в таблице величиной $\epsilon_{v,4}$, определяемой через 4 ч инкубации тестовых сред с ТЭ) в большинстве случаев была промежуточной по величине между $\epsilon_{v,2}$ и $\epsilon_{v,6}$ и лишь иногда (как, например, в случае экстрактов № 2 и № 9 при $C_{ТЭ} \geq 1.5$ об.%) превышала как $\epsilon_{v,2}$, так и $\epsilon_{v,6}$ тех же ТЭ (см. таблицу и рисунок).

При этом с уменьшением концентраций ТЭ в тестовой среде их антибиотическая активность в отношении тестовых микроорганизмов достоверно и монотонно уменьшалась, а пробиотическая активность, наоборот, увеличивалась. Так, например, при $C_{ТЭ} = 3.0$, 1.5 и 0.2 об.% величина $\epsilon_{v,6}$ у экстракта из листьев эвкалипта шаровидного была равна -67 ± 8 , -19 ± 3 и 23 ± 3 %; а величина $\epsilon_{v,6}$ у экстракта из травы мяты луговой была равна -28 ± 4 , -8 ± 1 и 42 ± 5 % (см. таблицу для экстрактов № 1 и № 7).

Указанные действующие концентрации ТЭ оказались существенно большими, чем, например, у такого широко используемого синтетического антисептика

широко спектра действия, как хлоргексидин биглюконат (ХГ, исследовавшийся нами в виде 0.05% водного раствора, изготовленного ООО «Росбио», Россия [29]), который уже при $C_{ТЭ} = 0.0001$ и 0.001 об.% демонстрировал в отношении *L.acidophilus* $\varepsilon_{v,6} = -35 \pm 5$ и $-1 \pm 6\%$. Однако ХГ не предназначен для внутреннего применения, а преимущества растительных экстрактов перед антибиотиками уже были рассмотрены нами во введении к этой статье. Кроме того, исходя из этих данных, мы видим, что представляемая в данной статье методика быстрого инструментального микробиологического тестирования может быть успешно использована для оценки про- и антибиотических свойств не только растительных экстрактов, но и многих других препаратов и материалов (в том числе полученных синтетически).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы доказали, что с помощью представленной в этой работе методики можно существенно более быстро (в течение нескольких часов, а не суток), объективно и информативно, чем при использовании стандартных методов, оценивать исходную микробную обсеменённость, а также влияние на динамику жизненной активности тестовых микроорганизмов образцов различной продукции (такой, например, как растительные экстракты).

При этом большая объективность предлагаемой методики достигается за счёт уменьшения роли субъективного человеческого фактора при замене в процессе измерений визуальных методов на инструментальные. В то время как большая информативность предлагаемой методики достигается за счёт того, что, во-первых, инструментальные способы измерения чувствительнее визуальных, применяемых в стандартных методах. Во-вторых, предлагаемая методика даёт возможность оценивать динамику изменения жизненной активности микроорганизмов на множестве произвольно выбираемых временных отрезков, в отличие от стандартных процедур, где измерения производятся лишь один раз, в конце периода инкубации тестируемых образцов. И в-третьих, предлагаемая методика предполагает оценку изменения жизненной активности микроорганизмов сразу по нескольким независимым показателям (таким как pH, редокс потенциал и электропроводность тестовой среды), а не только по одному (мутности тестовой среды, числу колоний микроорганизмов или величине зоны задержки их роста), как в случае применения стандартных методик. Кроме того, представленная здесь методика существенно менее материалоемка и трудоемка по сравнению с аналогичными стандартными методами, а также даёт гораздо больше возможностей для автоматизации всего процесса анализа.

Все это делает представленную методику существенно более доступной для массового применения, чем ранее используемые стандартные методы микробиологического тестирования и оценки микробной обсеменённости образцов различной продукции, что является весьма актуальным, поскольку одним из важных условий обеспечения должного уровня безопасности и качества жизни людей является не только своевременное и качественное тестирование про- и антибиотических свойств новой продукции, а также отдельных ингредиентов и добавок к ней; но и постоянный широкий мониторинг микробной обсеменённости, а также про- и антибиотических свойств уже допущенной к массовому употреблению продукции с целью выявления недоброкачественных либо успевших до окончательной реализации испортиться или претерпеть химическое или биологическое заражение ее образцов.

Кроме того, в отношении исследованных нами растительных экстрактов следует отметить, что среди них наиболее активные пролонгированные (долгосрочные) антибиотические свойства проявили экстракты листьев эвкалипта шаровидного и семян бадьяна настоящего при их концентрациях в тестовой среде от 3 об.% и выше. Наиболее активные долгосрочные пробиотические свойства проявил экстракт из травы мяты луговой при его концентрации в тестовой среде равной 0.2 об.%. Начальная биологическая активность тестируемых экстрактов (ТЭ) в большинстве случаев была достоверно больше их долгосрочной активности. Среднесрочная (по времени взаимодействия ТЭ с тестовыми микроорганизмами) биологическая активность ТЭ, как правило, была промежуточной по величине и лишь иногда превышала не только пролонгированную, но и начальную биологическую активность ТЭ. С уменьшением концентраций ТЭ в тестовой среде их антибиотическая активность монотонно уменьшалась, а пробиотическая активность увеличивалась.

Таким образом очевидно, что характер про- и антибиотической активности фармацевтической, косметической, пищевой, кормовой и иной продукции, в том числе включающей различные растительные экстракты, в значительной степени определяется выбором не только сырья и способа экстрагирования из него БАВ, но и концентрации действующих веществ в продукции. Причем точный характер этих зависимостей в большинстве случаев может быть установлен лишь эмпирически, с помощью значительного числа тестовых испытаний, которые удобно проводить с помощью представленной в этой работе методики.

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

В.С. Сибирцев – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи;

У.Ю. Нечипоренко – сбор материала, участие в проведении исследований.

Authors' contribution

V.S. Sibirtsev – concept and design of the study, writing the text of the article;

U.Yu. Nechiporenko – collecting materials, conducting research.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sutherland J., Miles M., Hedderley D., Li J., Devoy S., Sutton K., Lauren D. *In vitro* effects of food extracts on selected probiotic and pathogenic bacteria. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2009;60(8):717-727.
<https://doi.org/10.3109/09637480802165650>
2. Das S., Anjeza C., Mandal S. Synergistic or additive antimicrobial activities of Indian spice and herbal extracts against pathogenic, probiotic and food-spoiler microorganisms. *Int. Food Res. J.* 2012;19(3):1185-1191.
3. Al-Zubairi A., Al-Mamary M. A., Al-Ghasani E. The antibacterial, antifungal and antioxidant activities of essential oil from different aromatic plants. *Glo. Adv. Res. J. Med. Med. Sci.* 2017;6(9):224-233.
<http://garj.org/garjmmms>
4. Rodino S., Butu M. Herbal Extracts—New Trends in Functional and Medicinal Beverages. In: Grumezescu A.M., Holban A.M. (Eds.). *Functional and Medicinal Beverages. Volume 11: The Science of Beverages.* Academic Press; 2019. P. 73-108.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816397-9.00003-0>
5. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review. *Int. J. Food Microbiol.* 2004;94(3):223-253.
<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022>
6. Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M. Biological effects of essential oils – A review. *Food Chem. Toxicol.* 2008;46(2):446-475.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>
7. Tripathi A.K., Bhoyar P.K., Baheti J.R., Biyani D.M., Khalique M., Kothmire M.S., Bhanarkar A.B. Herbal antidiabetics: a review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences (IJRPS)*. 2011;2(1):30-37.
8. Fatima A., Alok S., Agarwal P., Singh P.P., Verma A. Benefits of herbal extracts in cosmetics: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (IJPSR)*. 2013;4(10):3746-3760.
[https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.4\(10\).3746-60](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.4(10).3746-60)
9. Alok S., Jain S.K., Verma A., Kumar M., Mahor A., Sabharwal M. Herbal antioxidant in clinical practice: a review. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2014;4(1):78-84.
[https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(14\)60213-6](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(14)60213-6)
10. Radice M., Manfredini S., Ziosi P., Dissette V., Buso P., Fallacara A., Vertuani S. Herbal extracts, lichens and biomolecules as natural photo-protection alternatives to synthetic UV filters. A systematic review. *Fitoterapia*. 2016;114:144-162.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.003>
11. Merghni A., Marzouki H., Hentati H., Aouni M., Mastouri M. Antibacterial and antibiofilm activities of *Laurus nobilis* L. essential oil against *Staphylococcus aureus* strains associated with oral infections. *Curr. Res. Transl. Med.* 2016;64(1):29-34.
<https://doi.org/10.1016/j.patbio.2015.10.003>
12. Fani M., Kohanteb J. *In vitro* antimicrobial activity of thymus vulgaris essential oil against major oral pathogens. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2017;22(4):660-666.
<https://doi.org/10.1177/2156587217700772>
13. Kokina M.S., Frioui M., Shamtsyan M., Sibirtsev V.S., Krasnikova L.V., Konusova V.G., Simbirtsev A.S. Influence of pleurotus ostreatus beta-glucans on the growth and activity of certain lactic acid bacteria. *Sci. Study Res. Chem. Chem. Eng. Biotechnol. Food Ind.* 2018;19(4):465-471.
14. Atarés L., Chiralt A. Essential oils as additives in biodegradable films and coatings for active food packaging. *Trends Food Sci. Technol.* 2016;48:51-62.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.12.001>
15. Ribeiro-Santos R., Andrade M., Melo N. R., Sanches-Silva A. Use of essential oils in active food packaging: Recent advances and future trends. *Trends Food Sci. Technol.* 2017;61:132-140.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.11.021>
16. Ju J., Xie Y., Guo Y., Cheng Y., Qian H., Yao W. Application of edible coating with essential oil in food preservation. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019;59(15):2467-2480.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1456402>
17. Yuan G., Chen X., Li D. Chitosan films and coatings containing essential oils: The antioxidant and antimicrobial activity, and application in food systems. *Food Res. Int.* 2016;89(1):117-128.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.10.004>
18. Donsi F., Ferrari G. Essential oil nanoemulsions as antimicrobial agents in food. *J. Biotechnol.* 2016;233:106-120.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.07.005>
19. Pavela R., Benelli G. Essential Oils as Ecofriendly Biopesticides? Challenges and Constraints. *Trends Plant Sci.* 2016;21(12):1000-1007.
<https://doi.org/10.1016/j.tplants.2016.10.005>
20. Rout P.K., Naik S.N., Rao Y.R. Subcritical CO₂ extraction of floral fragrance from *Quisqualis indica*. *J. Supercrit. Fluids*. 2008;45(2):200-205.
<https://doi.org/10.1016/j.supflu.2008.02.011>
21. Sahena F., Zaidul I.S.M., Jinap S., Karim A.A., Abbas K.A., Norulaini N.A.N., Omar A.K.M. Application of supercritical CO₂ in lipid extraction – A review. *J. Food Eng.* 2009;95(2):240-253.
<https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2009.06.026>
22. Ibadullaeva G.S., Pichkhadze G.M., Ustenova G.O., Dil'barkhanov R., Tikhonova S.A., Grud'ko V.A., Bevez N.Yu., Yudina Yu.V. Chemical composition of the CO₂-extract of *Acorus Calamus* obtained under subcritical conditions. *Pharmaceut. Chem. J.* 2015;49(6):388-392.
<https://doi.org/10.1007/s11094-015-1290-0>
23. Valle Jr.D.L., Cabrera E.C., Puzon J.J.M., Rivera W.L. Antimicrobial activities of methanol, ethanol and supercritical CO₂ extracts of *Philippine Piper betle* L. on clinical isolates of Gram positive and Gram negative bacteria with transferable multiple drug resistance. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0146349.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146349>

24. Lazarotto M., Valério A., Boligon A., Tres M.V., Scapinello J., Dal Magro J., Oliveira J.V. Chemical composition and antibacterial activity of bergamot peel oil from supercritical CO₂ and compressed propane extraction. *Open Food Sci. J.* 2018;10(1):16-23. <https://doi.org/10.2174/1874256401810010016>
25. Vieitez I., Maceiras L., Jachmanián I., Alborés S. Antioxidant and antibacterial activity of different extracts from herbs obtained by maceration or supercritical technology. *J. Supercrit. Fluids.* 2018;133(1):58-64. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.09.025>
26. Coelho J., Veiga J., Karmali A., Nicolai M., Pinto Reis C., Nobre B., Palavra A. Supercritical CO₂ extracts and volatile oil of basil (*Ocimum basilicum* L.) comparison with conventional methods. *Separations.* 2018;5(2):21-33. <https://doi.org/10.3390/separations5020021>
27. Sibirtsev V.S. Study of applicability of the bifunctional system "Ethidium bromide + Hoechst-33258" for DNA analysis. *Biochemistry (Moscow).* 2005;70(4):449-457. <https://doi.org/10.1007/s10541-005-0136-x>
28. Sibirtsev V.S. Fluorescent DNA probes: study of mechanisms of changes in spectral properties and features of practical application. *Biochemistry (Moscow).* 2007;72(8):887-900. <https://doi.org/10.1134/S0006297907080111>
29. Sibirtsev V.S., Naumov I.A., Kuprina E.E., Olekhovich R.O. Use of impedance biotesting to assess the actions of pharmaceutical compounds on the growth of microorganisms. *Pharmaceut. Chem. J.* 2016;50(7):481-485. <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1473-3>
30. Sibirtsev V.S. Biological test methods based on fluorometric genome analysis. *J. Opt. Technol.* 2017;84(11):787-791. <https://doi.org/10.1364/JOT.84.000787>
31. Sibirtsev V.S., Maslova A.Yu. Complex research of *E.coli* vital activity dynamics in presence of transition metal ions. *Sci. Tech. J. Inf. Technol. Mech. Opt.* 2019;19(2):236-241. <https://doi.org/10.17586/2226-1494-2019-19-2-236-241>
32. Sibirtsev V.S., Uspenskaya M.V., Garabadiu A.V., Shvets V.I. An integrated method of instrumental microbiotesting of environmental safety of various products, wastes, and territories. *Dokl. Biol. Sci.* 2019;485(1):59-61. <https://doi.org/10.1134/S001249661902011X>
33. Sibirtsev V.S., Garabadiu A.V., Shvets V.I. New technique for integrated photofluorescence microbiotesting. *Dokl. Biol. Sci.* 2019;489(6):196-199. <https://doi.org/10.1134/S0012496619060103>
34. Korn G., Korn T. Mathematical Handbook for Scientists and Engineers. Definitions, Theorems and Formulas for Reference and Review. NY: McGraw Hill Book Company; 1968. 1152 p.
35. Johnson K., Jeffi V. Numerical Methods in Chemistry. Cambridge University Press; 1983. 503 p.
36. Sibirtsev V. S. Analysis of benzo[a]pyrene deactivation mechanisms in rats. *Biochemistry (Moscow).* 2006;71(1):90-98. <https://doi.org/10.1134/S0006297906010147>
37. Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I. Synthesis and antimicrobial activity of *N*-decylpyridinium salts with inorganic anions. *Pharmaceut. Chem. J.* 2018;52(4):312-315. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1813-6>
38. Luzhnova S.A., Tyrkov A.G., Gabitova N.M., Yurtaeva E.A. Synthesis and antimicrobial activity of 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triones. *Pharmaceut. Chem. J.* 2018;52(6):506-509. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1849-7>

Об авторах:

Сибирцев Владимир Станиславович, кандидат химических наук, доцент, заведующий лабораторией разработки технологий и рецептур пищевых ингредиентов Всероссийского научно-исследовательского института пищевых добавок (191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 55). E-mail: vs1969r@mail.ru. Scopus Author ID 6603964394, <https://orcid.org/0000-0003-0829-5213>

Нечипоренко Ульяна Юрьевна, младший научный сотрудник Всероссийского научно-исследовательского института пищевых добавок (191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 55). E-mail: unechiporenko@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4102-1129>

About the authors:

Vladimir S. Sibirtsev, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Laboratory of Development of Technologies and Formulations of Food Ingredients, All-Russian Research Institute for Food Additives (55, Liteyni pr., Saint Petersburg, 191014, Russia). E-mail: vs1969r@mail.ru. Scopus Author ID 6603964394, <https://orcid.org/0000-0003-0829-5213>

Ulyana Yu. Nechiporenko, Junior Researcher, All-Russian Research Institute for Food Additives (55, Liteyni pr., Saint Petersburg, 191014, Russia). E-mail: unechiporenko@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4102-1129>

Поступила: 13.10.2020; получена после доработки: 16.11.2020; принята к опубликованию: 30.11.2020.
The article was submitted: October 13, 2020; approved after reviewing: November 16, 2020; accepted for publication: November 30, 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/10.32362/2410-6593-2020-15-6-44-55>



УДК 678

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Разработка технологии получения биоразлагаемых композиций
на основе полиэтилена, крахмала и моноглицеридов**

И.Ю. Васильев^{1,@}, В.В. Ананьев¹, В.В. Колпакова², А.С. Сарджвеладзе²

¹Московский политехнический университет, Москва, 127008 Россия

²Всероссийский научно-исследовательский институт крахмалопроductов, Красково, Московская область, 140051 Россия

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

Цель. Совершенствование технологии создания биологически разрушаемых гибридных композиций (БГК) на основе полиэтилена низкой плотности (ПЭНП) 11503-070 и термопластичных крахмалов различного происхождения (кукурузы, гороха, риса) с новыми пластификаторами – моноглицеридами дистиллированными. Разработка технологической схемы производства БГК. Получение и исследование свойств биологически разрушаемых композиционных пленок, пластифицированных смесью дистиллированных моноглицеридов и глицерина. Выбор оптимального соотношения нативный крахмал : глицерин : моноглицериды.

Методы. Термопластичный крахмал и композиционные пленки получали на основе нативных крахмалов разных видов в лабораторных экструдерах фирм «Брабендер» и «Маш-Пласт» (Россия), при этом экструдированный расплав композиции подвергали воздействию ультразвуковых колебаний. Была изучена структура композитных пленок методом сканирующей электронной микроскопии, а также их реологические характеристики. Проведена оценка органолептических свойств композитных пленок. Способность к биоразложению композитных пленок оценивали при помощи погружения их на три месяца в биогуmus. Для оценки эксплуатационных свойств БГК, до и после процесса биоразложения, определяли разрушающее напряжение при растяжении и относительное удлинение при разрыве, причем оценка была проведена и для пленок, которые подвергали воздействию ультразвука.

Результаты. Был достигнут положительный эффект от использования нового пластификатора – дистиллированных моноглицеридов в композициях термопластичный крахмал : полиэтилен. При производстве композиции получались однородными по структуре,

иногда образовывались небольшие агломераты, представляющие собой нерасплавившиеся частицы крахмала, что не ухудшало качество готовых БГК. Композиты с моноглицеридами обладали высокой прочностью на разрыв – практически на одном уровне с ПЭНП. После изъятия образцов композитных пленок из биогуруса их прочность на разрыв снижалась на 20%, что свидетельствует о протекании процесса биоразложения.

Выводы. Разработанный состав и технология получения биологически разлагаемых композитных пленок могут быть использованы в дальнейшем для производства композитных пленок с высоким содержанием крахмала для применения в упаковочной отрасли, что позволит снизить негативную нагрузку на окружающую среду.

Ключевые слова: полиолефины, термопластичный крахмал, биоразлагаемые полимерные композиции, структурная модификация, экструзия

Для цитирования: Васильев И.Ю., Ананьев В.В., Колпакова В.В., Сарджвеладзе А.С. Разработка технологии получения биоразлагаемых композиций на основе полиэтилена, крахмала и моноглицеридов. *Тонкие химические технологии.* 2020;15(6):44-55. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-44-55>

RESEARCH ARTICLE

Development of technology for producing biodegradable hybrid composites based on polyethylene, starch, and monoglycerides

Ilya Yu. Vasilyev^{1,*}, Vladimir V. Ananyev¹, Valentina V. Kolpakova², Aslan S. Sardzhveladze²

¹Moscow Polytechnic University, Moscow, 127008 Russia

²All-Russian Research Institute of Starch Products, Kraskovo, Moscow oblast, 140051 Russia

*Corresponding author, e-mail: iljanaras@yandex.ru

Objectives. This work aimed to develop technology to produce biodegradable hybrid composite (BHC) films based on low-density polyethylene (LDPE) 115030-070 and thermoplastic starches (TPS) of various origins (corn, pea, and rice), with distilled monoglycerides as the plasticizer. The properties of the produced BHC films were studied and the optimal native starch : glycerol : monoglycerides ratio is proposed.

Methods. TPS and BHC films based on this material were produced from different types of native starches in laboratory extruders (Brabender and MashPlast, Russia), and the extruded melts were subjected to ultrasonic vibrations. The structure and appearance of the BHC films were studied using scanning electron microscopy and rheology. Their biodegradability was assessed by immersing them in biocompost for three months. To evaluate the mechanical performance of the BHC films produced with and without ultrasound, the changes in tensile stress and elongation at break were determined during the biodegradation process.

Results. The BHC films had a homogeneous structure, except small agglomerates (non-melted starch grains), which did not reduce their quality. The films with monoglycerides had high tensile strength, which was comparable with low-density polyethylene. After removing samples of the BHC films from the biocompost, their tensile strength decreased by 20%, which shows their biodegradability.

Conclusions. The produced biodegradable composite films and the technology used to produce them will be applicable for the packaging industry to reduce environmental impact.

Keywords: polyolefin, thermoplastic starch, biodegradable polymer composite, structural modification, extrusion

For citation: Vasilyev I.Yu., Ananyev V.V., Kolpakova V.V., Sardzhveladze A.S. Development of technology for producing biodegradable hybrid composites based on polyethylene, starch, and monoglycerides. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(6):44-55 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-44-55>

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время серьезную озабоченность вызывает быстрый и практически неуправляемый рост потребления синтетических пластмасс во многих отраслях экономики, особенно в области упаковки. Тару из пластика используют для упаковки пищевых продуктов, лекарственных препаратов, электронных приборов, жидкостей, среди которых присутствуют и имеющие повышенный класс опасности [1]. По данным немецкого исследовательского *Nova-Institute*¹, занимающегося полимерными технологиями, мировое производство пластика в 2019 г. достигло почти 400 млн. тонн. При этом объем биоразлагаемых пластмасс, полученных из возобновляемых ресурсов, составил всего 3.5 млн. тонн, т.е. около 1% от общего объема производства² [2]. Поскольку рециклинг осуществляется только для 25% пластиковых отходов, растущее потребление полимерных продуктов ставит перед производителем актуальную задачу создания биоразлагаемых полимерных композиций [3–5]. Проблема имеет экономические и экологические аспекты, так как связана с необходимостью как удешевления сырья для производства различных изделий, так и обеспечения защиты окружающей среды [6–10].

Некоторые технологии получения биоразлагаемых полимерных гибридных композиций (БГК) и изделий на их основе представлены в работах [11–15]. Одним из перспективных направлений создания БГК является использование термопластичного крахмала (ТПК), как их основного компонента [16, 17]. Для получения ТПК нативный крахмал смешивают при нагревании с различными пластификаторами [18, 19]. Показано, что использование ТПК вместо нативного крахмала в качестве наполнителя полиолефиновых композиций обеспечивает лучшую способность последних к переработке и более высокую термостабильность готовых композиций [20–22]. При этом, содержание ТПК в композициях может достигать

40–60 масс. % [8, 9]. Поэтому целью данной работы является совершенствование технологии создания биоразлагаемых пленочных композиций, предназначенных для использования в качестве упаковочных материалов и содержащих моноглицериды дистиллированные (МГД), выбор оптимальных технологических параметров и разработка принципиальной технологической схемы производства БГК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали:

– полиэтилен низкой плотности (ПЭНП) марки 11503–070 производства ПАО «Казаньоргсинтез» (Россия) и композиционные материалы на его основе, наполненные крахмалосодержащими продуктами. Средняя молекулярная масса использованного ПЭНП – 1.8×10^4 ;

– глицерин марки ПК-94 с плотностью 1.24 г/см³ производства компании «ТЦ Вымпел» (Россия), выпущенный по ГОСТ 6824-96;

– МГД дистиллированный, произведенный по техническим условиям ТУ 10-1197-95 компанией ООО «РусХимтрейд» (Россия);

– в качестве наполнителей для ПЭНП использовали крахмал кукурузный, произведенный ООО «Крахмалопродукт» (г. Орел, Россия) в соответствии с ГОСТ 32159-2013, крахмал рисовый – *Vinh Thuan Trading Import-Export Co. Ltd* (Вьетнам), крахмал гороховый – фирмы *Roquette* (Франция).

Свойства крахмалов, используемых для изготовления ТПК, представлены в табл. 1.

Термопластичный крахмал разных видов получали на основе нативного крахмала в лабораторных экструдерах фирм «Брабендер» (Германия) и «Маши-Пласт» (Россия). Для этого крахмал, глицерин и МГД смешивали в течение 20–30 мин. в диспергаторе. Полученную массу загружали в экструдер и перерабатывали в прутки (стренгу) при температурах на выходе из экструдера от 115 до 140 °С. Стренги ТПК

Таблица 1. Свойства нативных крахмалов
Table 1. Properties of native starches

Наименование свойства Property	Вид нативного крахмала Native starch type		
	Кукурузный Corn	Рисовый Rice	Гороховый Pea
Размер зерен, мкм Grain size, μm	5–25	8–32	7–30
Температура клейстеризации, °C Gelatinization temperature, °C	62–72	68–78	57–70

¹ URL: <http://nova-institute.eu/>.

² Bio-based Building Blocks and Polymers – Global Capacities, Production and Trends 2019 – 2024. Hürth, Germany: Michael Carus (V.i.S.d.P.); 2020. URL: <http://bio-based.eu/downloads/bio-based-building-blocks-and-polymers-global-capacities-production-and-trends-2019-2024/>

охлаждали и дробили с помощью гранулятора, получая гранулы размером от 2 до 4 мм. Гранулы ТПК использовали для изготовления БГК и пленок на основе их смесей с ПЭНП. Пленки получали в лабораторном плоскощелевом экструдере производства «МашПласт» (Россия).

Показатель текучести расплавов (ПТР) определяли на капиллярном вискозиметре ИИРТ-5 («ТОЧ-МАШПРИБОР», Россия) при соотношении массовых долей ТПК : ПЭНП 60 : 40 при 190 °С и нагрузке 2.16 кг.

Механические свойства образцов при растяжении определяли с помощью испытательной машины РМ-50 производства компании «МашПласт» (Россия), оснащенной компьютерным интерфейсом с программным обеспечением «StretchTest» (Россия). Разрушающее напряжение при растяжении и относительное удлинение при разрыве пленок из БГК измеряли при температуре 23 ± 2 °С и относительной влажности $50 \pm 5\%$ по методу, изложенному в ГОСТ 14236-81. Предел допускаемого значения погрешности измерения нагрузки не превышал $\pm 1\%$. Предельные отклонения по ширине образца составляли ± 0.2 мм. Среднее значение определяли по 3–5 измерениям. Испытания проводили при скорости деформации образцов 100 мм/мин. Образцы пленок для испытаний получали с помощью вырубного устройства, форма образцов соответствовала типу 1В (ENISO 527-3).

Для оценки динамики биоразложения наполненных полимерных композиций применяли метод компостирования. Образцы помещали в специальные лотки с биогумусом при температуре 23 ± 2 °С и влажности $70 \pm 10\%$ и выдерживали там 3 месяца. Степень биоразложения полимерных композиций оценивали по изменению физико-механических свойств: разрушающему напряжению при растяжении (σ) и

относительному удлинению при разрыве (ϵ), согласно ГОСТ 54530-2011.

Морфологию поверхности исследуемых полимерных пленочных композиций изучали с помощью высокоразрешающего автоэмиссионного сканирующего электронного микроскопа JSM-7500F (JEOL, Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сухой нативный крахмал, в соответствии со схемой, представленной на рис. 1, загружали в емкость лабораторного диспергатора, в который через дозатор подавали глицерин и пластификатор МГД для достижения соотношения 60 : 30 : 10, соответственно [10]. Нативный крахмал, глицерин и пластификатор тщательно перемешивали в течение 20–30 мин при частоте вращения диспергатора 70 об/мин. При этом получали однородную пастообразную массу. Стадии изготовления термопластичного крахмала приведены ниже:

- дозирование компонентов ТПК: нативного крахмала, глицерина и пластификатора;
- предварительное смешение нативного крахмала, глицерина и пластификатора;
- экструзия композиции ТПК;
- охлаждение экструдата ТПК;
- гранулирование ТПК;
- упаковка готового гранулята ТПК.

Смесь в экструдере нагревали, пластицировали, после чего продавливали через цилиндрические отверстия головки экструдера. Получаемые на выходе стренги охлаждали и дробили на гранулы размером 2–4 мм при частоте вращения дробящего устройства 120 об/мин. Гранулы ТПК сушили в вакуумном шкафу при температуре 60 °С.

Технологическая схема изготовления ТПК представлена на рис. 1.

Крахмал Глицерин МГД
Starch Glycerin DMG

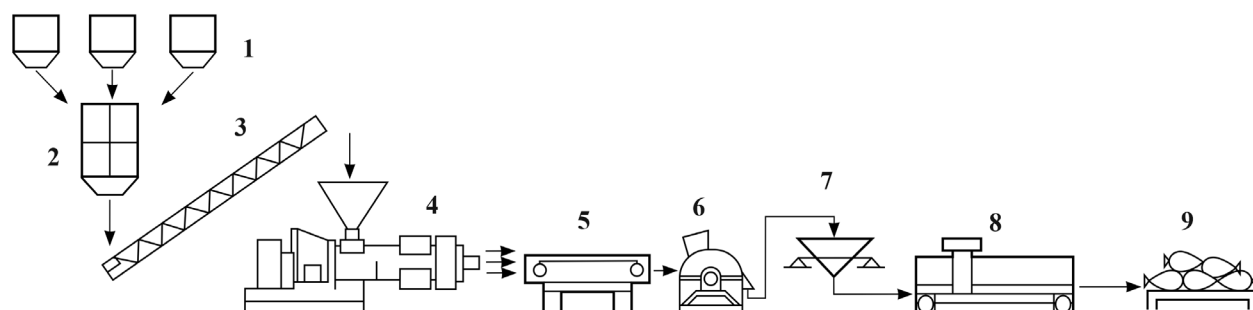


Рис. 1. Технологическая схема изготовления ТПК:

1 – загрузочный бункер, 2 – диспергатор, 3 – шнековый транспортер, 4 – экструдер, 5 – охлаждающая ванна, 6 – гранулирующее устройство, 7 – весы, 8 – мешкозашивочная машина, 9 – готовая продукция.

Fig. 1. Technological scheme for the manufacture of TPS:

(1) loading hopper, (2) disperser, (3) screw conveyor, (4) extruder, (5) cooling bath, (6) granulating device, (7) scales, (8) bag sewing machine, and (9) finished products.

Для подбора режимов экструзионного изготовления биологически разрушаемых гибридных композиций определяли реологические свойства композиций, в частности ПТР. Результаты представлены в табл. 2. Видно, что вязкость расплавов гибридных композиций при максимальном массовом соотношении ТПК : ПЭНП 60 : 40 повышалась, а ПТР композиций снижался по сравнению с исходным ПЭНП на 20.0–27.1%, что, вероятно, связано с агломерацией частиц крахмала в расплаве при образовании структуры БГК. Минимальное значение ПТР наблюдалось у БГК, изготовленной на основе рисового крахмала. Данное снижение ПТР может привести к незначительному снижению производительности экструзионного оборудования при изготовлении таких композиций.

Полученные гранулы ТПК на основе разных видов крахмалов смешивали с ПЭНП в лабораторном двухшнековом экструдере, оснащенном узлом ультразвуковой обработки расплава, при соотношениях ТПК : ПЭНП от 40 : 60 до 60 : 40, соответственно, и получали БГК в виде стренг при температурных режимах, представленных в табл. 3.

Диаметр шнеков экструдера – 16 мм. Частота вращения шнеков составляла от 60 до 80 об/мин. Стренги разрезали на гранулы размером около 2 мм при частоте вращения ножа от 140 до 160 об/мин.

Принципиальная схема двухшнекового экструдера представлена на рис. 2.

Затем гранулы, полученные на двухшнековом экструдере, загружали в лабораторный одношнековый экструдер с диаметром шнека 12 мм, также снабженный узлом ультразвуковой обработки расплава, и экструдировали через плоскощелевую головку шириной 130 мм. При этом использовали барьерный шнек, который в процессе экструзии обеспечивал хорошую гомогенизацию смеси ПЭНП и ТПК, а также высокое качество полимерной пленки. Частоту вращения шнека варьировали от 70 до 90 об/мин.

Выходящую из головки массу принимали на охлаждаемые приемные валы, протягивали при помощи протяжного устройства, и сматывали в рулоны, получая композиционный пленочный материал.

Схема плоскощелевого одношнекового экструдера представлена на рис. 3.

Технологическая особенность процесса получения БГК состоит в том, что при изготовлении композиционных пленок расплав полимера подвергали воздействию ультразвуковых колебаний, причем обработку расплава ультразвуком проводили непосредственно в экструдере при помощи ультразвуковой приставки, представляющей собой магнитострикционный преобразователь с титановым волноводом.

Таблица 2. Показатель текучести расплава (ПТР) исходного ПЭНП и БГК на его основе
Table 2. Melt flow rate (MFR) of the initial LDPE and LDPE-based BHC films

№	Композиции Compositions	ПТР, г/10 мин MFR, g/10 min
1	Исходный ПЭНП Original LDPE	7.0 ± 0.2
2	БГК (ТПК с гороховым крахмалом) BHC (TPS with pea starch)	5.6 ± 0.1
3	БГК (ТПК с кукурузным крахмалом) BHC (TPS with corn starch)	5.4 ± 0.3
4	БГК (ТПК с рисовым крахмалом) BHC (TPS with rice starch)	5.1 ± 0.2

Таблица 3. Температурные диапазоны изготовления БГК
Table 3. Temperature ranges of BHC production

Наименование БГК BHC type	Температура по зонам цилиндра, °C Cylinder zone temperature,				
	Зона экструдера Zone of the extruder				
	1 зона Zone 1	2 зона Zone 2	3 зона Zone 3	4 зона Zone 4	5 зона Zone 5
БГК на основе кукурузного ТПК BHC based on corn TPS	110	125	135	140	140
БГК на основе горохового ТПК BHC based on pea TPS	110	120	125	130	130
БГК на основе рисового ТПК BHC based on rice TPS	110	115	120	125	125

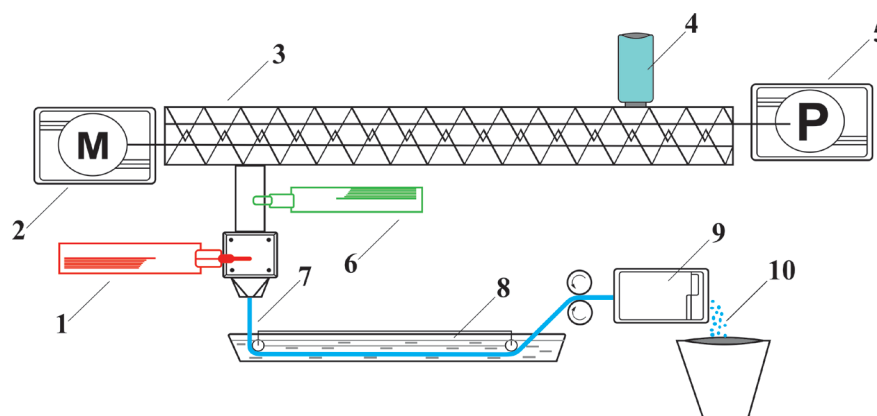


Рис. 2. Схема установки для получения гранул композита:

1 – ультразвуковая приставка, 2 – двигатель, 3 – двухшнековый экструдер, 4 – загрузочный бункер, 5 – редуктор, синхронизированный с двигателем, 6 – датчик давления, 7 – стренга, 8 – охлаждающая ванна, 9 – гранулятор, 10 – гранулы композита.

Fig. 2. Schematic of the twin-screw extruder for obtaining composite granules:

(1) ultrasonic attachment, (2) engine, (3) twin-screw extruder, (4) loading hopper, (5) gearbox synchronized with the engine, (6) pressure sensor, (7) strand, (8) cooling bath, (9) granulator, and (10) composite granules.

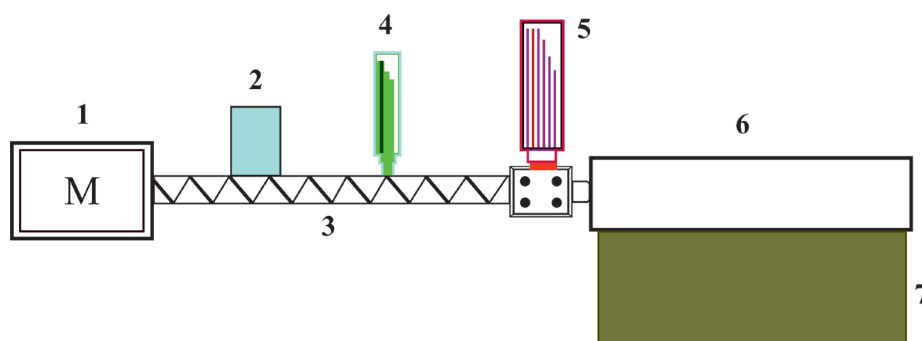


Рис. 3. Схема экструзионной установки:

1 – мотор, 2 – загрузочный бункер, 3 – шнек, 4 – датчик давления, 5 – ультразвуковая приставка, 6 – плоскощелевая головка, 7 – расплав готовой композиции.

Fig. 3. Schematic of the flat-slot single-screw extruder:

(1) engine, (2) loading hopper, (3) screw, (4) pressure sensor, (5) ultrasonic attachment, (6) flat-slot head, and (7) melt of the finished composite.

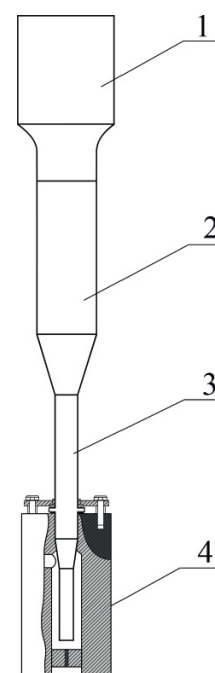


Рис. 4. Схема ультразвуковой приставки:

1 – преобразователь ультразвуковых колебаний, 2 – концентратор (волновод), 3 – излучатель, 4 – экструзионная головка.

Fig. 4. Schematic of the ultrasonic attachment:

(1) transducer of ultrasonic vibrations, (2) concentrator (waveguide), (3) emitter, and (4) extrusion head.

Для отвода тепла от ультразвуковой приставки она оснащена водяной рубашкой. Схема ультразвуковой приставки представлена на рис. 4.

Ультразвуковая приставка установлена между шнековой зоной и экструзионной головкой. Волновод ультразвуковой приставки погружен непосредственно в расплав. Приставка оснащена генератором колебаний частотой 22 кГц, амплитуда колебаний торца волновода – до 10 мкм. При изготовлении полимерных композиций использовали следующий режим обработки расплава: частота 22 кГц, мощность – до 1.0 кВт. При большей мощности ультразвуковой установки расплав начинал вспениваться при выходе из плоскощелевой головки из-за деструкции полимерной композиции, в результате чего в пленке возникали сквозные отверстия.

После того, как были получены БГК в виде полимерных пленок, определили их органолептические характеристики.

Внешний вид образцов БГК пленок, приготовленных из композиций с максимально достижимым соотношением ТПК : ПЭНП представлен на рис. 5.

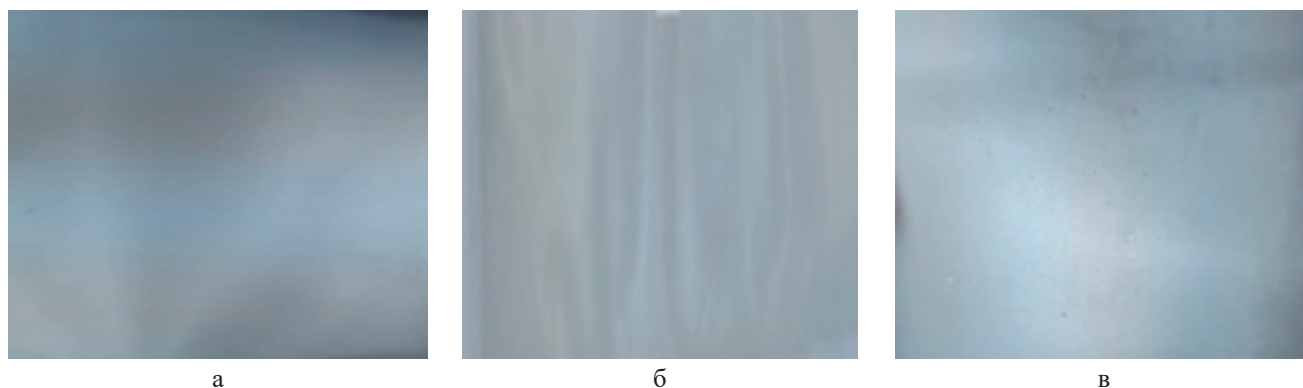


Рис. 5. Внешний вид лабораторных образцов пленок из БГК при соотношении ТПК : ПЭНП = 60 : 40:
а – кукурузный ТПК, б – гороховый ТПК, в – рисовый ТПК.

Fig. 5. Appearance of representative BHC film samples with a TPS : LDPE ratio of 60 : 40, using (a) corn TPS, (b) pea TPS, and (c) rice TPS.

Пленки, изготовленные при максимально достижимых соотношениях ТПК : ПЭНП, для всех трех разновидностей БГК имели равномерную матово-белую поверхность без агломератов в виде не расплавившихся частичек крахмала, без разрывов и повреждений. Это свидетельствует о достижении хорошей гомогенизации композиций ПЭНП и ТПК.

Несмотря на то, что первоначальная оценка органолептических свойств готовых БГК показала положительные результаты, представляло интерес рассмотрение переходных процессов, протекающих в структурных и морфологических изменениях БГК. В качестве примера на рис. 6 представлены микрофотографии БГК, полученных при максимальном содержании ТПК : ПЭ = 60 : 40 на основе рисового крахмала.

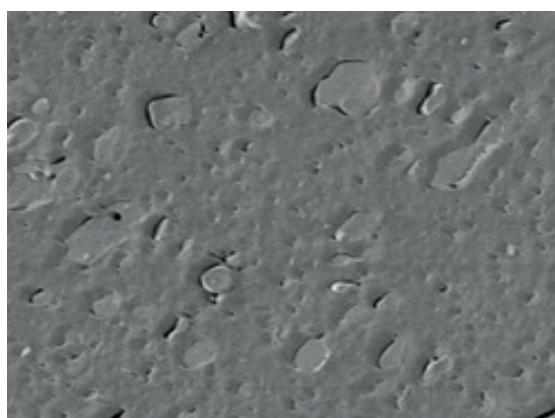
Как видно из представленных микрофотографий, на рис. 6а видны агломераты термопластичного крахмала, некоторые с границей раздела фаз в виде

«зерен», при этом большее увеличение исследуемых образцов рис. 6б позволило обнаружить сформированные в композиции ориентированные структуры.

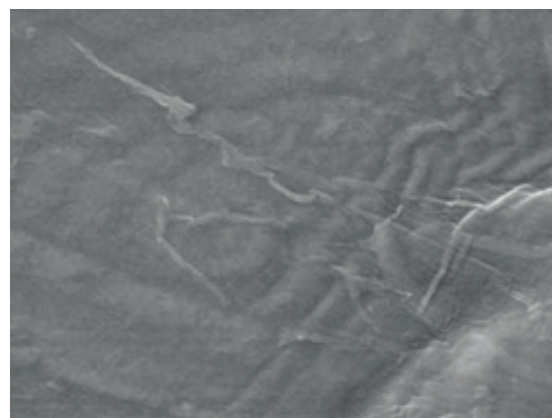
Для БГК, позиционируемых в качестве сырья для полимерной упаковки, важно достичь необходимых эксплуатационных свойств. Для этой цели определяли их механические характеристики: разрушающее напряжение при растяжении (σ) и относительное удлинение при разрыве (ϵ). Результаты испытаний представлены в табл. 4.

Как видно из результатов испытаний, БГК демонстрируют хорошие прочностные характеристики, практически на уровне ПЭНП, и деформационные характеристики, вполне обеспечивающие возможность использования пленок из них в качестве упаковочного материала.

При этом воздействие ультразвуковых колебаний на расплав для всех композиций приводит к улучшению как прочностных, так и деформацион-



а



б

Рис. 6. Электронные микрофотографии БГК на основе рисового ТПК при соотношении ТПК : ПЭНП = 60 : 40, увеличение – 500 раз (а), 10000 раз (б).

Fig. 6. SEM micrographs of the BHC films based on a TPS : LDPE ratio of 60 : 40 under a magnification of (a) 500 $\times$, and (b) 10000 $\times$.

Таблица 4. Результаты физико-механических испытаний БГК
Table 4. Physical and mechanical properties of BHC films

№	Соотношение ТПК : ПЭНП TPS : LDPE ratio	σ, МПа (Δ ± 0.2) σ, MPa (Δ ± 0.2)	ε, % (Δ ± 5)	σ, МПа (Δ ± 0.2) σ, MPa (Δ ± 0.2)	ε, % (Δ ± 5)
1	Исходный ПЭНП LDPE only	13	115	—	
—		С МГД без воздействия УЗ* With DMG without US exposure*		С МГД при воздействии УЗ* With DMG and US exposure*	
2	ТПК на кукурузной основе Corn-based TPS				
	60 : 40	9.8	62	10.9	78
	50 : 50	10.4	68	11.6	84
	40 : 60	11.4	72	12.8	93
3	ТПК на гороховой основе Pea-based TPS				
	60 : 40	6.7	68	7.8	82
	50 : 50	7.8	73	9.3	91
	40 : 60	8.9	78	10.1	102
4	ТПК на рисовой основе Rice-based TPS				
	60 : 40	10.4	74	11.2	96
	50 : 50	10.9	79	11.9	104
	40 : 60	11.6	93	12.8	115

* Примечание: УЗ – ультразвук.

* Note: US is ultrasound.

ных показателей, что говорит о хорошей гомогенизации композиций и повышению взаимодействия между полимерной матрицей полиэтилена и ТПК различного происхождения.

Полученные композиции исследовали на возможность биоразложения методом помещения образцов в биогукус. При производстве полимерных пленочных материалов большое значение имеет обеспечение достижения требуемых значений механических характеристик – разрушающего напряжения при растяжении и относительного удлинения при разрыве, а также сохранение этих показателей в допустимых пределах во время эксплуатации. Важно также и сохранение внешнего вида при контакте с окружающей средой. Для имитации долговременной эксплуатации пленок их погрузили в биогукус с активными микроорганизмами продолжительностью на 3 месяца. После изъятия образцов из биогукуса определили разрушающее напряжение при растяжении и относительное удлинение при разрыве. Результаты испытаний представлены в табл. 5.

Анализируя данные табл. 5 можно отметить, что механические свойства пленочных образцов через 3 месяца хранения в биогукусе изменились, причем у образцов, подвергнутых ультразвуковой обработке, все процессы изменения показателей проходи-

ли быстрее. Так, снижение прочных свойств БГК, полученных без воздействия ультразвука на основе кукурузного крахмала, составило 1.2 раза, для горохового – 1.3 раза, для рисового – 1.6 раза. Для БГК, полученных при воздействии ультразвука, снижение механических свойств на основе кукурузного крахмала составило 1.5 раза, для горохового – 1.5 раза, для рисового – 1.7 раза. Это позволяет сделать вывод, что в условиях утилизации таких пленок период их биоразложения будет короче.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведены исследования, направленные на создание пленок из биологически разрушаемых гибридных композиционных материалов на основе ПЭНП и термопластичного крахмала (ТПК) различного происхождения, расширение ассортимента пластификаторов, используемых для изготовления таких композиций за счет использования моноглицеридов дистиллированных (МГД).

Методом плоскощелевой экструзии получены лабораторные образцы БГК на основе смесей ПЭНП и ТПК различного происхождения: кукурузного, горохового и рисового крахмалов с добавлением пластификатора МГД при воздействии ультразвука и без него.

Таблица 5. Результаты испытаний БГК при хранении в биокомпосте
Table 5. Physical and mechanical properties of BHC films in biocompost

№	Соотношение ТПК : ПЭНП TPS : LDPE ratio	σ, МПа (Δ ± 0.2) σ, МПа (Δ ± 0.2)	ε, % (Δ ± 5)	σ, МПа (Δ ± 0.2) σ, МПа (Δ ± 0.2)	ε, % (Δ ± 5)
		С МГД без воздействия УЗ* With DMG without US exposure*		С МГД при воздействии УЗ* With DMG and US exposure*	
1	ТПК на кукурузной основе Corn-based TPS				
	60 : 40	8.1	49	7.1	47
	50 : 50	8.4	56	7.6	53
	40 : 60	9.4	68	8.8	64
2	ТПК на гороховой основе Pea-based TPS				
	60 : 40	5.3	52	5.1	50
	50 : 50	7.6	64	5.9	62
	40 : 60	8.3	70	6.6	68
3	ТПК на рисовой основе Rice-based TPS				
	60 : 40	6.3	43	6.0	41
	50 : 50	7.3	55	6.7	53
	40 : 60	9.3	70	7.8	67

* Примечание: УЗ – ультразвук.

* Note: US is ultrasound.

Исследованы смеси ТПК : ПЭНП в соотношениях от 40 : 60 до 60 : 40 масс. %, соответственно, и в результате установлены оптимальные соотношения компонентов ТПК : нативный крахмал : глицерин : МГД = 60 : 30 : 10 масс. %.

Проведены измерения ПТР композиций. При этом для БГК с максимальной массовой долей ТПК 60% наблюдали увеличение вязкости расплава композиций на величину до 60%. Это может снизить производительность технологического оборудования в процессе производства БГК композиций.

Предложена технологическая схема изготовления ТПК для создания БГК с пластификатором МГД при воздействии ультразвуковых колебаний.

Определены структурные и морфологические свойства полученных БГК. Показано, что добавление пластификатора МГД в состав ТПК благоприятно сказывается на свойствах пленок из биологически разрушаемых полимерных гибридных композиций.

Оценены механические свойства БГК. Показано, что воздействие ультразвуковых колебаний на расплав при изготовлении изделий из композиций улучшает механические характеристики пленочных материалов, а также ускоряет их процесс биоразложения.

Финансовая поддержка

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-33-90284).

Financial support

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 19-33-90284.

Вклад авторов

И.Ю. Васильев – проведение исследований, сбор и представление материала, написание статьи;

В.В. Ананьев – планирование эксперимента, научное редактирование.

Остальные авторы в равной степени участвовали в проведении эксперимента, написании и оформлении статьи.

Authors' contribution

I.Yu. Vasilyev – conducting the study, collection and provision of the material, writing the article;

V.V. Ananyev – planning the experiment, scientific editing.

The rest of the authors equally contributed to the experiment, writing, and design of the article.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

REFERENCES

1. Литвяк В.В. Перспективы производства современных упаковочных материалов с применением биоразлагаемых полимерных композиций. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2019;2:84-94.
2. Кирш И.А., Романова В.А., Тверитникова И.С., Безнаева О.В., Банникова О.А., Шмакова Н.С. Исследования влияния ультразвуковой обработки на расплавы полимерных композиций на основе полиэтилена и модифицированного крахмала. *Хим. пром. сегодня*. 2020;1:62-67.
3. Колпакова В.В., Ананьев В.В., Кирш И.А., Лукин Н.Д., Костенко В.Г., Скобельская З.Г., Панкратов Г.Н., Гаврилов А.М. Модификация биоразлагаемых полимерных композиций отходами пищевых производств. *Достижения науки и техники АПК*. 2016;30(10):109-115.
4. Лукин Н.Д., Колпакова В.В., Усачев И.С., Сарджвеладзе А.С., Соломин Д.А., Васильев И.Ю. Модификация полимерных композиций с термопластичным крахмалом для биоразлагаемой упаковочной пленки. В сб.: «Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного конгресса». Москва: ООО «РЭД ГРУПП»; 2019. С. 102-104.
5. Kirsh I.A., Beznaeva O.V., Bannikova O.A., Romanova Budaeva V.A., Zagrebina D.M., Tveritnikova I.S. Creation of biodegradable polymer materials exposing ultrasounds to their melts. *J. Adv. Res. Dyn. Control Syst.* 2019;11(8 special issue):1944-1949.
6. Колпакова В.В., Усачев И.С., Сарджвеладзе А.С., Соломин Д.А., Ананьев В.В., Васильев И.Ю. Совершенствование технологии применения термопластичного крахмала для биоразлагаемой полимерной пленки: *Пищевая промышленность*. 2017;8:34-38.
7. Колпакова В.В., Усачев И.С., Соломин Д.А. Биоразлагаемые полимеры: составные биокomпоненты и технологические решения производства: *Пищевая промышленность*. 2019;12:51-57.
<https://doi.org/10.24411/0235-2486-2019-10197>
8. Kaseem M., Hamad K., Deri F. Thermoplastic starch blends: A review of recent works. *Polym. Sci. Ser. A*. 2012;54:165-176.
<https://doi.org/10.1134/S0965545X1202006X>
9. Лукин Н.Д., Усачев И.С. Технология получения термопластичных крахмалов. *Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий*. 2015;66(4):156-159.
<https://doi.org/10.20914/2310-1202-2015-4-156-159>
10. Lukin D., Kolkpakova V., Ananyev V., Lukin N., Usachev I., Sardjveladze A., Solomin D. Application of thermoplastic starch and starch containing waste of food industry in biodegradable polymer compositions. In: Proceedings of the 12th International Conference on Polysaccharides-Clycoscience. Prague, October 19–21, 2016. P. 58-62.
11. Kolkpakova V., Usachev I., Papakhin A., Sardzhveladze A., Ananiev V. Thermoplastic composition with modified porous corn starch of biodegradability properties. In: 2019 Proceedings of the GEOLINS International Scientific conference on geosciences. March 26–29, 2019. Athens, Greece. P. 33-41.
<https://doi.org/10.32008/geolinks2019/b2/v1/04>
12. Nishat N., Malik A. Synthesis, spectral characterization thermal stability, antimicrobial studies and biodegradation of starch–thiourea based biodegradable polymeric ligand and its coordination complexes with [Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II)] metals. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2016;20(1):S7-S15.
<https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.07.017>

1. Litvyak V.V. Prospects of manufacture of modern packaging materials with the application of biodegradable polymer compositions. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekologiya = Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2019;2:84-94 (in Russ.).
2. Kirsch I.A., Romanova V.A., Tveritnikova I.S., Beznaeva O.V., Bannikova O.A., Shmakova N.S. Studies of the effect of ultrasonic treatment on melts of polymer composition based on polyethylene and modified starch. *Khimicheskaya promyshlennost' segodnya = Chemical Industry Today*. 2020;1:62-67 (in Russ.).
3. Kolkpakova V.V., Ananiev V.V., Kirsh I.A., Lukin N.D., Kostenko V.G., Scobelyskaya Z.G., Pankratov G.N., Gavrilov A.M. Modification of Biodegradable Polymeric Compositions by Waste of Food Production. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK = Achievements of Science and Technology of AIC*. 2016;30(10):109-115 (in Russ.).
4. Lukin N.D., Kolkpakova V.V., Usachev I.S., Sarjelazhdze A.S., Solomin D.A. Modification of polymer compositions with thermoplastic starch for packaging products. In: *Biotehnologiya: sostoyanie i perspektivy razvitiya. Materialy mezhdunarodnogo kongressa* (Biotechnology: State of the Art and Perspectives. The Proceedings of International Congress). Moscow: RED GROUP; 2019. P. 102-104 (in Russ.).
5. Kirsh I.A., Beznaeva O.V., Bannikova O.A., Romanova Budaeva V.A., Zagrebina D.M., Tveritnikova I.S. Creation of biodegradable polymer materials exposing ultrasounds to their melts. *J. Adv. Res. Dyn. Control Syst.* 2019;11(8 special issue):1944-1949.
6. Kolkpakova V.V., Usachev I.S., Sarjelazhdze A.S., Solomin D.A., Ananiev V.V., Vasil'ev I.Yu. Perfection of technology of application of thermoplastic starch for polymeric film. *Pishchevaya promyshlennost' = Food Industry*. 2017;8:34-38 (in Russ.).
7. Kolkpakova V.V., Usachev I.S., Solomin D.A. Biodegradable polymers: compound biocomponents and manufacturing technological solutions. *Pishchevaya promyshlennost' = Food Industry*. 2019;12:51-57 (in Russ.).
<https://doi.org/10.24411/0235-2486-2019-10197>
8. Kaseem M., Hamad K., Deri F. Thermoplastic starch blends: A review of recent works. *Polym. Sci. Ser. A*. 2012;54:165-176.
<https://doi.org/10.1134/S0965545X1202006X>
9. Lukin N.D., Usachev I.S. Technology of thermoplastic starch production. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta inzhenernykh tekhnologii = Proceedings of the Voronezh State University of Engineering Technologies*. 2015;(4):156-159 (in Russ.).
<https://doi.org/10.20914/2310-1202-2015-4-156-159>
10. Lukin D., Kolkpakova V., Ananyev V., Lukin N., Usachev I., Sardjveladze A., Solomin D. Application of thermoplastic starch and starch containing waste of food industry in biodegradable polymer compositions. In: Proceedings of the 12th International Conference on Polysaccharides-Clycoscience. Prague, October 19–21, 2016. P. 58-62.
11. Kolkpakova V., Usachev I., Papakhin A., Sardzhveladze A., Ananiev V. Thermoplastic composition with modified porous corn starch of biodegradability properties. In: 2019 Proceedings of the GEOLINS International Scientific conference on geosciences. March 26–29, 2019. Athens, Greece. P. 33-41.
<https://doi.org/10.32008/geolinks2019/b2/v1/04>

13. Sudhakar Y.N., Selvakumar M. Lithium perchlorate doped plasticized chitosan and starch blend as biodegradable polymer electrolyte for supercapacitors. *Electrochimica Acta*. 2012;78(1):398-405.
<https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.06.032>
14. Mendes J.F., Paschoalin R.T., Carmona V.B., Neto A.R.S., Marques A.C.P., Marconcini J.M., Mattoso L.H.C., Medeiros E.S., Oliveira J.E. Biodegradable polymer blends based on corn starch and thermoplastic chitosan processed by extrusion. *Carbohydrate Polymers*. 2016;137(10):452-458.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.10.093>
15. Nguyen D.M., Do T.V.V., Grillet A.-C., Thuc H.H., Thuc C.N.H. Biodegradability of polymer film based on low density polyethylene and cassava starch. *Int. Biodeter. Biodegr.* 2016;115:257-265.
<https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2016.09.004>
16. Tang X., Alavi S. Recent advances in starch, polyvinyl alcohol based polymer blends, nanocomposites and their biodegradability. *Carbohydrate Polymers*. 2011;85(1):7-16.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.01.030>
17. Singh R., Sharma R., Shaqib M., Sarkar A., Chauhan K.D. Biodegradable polymers as packaging materials. In: *Biopolymers and their Industrial Applications. From Plant, Animal, and Marine Sources, to Functional Products*. 2021. Chapter 10. P. 245-259.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819240-5.00010-9>
18. Ojogbo E., Ogunsona E.O., Mekonnen T.H. Chemical and physical modifications of starch for renewable polymeric materials. *Materials Today Sustainability*. 2020;7-8:100028.
<https://doi.org/10.1016/j.mtsust.2019.100028>
19. Tudorachi N., Cascaval C.N., Rusu M., Pruteanu M. Testing of polyvinyl alcohol and starch mixtures as biodegradable polymeric materials. *Polymer Testing*. 2000;19(7):785-799.
[https://doi.org/10.1016/S0142-9418\(99\)00049-5](https://doi.org/10.1016/S0142-9418(99)00049-5)
20. Fonseca-García A., Jiménez-Regalado E.J., Aguirre-Loredo R.Y. Preparation of a novel biodegradable packaging film based on corn starch-chitosan and poloxamers. *Carbohydrate Polymers*. 2021;251(1):117009.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117009>
21. Mittal A., Garg S., Bajpai S. Fabrication and characteristics of poly (vinyl alcohol)-starch-cellulosic material based biodegradable composite film for packaging application. *Materials Today: Proceedings*. 2020;21(3):1577-1582.
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.11.210>
22. Tabasum S., Younas M., Zaeem M.A., Majeed I., Majeed M., Noreen A., NaeemIqbal M., Zia K.M. A review on blending of corn starch with natural and synthetic polymers, and inorganic nanoparticles with mathematical modeling. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019;122:969-996.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.092>
12. Nishat N., Malik A. Synthesis, spectral characterization thermal stability, antimicrobial studies and biodegradation of starch-thiourea based biodegradable polymeric ligand and its coordination complexes with [Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II)] metals. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2016;20(1):S7-S15.
<https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.07.017>
13. Sudhakar Y.N., Selvakumar M. Lithium perchlorate doped plasticized chitosan and starch blend as biodegradable polymer electrolyte for supercapacitors. *Electrochimica Acta*. 2012;78(1):398-405.
<https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.06.032>
14. Mendes J.F., Paschoalin R.T., Carmona V.B., Neto A.R.S., Marques A.C.P., Marconcini J.M., Mattoso L.H.C., Medeiros E.S., Oliveira J.E. Biodegradable polymer blends based on corn starch and thermoplastic chitosan processed by extrusion. *Carbohydrate Polymers*. 2016;137(10):452-458.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.10.093>
15. Nguyen D.M., Do T.V.V., Grillet A.-C., Thuc H.H., Thuc C.N.H. Biodegradability of polymer film based on low density polyethylene and cassava starch. *Int. Biodeter. Biodegr.* 2016;115:257-265.
<https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2016.09.004>
16. Tang X., Alavi S. Recent advances in starch, polyvinyl alcohol based polymer blends, nanocomposites and their biodegradability. *Carbohydrate Polymers*. 2011;85(1):7-16.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.01.030>
17. Singh R., Sharma R., Shaqib M., Sarkar A., Chauhan K.D. Biodegradable polymers as packaging materials. In: *Biopolymers and their Industrial Applications. From Plant, Animal, and Marine Sources, to Functional Products*. 2021. Chapter 10. P. 245-259.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819240-5.00010-9>
18. Ojogbo E., Ogunsona E.O., Mekonnen T.H. Chemical and physical modifications of starch for renewable polymeric materials. *Materials Today Sustainability*. 2020;7-8:100028.
<https://doi.org/10.1016/j.mtsust.2019.100028>
19. Tudorachi N., Cascaval C.N., Rusu M., Pruteanu M. Testing of polyvinyl alcohol and starch mixtures as biodegradable polymeric materials. *Polymer Testing*. 2000;19(7):785-799.
[https://doi.org/10.1016/S0142-9418\(99\)00049-5](https://doi.org/10.1016/S0142-9418(99)00049-5)
20. Fonseca-García A., Jiménez-Regalado E.J., Aguirre-Loredo R.Y. Preparation of a novel biodegradable packaging film based on corn starch-chitosan and poloxamers. *Carbohydrate Polymers*. 2021;251(1):117009.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117009>
21. Mittal A., Garg S., Bajpai S. Fabrication and characteristics of poly (vinyl alcohol)-starch-cellulosic material based biodegradable composite film for packaging application. *Materials Today: Proceedings*. 2020;21(3):1577-1582.
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.11.210>
22. Tabasum S., Younas M., Zaeem M.A., Majeed I., Majeed M., Noreen A., NaeemIqbal M., Zia K.M. A review on blending of corn starch with natural and synthetic polymers, and inorganic nanoparticles with mathematical modeling. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019;122:969-996.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.092>

Об авторах:

Васильев Илья Юрьевич, преподаватель кафедры Инновационные материалы принтмедиаиндустрии Института принтмедиа и информационных технологий ФГБОУ «Московский политехнический университет» (127008, Россия, Москва, ул. Большая Семеновская, 38). E-mail: iljanaras@yandex.ru.

Ананьев Владимир Владимирович, кандидат технических наук, профессор кафедры Инновационные материалы принтмедиаиндустрии Института принтмедиа и информационных технологий ФГБОУ «Московский политехнический университет» (127008, Россия, Москва, ул. Большая Семеновская, 38). E-mail: vovan261147@yandex.ru.

Колпакова Валентина Васильевна, доктор технических наук, профессор, заведующая отделом, Всероссийский научно-исследовательский институт крахмалопродуктов (140051, Россия, Московская обл., Красково, ул. Некрасова, 11). E-mail: vniik@arrisp.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7288-8569>

Сарджвеладзе Аслан Сергеевич, старший научный сотрудник, Всероссийский научно-исследовательский институт крахмалопродуктов (140051, Россия, Московская обл., Красково, ул. Некрасова, 11). E-mail: vniik@arrisp.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4611-3847>

About the authors:

Илья Ю. Васильев, Lecturer, Department of Innovative Materials for the Print Media Industry, Institute of Print Media and Information Technologies, Moscow Polytechnic University (38, Bolshaya Semenovskaya ul., Moscow, 127008, Russia). E-mail: iljanaras@yandex.ru.

Vladimir V. Ananyev, Cand. of Sci. (Engineering), Professor, Department of Innovative Materials for the Print Media Industry, Institute of Print Media and Information Technologies, Moscow Polytechnic University (38, Bolshaya Semenovskaya ul., Moscow, 127008, Russia). E-mail: vovan261147@yandex.ru.

Valentina V. Kolpakova, Dr. of Sci.(Engineering), Professor, Head of the Department, All-Russian Research Institute of Starch Products (11, Nekrasova ul., Kraskovo, Moscow oblast, 140051, Russia). E-mail: vniik@arrisp.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7288-8569>

Aslan S. Sardzhveladze, Senior Researcher, All-Russian Research Institute of Starch Products (11, Nekrasova ul., Kraskovo, Moscow oblast, 140051, Russia). E-mail: vniik@arrisp.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4611-3847>

*Поступила: 11.10.2020; получена после доработки: 29.11.2020; принята к опубликованию: 07.12.2020.
The article was submitted: October 11, 2020; approved after reviewed: November 29, 2020; accepted for publication: December 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/10.32362/2410-6593-2020-15-6-56-66>

УДК 678.4



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Изменение электрических характеристик резин
в процессе «набухание-отбухание»**

Л.А. Ковалева[@], Н.Я. Овсянников, А.А. Зуев

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

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

Цели. Основным показателем, определяющим электропроводность резин, является удельное объемное электросопротивление. Цель работы – исследовать изменения данного показателя при набухании и отбухании электропроводящих резин. При рассмотрении процесса набухания резин в жидких средах на молекулярном уровне проведена аналогия этого процесса с механической деформацией материала, выявлены общие черты и различия этих процессов.

Методы. Для резин на основе парафинатных и алкилсульфонатных бутадиен-нитрильных каучуков были определены степень их набухания и изменение линейных размеров в гептане, бензинах марок АИ-80, АИ-92, АИ-95. Удельное объемное электросопротивление определено потенциометрическим методом: исходное значение измерено после термостатирования резин в течение 1 ч при 120 °С, а повторное измерение проведено после набухания этих резин в растворителях в течение 48 ч с последующей сушкой при 20 °С до постоянной массы и повторного термостатирования при тех же условиях. С помощью ИК-спектрометра Фурье были получены спектры растворителей до и после нахождения в них исследованных резин.

Результаты. Показано, что на степень набухания резин оказывает влияние тип используемого каучука и растворителя. Наибольшей стойкостью к набуханию обладают резины на основе каучуков с большим количеством присоединенного НАК, полученные в присутствии алкилсульфонатного эмульгатора. Влияние используемого растворителя на изменение степени набухания определяется его сродством к каучуку и наличием полярных добавок, повышающих октановое число бензина. Установлено, что изменение линейных размеров образцов при набухании в указанных растворителях различно по длине и толщине образца. Результаты измерения удельного объемного электросопротивления

показали, что в зависимости от типа используемого каучука и степени его наполнения описанная технология обработки резины приводит к снижению данного показателя от 2 до 20 раз. Наибольший эффект снижения удельного объемного электросопротивления наблюдается у малонаполненных резин на основе парафинатных бутадиен-нитрильных каучуков. Представленные в работе спектры нарушенного полного внутреннего отражения растворителей после их взаимодействия с исследованными резинами показали, что в результате набухания резин происходит частичная экстракция из них дибутилфталата, использованного в рецептуре в качестве пластификатора.

Выводы. Предложенный способ обработки резины позволяет снизить ее удельное объемное электросопротивление за счет удаления из нее дибутилфталата и формирования более развитой углерод-эластомерной структуры и решить проблему отрицательного влияния пластификатора на удельное объемное электросопротивление резин без исключения его из состава резиновой смеси.

Ключевые слова: резина, удельное объемное электросопротивление, деформация, степень набухания, изменение линейных размеров, кратность снижения, дибутилфталат, экстракция, развитая углерод-эластомерная структура

Для цитирования: Ковалева Л.А., Овсянников Н.Я., Зуев А.А. Изменение электрических характеристик резин в процессе «набухание-отбухание». *Тонкие химические технологии*. 2020;15(6):56-66. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-56-66>

RESEARCH ARTICLE

Change of electrical characteristics of rubber in the process of “swelling–deswelling”

Lyudmila A. Kovaleva[@], Nikolay Ya. Ovsyannikov, Anton A. Zuev

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: kovaleva-mitht@mail.ru

Objectives. The main indicator that determines electrical conductivity of rubbers is specific volumetric electrical resistance (ρ_v). The purpose of this work is to investigate changes in this indicator during swelling and deswelling of electrically conductive rubbers. When considering the swelling process of rubbers in liquid media at a molecular level, an analogy of this process with mechanical deformation of the material is drawn and common features and differences of these processes are revealed.

Methods. For rubber compositions based on paraffinate and alkyl sulfonate nitrile butadiene rubbers, the degree of their swelling and the change in linear dimensions in heptane and in gasoline grades 80, 92, and 95 were determined. The ρ_v value was determined by a potentiometric method: the initial value was measured after temperature control of rubbers for 1 h at 120°C, and the second measurement was carried out after these rubbers were swollen in the solvents for 48 h, followed by drying at 20°C to a constant weight and repeated temperature control under the same conditions. Using an IR Fourier spectrometer, spectra of the solvents used were obtained before and after identification of the investigated rubber samples in them.

Results. It was shown that the type of rubber and solvent used influence the degree of rubber swelling. Rubber compositions based on natural rubbers with a large amount of attached acrylonitrile, obtained in the presence of an alkyl sulfonate emulsifier, have the highest resistance to swelling. The effect of the used solvent on the change in the degree of swelling is determined by its affinity for rubber and the presence of polar additives that increase the octane number of gasoline. It was established that the linear change of the samples upon swelling in the indicated solvents varies according to the length and thickness of the samples. Results show that depending on the type of rubber used and the degree of its filling, the described rubber processing technology leads to a decrease in the ρ_v value by 2 to 20 times. The greatest effect of ρ_v reduction is observed in low-filled rubber compositions based on paraffinate nitrile rubbers.

The spectra of the frustrated total internal reflection of the solvents after their interaction with the studied rubbers show that particulate extraction of dibutyl phthalate, which was used as a plasticizer in rubber compounding, takes place as a result of rubber swelling.

Conclusions. *The proposed method of rubber processing reduces the ρ_v value by removing dibutyl phthalate from the studied rubbers and forming a more developed carbon-elastomer structure. Furthermore, it solves the problem of the negative effect of the plasticizer on the ρ_v value of rubber without excluding it from the rubber composition.*

Keywords: *rubber, specific volume electrical resistance, deformation, degree of swelling, linear change, reduction factor, dibutyl phthalate, extraction, developed carbon-elastomer structure*

For citation: Kovaleva L.A., Ovsyannikov N.Ya., Zuev A.A. Change of electrical characteristics of rubber in the process of “swelling–deswelling”. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(6):56-66 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-56-66>

ВВЕДЕНИЕ

Каучуки, как и подавляющее большинство известных в настоящее время полимеров, являются диэлектриками. Однако на их основе можно изготовить электропроводящие композиции, изделия из которых находят широкое применение в различных отраслях промышленности и в повседневной жизни, а их спектр применения постоянно расширяется. Для создания таких материалов в эластомеры вводят специальные марки технического углерода, особенностями которых являются высокие значения показателей удельной адсорбционной поверхности, дисперсности, структурности и шероховатости [1–3]. Эти показатели играют определяющую роль в образовании развитой пространственной углерод-эластомерной структуры, обеспечивающей перенос зарядов при непосредственном контакте частиц наполнителя или через тонкие прослойки каучука по туннельному механизму [4–7].

Уровень электрических характеристик электропроводящих резин определяет показатель их удельного объемного электросопротивления ρ_v . Снижение значения этого показателя осуществляется путем увеличения содержания электропроводного наполнителя или использования наполнителя с более высоким уровнем удельной адсорбционной поверхности, дисперсности и структурности [8, 9]. Однако после достижения оптимума наполнения дальнейшее увеличение содержания технического углерода вызывает резкое возрастание вязкости резиновой смеси и, как следствие, ухудшение перерабатываемости композиции, снижение упруго-прочностных свойств резин, повышение их стоимости [10]. Выигрыш в электрических характеристиках материала при наполнении выше оптимального относительно небольшой.

Современный уровень развития науки, техники, медицины требует нахождения новых подходов к повышению электрических характеристик резин, например, использование воздействия внешних факторов

на уже сформировавшуюся в процессе изготовления резины углерод-эластомерную структуру.

Из литературы [11] известно, что на уровень показателя удельного объемного электросопротивления резины оказывают влияние не только различные технологические факторы, такие как порядок введения ингредиентов и вулканизация, или рецептурные факторы (введение в резиновую смесь пластификаторов, наполнителей), но и условия ее эксплуатации. К ним можно отнести воздействие повышенной температуры, наличие деформации, ее скорость и величину, степень набухания резины в растворителях.

Так, воздействие на резину повышенной температуры приводит к заметному снижению ρ_v вулканизата [12], что, по мнению многих исследователей, связано с десорбцией эластомера с поверхности частиц технического углерода и образованием более крупных протяженных структур – кластеров, что облегчает перенос зарядов. Интенсивность снижения ρ_v в данном случае определяется величиной температуры, воздействующей на резину.

При деформировании образца из электропроводящей резины при помощи растяжения, сжатия или сдвига в нем происходит ряд сложных процессов, приводящих к немонотонному изменению первоначального значения удельного объемного электросопротивления: увеличение ρ_v при деформации до 50% за счет разрушения углерод-эластомерной структуры; последующее снижение ρ_v вследствие ориентации элементов углерод-эластомерной структуры вдоль направления деформации при значительной ее величине; резкое увеличение ρ_v при снятии деформирующего усилия и сокращения образца из-за дезориентации углерод-эластомерной структуры [11]. Таким образом, любая деформация растяжения, сжатия и сдвига образца электропроводящей резины в конечном итоге приведет к существенному повышению ρ_v , вследствие чего резина из электропроводящей может стать диэлектриком.

Согласно общему определению понятия «деформация», набухание резин в жидких средах также

можно считать их деформированием. При рассмотрении процесса набухания на молекулярном уровне непосредственный контакт резины и жидкости приводит к диффузии последней в объем образца за счет наличия между макромолекулами эластомера свободного пространства. Благодаря этому молекулы жидкости достаточно легко и быстро проникают между макромолекулами, раздвигая и деформируя молекулярные цепи. Количество поглощаемого резиной растворителя различно и определяется сродством эластомера и растворителя, временем их взаимодействия, а также густотой пространственной вулканизационной сетки. Однако при набухании резины в отличие от деформации растяжения, сжатия и сдвига происходит увеличение объема образца и одновременное увеличение всех его линейных размеров. Это, естественно, сопровождается увеличением расстояния между частицами наполнителя, что затрудняет перенос зарядов и приводит к заметному повышению ρ_v .

Однако в процессе испарения растворителя – «отбухания» резины – первоначальная электропроводность восстанавливается. Таким образом, характер влияния на электропроводность резин является одним из основных отличий процесса деформации при набухании и отбухании от, например, растяжения образца при механическом воздействии и возвращения его в исходное состояние и требует более пристального внимания и изучения.

В связи с этим целью данной работы явилось исследование изменения ρ_v в процессе набухания и отбухания электропроводящих резин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами были изготовлены и исследованы эластомерные композиции на основе бутадиен-нитрильных каучуков (БНК): СКН-18СМ, СКН-26СМ (алкилсульфонатные) и БНСК-18АМН и БНСК-28 АМН (парафинатные) (АО «Красноярский завод синтетического каучука», Россия). Данные марки каучуков различаются не только содержанием связанного нитрила акриловой кислоты, но и типом эмульгатора, применяемого при проведении процесса полимеризации, что оказывает решающее влияние как на вулканизационные свойства резиновых смесей, так и физико-механические и эксплуатационные свойства резин [13–16]. Для придания резинам электропроводящих свойств были использованы смесевые композиции [17], состоящие из электропроводного технического углерода марки УМ76 (ЗАО «Химпласт», Россия), содержание которого варьировалось от 25 до 50 масс. д., в сочетании с 50 масс. д. малоактивного технического углерода П803 (ОАО «Туймазыхимуглерод», Россия) и 10 масс. д. графита ГК-1 (ООО «Завальевский графит», Украина).

Смесевая композиция наполнителей обеспечивает резиновой смеси удовлетворительные технологические свойства даже при общем содержании наполнителей 110 масс. д. на 100 масс. д. каучука, а резинам – высокие и стабильные электрические характеристики. Для вулканизации использовали стандартную вулканизирующую группу, состоящую из оксида цинка, стеариновой кислоты, сульфенамида Ц и серы (группа компаний «ВутаХим», Россия), а для облегчения проведения технологических операций переработки – дибутилфталат (ДБФ) (группа компаний «Росхим», Россия).

Эластомерные композиции изготавливали на вальцах ЛБ 320 160/160 (ООО «Металлист», Россия), причем электропроводный наполнитель вводили в резиновую смесь, уже содержащую технический углерод марки П803 [9]. После вылежки резиновые смеси вулканизовали при оптимальном времени вулканизации, определенном на реометре RPA-2000 (Alpha Technologies, США). Степень набухания резин после 48 ч воздействия на них органических растворителей (гептан (АО «ОРГХИМ», Россия), бензин марок АИ-80, АИ-92, АИ-95 (АО «Газпромнефть-МНПЗ», Россия)) определяли в соответствии с ГОСТ 9.030-74¹.

Основную характеристику электропроводящих резин – показатель удельного объемного электросопротивления – определяли потенциометрическим методом (ИСО 1853:1998²). Образцы резин перед измерением термостатировали в течение 1 ч при 120 °С. После измерения исходного значения ρ_v образцы резин помещали в органические растворители на 48 ч. После этого проводили полное удаление растворителя из объема набухших образцов путем их сушки до постоянной массы при температуре 20 °С, снова термостатировали их в воздушном термостате в течение 1 ч при 120 °С и измеряли ρ_v .

Для определения природы веществ, экстрагированных из резин в результате воздействия на них растворителей, с помощью ИК-спектрометра Фурье (Bruker, Германия) были получены спектры растворителей до и после нахождения в них исследованных резин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значения степени набухания изготовленных резин приведены в табл. 1.

¹ ГОСТ 9.030-74 Резины. Методы испытаний на стойкость в ненапряженном состоянии к воздействию жидких агрессивных сред. [GOST 9.030-74. Unified system of corrosion and ageing protection. Vulcanized rubbers. Method of testing resistance to attack by corrosive media in limp state. Moscow: Standartinform; 2008.]

² ISO 1853:1998. Conducting and dissipative rubbers, vulcanized or thermoplastic – Measurement of resistivity.

Таблица 1. Степень набухания резин в органических растворителях (на примере резины, содержащей 35.0 масс. д. технического углерода УМ76)
Table 1. Degree of swelling of rubbers in the organic solvents (for example, rubber containing 35.0 mass fractions of carbon black UM76)

Эластомерная основа резины Elastomeric rubber base	Степень набухания после 48 ч, % Degree of swelling after 48 h, %			
	Гептан Heptane	АИ-80 AI-80	АИ-92 AI-92	АИ-95 AI-95
СКН-18СМ NBR18	1.6	30.7	18.7	36.1
СКН-26СМ NBR26	–0.8	15.1	11.4	17.7
БНКС-18АМН NBR1845	5.0	42.6	39.2	60.0
БНКС-28АМН NBR2645	–0.8	14.9	14.0	20.3

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что степень набухания определяется типом используемого каучука и растворителя. Более стойкими к набуханию являются резины на основе каучуков с большим содержанием НАК вне зависимости от типа применяемого для получения каучука эмульгатора. Резины на основе парафинатных каучуков уступают по стойкости к набуханию резинам на основе алкилсульфонатных каучуков. Особенно ярко это проявляется у резин на основе каучуков, содержащих 18% НАК.

Заметное влияние на степень набухания резин оказывает тип использованного растворителя. Наименьшая степень набухания резин наблюдается в гептане за счет значительной разницы параметров растворимости каучуков и растворителя. Для резин на основе СКН-26СМ и БНКС-28АМН имеет место даже уменьшение массы образцов после набухания по сравнению с исходными значениями. Это вероятно связано с вымыванием части ингредиентов из образца в процессе его набухания. Более интенсивно, чем в гептане, исследованные резины набухают в бензинах АИ-80, АИ-92 и АИ-95, что связано с наличием в их составе полярных добавок, повышающих октановое число. По увеличению степени набухания использованные в работе бензины можно расположить в следующей последовательности: АИ-95 > АИ-80 > АИ-92. Увеличение содержания НАК в каучуке приводит к заметному снижению влияния марки бензина на степень набухания резин.

В табл. 2 на примере резины на основе СКН-18СМ, содержащей 30.0 масс. д. электропроводного технического углерода УМ76, 50.0 масс. д. малоактивного технического углерода П803 и 10.0 масс. д. графита ГК-1 показано изменение линейных размеров образца до и после его набухания в выбранных растворителях.

Представленные в табл. 2 данные наглядно демонстрируют значительное изменение линейных размеров образцов после длительного (48 ч) воздей-

ствия растворителей, что является доказательством протекания деформационных процессов, влияющих на сформированную в резине углерод-эластомерную структуру. Можно отметить, что степень деформации образца по длине и толщине различна при воздействии любого из рассмотренных растворителей, т.е. образец неравномерно деформируется при набухании. Величина деформации по толщине образца заметно превосходит деформацию по длине для всех образцов и сред.

Таким образом, используемые в работе растворители в разной степени взаимодействуют с исследуемыми резинами с точки зрения интенсивности их поглощения испытуемым материалом, а, следовательно, и изменения размеров набухших образцов. Это позволяет более полно оценить влияние деформации в процессе набухания на показатель удельного объемного электросопротивления.

На рис. 1–4 приведены зависимости показателя ρ_v от содержания в резине технического углерода, а также кратность изменения показателя ρ_v , которая была определена как отношение между значениями этого показателя до и после описанного выше воздействия.

Как видно из рис. 1–4, набухание резины в любом из рассмотренных растворителей с последующим его полным удалением по описанной выше схеме позволяет получить материал с меньшим значением удельного объемного электросопротивления по сравнению с исходным значением. Кратность снижения показателя ρ_v изменяется в широком диапазоне значений. Из представленных данных видно, что наибольший эффект снижения показателя ρ_v наблюдается у резин, содержащих минимальное из рассмотренных дозировок электропроводного технического углерода УМ76 (25 масс. д.). Кратность снижения удельного объемного электросопротивления для этих резин составляет 15.0–20.5. Для резин с содержанием технического углерода УМ76 30 масс. д. и более

Таблица 2. Изменение линейных размеров образцов резин на основе СКН-18СМ до и после набухания в различных растворителях
Table 2. Change in the linear dimensions of the rubber samples based on NBR18 before and after swelling in various solvents

Линейный размер и масса образца Linear dimension and mass of sample	Значение линейного размера образца Sample linear dimension value		Изменение, % Change, %
	Исходное Before swelling	После набухания After swelling	
Гептан / Heptane			
Толщина, мм Width, mm	1.87	1.94	3.74
Длина, мм Length, mm	60.0	61.0	1.67
Масса, г Mass, g	1.926	1.963	1.92
Бензин марки АИ-80 / Gasoline grade AI-80			
Толщина, мм Width, mm	1.87	2.29	22.5
Длина, мм Length, mm	60.0	68.0	13.3
Масса, г Mass, g	1.930	2.580	33.7
Бензин марки АИ-92 / Gasoline grade AI-92			
Толщина, мм Width, mm	1.87	2.21	18,2
Длина, мм Length, mm	60.0	67.0	11.7
Масса, г Mass, g	1.912	2.408	25.9
Бензин марки АИ-95 / Gasoline grade AI-95			
Толщина, мм Width, mm	2.08	2.56	23.1
Длина, мм Length, mm	60.0	69.0	15.0
Масса, г Mass, g	2.139	2.934	37.2

эффект снижения показателя ρ_v выражен менее ярко – кратность снижения находится в интервале 1.1–5.0.

Следует отметить, что тип эластомерного связующего, используемого для получения электропроводящих резин [14], оказывает влияние на величину ρ_v материала, полученного по описанному выше способу. В наибольшей степени увеличение кратности снижения ρ_v прослеживается у резин на основе парафинатных БНК.

При сравнении электрических свойств равнонаполненных резин на основе исследованных каучуков можно отметить, что кратность снижения показателя ρ_v для большинства резин увеличивается с увеличением степени набухания и соответственного увеличения их деформации в процессе набухания.

Результаты, представленные на рис. 1–4, показывают, что увеличение содержания в смесевом наполнителе технического углерода марки УМ76 в интервале дозировок от 25 до 50 масс. д. в случае об-

работки резин по предлагаемой технологии изменяет значение показателя ρ_v в пределах одного порядка. Таким образом, рассмотренный способ обработки резин позволяет сократить содержание дорогостоящего наполнителя в композиции, что приведет к снижению себестоимости материала и повышению комплекса технологических и физико-механических свойств резиновых смесей и резин.

При набухании резины молекулы растворителя, увеличивая расстояние между макромолекулами, тем самым могут способствовать переходу ингредиентов, входящих в состав резины, в растворитель. Поэтому естественно предположить, что эффект снижения показателя ρ_v резин при их контакте с органическими растворителями обусловлен процессами экстракции из резины ингредиентов, влияющих на образование углерод-эластомерной структуры и формированием в процессе удаления растворителя более развитой углерод-эластомерной структуры.

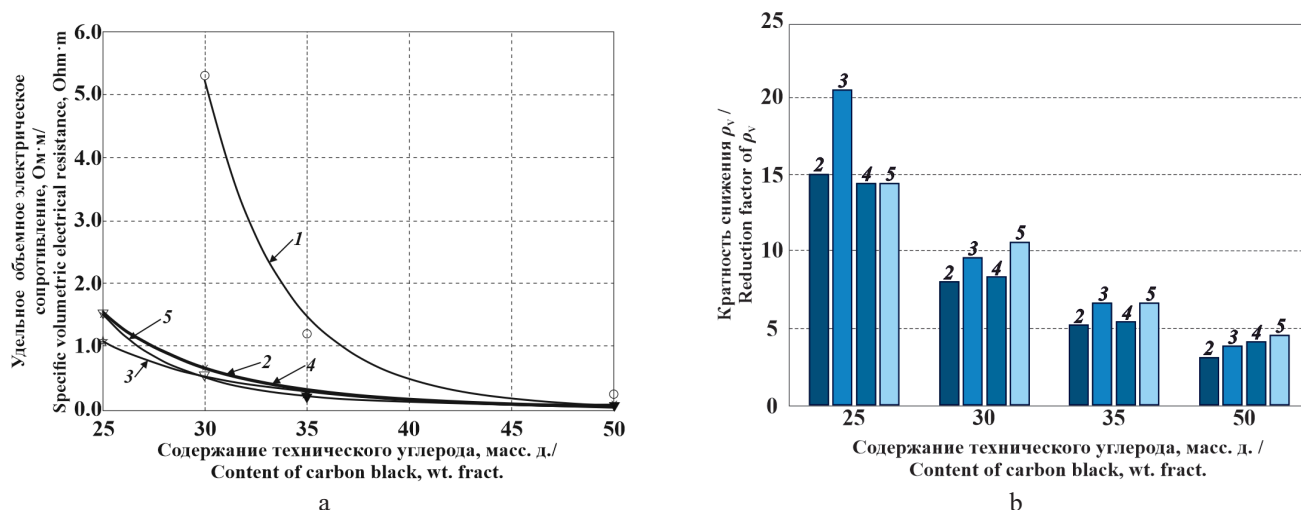


Рис. 1. Зависимость ρ_v от содержания технического углерода УМ76 (а) и кратность его снижения (б) для электропроводящих резин на основе СКН-18СМ:

1 – до воздействия; 2 – гептан; 3 – бензин АИ-80; 4 – бензин АИ-92; 5 – бензин АИ-95.

Fig. 1. Dependence of the ρ_v value on the content of carbon black UM76 (a) and reduction factor of the ρ_v value (b) for electrically conductive rubbers based on NBR18:

(1) before interaction, (2) heptane, (3) AI-80 gasoline, (4) AI-92 gasoline, and (5) AI-95 gasoline.

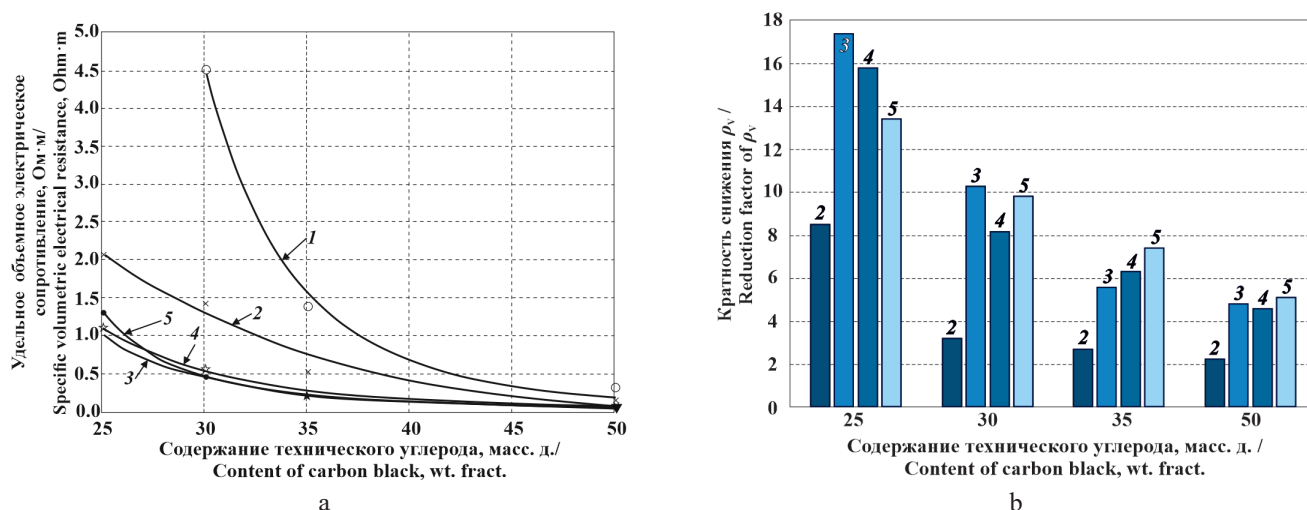


Рис. 2. Зависимость ρ_v от содержания технического углерода УМ76 (а) и кратность его снижения (б) для электропроводящих резин на основе СКН-26СМ:

1 – до воздействия; 2 – гептан; 3 – бензин АИ-80; 4 – бензин АИ-92; 5 – бензин АИ-95.

Fig. 2. Dependence of the ρ_v value on the content of carbon black UM76 (a) and reduction factor of the ρ_v value (b) for electrically conductive rubbers based on NBR26:

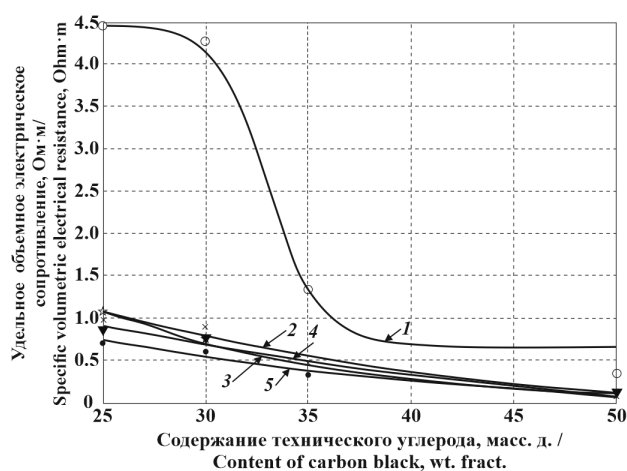
(1) before interaction, (2) heptane, (3) AI-80 gasoline, (4) AI-92 gasoline, and (5) AI-95 gasoline.

На рис. 5 и 6 представлены спектры использованных растворителей до и после нахождения в них исследованных резин, полученные на ИК-спектрометре Фурье.

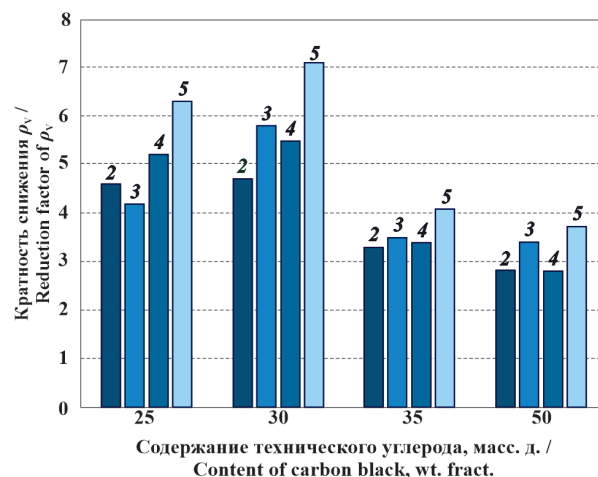
При сравнении ИК-спектров растворителя (бензина марки АИ-95) до и после его взаимодействия с резинами на основе каучуков СКН-18СМ и БНКС-18АМН (рис. 5, 6) можно отметить появление полос, свидетельствующих о том, что в результате набухания резин происходит экстракция растворителем низкомолекулярных веществ из резины. Для всех рассмотренных растворителей можно отметить

наличие характеристических полос поглощения 1284 и 1121 cm^{-1} . Согласно [18] такие полосы характерны для соединений, содержащих в своем составе эфирную группу. В исследованных в рамках данной работы резинах из всех входящих в ее состав ингредиентов эфирную группу содержит только пластификатор – дибутилфталат.

Отрицательное влияние пластификатора на электропроводность резин при сохранении постоянного содержания технического углерода вполне объяснимо и известно достаточно давно. Однако исключение его из состава резиновой смеси с целью снижения



а



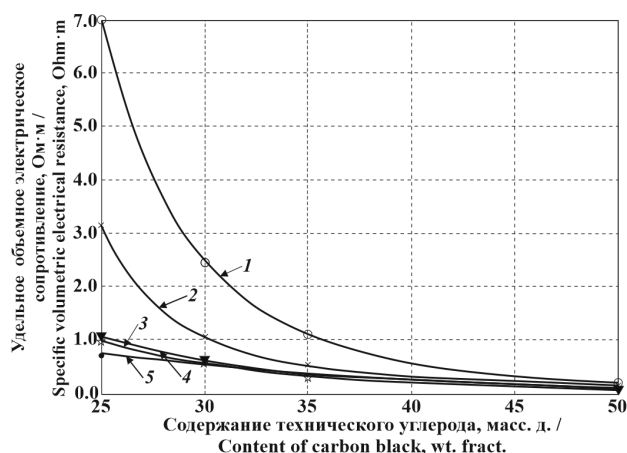
б

Рис. 3. Зависимость ρ_v от содержания технического углерода УМ76 (а) и кратность его снижения (б) для электропроводящих резин на основе БНКС-18АМН:

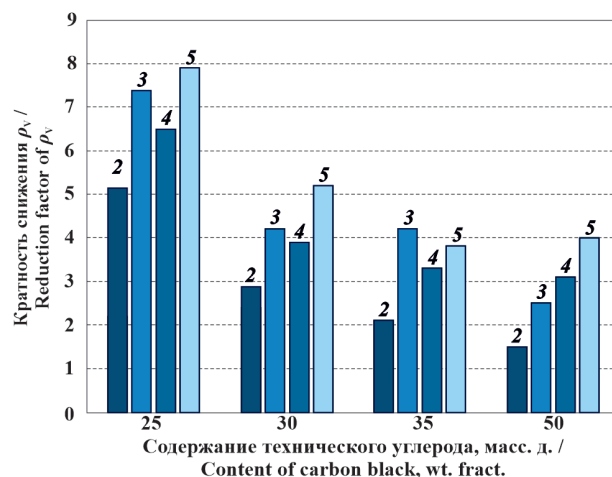
1 – до воздействия; 2 – гептан; 3 – бензин АИ-80; 4 – бензин АИ-92; 5 – бензин АИ-95.

Fig. 3. Dependence of the ρ_v value on the content of carbon black УМ76 (а) and reduction factor of the ρ_v value (б) for electrically conductive rubbers based on БНКС-18АМН:

(1) before interaction, (2) heptane, (3) AI-80 gasoline, (4) AI-92 gasoline, and (5) AI-95 gasoline.



а



б

Рис. 4. Зависимость ρ_v от содержания технического углерода УМ76 (а) и кратность его снижения (б) для электропроводящих резин на основе БНКС-28АМН:

1 – до воздействия; 2 – гептан; 3 – бензин АИ-80; 4 – бензин АИ-92; 5 – бензин АИ-95.

Fig. 4. Dependence of the ρ_v value on the content of carbon black УМ76 (а) and reduction factor of the ρ_v value (б) for electrically conductive rubbers based on NBR2645:

(1) before interaction, (2) heptane, (3) AI-80 gasoline, (4) AI-92 gasoline, and (5) AI-95 gasoline.

показателя ρ_v не всегда возможно. В случае резиновых смесей на основе БНК в силу их высокой полярности и, как следствие, высокой вязкости отсутствие пластификатора осложняет изготовление и переработку на смешительном и формующем оборудовании.

В связи с этим, в случае электропроводящих резин на основе БНК встает выбор между изготовлением более технологичной резиновой смеси или получением готового изделия с более высоким уровнем электрических характеристик. Рассмотренный выше способ обработки позволяет устранить отрицательное действие пластификатора на показатель ρ_v

материала. После подбора соответствующего растворителя описанный способ может быть применим и к резинам на основе каучуков общего назначения [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе рассмотрен способ направленного физического воздействия на сформировавшуюся в резине в процессе ее изготовления углерод-эластомерную структуру, который обеспечивает снижение ρ_v электропроводящих резин в 2–20 раз. Снижение ρ_v при контакте эластомерного материала

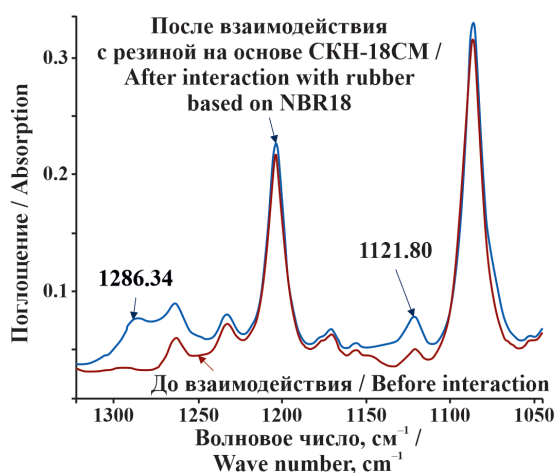


Рис. 5. Спектр нарушенного полного внутреннего отражения бензина АИ-95 до и после взаимодействия с резиной на основе СКН-18СМ.

Fig. 5. Attenuated total reflection spectrum of AI-95 gasoline before and after interaction with the rubber compositions based on NBR18.

с растворителем происходит за счет формирования более развитой углерод-эластомерной структуры в процессе набухания-отбухания резины и частичного удаления из нее пластификатора. Предложенный способ направленного физического воздействия на углерод-эластомерную структуру позволяет решить проблему отрицательного влияния пластификатора на ρ_v без исключения его из состава резиновой смеси.

Финансовая поддержка

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

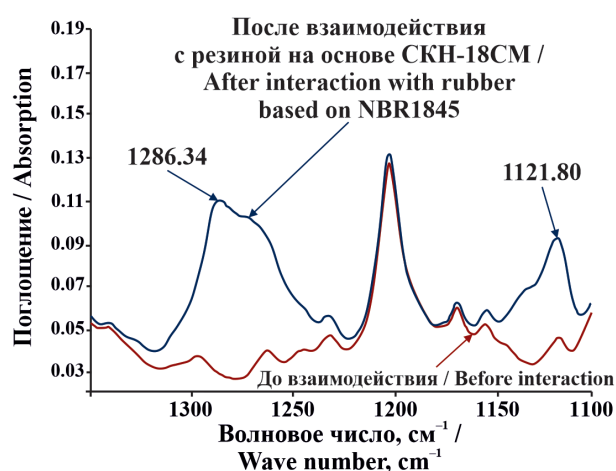


Рис. 6. Спектр нарушенного полного внутреннего отражения бензина АИ-95 до и после взаимодействия с резиной на основе БНКС-18АМН.

Fig. 6. Attenuated total reflection spectrum of AI-95 gasoline before and after interaction with the rubber compositions based on NBR1845.

Financial support

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

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

Authors' contribution

All authors equally contributed to the research work.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huang L.H., Yang X., Gao J. Study on microstructure effect of carbon black particles in filled rubber composites. *Int. J. Polym. Sci.* 2018;2018: Article ID 2713291. <https://doi.org/10.1155/2018/2713291>
2. Gao M., Zheng F., Xu J., Zhang S., Bhosale S.S., Gu J., Hong R. Surface modification of nano-sized carbon black for reinforcement of rubber. *Nanotechnol. Rev.* 2019;8(1):405-414. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2019-0036>
3. Robertson C.G., Tunncliffe L.B., Maciag L., Bauman M.A., Miller K., Herd C.R., Mars W.V. Characterizing distributions of tensile strength and crack precursor size to evaluate filler dispersion effects and reliability of rubber. *Polymers.* 2020;12(1):203. <https://doi.org/10.3390/polym12010203>
4. Bakošová D. The study of the distribution of carbon black filler in rubber compounds by measuring the electrical conductivity. *Manuf. Technol.* 2019;19(3):366-370. <http://doi.org/10.21062/ujep/297.2019/a/1213-2489/MT/19/3/366>

REFERENCES

1. Huang L.H., Yang X., Gao J. Study on microstructure effect of carbon black particles in filled rubber composites. *Int. J. Polym. Sci.* 2018;2018: Article ID 2713291. <https://doi.org/10.1155/2018/2713291>
2. Gao M., Zheng F., Xu J., Zhang S., Bhosale S.S., Gu J., Hong R. Surface modification of nano-sized carbon black for reinforcement of rubber. *Nanotechnol. Rev.* 2019;8(1):405-414. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2019-0036>
3. Robertson C.G., Tunncliffe L.B., Maciag L., Bauman M.A., Miller K., Herd C.R., Mars W.V. Characterizing distributions of tensile strength and crack precursor size to evaluate filler dispersion effects and reliability of rubber. *Polymers.* 2020;12(1):203. <https://doi.org/10.3390/polym12010203>
4. Bakošová D. The study of the distribution of carbon black filler in rubber compounds by measuring the electrical conductivity. *Manuf. Technol.* 2019;19(3):366-370. <http://doi.org/10.21062/ujep/297.2019/a/1213-2489/mt/19/3/366>

5. Stavropoulos S.G., Sanida A., Psarras G.C. A comparative study on the electrical properties of different forms of carbon allotropes – Epoxy nanocomposites. *Express Polym. Lett.* 2020;14(5):477-490.
<http://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2020.38>
6. Harea E., Datta S., Stěnička M., Stoček R. Electrical conductivity degradation of fatigued carbon black reinforced natural rubber composites: Effects of carbon nanotubes and strain amplitudes. *Express Polym. Lett.* 2019;13(12):1116-1124.
<http://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2019.96>
7. Sancaktar E., Basan S. Comparison of Electrical Conductivity in Compounds of Carbon Black with Natural and Butadiene Rubbers. *Front. Mater.* 2019;6:265.
<https://doi.org/10.3389/fmats.2019.00265>
8. Резниченко С.В., Морозов Ю.Л. (ред.). Большой справочник резинщика. Ч.1. Каучуки и ингредиенты. М.: ООО Издательский центр «Техинформ МАИ»; 2012. 744 с. ISBN 978-5-89551-023-0
9. Резниченко С.В., Морозов Ю.Л. (ред.). Большой справочник резинщика. Ч.2. Резины и резинотехнические изделия. М.: ООО Издательский центр «Техинформ МАИ»; 2012. 641 с. ISBN 978-5-89551-025-4
10. Li Y., Zhu P., Zhang Q., Chen B., Zhu Z. Study on the Properties of Rubber with Different Contents of Carbon Black. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering.* 2019;677(2):022043.
<http://doi.org/10.1088/1757-899X/677/2/022043>
11. Al-Sehemi A.G., Al-Ghamdi A.A., Dishovsky N.T., Malinova P.A., Atanasov N.T., Atanasova G.L. Electrical, mechanical and dynamic properties of ternary composites from acrylonitrile butadiene rubber and conductive fillers. *Bull. Mater. Sci.* 2019;42(4):189.
<https://doi.org/10.1007/s12034-019-1869-2>
12. Овсянников Н.Я., Корнев А.Е. Исследование свойств материалов, полученных при высокотемпературной обработке резин. *Каучук и резина.* 1997;3:28-30.
13. Спиридонов И.С., Ушмарин Н.Ф., Егоров Е.Н., Сандалов С.И., Кольцов Н.И. Влияние технологических добавок на свойства резины на основе бутадиен-нитрильного каучука. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2017;60(10):53-57.
<https://doi.org/10.6060/tcct.20176010.5486>
14. Дулина О.А., Тарасенко А.Д., Буканов А.М., Ильин А.А. Влияние способа выделения каучука из латекса на свойства эластомерных материалов на основе бутадиен-нитрильных каучуков. *Тонкие химические технологии.* 2017;12(4):85-90.
<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-85-90>
15. Amin L.M.N., Hanafi I., Nadras O. Comparative study of Bentonite filled acrylonitrile butadiene rubber and carbon black filled NBR composites properties. *Int. J. Automot. Mech. Eng.* 2018;15(3):5468-5475.
<https://doi.org/10.15282/ijame.15.3.2018.5.0420>
16. Maciejewska M., Sowińska A. Thermal characterization of the effect of fillers and ionic liquids on the vulcanization and properties of acrylonitrile-butadiene elastomer. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2019;138(6):4359-4373.
<http://doi.org/10.1007/s10973-019-08187-8>
17. Овсянников Н.Я., Корнев А.Е. Создание электропроводных резин с использованием смесевых композиций технического углерода. *Вестник МИТХТ.* 2007;2(4):52-56.
18. Тарасевич Б.Н. ИК спектры основных классов органических соединений. М.: МГУ им. М.В. Ломоносова; 2012. 55 с.
5. Stavropoulos S.G., Sanida A., Psarras G.C. A comparative study on the electrical properties of different forms of carbon allotropes – Epoxy nanocomposites. *Express Polym. Lett.* 2020;14(5):477-490.
<http://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2020.38>
6. Harea E., Datta S., Stěnička M., Stoček R. Electrical conductivity degradation of fatigued carbon black reinforced natural rubber composites: Effects of carbon nanotubes and strain amplitudes. *Express Polym. Lett.* 2019;13(12):1116-1124.
<http://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2019.96>
7. Sancaktar E., Basan S. Comparison of Electrical Conductivity in Compounds of Carbon Black with Natural and Butadiene Rubbers. *Front. Mater.* 2019;6:265.
<https://doi.org/10.3389/fmats.2019.00265>
8. Reznichenko S.V., Morozov Yu.L. (Eds). *Bol'shoi spravochnik rezinshchika. Ch.1. Kauchuki i ingredienty* (Great reference book of the rubber-maker. Part 1. Rubbers and ingredients). Moscow: Tekhinform MAI Publishing Center; 2012. 744 p. (in Russ.). ISBN 978-5-89551-023-0
9. Reznichenko S.V., Morozov Yu.L. (Eds). *Bol'shoi spravochnik rezinshchika. Ch.2. Reziny i rezinotekhnicheskie izdeliya* (Great reference book of the rubber-maker. Part 2. Rubber and rubber products). Moscow: Tekhinform MAI Publishing Center; 2012. 641 p. (in Russ.). ISBN 978-5-89551-025-4
10. Li Y., Zhu P., Zhang Q., Chen B., Zhu Z. Study on the Properties of Rubber with Different Contents of Carbon Black. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering.* 2019;677(2):022043.
<http://doi.org/10.1088/1757-899X/677/2/022043>
11. Al-Sehemi A.G., Al-Ghamdi A.A., Dishovsky N.T., Malinova P.A., Atanasov N.T., Atanasova G.L. Electrical, mechanical and dynamic properties of ternary composites from acrylonitrile butadiene rubber and conductive fillers. *Bull. Mater. Sci.* 2019;42(4):189.
<https://doi.org/10.1007/s12034-019-1869-2>
12. Ovsyannikov N.Ya., Kornev A.E. Study of the properties of materials obtained by high-temperature processing of rubbers. *Kauchuk i rezina.* 1997;3:28-30 (in Russ.).
13. Spiridonov I.S., Ushmarin N.F., Egorov E.N., Sandalov S.I., Kol'tsov N.I. Influence technological additives on properties of rubber based on butadiene-nitrile caoutchuc. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Seriya Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya.* 2017;60(10):53-57 (in Russ.).
<https://doi.org/10.6060/tcct.20176010.5486>
14. Dulina O.A., Tarasenko A.D., Bukanov A.M., Il'in A.A. The influence of the method of rubber isolation from latex on the properties of elastomeric materials based on nitrile butadiene rubbers. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2017;12(4):85-90 (in Russ.).
<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-85-90>
15. Amin L.M.N., Hanafi I., Nadras O. Comparative study of Bentonite filled acrylonitrile butadiene rubber and carbon black filled NBR composites properties. *Int. J. Automot. Mech. Eng.* 2018;15(3):5468-5475.
<https://doi.org/10.15282/ijame.15.3.2018.5.0420>
16. Maciejewska M., Sowińska A. Thermal characterization of the effect of fillers and ionic liquids on the vulcanization and properties of acrylonitrile-butadiene elastomer. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2019;138(6):4359-4373.
<http://doi.org/10.1007/s10973-019-08187-8>
17. Ovsjannikov N.Ya., Kornev A.E. Creation of electrical conductivity rubbers by using of carbon black compositions. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2007;2(4):52-56 (in Russ.).

19. Ковалева Л.А., Овсянников Н.Я., Корнев А.Е., Карелина В.Н. Способ получения электропроводящего эластомерного материала: РФ пат. 2472813. № 2011142440/05; заявл. 20.10.2011; опубл. 20.01.2013. Бюл. 2.

18. Tarasevich B.N. *ИК спектры основных классов органических соединений* (IR spectra of the main classes of organic compounds). Moscow: MGU; 2012. 55 p. (in Russ.).

19. Kovaleva L.A., Ovsyannikov N.Ya., Kornev A.E., Karelina V.N. A method of obtaining a conductive elastomeric material: RF Patent 2472813. Appl. No. 2011142440/05; filed 10/20/2011; publ. 01/20/2013. (in Russ.).

Об авторах:

Ковалева Людмила Александровна, кандидат технических наук, доцент кафедры химии и технологии переработки эластомеров имени Ф.Ф. Кошелева Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: kovaleva-mitht@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9949-8464>

Овсянников Николай Яковлевич, кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры химии и технологии переработки эластомеров имени Ф.Ф. Кошелева Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ovsyannikov@mirea.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8544-9808>

Зуев Антон Алексеевич, кандидат технических наук, доцент кафедры химии и технологии переработки эластомеров имени Ф.Ф. Кошелева Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет». E-mail: antonzuev76@gmail.com. Scopus Author ID 56895792200, <https://orcid.org/0000-0003-0507-9427>

About the authors:

Lyudmila A. Kovaleva, Cand. of Sci. (Engineering), Associate Professor, F.F. Koshelev Department of Chemistry and Technology of Elastomer Processing, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: kovaleva-mitht@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9949-8464>

Nikolay Ya. Ovsyannikov, Cand. of Sci. (Engineering), Associate Professor, F.F. Koshelev Department of Chemistry and Technology of Elastomer Processing, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ovsyannikov@mirea.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8544-9808>

Anton A. Zuev, Cand. of Sci. (Engineering), Associate Professor, F.F. Koshelev Department of Chemistry and Technology of Elastomer Processing, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: antonzuev76@gmail.com. Scopus Author ID 56895792200, <https://orcid.org/0000-0003-0507-9427>

*Поступила: 16.01.2020; получена после доработки: 08.03.2020; принята к опубликованию: 23.09.2020.
The article was submitted: January 16, 2020; approved after reviewed: March 08, 2020; accepted for publication: September 23, 2020.*

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ
CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-67-76>



УДК 546.719;546.96

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Алкоксотехнология получения жаропрочных материалов
на основе рения и рутения**

**Е.С. Куликова^{1,@}, О.В. Чернышова¹, Л.А. Носикова¹, Р.Д. Светогоров²,
Д.В. Дробот¹, И.А. Михеев¹**

¹МИРЭА – Российский технологический университет Москва, 119454 Россия

²Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия

@Автор для переписки, e-mail: lizchkakul@mail.ru

Цели. Разработка физико-химических основ и способов получения изопроксидов рения-рутения $Re_{4-y}Ru_yO_6(OPr^i)_{10}$ из ацетилацетоната рутения и изопроксидов рения, полученного электрохимическим методом – прекурсора получения высокотемпературного сплава.

Методы. ИК-спектроскопия (EQUINOX 55 Bruker, Германия), рентгенофазовый и элементный анализ, энергодисперсионный микроанализ (ЭДМА, СЭМ JSM5910-LV, аналитическая система AZTEC), порошковая рентгеновская дифракция (дифрактометр D8 Advance Bruker, Германия), экспериментальная станция «РСА» Курчатовского источника синхротронного излучения.

Результаты. Получен изопроксидный комплекс рения-рутения $Re_{4-y}Ru_yO_6(OPr^i)_{10}$, подтверждены его состав и строение. Экспериментально подтверждены ранее проведенные квантово-химические расчеты, свидетельствующие о возможности замещения атомов рения атомами рутения в изопропилатном комплексе. Выявлено влияние электропроводящей добавки на состав получаемого сплава.

Выводы. Разработаны физико-химические основы и предложены способы получения изопроксидов рения-рутения $Re_{4-y}Ru_yO_6(OPr^i)_{10}$, который может найти применение в качестве предшественника при получении ультра- и нанодисперсных порошков сплавов рений-рутение при рекордно низкой температуре 650 °С.

Ключевые слова: алкоксотехнология, электрохимический синтез, изопроксид рения, ацетилацетонат рутения, изопроксид рения-рутения, сплав рения-рутения, низкотемпературное восстановление

Для цитирования: Куликова Е.С., Чернышова О.В., Носикова Л.А., Светогоров Р.Д., Дробот Д.В., Михеев И.А. Алкоксотехнология получения жаропрочных материалов на основе рения и рутения. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(6):67-76. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-67-76>

RESEARCH ARTICLE

Alcoxotechnology for obtaining heat-resistant materials based on rhenium and ruthenium

Elizaveta S. Kulikova^{1,*}, Oxana V. Chernyshova¹, Lubov A. Nosikova¹, Roman D. Svetogorov², Dmitry V. Drobot¹, Ilya A. Mikheev¹

¹MIREA – Russian Technological University, Moscow, 119454 Russia

²National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, 123182 Russia

*Corresponding author, e-mail: lizchkakul@mail.ru

Objectives. To develop physical and chemical bases and methods to obtain rhenium–ruthenium isopropoxide $\text{Re}_{4-y}\text{Ru}_y\text{O}_6(\text{OPr}^i)_{10}$ —a precursor for obtaining a high-temperature alloy—from ruthenium acetylacetonate and rhenium isopropoxide acquired by electrochemical methods.

Methods. IR spectroscopy (EQUINOX 55 Bruker, Germany), X-ray phase and elemental analyses, energy-dispersive microanalysis (EDMA, SEM JSM5910-LV, analytical system AZTEC), powder X-ray diffraction (diffractometer D8 Advance Bruker, Germany), experimental station XSA beamline at the Kurchatov Synchrotron Radiation Source.

Results. The isopropoxide complex of rhenium–ruthenium $\text{Re}_{4-y}\text{Ru}_y\text{O}_6(\text{OPr}^i)_{10}$ was obtained, and its composition and structure were established. Previously conducted quantum chemical calculations on the possibility of replacing rhenium atoms with ruthenium atoms in the isopropylate complex were experimentally proven, and the influence of the electroconductive additive on the composition of the obtained alloy was revealed.

Conclusions. Physical and chemical bases and methods for obtaining rhenium–ruthenium isopropoxide $\text{Re}_{4-y}\text{Ru}_y\text{O}_6(\text{OPr}^i)_{10}$ were developed. The possibility of using rhenium–ruthenium $\text{Re}_{4-y}\text{Ru}_y\text{O}_6(\text{OPr}^i)_{10}$ as a precursor in the production of ultra- and nanodisperse rhenium–ruthenium alloy powders at a record low temperature of 650 °C were shown.

Keywords: alcoxotechnology, electrochemical synthesis, rhenium isopropoxide, ruthenium acetylacetonate, rhenium–ruthenium isopropoxide, rhenium–ruthenium alloy, low-temperature reduction

For citation: Kulikova E.S., Chernyshova O.V., Nosikova L.A., Svetogorov R.D., Drobot D.V., Mikheev I.A. Alcoxotechnology for obtaining heat-resistant materials based on rhenium and ruthenium. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(6):67-76 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-67-76>

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные материалы на основе рения имеют разнообразные области применения, включая авиакосмическое и энергетическое машиностроение, а также производство катализаторов переработки возобновляемого и нетрадиционного сырья [1, 2]. Сплавы, содержащие рений, обладают устойчивостью к высоким температурам и агрессивным средам, повышенными прочностными характеристиками и износостойкостью.

Классические технологии получения рений-содержащих сплавов, такие как индукционная и электродуговая плавка, порошковая металлургия имеют значительные недостатки: высокие температуры процесса (более 2500 °C), невозможность однородного введения легирующих компонентов и

управления микроструктурой образцов, колоссальные энергозатраты [1, 2]. В последние два десятилетия широко применяется вакуумная выплавка в индукционных и дуговых печах с расходуемым электродом, направленная кристаллизация и термическая обработка [3–5].

Алкоксотехнология является перспективным способом получения предшественников порошков сплавов с заданным комплексом свойств, который позволяет создавать ультрадисперсные и наноразмерные материалы высокой степени фазовой и химической чистоты при низких температурах (менее 950 °C). Оксоалкоксопроизводные рения могут выступать в качестве таких прекурсоров. Особый интерес представляет изопроксид рения, в структуре которого атомы рения образуют практически правильный ромб [6, 7].

Квантово-химическими расчетами с использованием программы Природа 06 показана возможность замещения атомов рения на атомы рутения в изопротоксидном комплексе при сохранении тетраэдродого кластера [8]. Выбор рутения обусловлен тем, что в периодической таблице он находится в непосредственной близости от рения, оба элемента являются переходными и имеют близкие значения атомных радиусов. Более того, известно, что добавка рутения позволяет повысить температурный предел жаропрочным никелевым сплавам [9, 10].

Цель настоящей работы заключалась в разработке физико-химических основ и способов получения изопротоксида рения-рутения $\text{Re}_{4-y}\text{Ru}_y\text{O}_6(\text{OPr}^i)_{10}$, установлении его состава, строения и возможности применения в качестве предшественника получения ультра- и нанодисперсных порошков сплавов рений-рутений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез изопротоксидного комплекса рения-рутения $\text{Re}_{4-y}\text{Ru}_y\text{O}_6(\text{OPr}^i)_{10}$ проводили в три стадии: синтез изопротоксида рения, синтез ацетилацетоната рутения и непосредственный синтез изопротоксидного комплекса рения-рутения. Изопротоксид рения синтезировали электрохимическим методом, согласно методикам [11, 12]. Для синтезов использовали ячейку без разделения анодного и катодного пространства с термостатированной рубашкой. В качестве катода использовали платину, анода – рений. Напряжение 130–210 В, ток 30–80 мА, объем спирта 200 мл. Время синтезов в присутствии фонового электролита хлорида лития ($C_{\text{LiCl}} = 0.1$ моль/л) составило 92 ч, в присутствии тетрабутиламмония бромид бромид ($C_{\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{BrN}} = 2.5\%$ от массы спирта) – 28 ч. На стадии получения изопротоксида рения использовали следующие реактивы: металлические пластины рения и платины (чистота 99.9%), металлический натрий (чистота 99.9%), изопропиловый спирт (ТУ 2632-011-29483781-2009, осч), алюмогидрид лития (Merck KGaA, ч), хлорид лития (Merck KGaA, ч), тетрабутиламмоний бромид (ТУ 6-09-1859-77, ч). Изопротоксиды чувствительны к влаге, поэтому проводили осушение изопропилового спирта, последовательно вводя в систему натрий на первой стадии, и алюмогидрид лития на второй при нагревании. Конечное содержание воды составило менее 0.01%. Хлорид лития обезвоживали по методике, описанной в работе [13]. Аналогичным образом проводили обезвоживание тетрабутиламмония бромид.

Ацетилацетонат рутения (III) получали по методике, описанной в работе [14]. В ходе синтеза использовали следующие реактивы: ацетилацетон (Merck KGaA, чистота $\geq 99\%$, хч), ацетон (ТУ 6-09-3513-86, осч),

гидрохлорид рутения (чистота 41.67%), гидрокарбонат натрия (ГОСТ 4201-79, хч), этанол (Merck KGaA, чистота $\geq 99\%$, ч). Выход продукта составил 60%. Полученные кристаллы ацетилацетоната рутения исследованы с помощью рентгенофазового анализа.

Предложен следующий метод синтеза изопротоксида рения-рутения: синтез осуществляли смешением изопротоксида рения и ацетилацетоната рутения в конической колбе в «сухом» боксе. Отношение рения к рутению 1 : 1 было выбрано исходя из результатов квантово-химических расчетов [8]. При добавлении ацетилацетоната рутения раствор изопротоксида рения изменил окраску из коричнево-зеленого на кроваво-красную. Далее раствор при постоянном перемешивании нагревали до кипения в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Полученный комплекс идентифицировали методами ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Полученный алкоксидоксид комплекс рения использовали в качестве предшественника при получении порошков сплавов рений-рутений. Предложено два способа получения. Первый способ: предварительно упаренный изопротоксид рения-рутения в фарфоровой лодочке помещали в установку для восстановления (проточный реактор), после чего все соединения установки герметизировались. Перед началом синтеза систему продували инертным газом (аргоном) в течение 30 мин. После продувки подавали водород и проводили восстановление в течение 60 мин при следующих условиях: расход водорода 4 л/ч, давление – 1 атм, температурный режим в первых опытах установлен в диапазоне 400–450 °С, в последующих скорректирован до 600–650 °С. После завершения процесса восстановления в системе в течение 30 мин создавали инертную атмосферу, затем выключали печь, и после ее охлаждения извлекали и взвешивали лодочки с образцами.

Проточный реактор для восстановления изопротоксида рения-рутения не может обеспечить давление водорода более 1 атм, поэтому предложен второй способ получения порошков сплавов в атмосфере водорода с применением автоклавной установки. Упаренные и взвешенные образцы в фарфоровых лодочках погружали в автоклав. Перед началом процесса восстановления систему продували водородом, создавая его избыток в установке. После 10 мин продувки отключили подачу водорода, установив конечное давление 5 атм. Далее подключали нагрев печи и проводили восстановление изопротоксида рения-рутения при температуре 650 °С в течение 90 мин. Остывшие образцы извлекли и повторно взвесили. Автоклавным методом получали образцы из предшественников, не содержащих хлорида лития.

Образцы, полученные двумя способами, исследовали с помощью рентгенофазового анализа.

Инфракрасные спектры жидкостей в области $3600\text{--}50\text{ см}^{-1}$ регистрировали на приборе EQUINOX 55 Bruker (Германия) [15, 16]. Разрешение прибора составляет 2 см^{-1} , точность определения волнового числа – 0.1 см^{-1} . Методом энергодисперсионного микроанализа проводили анализ распределения элементов в образцах (СЭМ JSM5910–LV, аналитическая система AZTEC).

Исследования методом порошковой рентгеновской дифракции проводили на двух установках:

1. На дифрактометре D8 Advance Bruker, Германия (излучение $\text{CuK}\alpha$, вращение образца, непрерывный (1 град/мин), пошаговый (шаг 0.02° , экспозиция 10 с) режимы в интервале углов $2\Theta = 5^\circ\text{--}100^\circ$) [17]. При идентификации фаз использовали картотеку ICDD PDF2 и Crystallography Open Database¹.

2. На экспериментальной станции «РСА» [18] Курчатовского источника синхротронного излучения. Для измерения дифракционных картин использовали монохроматическое излучение с длиной волны $\lambda = 0.802575\text{ \AA}$ (энергия фотонов $E = 15448.3\text{ эВ}$), фокусированное на образце размером $400 \times 400\text{ мкм}$. Съемка проводилась в геометрии Дебая–Шеррера (на пропускание) с помощью двумерного детектора Rayonix SX165, располагавшегося перпендикулярно пучку синхронного излучения на расстоянии 80 мм . Образец помещался в криопетлю диаметром 300 мкм и в процессе измерения вращался вокруг горизонтальной оси, что позволило провести усреднение дифрактограмм по ориентациям образца. Время экспозиции составляло $3\text{--}5\text{ мин}$. Получаемые на детекторе двумерные картины интегрировались, т.е. приводились к стандартному одномерному виду

зависимости интенсивности от угла рассеяния $I(2\Theta)$ в программе Dionis [19]. Калибровка угловой шкалы детектора и определение аппаратного уширения дифракционных рефлексов осуществлялось с помощью измерения поликристаллического стандарта LaB_6 (NIST SRM 660a). Определение качественного фазового состава проводилась в программе «Match!»² с использованием порошковой базы данных PDF-4+ на основе метода корундовых чисел [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изопроксиды рения, полученные анодным растворением рения в изопропиловом спирте, исследованы совокупностью физико-химических методов.

Для всех исследованных растворов в ИК-спектрах наблюдаются идентичные полосы поглощения вне зависимости от выбранной электропроводящей добавки, см^{-1} : $3350\text{--}3310$, $\nu(\text{O-H})$; $2970\text{--}2928$, $\nu_{\text{str}}(\text{C-H})_{(\text{as})}$; $2885\text{--}2830$, $\nu_{\text{str}}(\text{C-H})_{(\text{s})}$; $1466\text{--}1456$, $\nu_{\text{as}}(\text{C-C})$; $1376\text{--}1306$, $\nu(\text{C-C})$; $1161\text{--}1128$, $\nu(\text{C-O})$; $950\text{--}906$, $\nu(\text{Re=O})$; $817\text{--}815$, $\nu(\text{Re-O-(R)-Re})$ (мостик); $678\text{--}602$, $\nu(\text{Re-O-(R)})$; $486\text{--}463$, $\nu(\text{Re-O-(R)})$; $427\text{--}414$, $\nu_{\text{a}}(\text{Re-O})$; $356\text{--}318$, $\nu_{\text{s}}(\text{Re-O})$; $287\text{--}201$, $\nu(\text{Re-Re})$; $213\text{--}166$, $\delta(\text{O-Re-O}) + \delta(\text{O-Re})$; $137\text{--}104$, $\delta(\text{O-Re-O})$; 92 , $t(\text{Re-Re})$ [21–25].

Проведено исследование элементного состава предварительно упаренных образцов. На рис. 1 представлены изображения электронной микроскопии изопроксидов рения с выделенными областями, для которых сделан элементный анализ (табл. 1).

Незначительное количество примесей меди, обусловлено тем, что при проведении электрохимического

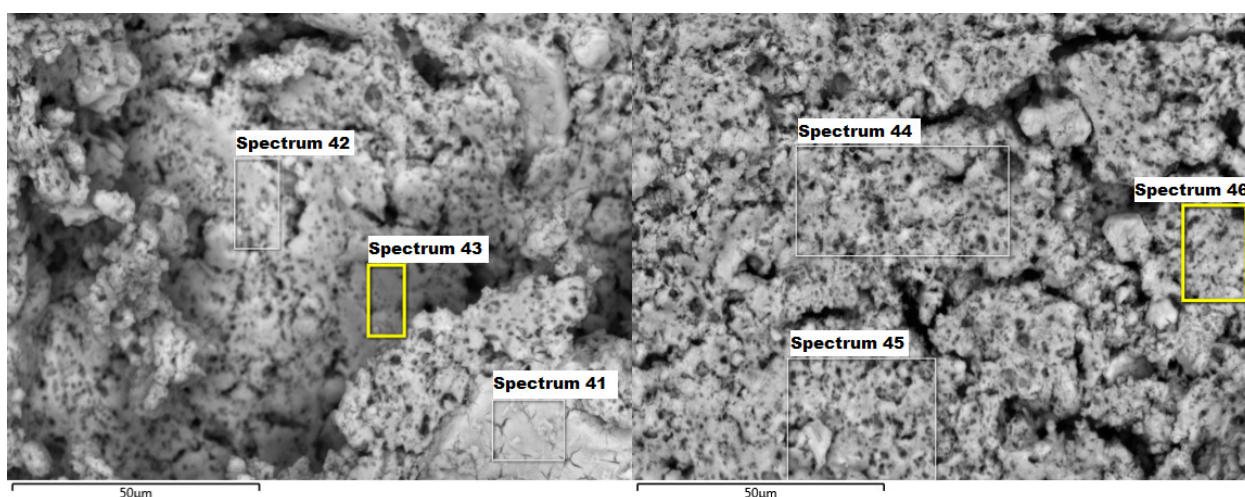


Рис. 1. Электронная микроскопия изопроксидов рения.

Fig. 1. Electron microscopy of rhenium isopropoxide.

¹ <http://www.crystallography.net/cod/>, дата обращения 15.05.2020 [<http://www.crystallography.net/cod/>. Accessed May 15, 2020.]

² Match! – Phase Analysis using Powder Diffraction, Crystal Impact – Dr. H. Putz & Dr. K. Brandenburg GbR, Kreuzherrenstr. 102, 53227 Bonn, Germany, <https://www.crystalimpact.de/match>. Дата обращения 03.09.2020. [Match! – Phase Analysis using Powder Diffraction, Crystal Impact – Dr. H. Putz & Dr. K. Brandenburg GbR, Kreuzherrenstr. 102, 53227 Bonn, Germany, <https://www.crystalimpact.de/match>. Accessed September 03, 2020.]

синтеза медную проволоку использовали в качестве токоподвода к аноду – штабику рения. Присутствие алюминия обусловлено тем, что для обезвоживания изопропилового спирта использовался $\text{Li}[\text{AlH}_4]$ и не прореагировавший алюминий остался в растворе.

Синтезированный ацетилацетонат рутения исследован с помощью рентгенофазового анализа на двух установках (D8 Advance Bruker, Германия, и РСА-Дифрактометр станции «Белок», Россия), который показал, что продукт является однофазным со следующими параметрами ячейки, указанными в табл. 2.

Полученный $\text{Ru}(\text{AcAc})_3$ охарактеризован методом элементного анализа (на содержание С, Н, N, S). В $\text{Ru}(\text{AcAc})_3$ ($m = 2.995$ мг) содержание углерода составило 51.41%, водорода – 6.44%, что соответствует теоретическим расчетам. Азот и сера не обнаружены.

Для полученных изопроксидов рения-рутения зарегистрированы ИК-спектры поглощения в диапазоне от 4000–50 см^{-1} . В исследованном диапазоне наблюдаются полосы поглощения, см^{-1} : 3350–3310, $\nu(\text{O-H})$; 2970–2928, $\nu_{\text{str}}(\text{C-H})_{(\text{as})}$; 2885–2830, $\nu_{\text{str}}(\text{C-H})_{(\text{s})}$; 1466–1456, $\nu_{\text{as}}(\text{C-C})$; 1376–1306, $\nu(\text{C-C})$; 1120–1114, $\nu(\text{C-O})$; 949–910, $\nu(\text{Re=O})$; 817–816, $\nu(\text{Re-O-(R)-Re})$ (мостик); 678–612, $\nu(\text{Re-O-(R)})$; 583–520, $\nu(\text{Ru-C})$; 493–453, $\nu(\text{Re-O-(R)})$; 440–410, $\nu(\text{C-Ru-C})$; 385–344, $\nu(\text{Ru-C-O})$; 325–301, $\nu(\text{Re-O})$; 286–229, $\nu(\text{Re-Re})$; 212–162, $\delta(\text{O-Re-O}) + \delta(\text{O-Re})$; 159–144, $\nu(\text{Ru-Ru})$; 140–111, $\nu(\text{Ru-Re})$; 107–88, $\nu((\text{CO})\text{-Ru-(CO)})$; 92, $t(\text{Re-Re})$ и 89–80, $\nu(\text{C-Ru-C})$; 76–59, $\nu_{\text{dis}}(\text{RuCO}_3)$.

В области спектра 950–59 см^{-1} присутствуют полосы поглощения Re-Ru , Re-Re и Ru-Ru , что

подтверждает наличие связей установленных путем квантово-химических расчетов и экспериментально доказывает возможность замещения атомов рения на рутений в изопроксидном комплексе рения-рутения.

Для предварительно упаренных образцов изопроксидов рения-рутения проведено исследование элементного состава поверхности. На рис. 2 представлены изображения электронной микроскопии изопроксидов рения-рутения, на которых выделены области, и точки, для которых сделан элементный анализ (табл. 3).

Присутствие примесей меди и алюминия в образцах объясняется аналогичным образом, как и для образца изопроксидов рения.

Продукты, полученные в процессе восстановления водородом, охарактеризованы методом рентгенофазового анализа. Образцы порошков, полученные из изопроксидов рения-рутения при 400–450 °С, являются рентгеноаморфными. При увеличении температуры до 650 °С полученные образцы рения-рутения – двухфазные: основная фаза – $\text{Re}_{0.9}\text{Ru}_{0.1}$ параметры ячейки указаны в табл. 4, примесная фаза – $\text{LiReO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ со следующими параметрами $a = 5.712 \text{ \AA}$, $b = 10.782 \text{ \AA}$, $c = 7.453 \text{ \AA}$, $\beta = 102.49^\circ$ (номер карточки 52-1579, P21/a, параметры ячейки: $a = 5.671 \text{ \AA}$, $b = 10.770 \text{ \AA}$, $c = 7.475 \text{ \AA}$, $\beta = 102.45^\circ$). Образцы, полученные автоклавным методом при той же температуре, являются однофазными состава $\text{Re}_{0.9}\text{Ru}_{0.1}$ (рис. 3, табл. 4).

Уточнение фазового состава проведено с помощью метода порошковой рентгеновской дифракции на источнике синхротронного излучения, сравнительные параметры приведены в табл. 4.

Таблица 1. Элементный анализ изопроксидов рения
Table 1. Elemental analysis of rhenium isoperoxide

Название спектра Spectrum	C	O	Al	Cu	Re	Сумма атомов, % Sum of atoms, %
41	62.24	27.86	–	–	9.90	100
42	59.06	19.74	0.40	–	20.80	100
43	61.08	25.66	–	–	13.26	100
44	69.70	21.64	–	0.14	8.52	100
45	67.53	24.09	–	0.14	8.24	100
46	67.48	25.45	–	0.11	6.96	100

Таблица 2. Сравнительная таблица рентгенометрических данных ацетилацетоната рутения
Table 2. Comparative table of the X-ray diffraction data of ruthenium acetylacetonate

Параметры ячейки, Å Cell parameters, Å		Данные PDF 4+ Organic, № 02-066-6916 моноклинная структура, пр. гр. P21/c, параметры ячейки: $a = 14.025$, $b = 7.533$, $c = 16.309$, $\beta = 99^\circ$ Data PDF-4+ Organic, No. 02-066-6916 monoclinic structure, gr. P21/c, cell parameters: $a = 14.025$, $b = 7.533$, $c = 16.309$, $\beta = 99^\circ$
D8 Advance Bruker	Дифрактометр станции «Белок» Diffractometer of the Belok station	
$a = 14.040$, $b = 7.552$, $c = 16.364$, $\beta = 98.93^\circ$	$a = 14.024$, $b = 7.530$, $c = 16.376$, $\beta = 98.90^\circ$	

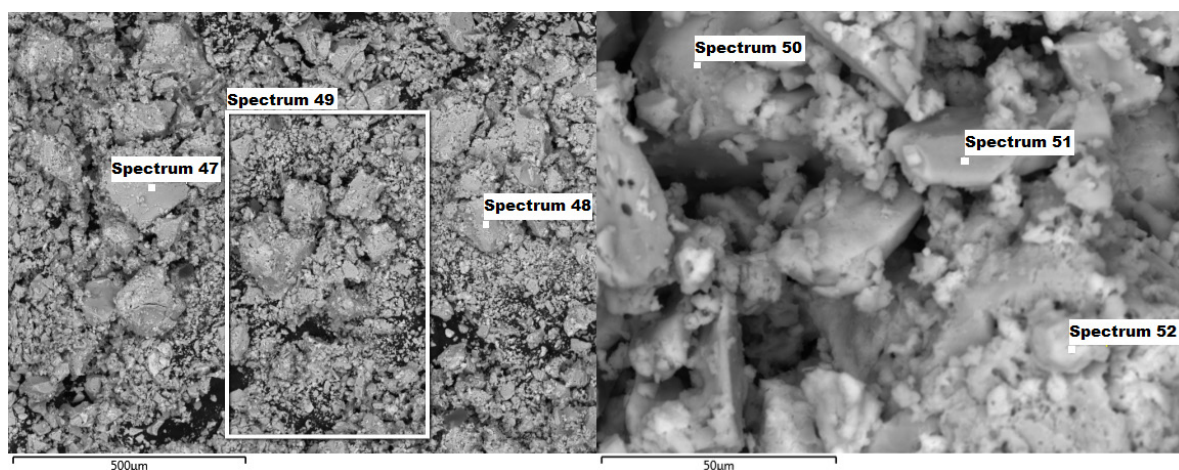


Рис. 2. Электронная микроскопия изопроксидов рения-рутения.

Fig. 2. Electron microscopy of rhenium–ruthenium isoperoxide.

Таблица 3. Элементный анализ изопроксидов рения-рутения
Table 3. Elemental analysis of rhenium–ruthenium isoperoxide

Название спектра Spectrum	C	O	Al	Cu	Ru	Re	Сумма атомов, % Sum of atoms, %
47	62.67	27.44	2.40	–	2.00	5.49	100
48	58.96	19.89	2.37	–	2.80	15.98	100
49	61.39	24.43	–	0.42	2.05	11.71	100
50	69.23	22.03	–	0.17	2.94	5.63	100
51	67.83	23.89	2.39	–	3.07	2.82	100
52	67.02	25.95	–	–	–	7.03	100

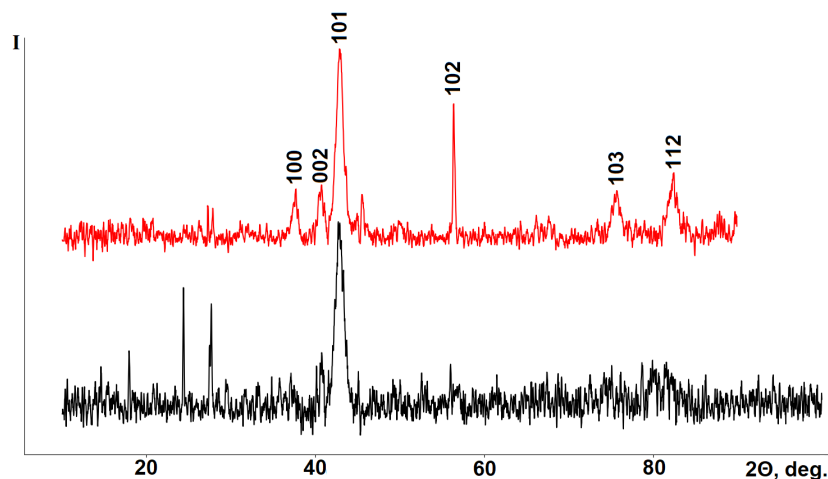


Рис. 3. Результаты рентгенофазового анализа сплава рений-рутение

(черный – образец, полученный в проточном реакторе, красный – в автоклаве).

Fig. 3. Results of X-ray phase analysis of the rhenium–ruthenium alloy

(black is the sample obtained from the flow reactor, and red is the sample obtained from the autoclave).

На основании результатов рентгенофазового анализа и фазовой диаграммы рений-рутение [26] сделан вывод, что полученные образцы являются сплавами рения-рутения.

По ширине дифракционных пиков были рассчитаны размеры частиц сплавов: по формуле Шеррера – 7.2 нм и методу Вильямсона-Холла – 16.5 нм, что подтверждает получение наноразмерных образцов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан способ получения изопроксидно-го комплекса рения-рутения из изопропилата рения $\text{Re}_4\text{O}_6(\text{OPr}^i)_{10}$ и ацетилацетоната рутения $\text{Ru}(\text{AcAc})_3$. Полученный комплекс охарактеризован совокупностью методов, которые подтверждают ранее проведенные квантово-химические расчёты. Показано, что

Таблица 4. Сравнительная таблица рентгенометрических данных сплава рений-рутения
Table 4. Comparative table of the radiometric data of the rhenium–ruthenium alloy

Синтез Synthesis	Параметры ячейки, Å Cell parameters, Å		
	D8 Advance Bruker	Дифрактометр станции «Белок» Diffractometer of the Belok station	Базы данных PDF2, PDF4+, COD, Å Гексагональная (P6 ₃ /mmc)–Re _{0.9} Ru _{0.1} PDF-2, PDF-4+, COD databases Hexagonal (P6 ₃ /mmc)–Re _{0.9} Ru _{0.1}
В проточном реакторе In a flow reactor	Re _{0.9} Ru _{0.1} $a = 2.771, c = 4.424$	Re _{0.9} Ru _{0.1} $a = 2.779, c = 4.439$	Re _{0.9} Ru _{0.1} $a = 2.753, c = 4.432$
В автоклаве In an autoclave	Re _{0.9} Ru _{0.1} $a = 2.757, c = 4.430$	Re _{0.9} Ru _{0.1} $a = 2.754, c = 4.424$	

комплекс $\text{Re}_{4-y}\text{Ru}_y\text{O}_6(\text{OPr}^i)_{10}$ преобразуется в нанодисперсные порошки сплавов рений-рутения при низкотемпературном восстановлении (при температуре 650 °С) в атмосфере водорода. Показано влияние электропроводящей добавки на состав получаемого сплава: использование хлорида лития ведет к образованию фазы LiReO_4 в конечном продукте в отличие от тетрабутиламмония бромиды, не участвующего в образовании промежуточных фаз в сплаве рений-рутения.

Финансовая поддержка

Работа выполнена при поддержке гранта МИРЭА НИИЧ ИЦМР 21/20 и в рамках проекта РФФИ № 18-03-00671.

Financial support

The study was supported by the MIREA grant NICH ICMR 21/2020 and the Russian Foundation for Basic Research, project No. 18-03-00671.

Вклад авторов

Е.С. Куликова – проведение синтезов исследований, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи;

О.В. Чернышова – консультация при проведении отдельных этапов исследования, научное редактирование;

Л.А. Носикова – проведение исследований и консультации по обработке полученных результатов;

Р.Д. Светогоров – проведение исследований методом порошковой рентгеновской дифракции на источнике синхротронного излучения, обработка полученных результатов;

Д.В. Дробот – разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, консультация по вопросам проведения всех этапов исследования;

И.А. Михеев – сбор и обработка материала, статистическая обработка.

Authors' contribution

E.S. Kulikova – conducting syntheses of research, review of publications on the topic of the article, collection and processing the material, writing the text of the article;

O.V. Chernyshova – consultation for carrying out of separate stages of research, scientific editing;

L.A. Novikova – conducting research and consultation on processing the obtained results;

R.D. Svetogorov – conducting research using powder X-ray diffraction on the synchrotron radiation source, processing the obtained results;

D.V. Drobot – development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, consultation on all stages of research;

I.A. Mikheev – collection and processing the material, statistical processing.

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

- Палант А.А., Трошкина И.Д., Чекмарев А.М., Костылев А.И. Технология рения. М.: ООО «Галлея-Принт»; 2018. 324 с. ISBN: 978-5-906693-33-4
- Коровин С.С. и др. Редкие и рассеянные элементы. Химия и технология: учебник для вузов: в 3-х кн. Кн. 3. Коровин С.С., Букин В.И., Федоров П.И., Резник А.М. М.: Издательский дом МИСиС; 2003. 440 с. ISBN 5-87623-014-6
- Каблов Е.Н. (ред.). Высокотемпературные жаропрочные сплавы, технология и оборудование для производства сплавов и литых монокристаллических турбинных лопаток ГТД: сб. статей. М.: ВИАМ; 2004. 177 с.

REFERENCES

- Palant A.A., Troshkina I.D., Chekmarev A.M., Kostylev A.I. *Tekhnologiya reniya* (Rhenium technology). Moscow: Galleya-Print; 2018. 324 p. (in Russ.). ISBN: 978-5-906693-33-4
- Korovin S.S., et al. *Redkie i rasseyannye elementy. Khimiya i tekhnologiya: uchebnik dlya vuzov: v 3-kh kn.* (Rare and dispersed elements. Chemistry and technology. Textbook for universities, 3 volumes). V. 3. Korovin S.S., Bukin V.I., Fedorov P.I., Reznik A.M. Moscow: MISiS Publishing House; 2003. 440 p. (in Russ.). ISBN 5-87623-014-6

4. Каблов Е.Н. Новое поколение жаропрочных сплавов для двигателей. *Военный парад*. 2010;2(98):32-33.
5. Каблов Е.Н., Ломберг Б.С., Оспенникова О.Г. Создание современных жаропрочных материалов и технологий их производства для авиационного двигателестроения. *Крылья Родины*. 2012;3-4:34-38
6. Reedijk J., Poeppelmeier K. *Comprehensive Inorganic Chemistry II: From Elements to Applications*: 2nd Edition. Amsterdam: Elsevier; 2013. P. 455-470.
7. Дробот Д.В., Щеглов П.А., Сейсенбаева Г.А., Кessler В.Г. Оксиалкоксокомплексы рения – прекурсоры для получения неорганических материалов. *Известия ВУЗов. Цветная металлургия*. 2002;6:32-37.
8. Kulikova E.S., Drobot D.V., Yarzhevsky V.G., Il'in E.G. Structure and Thermodynamic Stability of Rhenium and Ruthenium Oxoalkoxo Derivatives $M_xN_{4-x}O_6(OMe)_{10}$ (M, N = Re, Ru; x = 4-0). *Russ. J. Inorg. Chem.* 2018;63:1446-1452.
<https://doi.org/10.1134/S0036023618110116>
9. Каблов Е.Н. Светлов И.Л., Петрушин Н.В. Никелевые жаропрочные сплавы, легированные рутением. *Авиационные материалы и технологии*. 2004;1:80-90.
10. Zheng Y., Wang X., Dong J., Han Y. Effect of Ru addition on cast nickel base superalloy with low content of Cr and high content of W. In: *Superalloys 2000*; Green K.A., McLean M., Olson S., Schirn J.J. (Eds.). Pennsylvania: A Publication of the Minerals, Met. & Mat. Soc.; 2000. P. 305-311.
https://doi.org/10.7449/2000/Superalloys_2000_305_311
11. Щеглов П.А. Моно-, би- и триметаллические оксиалкоксопроизводные (синтез, свойства и применение): автореф. дис. канд. хим. наук. М.: МИТХТ; 2002. 25 с.
12. Turova N.Ya., Turevskaya E.P., Kessler V.G. The Chemistry of Metal Alkoxides. Springer; 2014. 584 p.
13. Hubert-Pfalzgraf L.G. To what extent can design of molecular precursors control the preparation of high tech oxides? *J. Mater. Chem.* 2004;14:3113-3123.
<https://doi.org/10.1039/B407204A>
14. Малютин А.В. Наноструктуры взаимодействия металл-носитель в нанесенных катализаторах $Me/Ce_{0.72}Zr_{0.18}Pr_{0.1}O_2$ (где Me = Pt, Pd, Ru): дисс. канд. хим. наук. М.: РХТУ; 2014. 198 с.
15. Накамото К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений. М.: Мир; 1966. 411 с.
16. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. Практическое руководство. М.: Мир; 1965. 216 с.
17. Недома И. Расшифровка рентгенограмм порошков. М.: Металлургия; 1975. 423 с.
18. Svetogorov R.D., Dorovatovskii P.V., Lazarenko V.A. Belok/XSA diffraction beamline for studying crystalline samples at Kurchatov Synchrotron Radiation Source. *Cryst. Res. Tech.* 2020;55(5):1900184.
<https://doi.org/10.1002/crat.201900184>
19. Светогоров Р.Д. Программа для ЭВМ «Dionis – Diffraction Open Integration Software»: свидетельство о государственной регистрации № 2018660965 РФ. Заявка № 2018618585; заявл. 10.08.2018; опублик. 30.08.2018.
20. Hubbard C.R., Evans E.H., Smith D.K. The reference intensity ratio, I/I_c , for computer simulated powder patterns. *J. Appl. Crystallogr.* 1976;9(2):169-174.
<https://doi.org/10.1107/S0021889876010807>
21. Накамото К. ИК-спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений. М.: Мир; 1991. 536 с. ISBN 5-03-001749-6
3. Kablov E.N. (Ed.). *Vysokorennyye zharoprochnyye splavy, tekhnologiya i oborudovanie dlya proizvodstva splavov i lit'ya monokristallicheskih turbinnykh lopatok GTD* (High-temperature heat-resistant alloys technology and equipment for the production of alloys and casting of single-crystal turbine blades GTE): collection of articles; Moscow: VIAM; 2004. 177 p. (in Russ.).
4. Kablov E.N. New generation of heat-resistant alloys for engines. *Voennyi parad = Military parade*. 2010;2(98):32-33 (in Russ.).
5. Kablov E.N., Lomberg B.S., Ospennikova O.G. Creation of modern heat-resistant materials and technologies for their production for aircraft engine building. *Kryl'ya Rodiny = Wings of Motherland*. 2012;3-4:34-38 (in Russ.).
6. Reedijk J., Poeppelmeier K. *Comprehensive Inorganic Chemistry II: From Elements to Applications*: 2nd Edition. Amsterdam: Elsevier; 2013. P. 455-470.
7. Drobot D.V., Scheglov P.A., Seisenbaeva G.A., Kessler V.G. Rhenium oxoalkoxocomplexes as precursors for preparation of inorganic materials. *Izvestiya Vuzov. Tsvetnaya Metallurgiya = Universities' Proceedings. Non-Ferrous Metallurgy*. 2002;6:32-37 (in Russ.).
8. Kulikova E.S., Drobot D.V., Yarzhevsky V.G., Il'in E.G. Structure and Thermodynamic Stability of Rhenium and Ruthenium Oxoalkoxo Derivatives $M_xN_{4-x}O_6(OMe)_{10}$ (M, N = Re, Ru; x = 4-0). *Russ. J. Inorg. Chem.* 2018;63:1446-1452.
<https://doi.org/10.1134/S0036023618110116>
9. Kablov E.N. Svetlov I.L., Petrushin N.V. Nickel heat-resistant alloys alloyed with ruthenium. *Aviacionnyye Materialy i Tehnologii = Aviation materials and technologies*. 2004;1:80-90 (in Russ.).
10. Zheng Y., Wang X., Dong J., Han Y. Effect of Ru addition on cast nickel base superalloy with low content of Cr and high content of W. In: *Superalloys 2000*; Green K.A., McLean M., Olson S., Schirn J.J. (Eds.). Pennsylvania: A Publication of the Minerals, Met. & Mat. Soc. 2000. P. 305-311.
https://doi.org/10.7449/2000/Superalloys_2000_305_311
11. Shcheglov P.A. Mono-, bi- and trimetallic oxoalkoxo derivatives (synthesis, properties and application): Abstr. Cand. Sci. Thesis. Moscow: MITHT, 2002. 25 p. (in Russ.).
12. Turova N.Ya., Turevskaya E.P., Kessler V.G. The Chemistry of Metal Alkoxides. Springer; 2014. 584 p.
13. Hubert-Pfalzgraf L.G. To what extent can design of molecular precursors control the preparation of high tech oxides? *J. Mater. Chem.* 2004;14:3113-3123.
<https://doi.org/10.1039/B407204A>
14. Malyutin A.V. Nanostructures of metal-carrier interaction in supported catalysts $Me/Ce_{0.72}Zr_{0.18}Pr_{0.1}O_2$ (where Me = Pt, Pd, Ru): Cand. Sci. Thesis. Moscow: RHTU; 2014. 198 p. (in Russ.).
15. Nakamoto K. *Infrakrasnyye spektry neorganicheskikh i koordinatsionnykh soedinenii* (Infrared spectra of inorganic and coordination compounds). Moscow: Mir; 1966. 411 p. (in Russ.).
16. Nakanisi K. *Infrakrasnyye spektry i stroenie organicheskikh soedinenii. Prakticheskoe rukovodstvo* (Infrared spectra and structure of organic compounds. A practical guide). Moscow: Mir; 1965. 216 p. (in Russ.).
17. Nedoma I. *Rasshifrovka rentgenogramm poroshkov* (Decoding of powder X-ray diffraction patterns). Moscow: Metallurgiya; 1975. 423 p. (in Russ.).
18. Svetogorov R.D., Dorovatovskii P.V., Lazarenko V.A. Belok/XSA diffraction beamline for studying crystalline samples at Kurchatov Synchrotron Radiation Source. *Cryst. Res. Tech.* 2020;55(5):1900184.
<https://doi.org/10.1002/crat.201900184>

22. Hajba L., Mink J., KuĖhn F.E., Goncalves I.S. Raman and infrared spectroscopic and theoretical studies of dinuclear rhenium and osmium complexes, $M_2(O_2CCH_3)_4X_2$ ($M = Re, Os$; $X = Cl, Br$). *Inorg. Chim. Acta.* 2006;359:4741-4756. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2006.03.019>
23. Юхневич Г.В. Инфракрасная спектроскопия воды. М.: Наука; 1973. 208 с.
24. Козлова Н.И., Кесслер В.Г., Турова Н.Я., Белоконов А.И. Масс-спектрометрическое и ИК спектральное исследование алкоголятов молибдена (VI). Полимерия алкоголятов. *Коорд. химия.* 1989;15(11):1524-1534.
25. Sheibley D.W., Fowler M.H. Infrared spectra of various metal oxides in the region of 2 to 26 microns. NASA-Langley; 1966. 65 p.
26. Диаграммы состояния двойных металлических систем: в 3-х т.; под ред. Н.П. Лякишева. М.: Машиностроение; 1996. Т. 3. Кн. 2. Рений-Рутений; 2000. С. 119.
19. Svetogorov R.D. Computer program Dionis – Diffraction Open Integration Software: RF, Certificate of State Registration No. 2018660965, 30.08.2018.
20. Hubbard C.R., Evans E.H., Smith D.K. The reference intensity ratio, I/I_c , for computer simulated powder patterns. *J. Appl. Crystallogr.* 1976;9(2):169-174. <https://doi.org/10.1107/S0021889876010807>
21. Nakamoto K. *ИК-спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений* (IR and Raman spectra of inorganic and coordination compounds). Moscow: Mir; 1991. 536 p. (in Russ.). ISBN 5-03-001749-6
22. Hajba L., Mink J., KuĖhn F.E., Goncalves I.S. Raman and infrared spectroscopic and theoretical studies of dinuclear rhenium and osmium complexes, $M_2(O_2CCH_3)_4X_2$ ($M = Re, Os$; $X = Cl, Br$). *Inorg. Chim. Acta.* 2006;359:4741-4756. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2006.03.019>
23. Yuhnevich G.V. *Инфракрасная спектроскопия воды* (Infrared spectroscopy of water.) Moscow: Nauka; 1973. 208 p. (in Russ.).
24. Kozlova N.I., Kessler V.G., Turova N.Ya., Belokon A.I. Mass spectrometric and IR spectral study of molybdenum (VI) alcoholates. Polymer of alcoholates. *Koord. khimiya = Russ. J. Coord. Chem.* 1989;15(11):1524-1534 (in Russ.).
25. Sheibley D.W., Fowler M.H. Infrared spectra of various metal oxides in the region of 2 to 26 microns. NASA-Langley; 1966. 65 p.
26. Lyakishev N.P. (Ed.). *Диаграммы состояния двойных металлических систем: в 3-х т.; Т. 3. Кн. 2. Рений-Рутений* (State diagrams of binary metal systems: in 3 volumes. V. 3. Book 2. Rhenium–Ruthenium). Moscow: Mashinostroenie; 1996; 2000. P. 199.

Об авторах:

Куликова Елизавета Сергеевна, кандидат химических наук, заведующая лабораторией кафедры химии и технологии редких элементов им. К.А. Большакова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, 86). E-mail: lizchkakul@mail.ru. Scopus Author ID 57195299209, Researcher ID O-8759-2017, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9435>

Чернышова Оксана Витальевна, кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры химии и технологии редких элементов им. К.А. Большакова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, 86). E-mail: oxcher@mitht.ru. Scopus Author ID 8961258100, <https://orcid.org/0000-0003-0543-7474>

Носикова Любовь Анатольевна, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры химии и технологии редких элементов им. К.А. Большакова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, 86). E-mail: nosikova_lyubov@mail.ru. Scopus Author ID 18434729100, Researcher ID O-2596-2017, <https://orcid.org/0000-0002-4144-5343>

Светогоров Роман Дмитриевич, инженер-исследователь Курчатовского комплекса синхротронно-нейтронных исследований Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (Россия, 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, 1). E-mail: rdsvetov@gmail.com. Scopus Author ID 55920161900, Researcher ID A-7091-2015, <https://orcid.org/0000-0003-0360-1023>

Дробот Дмитрий Васильевич, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры химии и технологии редких элементов им. К.А. Большакова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, 86). E-mail: dvdrobot@mail.ru. Scopus Author ID 35580931100, Researcher ID AAR-3711-2019, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9435>

Михеев Илья Андреевич, инженер инжинирингового центра мобильных решений ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: mikheev.sctc@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-2274-4153>

About the authors:

Elizaveta S. Kulikova, Cand. of Sci. (Chemistry), Head of the Laboratory, K.A. Bolshakov Department of Chemistry and Technology of Rare Elements, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: lizchkakul@mail.ru. Scopus Author ID 57195299209, Researcher ID O-8759-2017, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9435>

Oxana V. Chernyshova, Cand. of Sci. (Engineering), Docent, K.A. Bolshakov Department of Chemistry and Technology of Rare Elements, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: oxcher@mitht.ru. Scopus Author ID 8961258100, <https://orcid.org/0000-0003-0543-7474>

Lubov A. Nosikova, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor, K.A. Bolshakov Department of Chemistry and Technology of Rare Elements, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: nosikova_lyubov@mail.ru. Scopus Author ID 18434729100, Researcher ID O-2596-2017, <https://orcid.org/0000-0002-4144-5343>

Roman D. Svetogorov, Research Engineer, National Research Center Kurchatov Institute (1, pl. Akademika Kurchatova, Moscow, 123182, Russia). E-mail: rdsvetov@gmail.com. Scopus Author ID 55920161900, Researcher ID A-7091-2015, <https://orcid.org/0000-0003-0360-1023>

Dmitry V. Drobot, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, K.A. Bolshakov Department of Chemistry and Technology of Rare Elements, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: dvdrobot@mail.ru. Scopus Author ID 35580931100, Researcher ID AAR-3711-2019, <https://orcid.org/0000-0002-0379-2926>

Ilya A. Mikheev, Engineer, Mobile Solutions Engineering Center, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: mikheev.sctc@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-2274-4153>

Поступила: 08.10.2020; получена после доработки: 28.11.2020; принята к опубликованию: 01.12.2020.

The article was submitted: October 08, 2020; approved after reviewing: November 28, 2020; accepted for publication: December 01, 2020.

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ
СИСТЕМЫ В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**
**MATHEMATICS METHODS AND INFORMATION
SYSTEMS IN CHEMICAL TECHNOLOGY**

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-77-83>



УДК 666.1:004.942

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Информационный метод контроля производства
зеленого стекла**

Р.И. Макаров[@], Е.Р. Хорошева

*Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и
Николая Григорьевича Столетовых, Владимир, 600000 Россия*

[@]Автор для переписки, e-mail: makarov.ruslan@gmail.com

Цели. Технологический процесс производства листового стекла флоат-способом является непрерывным и крупнотоннажным. Европейские автомобили в большинстве (до 90%) имеют зеленую заводскую тонировку стекол, поэтому в процессе производства стекло в своей массе окрашивается в желаемый цвет. Внедрение современных информационных технологий и цифровизация открывают возможности существенного повышения эффективности стекольных производств. Учет количества вытянутого и нарезанного стекла позволяет оценить важный показатель работы производства – коэффициент использования стекла, определяющий долю качественного стекла в процентах в общем объеме выработки. Выход годного стекла зависит от технологических отходов в процессе производства. Для оценки влияния отходов, возникающих на стадиях производства, на коэффициент использования стекла проводился анализ статистических данных работы флоат-линии. Эти выборки отличаются от нормального закона распределения вероятностей, что ограничивает использование традиционных статистических методов контроля. Регрессионные модели не всегда дают точное математическое описание процесса, поскольку дисперсия условного математического ожидания выходной переменной относительно входных не является состоятельной характеристикой связи между входными и выходными переменными. Целью данной работы является исследование применения информационной теории моделирования для анализа и контроля технологического процесса производства зеленого стекла по коэффициенту его использования.

Методы. Методика моделирования технологических цепей имеет некоторые особенности по сравнению с моделированием операций. В ней проводится анализ операций для выявления возможных информационных связей между параметрами, что позволяет проследить за формированием коэффициента использования зеленого стекла в процессе производства. Анализируется влияние на величину коэффициента использования стекла парных и тройных взаимодействий отходов на стадиях производства зеленого стекла.

Результаты. Проведено информационное моделирование технологического процесса формирования коэффициента использования зеленого стекла. Информационный анализ позволяет сделать заключение о достаточности контроля коэффициента использования зеленого стекла в процессе производства по информативно связанными с ним параметрами – отходами на стадиях стекловарения, отжига и отбортовки.

Выводы. Выбранная методика информационного контроля коэффициента использования стекла может применяться в системах менеджмента качества в производстве зеленого стекла флоат-способом.

Ключевые слова: технологический процесс, зеленое листовое стекло, коэффициент использования стекла, информация, моделирование

Для цитирования: Макаров Р.И., Хорошева Е.Р. Информационный метод контроля производства зеленого стекла. *Тонкие химические технологии.* 2020;15(6):77-83. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-77-83>

RESEARCH ARTICLE

Information method for control of green glass production

Ruslan I. Makarov[@], Elena R. Khorosheva

Alexander and Nikolay Stoletovs Vladimir State University, Vladimir, 600000 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: makarov.ruslan@gmail.com

Objectives. The technological process for the production of sheet glass by the float method is continuous and large-scale. Most European cars (up to 90%) are factory-tinted green; the bulk of the glass is painted in the desired color during the production process. The introduction of modern information technologies and digitalization has opened up opportunities for a significant increase in the efficiency of glass production. Accounting for the amount of drawn and cut glass allows you to evaluate an important indicator of the production work—the glass utilization rate, which determines the percentage of quality glass in the total output. The yield of the quality glass depends on the technological waste in the production process. To assess the effect of waste arising at the production stages on the glass utilization rate, an analysis of the statistical data of the float line operation was carried out. These statistical data differ from the normal law of probability distribution, which limits the use of traditional statistical control methods. Regression models do not always give an accurate mathematical description of the process since the variance of the conditional mathematical expectation of the output variable relative to the input is not a consistent characteristic of the relationship between the input and output variables. The purpose of this work is to study the application of information modeling theory for the analysis and control of the technological process of green glass production in terms of its utilization rate.

Methods. The technique of modeling technological chains has some peculiarities with that for operations modeling. It analyzes operations to identify possible information links between parameters. Thus, the process of obtaining the utilization rate of green glass in the production process can be followed. This study analyzes the influence of the paired and triple interactions of waste on the process of affording the utilization rate of glass at the stages of green glass production.

Results. Information modeling of the technological process of affording the utilization rate of green glass in the production process has been carried out. Informational analysis results in a conclusion about the sufficiency of the control of the utilization rate of green glass in the production process according to informatively related parameters—waste at the stages of glass melting, annealing, and flanging.

Conclusions. The selected method of information control of the glass utilization rate can be used in quality management systems in the production of green glass by the float method.

Keywords: technological process, green sheet glass, glass utilization rate, information, modeling

For citation: Makarov R.I., Khorosheva E.R. Information method for control of green glass production. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(6):77-83 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-77-83>

Производство листового стекла флоат-способом относится к химической технологии. Технологический процесс производства является непрерывным и крупнотоннажным. Листовое стекло представляет важнейший вид продукции, вырабатываемой стекольной промышленностью. Наибольшую часть листового стекла используют в промышленности, гражданском, жилищном и сельскохозяйственном строительстве. Крупными потребителями являются автомобилестроение, вагоностроение, железнодорожный транспорт¹.

Европейские автомобили в большинстве (до 90%) имеют зеленую заводскую тонировку стекол, поэтому в процессе производства стекло в своей массе окрашивается в желаемый цвет². Выпуск зеленого стекла освоен на российских стекольных заводах, в том числе в ОАО «Эй Джи Си Борский стекольный завод» (Россия)³ [1].

За последние 10–15 лет в России существенно повысились объемы производства и потребления стекла. Такая ситуация вызвала повышение требований к качеству листового стекла. Планирование и управление многотоннажным производством, к которому относится и производство листового полированного стекла, имеет свои особенности [2]. Технологические процессы таких производств являются непрерывными, многостадийными, взаимообусловленными и инерционными. Внедрение современных информационных технологий и цифровизация открывают возможности существенного повышения эффективности стекольных производств [3–6].

Учет количества вытянутого и нарезанного стекла позволяет оценить важный показатель работы производства – коэффициент использования стекла,

определяющий долю качественного стекла в процентах в общем объеме выработки. Выход годного стекла зависит от технологических отходов в процессе производства^{4,5}. К виду отходов, зависящих от качества ведения процесса варки-выработки листового стекла, относятся пороки варки (пузыри, свиль, камни и др.), пороки формования ленты стекла (кристаллизация, хлопья олова, разнотолщинность, оптические искажения, видимые в проходящем свете («зебра»), шаговые натиры и посечки от валов, нехватка ширины борта и др.), качество отжига (остаточные напряжения, кривизна, плохая резка стекла), отходы резки и раскроя ленты стекла (посечки, трещины, заколы, царапины с поперечной отрезки и др.).

Для оценки влияния отходов, возникающих в производстве, на коэффициент использования стекла проводился анализ статистических данных работы флоат-линии. Эти выборки отличаются от нормального закона распределения вероятностей, что ограничивает использование традиционных статистических методов контроля. Регрессионные модели не всегда дают точное математическое описание процесса, поскольку дисперсия условного математического ожидания выходной переменной относительно входных, не является состоятельной характеристикой связи между входными и выходными переменными [7–9].

Информационный подход, основанный на принципах дискретизации и разнообразия, позволяет выделить главное, существенное в сложных технических системах [10, 11].

Целью данной работы является исследование применения информационной теории моделирования для анализа и контроля технологического процесса производства зеленого стекла по коэффициенту его использования.

¹ Семенов С. Российский рынок стекла: тенденции, лидеры и перспективы.

URL: https://tybet.ru/content/articles/index.php?SECTION_ID=597&ELEMENT_ID=108091 (обновлено 29.01.2020; дата обращения 23.09.2020) [Semenov S. Rossiiskii rynok stekla: tendentsii, lidery i perspektivy (Russian glass market: trends, leaders and prospects). Available from URL: https://tybet.ru/content/articles/index.php?SECTION_ID=597&ELEMENT_ID=108091 (Updated January 29, 2020; accessed September 23, 2020) (in Russ.).]

² Определение цвета автостекла. URL: <https://www.mega-glass.ru/tsvet/> (дата обращения 23.09.2020) [Opredelenie tsveta avtostekla (Determination of the color of auto glass). Available from URL: <https://www.mega-glass.ru/tsvet/> (Accessed September 23, 2020) (in Russ.).]

³ Автостекла Борского стекольного завода. URL: <https://www.mega-glass.ru/bor/> (дата обращения 23.09.2020) [Autoglasses of the Bor Glass Plant. Available from URL: <https://www.mega-glass.ru/bor/> Accessed September 23, 2020) (in Russ.).]

⁴ Молодкин А.В. Анализ и управление производством листового стекла: автореф. дисс. ... канд. техн. наук. Владимир: Изд. ВлГУ; 2005. 22 с. URL: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01002753521.pdf [Molodkin A.V. Analysis and management of sheet glass production. Vladimir: Izd VIGU; 2005. 22 p. URL: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01002753521.pdf (in Russ.).]

⁵ Щукин М.В. Исследование и разработка управления производством листового стекла с учетом экологических аспектов: автореф. дисс. ... канд. техн. наук. Владимир: Изд. ВлГУ; 2007. 19с. URL: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01003327407.pdf [Shchukin M.V. Research and development of management of the production of sheet glass, taking into account environmental aspects. Vladimir: Izd VIGU; 2007. 19 p. URL: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01003327407.pdf (in Russ.).]

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выявления влияния отходов, возникающих на разных стадиях производства, на коэффициент использования стекла проводился анализ с использованием ретроспективных данных работы флоат-линии в течение 60 суток. Выработка зеленого стекла характеризовалась средней производительностью 168 т в смену со среднеквадратичным отклонением 15 т. Средняя толщина вырабатываемого стекла составляла 3.1 мм со среднеквадратичным отклонением 1.0 мм.

Для проведения анализа был выполнен переход от непрерывных случайных величин к дискретным. Количество интервалов разбиения выбиралось равным четырем из условий оптимальной фильтрации [10, 12]. Оценивание энтропии проводилось для полученных дискретных случайных величин.

Вычисленные по экспериментальным данным значения энтропии анализируемых переменных находились за пределами доверительного интервала кривой нормального распределения, что подтвердило отличие их от нормального закона распределения.

Информационный анализ технологического процесса производства стекла по отдельным стадиям заключается в последовательном определении количества информации с помощью уравнений:

$$I(X_i \rightarrow Y) = H(X_i) + H(Y) - H(X_i Y), \quad i = 1, 2, 3, 4. \quad (1)$$

где $H(X_i)$, $H(Y)$ – оценки энтропии (количественной меры неопределенности) X_i и Y , т.е. оценки информативности; $H(X_i Y)$ – энтропия взаимосвязанных систем (энтропия совместного появления статистически зависимых величин $X_i Y$).

Система уравнений (1) позволяет оценить влияние каждой технологической операции на коэффициент использования стекла.

Степень влияния информации об отходах на стадиях производства на коэффициент использования стекла оценивается с помощью коэффициентов информационной связи:

$$R_i(X_i \rightarrow Y) = I(X_i \rightarrow Y) / H(Y), \quad i = 1, 2, 3, 4. \quad (2)$$

Методика моделирования технологических цепей имеет некоторые особенности по сравнению с моделированием операций. В ней проводится анализ операций для выявления возможных информационных связей между параметрами, что позволяет проследить за процессом формирования коэффициента использования зеленого стекла в производстве [10].

Анализируется влияние на формирование коэффициента использования стекла парных и тройных взаимодействий параметров, связанных с отходами на разных стадиях производства. Информационный

анализ позволяет сделать заключение о достаточности контроля коэффициента использования зеленого стекла в процессе производства по информативно связанным с ним параметрами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведем информационное моделирование технологического процесса формирования коэффициента использования зеленого стекла.

Технологическая цепь производства зеленого стекла (стадии производства) представляется в виде информационного канала, в который поступает информация об отходах на стадиях производства X_i ($i = 1, 2, 3, 4$), последовательно преобразуемая в информацию о коэффициенте использования стекла Y на выходе технологической цепочки.

Оценим количество информации, заключенное в параметре вырабатываемого зеленого стекла по стадиям производства: отходы варки $H(X_1)$, отходы формования $H(X_2)$, отходы отжига $H(X_3)$, отходы отбортовки $H(X_4)$. Количество информации, заключенное в параметрах вырабатываемого стекла, составляет $H(X) = 1.38 \text{ {nat}}$. (Здесь {nat} – логарифмическая единица измерения количества информации).

Определим влияние отходов отдельных стадий производства (X_1, X_2, X_3, X_4) на коэффициент использования стекла (Y). Расчет параметров информационной модели сводится к определению количества информации, передаваемой коэффициенту использования стекла Y от отходов на стадиях производства (X_1, X_2, X_3, X_4). Анализ заключается в последовательном определении количества взаимной информации I между параметрами с помощью системы уравнений (1). Результаты расчетов приведены в таблице.

Информация, передаваемая от параметров X_2 и X_3 к Y , оказалась статистически не значимой, что характеризует отсутствие влияния отходов стадий формование ленты стекла и отжига на коэффициент использования зеленого стекла. Информация, передаваемая от параметра X_1 – отходы варки стекла и X_4 – отходы отбортовки к коэффициенту использования стекла Y , оказалась статистически значимой, что характеризует наличие влияния отходов стекловарения и отбортовки на коэффициент использования зеленого стекла в процессе производства.

Степень влияния информации об отходах на стадиях производства на коэффициент использования стекла определялась с помощью коэффициентов информационной связи (2). Эти результаты также приведены в таблице.

Информационная связь между параметрами трактуется следующим образом: параметр X_1 (отходы варки) 16% информации передает параметру Y (коэффициенту использования стекла), параметр X_4 (отходы отбортовки) 20% информации передает Y .

Анализ влияния отходов отдельных стадий производства
на коэффициент использования стекла
Analysis of the impact of waste from individual stages of production
on the glass utilization rate

Стадии производства листового стекла Stages of sheet glass production	Количество информации, передаваемое коэффициенту использования стекла $I(X \rightarrow Y)$ Amount of information transmitted to the glass utilization rate $I(X \rightarrow Y)$	Степень влияния информации об отходах на коэффициент использования стекла $R(X \rightarrow Y)$ Impact of waste information on the glass utilization rate $R(X \rightarrow Y)$	Статистическая значимость передаваемой информации Statistical significance of transmitted information
Отходы варки, X_1 Melting waste, X_1	0.23	0.16	значимая significant
Отходы формования, X_2 Molding waste, X_2	0.05	0.04	не значимая insignificant
Отходы отжига X_3 Annealing waste, X_3	0.13	0.10	не значимая insignificant
Отходы отбортовки, X_4 Flanging waste, X_4	0.27	0.20	значимая significant

Расчеты показали слабую информационную связь между отходами на отдельных стадиях производства с коэффициентом использования зеленого стекла.

Используя основные положения теории информации, определим последовательное приращение информации, передаваемой выходному параметру Y после каждой операции [10]:

$$I(X_1 \rightarrow Y) = 0.23;$$

$$I(X_4 \rightarrow Y / X_1, X_3) = 0.52.$$

Степень влияния приращения информации на коэффициент использования стекла Y определим с помощью коэффициента информационной связи:

$$R_1(X_1 \rightarrow Y) = 0.16;$$

$$R_4(X_4 \rightarrow Y / X_1, X_3) = 0.38.$$

Проведем анализ влияния на процесс формирования коэффициента использования стекла парных и тройных взаимодействий параметров, связанных с отходами на разных стадиях производства [10]:

$$I(X_1, X_4 \rightarrow Y) = 0.52;$$

$$R_{14}(X_1, X_4 \rightarrow Y) = 0.38;$$

$$I(X_1, X_3, X_4 \rightarrow Y) = 1.04;$$

$$R_{134}(X_1, X_3, X_4 \rightarrow Y) = 0.75.$$

Так, информация от парного взаимодействия параметров X_1, X_4 составляет 38% информации параметра Y , информация от тройного взаимодействия параметров X_1, X_3, X_4 – 75% информации Y .

Применению информационных методов в управ-

лении качеством посвящены работы, приведенные в монографии [10]. Полученные результаты исследований согласуются с ранее опубликованными авторами работами [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный информационный анализ позволяет сделать заключение о том, что контроль зеленого стекла в процессе производства достаточно вести по трем параметрам – отходам на стадиях стекловарения X_1 , отжига X_3 и отбортовки X_4 как наиболее информативно связанных с коэффициентом использования стекла.

Предложенная методика информационного контроля коэффициента использования зеленого стекла может использоваться в системах менеджмента качества в производстве стекла флоат-способом.

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

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

Authors' contribution

All authors equally contributed to the research work.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жималов А.Б., Горина И.Н., Полкан Г.А., Бондарева Л.Н. Способ производства зеленого теплопоглощающего стекла для транспорта и строительства: пат. РФ 2514868. Заявка № 2012152683/03; заявл. 06.12.2012; опубл. 10.05.2014. Бюл. № 13.
<http://www.freepatent.ru/patents/2514868>
2. Mokiychenko A.V., Makarov R.I. Effectiveness of control of the float glass production process. *Glass Ceram.* 2013;70(7-8):245-246.
<https://doi.org/10.1007/s10717-013-9553-2>
3. Makarov R.I., Khorosheva E.R. Salient aspects of the implementation of digital economics in glass plants in Russia. *Glass Ceram.* 2019;75(11-12):438-440.
<https://doi.org/10.1007/s10717-019-00107-4>
4. Levkovskii D.I., Makarov R.I. Use of neural net models for statistical analysis and regulation of glass ribbon formation on tin melt. *Glass Ceram.* 2008;65(5-6):190-192.
<https://doi.org/10.1007/s10717-008-9036-z>
5. Осовский С. Нейронные сети для обработки информации, пер. с польск. И.Д. Рудинского. М.: Горячая линия – Телеком; 2019. 448 с. ISBN 978-5-9912-0510-8
6. Прангишвили И.В. Системный подход и общесистемные закономерности. Серия «Системы и проблемы управления». М.: СИНТЕГ; 2000. 528 с. ISBN 5-89638-042-9
7. Makarov R.I. Statistical description of technological process in class production. *Glass Ceram.* 2014;71(3-4):121-123.
<https://doi.org/10.1007/s10717-014-9632-z>
8. Райбман Н.С., Чадеев В.М. Построение моделей процессов производства. М.: Энергия; 1975. 376 с.
9. Кремер Н.Ш. Теория вероятностей и математическая статистика. М.: ЮНИТИ-ДАНА; 2009. 573 с. ISBN 978-5-238-01270-4
10. Григорович В.Г., Юдин С.В., Козлова Н.О., Шильдин В.В. Информационные методы в управлении качеством. М.: Стандарты и качество; 2001. 208 с. ISBN 5-901397-03-7.
11. Кавалеров Г.И., Мандельштам С.М. Введение в информационную теорию измерений. М.: Энергия; 1974. 376 с.
12. Боровков А.А. Математическая статистика. Оценка параметров. Проверка гипотез. М.: Наука; 1984. 472 с.
13. Makarov R.I. Sheet-Class quality improvement based on statistical analysis of class-production monitoring. *Glass Ceram.* 2015;71(9-10):350-352.
<https://doi.org/10.1007/s10717-015-9685-7>
14. Makarov R.I., Khorosheva E.R. Information Analysis of the Sheet-Glass Utilization Factor in Production. *Glass Ceram.* 2020;77:295-297.
<https://doi.org/10.1007/s10717-020-00292-7>

REFERENCES

1. Zhimalov A.B., Gorina I.N., Polkan G.A., Bondareva L.N. Method of producing green heat-absorbing glass for vehicles and construction: RU Pat. 2514 868, 2014. (in Russ.).
<http://www.freepatent.ru/patents/2514868>
2. Mokiychenko A.V., Makarov R.I. Effectiveness of control of the float glass production process. *Glass Ceram.* 2013;70(7-8):245-246.
<https://doi.org/10.1007/s10717-013-9553-2>
3. Makarov R.I., Khorosheva E.R. Salient aspects of the implementation of digital economics in glass plants in Russia. *Glass Ceram.* 2019;75(11-12):438-440.
<https://doi.org/10.1007/s10717-019-00107-4>
4. Levkovskii D.I., Makarov R.I. Use of neural net models for statistical analysis and regulation of glass ribbon formation on tin melt. *Glass Ceram.* 2008;65(5-6):190-192.
<https://doi.org/10.1007/s10717-008-9036-z>
5. Osovskii S. *Neironnye seti dlya obrabotki informatsii.* (Neural networks for information processing), transl. from Polish by I.D. Rudinskiy. Moscow: Goryachaya liniya – Telekom; 2019. 448 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9912-0510-8
6. Prangishvili I.V. *Sistemnyi podkhod i obshchesistemnye zakonomernosti. Seriya "Sistemy i problemy upravleniya"* (System approach and system-wide patterns. Series "Systems and Control Problems"). Moscow: SINTEG; 2000. 528 p. (in Russ.). ISBN 5-89638-042-9
7. Makarov R.I. Statistical description of technological process in class production. *Glass Ceram.* 2014;71(3-4):121-123.
<https://doi.org/10.1007/s10717-014-9632-z>
8. Raibman N.S., Chadeev V.M. *Postroenie modelei protsessov proizvodstva* (Building models of production processes). Moscow: Energiya; 1975. 376 p. (in Russ.).
9. Kremer N.Sh. *Teoriya veroyatnostei i matematicheskaya statistika* (Theory of Probability and Mathematical Statistics). Moscow: UNITI-DANA; 2009. 573 p. (in Russ.). ISBN 978-5-238-01270-4
10. Grigorovich V.G., Yudin S.V., Kozlova N.O., Shil'din V.V. *Informatsionnye metody v upravlenii kachestvom* (Information methods in quality management). Moscow: Standarty i kachestvo; 2001. 208 p. (in Russ.). ISBN 5-901397-03-7.
11. Kavalero G.I., Mandel'shtam S.M. *Vvedenie v informatsionnyuyu teoriyu izmerenii* (An introduction to informational measurement theory). Moscow: Energiya; 1974. 376 p. (in Russ.).
12. Borovkov A.A. *Matematicheskaya statistika. Otsenka parametrov. Proverka gipotez* (Mathematical statistics. Parameter estimation. Hypothesis testing). Moscow: Nauka; 1984. 472 p.
13. Makarov R.I. Sheet-Class quality improvement based on statistical analysis of class-production monitoring. *Glass Ceram.* 2015;71(9-10):350-352.
<https://doi.org/10.1007/s10717-015-9685-7>
14. Makarov R.I., Khorosheva E.R. Information Analysis of the Sheet-Glass Utilization Factor in Production. *Glass Ceram.* 2020;77:295-297.
<https://doi.org/10.1007/s10717-020-00292-7>

Об авторах:

Макаров Руслан Ильич, доктор технических наук, профессор кафедры информационных систем и программной инженерии ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых» (600000, Россия, Владимир, ул. Горького, 87). E-mail: makarov.ruslan@gmail.com. Scopus Author ID 7003617820, Researcher ID AAG-7101-2019, <https://orcid.org/0000-0002-6247-424X>

Хорошева Елена Руслановна, доктор технических наук, профессор кафедры информационных систем и программной инженерии ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых» (600000, Россия, Владимир, ул. Горького, 87), E-mail: khorosheva@vlsu.ru. Scopus Author ID 6603182519, Researcher ID AAD-6252-2019, <https://orcid.org/0000-0003-4941-0863>

About the authors:

Ruslan I. Makarov, Dr. of Sci. (Engineering), Professor, Department of Information Systems and Software Engineering, Alexander and Nikolay Stoletovs Vladimir State University (87, Gorkogo ul., Vladimir, 600000, Russia). E-mail: makarov.ruslan@gmail.com. Scopus Author ID 7003617820, Researcher ID AAG-7101-2019, <https://orcid.org/0000-0002-6247-424X>

Elena R. Khorosheva, Dr. of Sci. (Engineering), Professor, Department of Information Systems and Software Engineering, Alexander and Nikolay Stoletovs Vladimir State University (87, Gorkogo ul., Vladimir, 600000, Russia). E-mail: khorosheva@vlsu.ru. Scopus Author ID 6603182519, Researcher ID AAD-6252-2019, <https://orcid.org/0000-0003-4941-0863>

*Поступила: 21.09.2020; получена после доработки: 12.11.2020; принята к опубликованию: 18.11.2020.
The article was submitted: September 21, 2020; approved after reviewing: November 12, 2020; accepted for publication: November 18, 2020.*

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ
СИСТЕМЫ В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**
**MATHEMATICS METHODS AND INFORMATION
SYSTEMS IN CHEMICAL TECHNOLOGY**

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-84-103>



УДК 541.6

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Модели связи «структура-свойство» органических соединений
на основе молекулярных графов с элементами
пространственного строения молекул**

Н.А. Шулаева, М.И. Скворцова[@], Н.А. Михайлова

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

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

Цели. Цель работы – разработать, описать и протестировать общий алгоритмический метод построения моделей связи «структура-свойство» для органических соединений.

Результаты. Вышеуказанные модели строятся на основе статистического анализа данных по выборкам структур и свойств химических соединений и имеют вид корреляционных уравнений. Химические структуры в предложенном подходе представляются в виде специальных молекулярных графов с весами вершин и ребер, отражающих определенные особенности пространственного строения соответствующих молекул. Реализация метода происходит в два этапа. На первом этапе предполагается, что искомое уравнение связи «структура-свойство» имеет определенный аналитический вид и зависит от ряда подгоночных параметров и двух функций одной переменной, которые могут варьироваться. На этом этапе происходит отбор пары функций из заданного множества функций, дающих наилучшую модель. На втором этапе происходит модификация полученной наилучшей модели. Для этой цели первоначально проводится классификация вершин молекулярного графа по химическим символам соответствующих атомов и картинкам их первого окружения; проводится также классификация ребер графа в соответствии с классами вершин, которые они соединяют. На основе полученной классификации вводятся числовые «поправки» к исходным весам вершин и ребер молекулярных графов, что позволяет улучшить модель, полученную на первом этапе. Конечным результатом процесса построения модели служит уравнение определенного вида с конкретными числовыми значениями всех его параметров. Приведены примеры применения предложенного метода для построения моделей связи «структура-свойство» для конкретных свойств и классов соединений, показывающие его эффективность. Рассматривались следующие физико-химические свойства и классы органических соединений: 1) температура кипения спиртов; 2) растворимость спиртов в воде; 3) температура кипения сульфидов; 4) индексы удерживания алкилфенолов.

Выводы. Предложен общий алгоритмический метод построения корреляционных уравнений, связывающих структуру и свойства органических соединений. Приведены примеры его реализации. Метод может быть использован для любых классов органических соединений и любых их свойств, которые измеряются количественно. Модели, построенные на основе предложенного подхода, обладающие достаточно высоким качеством, могут быть использованы для расчета свойств соединений, для которых отсутствуют экспериментальные данные.

Ключевые слова: корреляции «структура-свойство», молекулярные графы, инварианты графа, компьютерная химия, математическая химия, длина химической связи, ковалентный радиус атома

Для цитирования: Шулаева Н.А., Скворцова М.И., Михайлова Н.А. Модели связи «структура-свойство» органических соединений на основе молекулярных графов с элементами пространственного строения молекул. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(6):84-103. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-84-103>

RESEARCH ARTICLE

Structure–property models of organic compounds based on molecular graphs with elements of the spatial structures of the molecules

Nadezhda A. Shulaeva, Mariya I. Skvortsova[@], Nataliya A. Mikhailova

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

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

Objectives. This article aims to describe, elaborate, and test a general algorithmic method for constructing the structure–property models for organic compounds.

Results. The construction of the models is based on the statistical analysis of some sets of chemical structures of definite classes with known property values. These models have some forms of correlation equations. For the representation of chemical structures in this method, the special weighted molecular graphs (MGs) that reflect some peculiarities of the spatial structures of the corresponding molecules are used. The proposed method is realized in two steps. First, it is assumed that the required structure–property equation has a definite form and depends on several adjusted numerical parameters and two changeable functions of one variable. In this step, from some set of functions, the pair of functions that provide the best model is selected. In the second step, the best model (from the previous step) is modified. For this purpose, the classification of the vertices of MG by the chemical symbols of the corresponding atoms and their first-order environments is fulfilled. Further, the graph edges are classified according to the classes of the vertices which they connect. Furthermore, the numerical correction terms for the initial weights of the vertices and edges are introduced, and they improve the obtained model. The final result of the model-construction process is the equation of the definite form containing concrete numerical values of its parameters. Some examples of the application of the elaborated method for constructing the structure–property models for the concrete properties and classes of compounds are presented. The following classes of organic compounds and their physicochemical properties are considered: 1) the boiling point of alcohols, 2) the water solubility of alcohols, 3) the boiling point of sulfides, and 4) the retention indices of alkylphenols. The obtained results indicate the efficiency of the proposed approach and the significance of introducing the second step to the method.

Conclusions. In this work, a general algorithmic and computerized method for constructing the structure–property models of organic compounds is suggested. Examples of the application of this method demonstrated its high efficiency. The method is suitable for any class of organic compounds and properties, which are quantitatively measured. Owing to its high efficiency, the structure–property models obtained by this approach can be employed to calculate the properties of chemical compounds for which experimental data are unavailable.

Keywords: structure–property correlations, weighted molecular graphs, graph invariants, computer chemistry, mathematical chemistry, length of the chemical bond, covalent atomic radius

For citation: Shulaeva N.A., Skvortsova M.I., Mikhailova N.A. Structure–property models of organic compounds based on molecular graphs with elements of the spatial structures of the molecules. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(6):84–103 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-84-103>

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важных задач математической и компьютерной химии является задача поиска количественных соотношений между структурой и свойствами химических соединений [1–11]. Найденные соотношения позволяют осуществлять прогноз свойств соединений (как реально существующих, так и гипотетических) по их структуре при помощи соответствующих расчетов, что может быть использовано для целенаправленного поиска соединений с заданным набором свойств. Следует отметить, что к настоящему времени синтезировано огромное количество химических веществ; однако экспериментальное определение их различных свойств с целью поиска соединений с нужными свойствами является во многих случаях весьма затруднительным с технической точки зрения и, кроме того, требует существенных финансовых и временных затрат. В связи с этим разработка различных математических методов моделирования связи между структурой и свойствами химических соединений является актуальной задачей.

Как правило, для построения моделей связи «структура-свойство» используется статистический подход, основанный на анализе некоторой заданной выборки химических структур с известными значениями изучаемого свойства. Для количественного описания структуры химических соединений прежде всего выбирается некоторый набор молекулярных параметров $x_1, \dots, x_n$; в качестве этих параметров могут быть использованы, например, какие-либо топологические, электронные или геометрические характеристики молекул. Далее предполагается, что свойство y связано с этими параметрами при помощи некоторой функции f : $y = f(x_1, \dots, x_n)$. Аналитический вид функции f задается исследователем (например, f – линейная или квадратичная функция), однако f зависит от ряда подбираемых параметров. Эти параметры определяются по известным данным для исходной

(обучающей) выборки химических соединений так, чтобы уравнение $y = f(x_1, \dots, x_n)$ выполнялось бы как можно более точно (в некотором смысле) для исходного набора данных.

Для того чтобы оценить точность аппроксимации в построенной модели, обычно строится корреляция между расчетными и экспериментальными значениями изучаемого свойства для исходной (обучающей) выборки соединений. Для этой корреляции определяются коэффициент корреляции R , а также средняя относительная ошибка δ (в %), по которым делают выводы о качестве модели. Например, в [12] предложены следующие характеристики качества модели по величине коэффициента корреляции: $R \geq 0.990$ (outstanding), $R \geq 0.975$ (excellent), $R \geq 0.950$ (very good), $R \geq 0.925$ (good), $R \geq 0.900$ (fair). Заметим, что эти критерии, показывающие приемлемость модели, могут быть в ряде случаев выбраны и другими.

В исследованиях связи «структура-свойство» очень важны способы количественного описания молекулярных структур. Один из наиболее распространенных и естественных способов представления структуры молекулы – это изображение ее в виде некоторого графа с числовыми весами (или символическими метками); вершины и ребра такого графа соответствуют атомам и связям молекулы, а веса вершин и ребер количественно характеризуют особенности атомов и связей различных типов. В качестве топологических молекулярных дескрипторов $x_1, \dots, x_n$ в моделях связи «структура-свойство» используются какие-либо числовые инварианты этих графов [13–21].

Очевидно, что математические модели связи «структура-свойство», получаемые в рамках данного подхода, существенно зависят от выбора весов графов, представляющих химические структуры, так как вышеупомянутые инварианты графов определенным образом зависят от этих весов. Как правило, выбираемые веса вершин и ребер графа в конкретной задаче

не зависят ни от класса соединений, ни от рассматриваемого свойства. Например, для молекулярных графов алканов (эти графы строятся без учета атомов водорода) обычно полагают, что веса всех вершин равны нулю. В работе [15] приведены примеры весов вершин и весов ребер для взвешенных графов гетероатомных молекул; эти веса зависят от таких атомных характеристик как общее число электронов, число валентных электронов, число соседних атомов водорода, а также от параметров, характеризующих кратности химических связей. В литературе имеются также примеры весов вершин и ребер молекулярных графов, зависящих от ковалентных радиусов атомов, степеней вершин графа, расстояний между вершинами графа [22–24].

Следует отметить, что при построении моделей, связывающих структуру и свойства химических соединений, возникают вопросы о наилучшем выборе инвариантов графов $x_1, \dots, x_n$ (молекулярных дескрипторов), аппроксимирующей функции f , а также весов вершин и ребер молекулярных графов, представляющих химические структуры. Наличие этих проблем обычно обусловлено отсутствием априорной информации о том, от каких особенностей структуры и каким образом зависит рассматриваемое свойство для данного класса соединений, а также бесконечным количеством вариантов выбора инвариантов графов, аппроксимирующей функции и весов графов.

Опишем теперь более подробно метод построения моделей связи «структура-свойство», основанный на оптимальном (в некотором смысле) подборе весов вершин взвешенных молекулярных графов, представляющих химические структуры, изложенный в работе [25]. Первоначально проводится некоторая классификация атомов, входящих в молекулярные структуры изучаемых соединений. Например, атомы могут быть разбиты на классы по химическим символам с учетом распределения типов связей; более детальная классификация атомов может быть получена, если для этой цели использовать их картины окружения первого порядка. Всем атомам одного, k -ого класса ($k = 1, 2, \dots$) приписывается некоторый вес z_k ($k = 1, 2, \dots$), представляющий собой число, которое на данном этапе неизвестно. Для дальнейших построений в каждой молекуле все атомы нумеруются. Затем предполагается, что зависимость изучаемого свойства y от структуры молекулы имеет следующий специальный вид (1):

$$y = \sum w_i w_j + c, \quad (1)$$

где w_i, w_j – числовые веса атомов в молекуле с номерами i и j , определяемые тем классом, в который они попали при используемой классификации, т.е. $w_i = z_k$, если атом i оказался в k -ом классе; в выражении (1) сумма идет по всем связям (i, j) в молекуле, c – некоторая константа.

Далее неизвестные веса классов z_k ($k = 1, 2, \dots$) подбираются так, чтобы соотношение (1) было бы как можно более точным на заданной выборке соединений. Для этой цели вводится нелинейная функция k переменных следующего вида (2):

$$F(z_1, \dots, z_k) = \sum_p (y_p^{\text{эксп}} - y_p^{\text{расч}})^2, \quad (2)$$

у которой ищется минимум и соответствующие ему значения переменных $z_1, \dots, z_k$. В формуле (2) $y_p^{\text{эксп}}$ – экспериментальное значение изучаемого свойства p -ого соединения, а $y_p^{\text{расч}}$ – аналитическое выражение для расчета свойства p -ого соединения, полученное на основе формулы (1) и зависящее от параметров $z_1, \dots, z_k$.

Таким образом, получаемое уравнение связи «структура-свойство» имеет вид уравнения (1), в котором известны параметры $z_1, \dots, z_k$, подобранные оптимальным образом (в вышеуказанном смысле). Уравнение (1) далее можно использовать для расчета значений свойств других соединений того же класса, не входящих в исходную выборку.

Основанием выбора формулы (1) для в вышеуказанных исследованиях послужили следующие факты. Один из наиболее широко используемых инвариантов молекулярных графов при моделировании связи «структура-свойство» – это индекс молекулярной связности (индекс Рандича) χ (3):

$$\chi = \sum (v_i v_j)^{\frac{1}{2}}, \quad (3)$$

где v_i, v_j – степени вершин i и j в графе, сумма идет по всем ребрам (i, j) графа [26]. Этот индекс обладает следующим свойством: для графов-деревьев с фиксированным числом вершин он принимает свои экстремальные значения (наибольшее и наименьшее) на наиболее и наименее разветвленных деревьях – цепи и графе-звезде. В силу этого свойства он может служить количественной мерой степени ветвления ациклической молекулы. Имеются обобщения индекса χ на случай более общих подграфов (например, цепочек разной длины; отметим, что индексу χ соответствует цепочка длины 1, т.е. ребро графа), а также на случай, когда в формуле для χ вместо степеней вершин стоят некоторые веса вершин, зависящие от характеристик соответствующих атомов. Вышеуказанные модификации индекса Рандича также нашли широкое применение в корреляциях «структура-свойство» [27, 28].

В работе [29] было предложено при построении корреляций «структура-свойство» заменить в формуле для χ величины v_i на величины вида $v_i + x$, где x – подбираемые параметры, зависящие от химических символов соответствующих атомов. На конкретном примере было показано, что

с таким «варьируемым» индексом связности можно получить более точную корреляцию вида «структура-свойство», чем с исходным индексом χ . Кроме того, в работе [29] было отмечено, что для каждого свойства и класса соединений оптимальным является свой набор подбираемых параметров.

Идея обобщить индекс Рандича путем введения подбираемых атомных параметров была реализована также в работах [30–35], в частности, для энтальпий испарения соединений таких классов, как алканы, спирты, эфиры и др. Соединения представлялись графами без учета атомов водорода. В этих работах рассматривался молекулярный дескриптор следующего вида (4):

$${}^{0-3}\chi = {}^0\chi + \frac{{}^1\chi}{2} + \frac{{}^2\chi}{3} + \frac{{}^3\chi}{4}, \quad (4)$$

где

$$\begin{aligned} {}^0\chi &= \sum (\ln \delta_i)^{-1}, {}^1\chi = \sum (\ln (\delta_i \delta_j))^{-1}, \\ {}^2\chi &= \sum (\ln (\delta_i \delta_j \delta_k))^{-1}, {}^3\chi = \sum (\ln (\delta_i \delta_j \delta_k \delta_l))^{-1}. \end{aligned} \quad (5)$$

В формуле (5) для ${}^0\chi$ суммирование идет по всем неводородным атомам молекулы, занумерованных числами $i = 1, 2, \dots, n$. В формулах для ${}^1\chi, {}^2\chi, {}^3\chi$ суммирование идет по всем цепочкам атомов, содержащих 1, 2, 3 последовательные связи, с номерами атомов в этих цепочках i, j или i, j, k или i, j, k, l , соответственно; числа вида δ_i – подбираемые параметры атомов, зависящие от способа их классификации. Далее, предполагалось, что зависимость рассматриваемого свойства от параметра ${}^{0-3}\chi$ имеет следующий вид (6):

$$y = a \times {}^{0-3}\chi + b, \quad (6)$$

где константы a и b подбираются по методу наименьших квадратов.

В работе [36] также рассматривается некоторая модификация классического индекса Рандича, основанная на подборе атомных параметров. При этом часть параметров, отнесенных к атомам углерода, фиксировалась (они принимались равными степеням вершин в соответствующем графе), а другая часть подбиралась.

В настоящей работе предложен новый общий метод установления количественных соотношений между структурой и свойствами органических соединений, разработанный в рамках статистического подхода к решению таких задач. Кроме того, проведено его тестирование. Метод основан на представлении структур изучаемых соединений в виде взвешенных молекулярных графов, веса вершин и ребер которых отражают элементы пространственного

строения соответствующих молекул, с последующей корректировкой этих весов. Предлагаемый подход является обобщением и развитием подхода, изложенного ранее в работе [25].

ОПИСАНИЕ МЕТОДА ПОСТРОЕНИЯ МОДЕЛЕЙ СВЯЗИ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО»

Построение взвешенных молекулярных графов органических соединений

Пусть имеется некоторая выборка структурных формул органических соединений определенного класса, с известными численными значениями некоторого физико-химического свойства, полученными экспериментально и приведенными в литературе.

Построение любых моделей связи «структура-свойство» в рамках вышеописанного статистического подхода предполагает предварительное построение специальных молекулярных графов (МГ) рассматриваемых соединений. В данной работе рассматриваются взвешенные МГ, вершины которых соответствуют неводородным атомам молекулы, а ребра – химическим связям между этими атомами. Предполагается, что вершины МГ занумерованы числами $1, 2, \dots, n$, а ребро, образованное парой вершин с номерами i и j ($i < j$), обозначено символом (i, j) . Веса вершин и ребер МГ отражают элементы пространственного строения молекулы, а именно, веса вершин w_{ii} берутся равными ковалентным радиусам соответствующих атомов, а веса ребер w_{ij} равны длинам соответствующих связей. Используемые в работе значения радиусов атомов и длин связей приведены в табл. 1 и 2 ([23] и [37], соответственно).

Таблица 1. Ковалентные радиусы атомов (Å) [23]
Table 1. Covalent radii of the atoms (Å) [23]

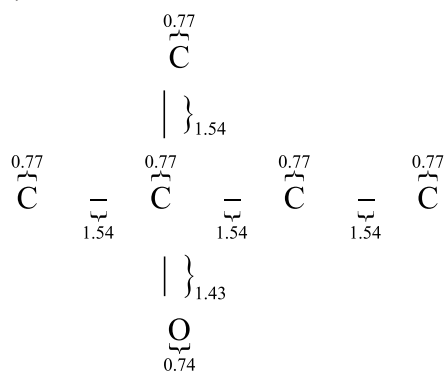
№	Атом Atom	Радиус атома, Å Atom radius, Å
1	Csp ³	0.77
2	Csp ²	0.67
3	Csp	0.60
4	Nsp ³	0.74
5	Nsp ²	0.62
6	Nsp	0.55
7	Osp ³	0.74
8	Osp ²	0.62
9	F	0.72
10	Psp ³	0.10
11	Psp ²	1.00
12	Ssp ³	1.04
13	Ssp ²	0.94
14	Cl	0.99
15	Br	1.14
16	I	1.33

Таблица 2. Средние длины связей в органических молекулах (Å) [37]
 Table 2. Average bond lengths in the organic molecules (Å) [37]

№	Связь Bond	Длина связи, Å Bond length, Å	№	Связь Bond	Длина связи, Å Bond length, Å
1	C4–C4	1.54	23	C2–C1	1.63
2	C4–C3	1.52	24	C3=C3	1.34
3	C4–C2	1.46	25	C3=C2	1.31
4	C4–N3	1.47	26	C3=N2	1.32
5	C4–N2	1.47	27	C3=O1	1.22
6	C4–O2	1.43	28	C2=C2	1.28
7	C4–S2	1.81	29	C2=N2	1.32
8	C4–F	1.40	30	C2=O1	1.16
9	C4–Cl	1.76	31	N3=O1	1.24
10	C4–Br	1.94	32	N2=O1	1.22
11	C4–I	2.14	33	N2=N2	1.25
12	C3–C3	1.46	34	C2=C2	1.20
13	C3–C2	1.45	35	C2≡N1	1.16
14	C3–N3 ¹	1.40	36	C3=C3 ²	1.40
15	C3–N2	1.40	37	C3=N2 ²	1.34
16	C3–O2	1.36	38	C3–F ²	1.32
17	C3–F	1.33	39	C3–Cl ²	1.71
18	C3–Cl	1.73	40	C3–Br ²	1.89
19	C2–C2	1.38	41	C3–I ²	2.10
20	C2–N3	1.33	42	C3–O2 ²	1.36
21	C2–O2	1.33	43	C3–N3 ²	1.48
22	C2–F	1.30	44	C3–S2 ²	1.81

В табл. 2 число после символа атома – это число соседних атомов для данного атома в молекуле; верхний индекс 1 в № 14 означает, что длина связи для N–C=O группы равна 1.32; верхний индекс 2 в №№ 36–44 означает, что C3 – это атом углерода в бензольном кольце.

Пример описанного выше взвешенного МГ, соответствующего структурной формуле 2-метил-2-бутанола, приведен на рисунке (вершины МГ не занумерованы).



Взвешенный молекулярный граф 2-метил-2-бутанола.
 Weighted molecular graph of 2-methyl-2-butanol.

Описание первоначальной модели связи «структура-свойство» и методики подбора ее параметров

В предлагаемом подходе к моделированию связи «структура-свойство» первоначально предполагается, что соответствующее уравнение, связывающее свойство y и некоторые структурные характеристики молекулы (или ее МГ), имеет следующий вид (7):

$$y = a \sum f_1(w_{ij}) + b \sum f_2(w_{ii} \times w_{jj}) + c, \quad (7)$$

где w_{ij} – вес ребра (i,j) в МГ, w_{ii} – вес вершины i в МГ, суммирование в каждой сумме идет по всем ребрам (i,j) в МГ. Функции $f_1(x)$ и $f_2(x)$ – некоторые фиксированные функции одной переменной. Обе функции выбираются независимо из какого-либо заданного множества функций. В данной работе рассматривается следующее множество функций: $f(x) = \ln x$, $f(x) = x^k$, где k принимает значения ± 1 , ± 0.5 (т.е. рассматривается 5 функций). Заметим, что это множество функций можно расширить или изменить. Таким образом, модель определяется заданием пары функций $f_1(x)$ и $f_2(x)$. Параметры a , b , c подбираются по методу наименьших квадратов по

заданной (обучающей) выборке соединений для каждой пары функций $f_1(x)$ и $f_2(x)$. Итак, в данном случае можно построить 25 разных моделей.

Для оценки точности каждой из этих 25 моделей (т.е. ее качества) на обучающей выборке соединений рассчитываются коэффициент корреляции R и среднеквадратичное отклонение s для корреляции между экспериментальными и расчетными значениями изучаемого свойства. Из полученного множества моделей на основе параметров R и s выбирается одна, наиболее точная модель. Эта модель далее может быть усовершенствована.

Заметим, что для оценки точности модели на исходной выборке соединений можно также использовать среднюю и максимальную абсолютную (или относительную) ошибки расчета величины свойства ($\Delta_{\text{ср}}$, $\Delta_{\text{макс}}$, $\delta_{\text{ср}}$, $\delta_{\text{макс}}$, соответственно).

Корректировка модели, основанная на модификации весов вершин и ребер молекулярных графов

Для улучшения полученной модели (с выбранной парой функций $f_1(x)$ и $f_2(x)$) используется корректировка весов вершин и ребер МГ. Эта корректировка проводится следующим образом. Первоначально вершины и ребра МГ по определенным критериям разбиваются на некоторые классы.

Классификация вершин МГ проводится по химическим символам соответствующих атомов и по картинам их окружения первого порядка. Классы вершин нумеруются произвольным образом числами $1, 2, \dots, n_1$. Классу с номером p первоначально приписывается некоторый неопределенный числовой «вес» x_p ($p = 1, 2, \dots, n_1$). Связи классифицируются в соответствии с классами атомов, которые они соединяют; классы связей также нумеруются произвольным образом числами $1, 2, \dots, n_2$. Классу с номером q первоначально приписывается некоторый неопределенный числовой «вес» z_q ($q = 1, 2, \dots, n_2$).

Далее, вместо исходных весов вершин w_{ii} рассматриваются веса вида $w_{ii} + x_p$, где p – номер класса, к которому принадлежит i -ый атом, а вместо исходных весов ребер w_{ij} – аналогично подкорректированные веса, имеющие вид $w_{ij} + z_q$, где q – номер класса, к которому принадлежит ребро (ij).

Далее эти «поправки», а также коэффициенты a , b и c (которые предполагаются неизвестными) подбираются одновременно путем минимизации функции многих переменных вида (8):

$$F(a, b, c, x_1, x_2, x_3, \dots, z_1, z_2, z_3, \dots) = \sum_k (y_{\text{эксп},k} - y_{\text{расч},k})^2, \quad (8)$$

где $y_{\text{эксп},k}$ – экспериментальное значение свойства k -го соединения, $y_{\text{расч},k}$ – это расчетное значение свойства этого соединения, полученное по формуле вида (7),

где вместо исходных весов w_{ij} и w_{ii} стоят их подкорректированные выражения; суммирование идет по всем соединениям обучающей выборки.

Для оптимального подбора параметров a , b , c , x_1 , x_2 , $x_3, \dots$ в этой задаче может быть использована надстройка «Поиск решения» программы Microsoft Excel.

Отметим, что для уточнения модели может быть проведена только корректировка весов вершин; при этом веса ребер остаются неизменными.

Для оценки качества модели на обучающей выборке соединений определяются коэффициент корреляции R и среднеквадратичное отклонение s для корреляции между экспериментальными и расчетными значениями изучаемого свойства, а также средняя и максимальная абсолютная (или относительная) ошибка расчета величины свойства ($\Delta_{\text{ср}}$, $\Delta_{\text{макс}}$, $\delta_{\text{ср}}$, $\delta_{\text{макс}}$, соответственно).

Для оценки прогнозирующей способности модели используется некоторый новый набор химических соединений того же класса с известными значениями рассматриваемого свойства (тестовая выборка). Для этих соединений по полученной формуле рассчитываются значения их свойств и определяются коэффициент корреляции R_1 и среднеквадратичное отклонение s_1 для корреляции между экспериментальными и расчетными значениями изучаемого свойства, а также параметры $\Delta_{\text{ср},1}$, $\Delta_{\text{макс},1}$, $\delta_{\text{ср},1}$, $\delta_{\text{макс},1}$ аналогичные вышеописанным параметрам для обучающей выборки.

ПРИМЕРЫ ПОСТРОЕНИЯ МОДЕЛЕЙ СВЯЗИ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» НА ОСНОВЕ ПРЕДЛОЖЕННОГО МЕТОДА

В этом разделе приведены примеры применения разработанного метода для построения моделей связи «структура-свойство» для ряда физико-химических свойств органических соединений некоторых классов, а также дан анализ полученных результатов.

В каждом примере рассматривается некоторая выборка соединений, разделенная на обучающую и тестовую выборки; N – число соединений в исходной выборке; N_1 и N_2 – число соединений в обучающей и тестовой выборках, соответственно. Исходные данные представлены в виде таблицы, содержащей названия соединений и значения их рассматриваемого физико-химического свойства, взятые из литературы; соединения, входящие в тестовую выборку, отмечены значком *.

В соответствии с описанным выше методом в каждом примере на первом этапе исследований строятся взвешенные МГ рассматриваемых соединений. Затем для обучающей выборки для каждой пары выбранных функций $f_1(x)$ и $f_2(x)$ вычисляются неизвестные константы a , b , c по методу наименьших квадратов, а также параметры R и s . Из полученных моделей

по параметрам R и s выбирается наилучшая модель, т.е. выбирается наилучшая пара функций $f_1(x)$ и $f_2(x)$. Для этой модели определяются параметры R , s , $\delta_{\text{ср}}$, $\delta_{\text{макс}}$, характеризующие качество модели на обучающей выборке, а также аналогичные параметры R_1 , s_1 , $\delta_{\text{ср},1}$, $\delta_{\text{макс},1}$, характеризующие качество модели на тестовой выборке.

На втором этапе исследований происходит уточнение полученной наилучшей модели. Для этой цели первоначально проводится классификация вершин МГ по химическим символам соответствующих атомов и картинам первого окружения. Результаты классификации сводятся в таблицу, содержащую структурный фрагмент, определяющий класс, а также описание класса.

Далее, на основе полученной классификации вершин вводятся поправки $x_1, x_2, \dots$ к исходным весам вершин. Найденные значения поправок $x_1, x_2, \dots$ и коэффициентов a, b, c для улучшенной модели сводятся в таблицу. Конечным результатом процесса построения модели служит уравнение определенного вида с конкретными числовыми значениями всех его параметров, позволяющее рассчитать значение изучаемого свойства для любого соединения заданного класса. Для этого уравнения также определяются параметры $R, s, \delta_{\text{ср}}, \delta_{\text{макс}}, R_1, s_1, \delta_{\text{ср},1}, \delta_{\text{макс},1}$, характеризующие

качество модели на обучающей и тестовой выборке, соответственно.

Наконец, на третьем этапе исследований проводится анализ полученных результатов. С этой целью все статистические характеристики для всех четырех случаев (исходная/уточненная модель; обучающая/тестовая выборка) сводятся в одну таблицу; затем проводится сравнение этих характеристик для исходной и уточненной модели, на основе которого делается заключение о целесообразности введения поправок к весам вершин МГ для улучшения модели. Кроме того, дается оценка качества итоговой, уточненной модели.

а) Температура кипения спиртов

В качестве исходных данных для построения модели была рассмотрена выборка спиртов с их значениями температур кипения, $N = 31$, $N_1 = 21$, $N_2 = 10$ [29]. Исходные данные приведены в табл. 3.

Наилучшей моделью, отобранной на первом этапе, является уравнение вида (9):

$$y = a \sum (w_{ij})^{-1} + b \sum (w_{ii} \times w_{jj})^{-\frac{1}{2}} + c. \quad (9)$$

Далее проводится классификация вершин МГ; результаты классификации приведены в табл. 4.

Таблица 3. Спирты и их температуры кипения [29]
Table 3. Alcohols and their boiling points [29]

№	Название соединения Compound	Температура кипения, °C Boiling point, °C
1	Этанол / Ethanol	78.0
2	Пропанол / Propanol	97.1
3	2-Пропанол / 2-Propanol	82.4
4	Бутанол* / Butanol*	117.6
5	2-Метил-1-пропанол / 2-Methyl-1-propanol	108.1
6	2-Бутанол* / 2-Butanol*	99.5
7	2-Метил-2-пропанол / 2-Methyl-2-propanol	82.4
8	Пентанол* / Pentanol*	138.0
9	3-Метил-1-бутанол / 3-Methyl-1-butanol	131.0
10	2-Метил-1-бутанол / 2-Methyl-1-butanol	128.0
11	2-Пентанол* / 2-Pentanol*	119.3
12	3-Пентанол / 3-Pentanol	116.2
13	3-Метил-2-бутанол* / 3-Methyl-2-butanol*	112.9
14	2-Метил-2-бутанол / 2-Methyl-2-butanol	102.3
15	Гексанол / Hexanol	157.6
16	3-Метил-1-пентанол / 3-Methyl-1-pentanol	153.0
17	4-Метил-1-пентанол / 4-Methyl-1-pentanol	151.9
18	2-Метил-1-пентанол* / 2-Methyl-1-pentanol*	149.0
19	2-Этил-1-бутанол / 2-Ethyl-1-butanol	147.0
20	2,3-Диметил-1-бутанол* / 2,3-Dimethyl-1-butanol*	144.5
21	3,3-Диметил-1-бутанол / 3,3-Dimethyl-1-butanol	143.0

Таблица 3. Окончание

Table 3. Continued

№	Название соединения Compound	Температура кипения, °C Boiling point, °C
22	2-Гексанол* / 2-Hexanol*	140.0
23	2,2-Диметил-1-бутанол / 2,2-Dimethyl-1-butanol	136.5
24	3-Гексанол / 3-Hexanol	135.0
25	3-Метил-2-пентанол* / 3-Methyl-2-pentanol*	134.3
26	4-Метил-2-пентанол / 4-Methyl-2-pentanol	131.6
27	2-Метил-3-пентанол* / 2-Methyl-3-pentanol*	126.5
28	3-Метил-3-пентанол / 3-Methyl-3-pentanol	122.4
29	2-Метил-2-пентанол / 2-Methyl-2-pentanol	121.1
30	3,3-Диметил-2-бутанол / 3,3-Dimethyl-2-butanol	120.4
31	2,3-Диметил-2-бутанол / 2,3-Dimethyl-2-butanol	118.4

Таблица 4. Классификация вершин МГ, соответствующих молекулам спиртов

Table 4. Classification of vertices of MG, corresponding to alcohol molecules

№	Структурный фрагмент, определяющий класс атомов Structural fragment that defines the class of atoms	Описание класса атомов Description of the atom class
1	$C_1 - C$	Центральный атом C_1 связан с одним атомом C The central C_1 atom is bonded to one C atom
2	$C - C_2 - C$	Центральный атом C_2 связан с двумя атомами C The central C_2 atom is bonded to two C atoms
3	$\begin{array}{c} C - C_3 - C \\ \\ C \end{array}$	Центральный атом C_3 связан с тремя атомами C The central C_3 atom is bonded to three C atoms
4	$\begin{array}{c} C \\ \\ C - C_4 - C \\ \\ C \end{array}$	Центральный атом C_4 связан с четырьмя атомами C The central C_4 atom is bonded to four C atoms
5	$C - C_5 - O$	Центральный атом C_5 связан с одним атомом C и с одним атомом O The central C_5 atom is bonded to one C and one O atoms
6	$\begin{array}{c} C - C_6 - C \\ \\ O \end{array}$	Центральный атом C_6 связан с двумя атомами C и с одним атомом O The central C_6 atom is bonded to two C and one O atoms
7	$\begin{array}{c} C \\ \\ C - C_7 - C \\ \\ O \end{array}$	Центральный атом C_7 связан с тремя атомами C и с одним атомом O The central C_7 atom is bonded to three C and one O atoms
8	$C - O$	Центральный атом O связан с одним атомом C The central O atom is bonded to one C atom

На основе этой классификации вводятся поправки $x_1 - x_8$ (коррекционные параметры) к весам вершин МГ. Найденные поправки $x_1, x_2, \dots, x_8$ и коэффициенты a, b, c приведены в табл. 5.

Таким образом, улучшенная модель имеет следующий вид (10):

$$y = a \sum (w_{ij})^{-1} + b \sum ((w_{ii} + x_n) \times (w_{jj} + x_m))^{-1/2} + c, \quad (10)$$

где n и m – это номера классов вершин, к которым принадлежат соответствующие вершины i и j ; значения

поправок x_n и x_m , а также коэффициентов a , b , c берутся из табл. 5; суммирование в каждой сумме идет по всем ребрам (i,j) в МГ.

В табл. 6 приведены некоторые статистические параметры построенных моделей для всех четырех случаев (исходная/уточненная модель; обучающая/тестовая выборка).

Из табл. 6 следует, что введение поправок к весам вершин МГ значительно улучшает исходную модель (по всем показателям). Таким образом, уравнение

вида (10) более точно, чем уравнение (9), отражает связь между структурой спиртов и их температурой кипения.

б) Растворимость спиртов в воде

В качестве исходных данных для построения модели была рассмотрена выборка спиртов с их значениями растворимости в воде, $-\log X$, где X – мольная доля вещества в растворе, $N = 30$, $N_1 = 20$, $N_2 = 10$ [38]. Исходные данные приведены в табл. 7.

Таблица 5. Значения поправок x_1 – x_8 и коэффициентов a , b , c для улучшенной модели
Table 5. Values of the correction parameters, x_1 – x_8 , and the coefficients a , b , and c for the improved model

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	a	b	c
0.0348	0.0003	0.0112	0.0170	0.0001	0.0117	0.0174	0.00303	15898	7936.4	–549.4

Таблица 6. Некоторые статистические параметры исходной/модифицированной модели для обучающей/тестовой выборки для температуры кипения спиртов
Table 6. Some statistical parameters of the initial/modified models for the training/test samples for the boiling point of alcohols

Статистические параметры модели Statistical parameters of the model	Исходная модель (без поправок к весам вершин МГ) Initial model (without the corrections of w_{ii} of MG)		Модифицированная модель (с поправками к весам вершин МГ) Modified model (with the corrections of w_{ii} of MG)	
	Обучающая выборка Training sample	Тестовая выборка Test sample	Обучающая выборка Training sample	Тестовая выборка Test sample
s	13.19	10.09	1.82	2.04
R	0.838	0.796	0.997	0.992
$\delta_{\text{ср}} / \delta_{\text{avg}}$	9.23%	6.18%	1.21%	1.39%
$\delta_{\text{макс}} / \delta_{\text{max}}$	25.43%	13.25%	3.96%	3.05%

Наилучшей моделью, отобранной на первом этапе, является уравнение вида (11):

$$y = a \sum (w_{ij})^{1/2} + b \sum (w_{ii} \times w_{jj})^{-1/2} + c. \quad (11)$$

Далее проводится классификация вершин МГ; результаты классификации приведены в табл. 4. На основе этой классификации вводятся поправки x_1 – x_8 (коррекционные параметры) к весам вершин МГ. Найденные поправки x_1 , x_2 , ..., x_8 и коэффициенты a , b , c приведены в табл. 8.

Следовательно, улучшенная модель имеет следующий вид (12):

$$y = a \sum (w_{ij})^{1/2} + b \sum ((w_{ii} + x_n) \times (w_{jj} + x_m))^{-1/2} + c, \quad (12)$$

где n и m – это номера классов вершин, к которым принадлежат соответствующие вершины i и j ; значения

поправок x_n и x_m , а также коэффициентов a , b , c берутся из табл. 8; суммирование в каждой сумме идет по всем ребрам (i,j) в МГ.

В табл. 9 приведены некоторые статистические параметры построенных моделей для всех четырех случаев (исходная/уточненная модель; обучающая/тестовая выборка).

Из табл. 9 следует, что введение поправок к весам вершин МГ значительно улучшает исходную модель (по всем показателям). Таким образом, уравнение вида (12) более точно, чем уравнение (11), отражает связь между структурой спиртов и их растворимостью в воде.

С целью дальнейшего улучшения модели проведем теперь классификацию ребер МГ (или связей в структурной формуле), основанную на указанной выше классификации вершин МГ. Были выделены следующие классы ребер:

- 1) C_1 – C_2 , 2) C_1 – C_3 , 3) C_1 – C_4 , 4) C_1 – C_5 , 5) C_1 – C_6 , 6) C_1 – C_7 ,
- 7) C_2 – C_2 , 8) C_2 – C_3 , 9) C_2 – C_4 , 10) C_2 – C_5 , 11) C_2 – C_6 ,
- 12) C_2 – C_7 , 13) C_3 – C_5 , 14) C_3 – C_6 , 15) C_3 – C_7 , 16) C_4 – C_5 ,
- 17) C_4 – C_6 , 18) O – C_5 , 19) O – C_6 , 20) O – C_7 .

Таблица 7. Спирты и их растворимости в воде [38]
Table 7. Alcohols and their water-solubility values [38]

№	Название соединения Compound	Растворимость в воде, $-\log X$ Solubility in water, $-\log X$
1	1-Бутанол / 1-Butanol	1.750
2	2-Метил-1-пропанол / 2-Methyl-1-propanol	1.743
3	2-Бутанол* / 2-Butanol*	1.724
4	1-Пентанол / 1-Pentanol	2.332
5	3-Метил-1-бутанол / 3-Methyl-1-butanol	2.254
6	2-Метил-1-бутанол* / 2-Methyl-1-butanol*	2.207
7	2-Пентанол / 2-Pentanol	2.025
8	3-Пентанол* / 3-Pentanol*	1.961
9	3-Метил-2-бутанол / 3-Methyl-2-butanol	1.926
10	2-Метил-2-бутанол / 2-Methyl-2-butanol	1.608
11	2,2-Диметил-1-пропанол / 2,2-Dimethyl-1-propanol	2.030
12	1-Гексанол* / 1-Hexanol*	2.957
13	2-Гексанол / 2-Hexanol	2.612
14	3-Гексанол / 3-Hexanol	2.542
15	3-Метил-3-пентанол* / 3-Methyl-3-pentanol*	2.109
16	2-Метил-2-пентанол / 2-Methyl-2-pentanol	2.233
17	2-Метил-3-пентанол* / 2-Methyl-3-pentanol*	2.445
18	3-Метил-2-пентанол* / 3-Methyl-2-pentanol*	2.458
19	2,3-Диметил-2-бутанол / 2,3-Dimethyl-2-butanol	2.118
20	3,3-Диметил-1-бутанол / 3,3-Dimethyl-1-butanol	2.870
21	3,3-Диметил-2-бутанол / 3,3-Dimethyl-2-butanol	2.359
22	4-Метил-1-пентанол / 4-Methyl-1-pentanol	2.737
23	4-Метил-2-пентанол* / 4-Methyl-2-pentanol*	2.534
24	2-Этил-1-бутанол / 2-Ethyl-1-butanol	2.956
25	1-Гептанол / 1-Heptanol	3.554
26	2-Метил-2-гексанол / 2-Methyl-2-hexanol	2.820
27	3-Метил-3-гексанол* / 3-Methyl-3-hexanol*	2.729
28	3-Этил-3-пентанол / 3-Ethyl-3-pentanol	2.579
29	2,3-Диметил-2-пентанол / 2,3-Dimethyl-2-pentanol	2.615
30	2,3-Диметил-3-пентанол* / 2,3-Dimethyl-3-pentanol*	2.588

Таблица 8. Значения поправок x_1-x_8 и коэффициентов a, b, c для улучшенной модели
Table 8. Values of the correction parameters, x_1-x_8 , and the coefficients a, b, c for the improved model

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	a	b	c
0.0005	0.0011	0.0011	0.0011	0.0001	0.0002	-0.0003	-0.0002	213.25	-203.61	15.14

В соответствии с этой классификацией были введены и найдены поправки z_1-z_{20} к весам ребер, а также одновременно найдены и новые значения параметров a, b, c, x_1-x_8 . В табл. 10 приведены некоторые статистические параметры построенных модифицированных моделей для всех четырех случаев (модель с поправками к весам вершин/к весам вершин и ребер; обучающая/тестовая выборка).

Следует отметить, что введение дополнительных параметров в корреляционное уравнение привело к

улучшению всех показателей модели на обучающей выборке. Однако на тестовой выборке модель стала несколько хуже. В связи с этим проведение дополнительной классификации ребер МГ не представляется целесообразным.

в) Температура кипения сульфидов

В качестве исходных данных для построения модели была рассмотрена выборка сульфидов с их значениями температур кипения, $N = 30, N_1 = 20, N_2 = 10$ [39]. Исходные данные приведены в табл. 11.

Таблица 9. Некоторые статистические параметры исходной/модифицированной модели для обучающей/тестовой выборки для растворимостей спиртов в воде
Table 9. Some statistical parameters of the initial/modified models for the training/test samples for the water solubility of alcohols

Статистические параметры модели Statistical parameters of the model	Исходная модель (без поправок к весам вершин МГ) Initial model (without the corrections of w_{ii} of MG)		Модифицированная модель (с поправками к весам вершин МГ) Modified model (with the corrections of w_{ii} of MG)	
	Обучающая выборка Training sample	Тестовая выборка Test sample	Обучающая выборка Training sample	Тестовая выборка Test sample
s	0.301	0.239	0.078	0.091
R	0.794	0.798	0.988	0.973
$\delta_{cp} / \delta_{avg}$	9.25%	6.31%	2.40%	3.43%
$\delta_{max} / \delta_{max}$	28.53%	17.49%	6.29%	17.40%

Таблица 10. Некоторые статистические параметры модифицированных моделей с поправками к весам вершин и с поправками к весам вершин и ребер для обучающей и тестовой выборок для растворимости спиртов в воде
Table 10. Some statistical parameters of the modified models with the correction parameters to vertex weights and to weights of vertices and edges for the training and test samples for the water solubility of alcohols

Статистические параметры модели Statistical parameters of the model	Модифицированная модель (с поправками к весам вершин МГ) Modified model (with corrections to the vertex weights of MG)		Модифицированная модель (с поправками к весам вершин и ребер МГ) Modified model (with corrections to the weights of vertices and edges of MG)	
	Обучающая выборка Training sample	Тестовая выборка Test sample	Обучающая выборка Training sample	Тестовая выборка Test sample
s	0.078	0.091	0.026	0.099
R	0.988	0.973	0.999	0.968
$\delta_{cp} / \delta_{avg}$	2.40%	3.43%	0.69%	3.43%
$\delta_{max} / \delta_{max}$	6.29%	17.40%	2.48%	18.86%

Таблица 11. Сульфиды и их температуры кипения [39]
Table 11. Sulfides and their boiling points [39]

№	Название соединения Compound	Температура кипения, °C Boiling point, °C
1	Метилэтилсульфид / Methyl ethyl sulfide	66.6
2	Метилпропилсульфид / Methyl propyl sulfide	95.5
3	Диэтилсульфид / Diethyl sulfide	92.0
4	Метилизопропилсульфид / Methylisopropyl sulfide	84.4
5	Этилизопропилсульфид / Ethylisopropyl sulfide	107.4
6	Метилбутилсульфид* / Methyl butyl sulfide*	123.2
7	Метилизобутилсульфид / Methyl isobutyl sulfide	112.5
8	Этилпропилсульфид* / Ethylpropyl sulfide*	118.5
9	Метил- <i>трет</i> -бутилсульфид / Methyl <i>tert</i> -butyl sulfide	101.5
10	Метиламилсульфид / Methylamyl sulfide	145.0
11	Этилбутилсульфид / Ethyl butyl sulfide	144.2
12	Дипропилсульфид* / Dipropyl sulfide*	142.8
13	Пропилизопропилсульфид / Propylisopropyl sulfide	132.0
14	Этилизобутилсульфид / Ethyl isobutyl sulfide	134.2
15	Метилизоамилсульфид / Methylisoamyl sulfide	137.0

Таблица 11. Окончание
Table 11. Continued

№	Название соединения Compound	Температура кипения, °C Boiling point, °C
16	Метил-2-метилбутилсульфид* / Methyl 2-methylbutyl sulfide*	139.0
17	Этил-втор-бутилсульфид / Ethyl sec-butyl sulfide	133.6
18	Этил-трет-бутилсульфид* / Ethyl tert-butyl sulfide*	120.4
19	Диизопропилсульфид / Diisopropyl sulfide	120.0
20	Метил-1-этилпропилсульфид / Methyl 1-ethylpropyl sulfide	137.0
21	Метил-втор-бутилсульфид* / Methyl sec-butyl sulfide*	114.5
22	Метил-трет-амилсульфид / Methyl tert-amyl sulfide	128.3
23	Метил-1,2-диметилпропилсульфид / Methyl-1,2-dimethylpropyl sulfide	133.0
24	Метилгексилсульфид* / Methylhexyl sulfide*	171.0
25	Пропилбутилсульфид / Propyl butyl sulfide	166.0
26	Пропилизобутилсульфид / Propyl isobutyl sulfide	155.0
27	Изопропилизобутилсульфид* / Isopropyl isobutyl sulfide*	145.0
28	Этил-2-метилбутилсульфид* / Ethyl 2-methylbutyl sulfide*	159.0
29	Пропил-трет-бутилсульфид / Propyl tert-butyl sulfide	138.0
30	Изопропил-втор-бутилсульфид* / Isopropyl sec-butyl sulfide*	142.0

Наилучшей моделью, отобранной на первом этапе, является уравнение следующего вида (13):

$$y = a \sum (w_{ij})^{-1} + b \sum \ln(w_{ii} \times w_{jj}) + c. \quad (13)$$

Далее проводится классификация вершин МГ; результаты классификации приведены в табл. 12.

На основе этой классификации вводятся поправки x_1 – x_8 к весам вершин МГ. Найденные поправки x_1 , x_2 , ..., x_8 и коэффициенты a , b , c приведены в табл. 13.

Таким образом, наилучшая модель имеет следующий вид (14):

$$y = a \sum (w_{ij})^{-1} + b \sum \ln((w_{ii} + x_n) \times (w_{jj} + x_m)) + c, \quad (14)$$

где n и m – это номера классов вершин, к которым принадлежат соответствующие вершины i и j ; значения поправок x_n и x_m , а также коэффициентов a , b , c берутся из

Таблица 12. Классификация вершин МГ, соответствующих молекулам сульфидов
Table 12. Classification of vertices of MG, corresponding to sulfide molecules

№	Структурный фрагмент, определяющий класс атомов Structural fragment that defines the class of atoms	Описание класса атомов Description of the atom class
1	$C_1 - C$	Центральный атом C_1 связан с одним атомом C The central C_1 atom is bonded to one C atom
2	$C - C_2 - C$	Центральный атом C_2 связан с двумя атомами C The central C_2 atom is bonded to two C atoms
3	$\begin{array}{c} C - C_3 - C \\ \\ C \end{array}$	Центральный атом C_3 связан с тремя атомами C The central C_3 atom is bonded to three C atoms
4	$C_4 - S$	Центральный атом C_4 связан с одним атомом S The central C_4 atom is bonded to one S atom
5	$C - C_5 - S$	Центральный атом C_5 связан с одним атомом C и с одним атомом S The central C_5 atom is bonded to one C and one S atoms
6	$\begin{array}{c} C - C_6 - S \\ \\ C \end{array}$	Центральный атом C_6 связан с двумя атомами C и с одним атомом S The central C_6 atom is bonded to two C and one S atoms

Таблица 12. Окончание
Table 12. Continued

№	Структурный фрагмент, определяющий класс атомов Structural fragment that defines the class of atoms	Описание класса атомов Description of the atom class
7	$\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{C} - \text{C}_7 - \text{S} \\ \\ \text{C} \end{array}$	Центральный атом C_7 связан с тремя атомами С и с одним атомом S The central C_7 atom is bonded to three C and one S atoms
8	$\text{C} - \text{S} - \text{C}$	Центральный атом S связан с двумя атомами С The central S atom is bonded to two C atoms

Таблица 13. Значения поправок x_1-x_8 и коэффициентов a, b, c для улучшенной модели
Table 13. Values of the correction parameters, x_1-x_8 , and the coefficients a, b , and c for the improved model

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	a	b	c
0.00016	0.00014	0.00002	0.00017	0.00006	0.00006	0.00021	0.00006	7284.7	9091.2	4055.93

табл. 13; суммирование в каждой сумме идет по всем ребрам (i,j) в МГ.

В табл. 14 приведены некоторые статистические параметры моделей для всех четырех случаев (исходная/уточненная модель; обучающая/тестовая выборка).

Из табл. 14 следует, что введение поправок к весам вершин МГ значительно улучшает исходную модель (по всем показателям). Таким образом, уравнение вида (14) более точно, чем уравнение (13), отражает связь между структурой и температурой кипения сульфидов.

2) Индексы удерживания алкилфенолов

В качестве исходных данных для построения модели была рассмотрена выборка алкилфенолов с их значениями индексов удерживания, $N = 30$, $N_1 = 20$, $N_2 = 10$ [40]. Исходные данные приведены в табл. 15.

Наилучшей моделью, отобранной на первом этапе, является уравнение вида (15):

$$y = a \sum (w_{ij})^{-1} + b \sum (w_{ii} \times w_{jj})^{\frac{1}{2}} + c. \quad (15)$$

Далее проводится классификация вершин МГ; результаты классификации приведены в табл. 16. Атомы С, входящие в бензольное кольцо, обозначены через C^b .

На основе этой классификации были введены поправки x_1-x_9 к весам вершин. Найденные поправки $x_1, x_2, \dots, x_9$ и коэффициенты a, b, c приведены в табл. 17.

Таким образом, наилучшая модель имеет следующий вид (16):

Таблица 14. Некоторые статистические параметры исходной/модифицированной модели для обучающей/тестовой выборки для температуры кипения сульфидов
Table 14. Some statistical parameters of the initial/modified models of the training/test samples for the boiling point of sulfides

Статистические параметры модели Statistical parameters	Исходная модель (без поправок к весам вершин МГ) Initial model (without the corrections of w_{ij} of MG)		Модифицированная модель (с поправками к весам вершин МГ) Modified model (with the corrections of w_{ij} of MG)	
	Обучающая выборка Training sample	Тестовая выборка Test sample	Обучающая выборка Training sample	Тестовая выборка Test sample
s	7.76	10.47	2.73	2.64
R	0.954	0.846	0.994	0.991
$\delta_{\text{cp}} / \delta_{\text{avg}}$	4.41%	6.77%	1.83%	1.81%
$\delta_{\text{макс}} / \delta_{\text{max}}$	12.48%	10.72%	5.60%	4.07%

Таблица 15. Алкилфенолы и их индексы удерживания [40]
Table 15. Alkylphenols and their retention indices [40]

№	Название соединения Compound	Индексы удерживания Retention indices
1	Фенол / Phenol	1281
2	2-Метилфенол / 2-Methylphenol	1354
3	3-Метилфенол* / 3-Methylphenol*	1386
4	4-Метилфенол / 4-Methylphenol	1385
5	2-Этилфенол / 2-Ethylphenol	1430
6	3-Этилфенол / 3-Ethylphenol	1483
7	4-Этилфенол* / 4-Ethylphenol*	1473
8	2,3-Диметилфенол / 2,3-Dimethylphenol	1495
9	2,4-Диметилфенол / 2,4-Dimethylphenol	1456
10	2,5-Диметилфенол / 2,5-Dimethylphenol	1453
11	2,6-Диметилфенол* / 2,6-Dimethylphenol*	1416
12	3,5-Диметилфенол* / 3,5-Dimethylphenol*	1489
13	3,4-Диметилфенол / 3,4-Dimethylphenol	1530
14	4-Изопропилфенол / 4-Isopropylphenol	1527
15	2- <i>n</i> -Пропилфенол* / 2- <i>n</i> -Propylphenol*	1502
16	3- <i>n</i> -Пропилфенол / 3- <i>n</i> -Propylphenol	1565
17	4- <i>n</i> -Пропилфенол / 4- <i>n</i> -Propylphenol	1563
18	2-Этил-4-метилфенол* / 2-Ethyl-4-methylphenol*	1523
19	2-Этил-5-метилфенол / 2-Ethyl-5-methylphenol	1529
20	2-Этил-6-метилфенол / 2-Ethyl-6-methylphenol	1485
21	3-Этил-5-метилфенол* / 3-Ethyl-5-methylphenol*	1581
22	4-Этил-2-метилфенол* / 4-Ethyl-2-methylphenol*	1539
23	4-Этил-3-метилфенол / 4-Ethyl-3-methylphenol	1608
24	2,3,4-Триметилфенол / 2,3,4-Trimethylphenol	1638
25	2,3,5-Триметилфенол / 2,3,5-Trimethylphenol	1593
26	2,3,6-Триметилфенол* / 2,3,6-Trimethylphenol*	1551
27	2,4,5-Триметилфенол* / 2,4,5-Trimethylphenol*	1593
28	3,4,5-Триметилфенол / 3,4,5-Trimethylphenol	1667
29	4- <i>втор</i> -Бутилфенол / 4- <i>sec</i> -Butylphenol	1612
30	2- <i>n</i> -Бутилфенол / 2- <i>n</i> -Butylphenol	1600

Таблица 16. Классификация вершин МГ, соответствующих молекулам алкилфенолов
Table 16. Classification of vertices of MG, corresponding to alkylphenol molecules

№	Структурный фрагмент, определяющий класс атомов Structural fragment that defines the class of atoms	Описание класса атомов Description of the atom class
1	$C^b - C_1^b - C^b$	Центральный атом C_1^b связан с двумя атомами C^b The central C_1^b atom is bonded to two C^b atoms
2	$C^b - C_2^b - C^b$ C	Центральный атом C_2^b связан с двумя атомами C^b и атомом C The central C_2^b atom is bonded to two C^b and one C atoms
3	$C^b - C_3$	Центральный атом C_3 связан с атомом C^b The central C_3 atom is bonded to the C^b atom

Таблица 16. Окончание
Table 16. Continued

№	Структурный фрагмент, определяющий класс атомов Structural fragment that defines the class of atoms	Описание класса атомов Description of the atom class
4	$C - C_4$	Центральный атом C_4 связан с атомом C The central C_4 atom is bonded to the C atom
5	$C^b - C_5 - C$	Центральный атом C_5 связан с атомом C^b и с атомом C The central C_5 atom is bonded to one C^b and one C atoms
6	$ \begin{array}{c} C^b - C_6^b - C \\ \\ C \end{array} $	Центральный атом C_6^b связан с атомом C^b и с двумя атомами C The central C_6^b atom is bonded to one C^b and two C atoms
7	$C - C_7 - C$	Центральный атом C_7 связан с двумя атомами C The central C_7 atom is bonded to two C atoms
8	$ \begin{array}{c} C^b - C_8^b - C^b \\ \\ O \end{array} $	Центральный атом C_8^b связан с двумя атомами C^b и атомом O The central C_8^b atom is bonded to two C^b and one O atoms
9	$C^b - O$	Центральный атом O связан с атомом C^b The central O atom is bonded to one C^b atom

Таблица 17. Значения поправок x_1-x_9 и коэффициентов a, b, c для улучшенной модели
Table 17. Values of the corrections parameters, x_1-x_9 , and the coefficients a, b , and c for the improved model

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9	a	b	c
0.6198	0.5934	0.7245	0.2346	0.4256	0.5157	0.3836	0.9956	0.9777	780.9	1055.5	28.2

$$y = a \sum (w_{ij})^{-1} + b \sum ((w_{ii} + x_n) \times (w_{jj} + x_m))^{\frac{1}{2}} + c, \quad (16)$$

где n и m – это номера классов вершин, к которым принадлежат соответствующие вершины i и j ; значения поправок x_n и x_m , а также коэффициентов a, b, c берутся из табл.17; суммирование в каждой сумме идет по всем ребрам (i,j) в МГ.

В табл. 18 приведены некоторые статистические параметры моделей для всех четырех случаев (исходная/уточненная модель; обучающая/тестовая выборка).

Из табл. 18 следует, что введение поправок к весам вершин МГ значительно улучшает первоначальную модель (по всем показателям). Таким образом, уравнение вида (16) более точно, чем уравнение (15), отражает связь между структурой и индексами удерживания алкилфенолов.

Таблица 18. Некоторые статистические параметры исходной/модифицированной модели для обучающей/тестовой выборки для индексов удерживания алкилфенолов
Table 18. Some statistical parameters of the initial/modified models of the training/test samples for the retention indices of alkylphenols

Статистические параметры модели Statistical parameters of the model	Исходная модель (без поправок к весам вершин МГ) Initial model (without the corrections of w_{ii} of MG)		Модифицированная модель (с поправками к весам вершин МГ) Modified model (with the corrections of w_{ii} of MG)	
	Обучающая выборка Training sample	Тестовая выборка Test sample	Обучающая выборка Training sample	Тестовая выборка Test sample
s	36.92	30.37	15.03	16.18
R	0.934	0.904	0.989	0.974
$\delta_{cp} / \delta_{avg}$	1.94%	2.01%	0.72%	1.00%
$\delta_{макс} / \delta_{max}$	5.86%	5.42%	2.16%	3.17%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе разработан общий алгоритмический метод построения математических моделей связи «структура-свойство». Вышеуказанные модели строятся на основе статистического анализа данных по выборкам структур и свойств химических соединений некоторых классов и имеют вид корреляционных уравнений. Метод применим к любым классам органических соединений и любым свойствам, измеряемым количественно.

Для представления химических структур в рамках предложенного метода использованы специальные взвешенные молекулярные графы, отражающие некоторые элементы пространственного строения соответствующих молекул.

Реализация метода происходит в несколько этапов. На первом этапе предполагается, что искомое уравнение связи «структура-свойство» имеет вполне определенный вид и зависит от ряда подгоночных числовых параметров и подбираемой пары функций одной переменной. На этом этапе происходит отбор наилучшей пары функций (по определенным критериям) из некоторого множества функций или, что то же самое, наилучшей модели. При этом задаваемое множество функций можно расширять, что способствует увеличению точности наилучшей отобранной модели. Если необходимо построить более точную модель, то следует перейти ко второму этапу.

На втором этапе происходит некоторая модификация полученной наилучшей модели, направленная на улучшение ее точности. Для этой цели первоначально проводится классификация вершин молекулярного графа по химическим символам соответствующих атомов и картинам первого окружения, а также ребер, в соответствии с классами вершин, которые они соединяют. На основе полученной классификации вершин и ребер вводятся числовые «поправки» к исходным весам вершин и ребер. Конечным результатом процесса построения модели

служит уравнение определенного вида с конкретными числовыми значениями всех его параметров, позволяющее рассчитать значение изучаемого свойства для любого соединения заданного класса.

Заметим, что на втором этапе можно ограничиться лишь классификацией вершин графа, а к классификации ребер переходить, только если получаемая модель, основанная на классификации вершин, не достаточно точна. При этом возможна ситуация, когда новая модель будет лучше прежней на обучающей выборке и хуже на тестовой. Еще один путь улучшить модель, получаемую на втором этапе в результате описанной выше классификации вершин МГ, это провести более детальную классификацию вершин, например, по картинам окружения второго порядка.

Кроме того, в работе проведены примеры применения разработанного метода для построения моделей связи «структура-свойство» для конкретных свойств и классов соединений, показавшие его эффективность, а также проанализирована целесообразность введения второго этапа в этом методе.

Модели связи «структура-свойство», построенные на основе вышеописанного метода, обладающие достаточно высоким качеством, могут быть использованы для расчета свойств соединений, для которых отсутствуют экспериментальные данные.

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

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

Authors' contribution

All authors equally contributed to the research work.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Раевский О.А. Моделирование соотношений «структура-свойство». М.: Добросвет; 2015. 288 с. ISBN 978-5-7913-0103-11
2. Stuper A.J., Brügger W.E., Jurs P.C. Computer-Assisted Studies of Chemical Structure and Biological Function. New York: John Wiley & Sons; 1979. 220 p.
3. Розенблит А.Б., Голендер И.Е. Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств. Рига: Зинатне, 1983. 352 с.
4. Cherkasov A., Muratov E.N., Fourches D., Varnek A., Baskin I.I., Cronin M., Dearden J., Gramatica P., Martin Y.C., Todeschini R., Consonni V., Kuz'min V.E., Cramer R., Benigni R., Yang C., Rathman J., Terfloth L., Gastaiger J., Richard A., Tropsha A. QSAR Modeling: Where have you been? Where are you going to? *J. Med. Chem.* 2014;57(12):4977-5010. <https://doi.org/10.1021/jm4004285>

REFERENCES

1. Raevskii O.A. *Modelirovanie sootnoshenii "struktura-svoistvo"* (Modeling the Structure-Property Relationships). Moscow: Dobrosvet; 2015. 288 p. (in Russ.). ISBN 978-5-7913-0103-11
2. Stuper A.J., Brügger W.E., Jurs P.C. Computer-Assisted Studies of Chemical Structure and Biological Function. New York: John Wiley & Sons; 1979. 220 p.
3. Rozenblit A.B., Golender I.E. *Logiko-kombinatornye metody v konstruirovanii lekarstv* (Logico-combinatorial Methods in Drug Design). Riga: Zinatne; 1983. 352 p. (in Russ.).
4. Cherkasov A., Muratov E.N., Fourches D., Varnek A., Baskin I.I., Cronin M., Dearden J., Gramatica P., Martin Y.C., Todeschini R., Consonni V., Kuz'min V.E., Cramer R., Benigni R., Yang C., Rathman J., Terfloth L., Gastaiger J., Richard A., Tropsha A. QSAR Modeling: Where have you been? Where are you going to? *J. Med. Chem.* 2014;57(12):4977-5010. <https://doi.org/10.1021/jm4004285>

5. Нижний С.В., Эпштейн Н.А. Количественные соотношения «химическая структура-биологическая активность». *Успехи химии*. 1978;47(4):739-772.
6. Папулов Ю.Г., Чернова Т.И., Смоляков В.М., Поляков М.Н. Использование топологических индексов при построении корреляций «структура-свойство». *Журн. физ. химии*. 1993;67(2):203-209.
7. Филимонов Д.А., Пороиков В.В., Караичева Е.И., Казарян Р.К., Будунова А.П., Михайловский Е.М., Рудницких А.В., Гончаренко Л.В., Буров Ю.В. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности химических соединений по их структурной формуле: система PASS. *Экспер. и клин. фармакол.* 1995;58(2):56-62.
8. Fujita T. The Application of Classical QSAR to Agrochemical Research. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*. 2017;2(1):1-18. <https://doi.org/10.4018/IJQSPR.2017010101>
9. Torrens F., Gastellano G. QSPR Prediction of Retention Times of Methylxanthines and Cotinine by Bioplastic Evolution. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*. 2018;3(1):74-87. <https://doi.org/10.4018/IJQSPR.2018010104>
10. Dearden J.C. The History and Development of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSARs): Addendum. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*. 2017;2(2):36-46. <https://doi.org/10.4018/IJQSPR.2017070104>
11. Salman M., Ahmed S., Nandy S. QSAR and Anticancer Drug Design on Benzothienopyrimidinones as Promising Pim Kinase Inhibitors Utilizing Structural Descriptors. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*. 2019;4(2):82-99. <https://doi.org/10.4018/IJQSPR.2019040104>
12. Randić M. Comparative Regression Analysis. Regressions Based on a Single Descriptor. *Croat. Chem. Acta*. 1993;66(2):289-312.
13. Devillers J., Balaban A.T. (Eds.). Topological Indices and Related Descriptors in QSAR and QSPR. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers; 1999. 811 p.
14. Todeschini R., Consonni V. Handbook of Molecular Descriptors. Weinheim: Wiley-VCH; 2000. 668 p.
15. Станкевич М.И., Станкевич И.В., Зефирова Н.С. Топологические индексы в органической химии. *Успехи химии*. 1988;57(3):337-366.
16. Raevsky O.A. Molecular structure descriptors in the computer-aided design of biologically active compounds. *Russ. Chem. Rev.* 1999;68(6):505-524. <https://doi.org/10.1070/RC1999v068n06ABEH000425>
17. Кинг Р. Химические приложения топологии и теории графов. М.: Мир; 1987. 560 с.
18. Balaban A.T. (Ed.). Chemical Applications of Graph Theory. London: Academic Press; 1976. 389 p.
19. Trinajstić N. (Ed.). Chemical Graph Theory (2nd Edition). Boca Raton, CRC Press, 1992; 352 p.
20. Basak S.C., Magnuson V.R., Niemi G.I., Regal R.R., Veith G.D. Topological Indices: Their Nature, Mutual Relatedness and Applications. *Mathematical Modelling*. 1987;8(C):300-305. [https://doi.org/10.1016/0270-0255\(87\)90594-X](https://doi.org/10.1016/0270-0255(87)90594-X)
21. Randić M. Topological Indices. In: Schleyer P.v.R., Allinger N.L., Clark T., Gasteiger J., Kollman P.A., Schaefer H.F. III, Schreiner P.R. (Eds.). The Encyclopedia of Computational Chemistry. Chichester: John Wiley & Sons; 1998. P.3018-3032.
5. Nizhnii S.V., Epshtein N.A. Quantitative "chemical structure-biological activity" relations. *Russ. Chem. Rev.* 1978;47(4):383-400. <http://dx.doi.org/10.1070/RC1978v047n04ABEH002225>
6. Papulov Yu.G., Chernova T.I., Smolyakov V.M., Polyakov M.N. The use of topological indices in structure-property correlations. *J. Phys. Chem.* 1993;67(2):182-188.
7. Filimonov D.A., Poroikov V.V., Karaicheva E.I., Kazaryan R.K., Budunova A.P., Mikhailovsky E.M., Rudnizkikh A.V., Goncharenko L.V., Burov Yu.V. Computer prediction of the spectrum of biological activity of chemical compounds by their structure formulae: PASS system. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 1995; 58(2):56-62 (in Russ.).
8. Fujita T. The Application of Classical QSAR to Agrochemical Research. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*. 2017;2(1):1-18. <https://doi.org/10.4018/IJQSPR.2017010101>
9. Torrens F., Gastellano G. QSPR Prediction of Retention Times of Methylxanthines and Cotinine by Bioplastic Evolution. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*. 2018;3(1):74-87. <https://doi.org/10.4018/IJQSPR.2018010104>
10. Dearden J.C. The History and Development of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSARs): Addendum. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*. 2017;2(2):36-46. <https://doi.org/10.4018/IJQSPR.2017070104>
11. Salman M., Ahmed S., Nandy S. QSAR and Anticancer Drug Design on Benzothienopyrimidinones as Promising Pim Kinase Inhibitors Utilizing Structural Descriptors. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*. 2019;4(2):82-99. <https://doi.org/10.4018/IJQSPR.2019040104>
12. Randić M. Comparative Regression Analysis. Regressions Based on a Single Descriptor. *Croat. Chem. Acta*. 1993;66(2):289-312.
13. Devillers J., Balaban A.T. (Eds.). Topological Indices and Related Descriptors in QSAR and QSPR. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers; 1999. 811 p.
14. Todeschini R., Consonni V. Handbook of Molecular Descriptors. Weinheim: Wiley-VCH; 2000. 668 p.
15. Stankevich M.I., Stankevich I.V., Zefirov N.S. Topological indices in organic chemistry. *Russ. Chem. Rev.* 1988;57(3):191-208.
16. Raevsky O.A. Molecular structure descriptors in the computer-aided design of biologically active compounds. *Russ. Chem. Rev.* 1999;68(6):505-524. <https://doi.org/10.1070/RC1999v068n06ABEH000425>
17. King R.B. (Ed.). Chemical Application of Topology and Graph Theory. Amsterdam: Elsevier; 1983. 494 p.
18. Balaban A.T. (Ed.). Chemical Applications of Graph Theory. London: Academic Press; 1976. 389 p.
19. Trinajstić N. (Ed.). Chemical Graph Theory (2nd Edition). Boca Raton, CRC Press, 1992; 352 p.
20. Basak S.C., Magnuson V.R., Niemi G.I., Regal R.R., Veith G.D. Topological Indices: Their Nature, Mutual Relatedness and Applications. *Mathematical Modelling*. 1987;8(C):300-305. [https://doi.org/10.1016/0270-0255\(87\)90594-X](https://doi.org/10.1016/0270-0255(87)90594-X)
21. Randić M. Topological Indices. In: Schleyer P.v.R., Allinger N.L., Clark T., Gasteiger J., Kollman P.A., Schaefer H.F. III, Schreiner P.R. (Eds.). The Encyclopedia of Computational Chemistry. Chichester: John Wiley & Sons; 1998. P.3018-3032.

22. Pogliani L. How Far Are Molecular Connectivity Descriptors from IS Molecular Pseudoconnectivity Descriptors? *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2001;41(3):836-847. <https://doi.org/10.1021/ci000142c>
23. Kier L. B. Indexes of Molecular Shape from Chemical Graphs. *Med. Res. Rev.* 1987;7:417-440.
24. Антипин И.С., Арсланов Н.А., Палюлин В.А., Коновалов А.И., Зефилов Н.С. Прогнозирование энтальпий неспецифической сольватации органических неэлектролитов. *Доклады АН.* 1993;331(2):173-176.
25. Яковенко Ю.Ю., Скворцова М.И., Михайлова Н.А. Моделирование связи между структурой и физико-химическими свойствами органических соединений на основе оптимальных атомных параметров. *Вестник МИТХТ.* 2012;7(6):110-113.
26. Randić M. On Characterization of Molecular Branching. *J. Am. Chem. Soc.* 1975;97(23):6609-6615. <https://doi.org/10.1021/ja00856a001>
27. Kier L.B., Hall L.H. Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis. N.Y.: Research Studies Press Ltd., John Wiley and Sons Inc.; 1986. 262 p.
28. Kier L.B., Hall L.H. Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research. N.Y.: Academic Press; 1976. 257 p.
29. Randić M., Pompe M. The Variable Connectivity Index $^1\chi^f$ Versus the Traditional Molecular Descriptors: A Comparative Study of $^1\chi^f$ Against Descriptors of CODESSA. *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* 2001;41(3):631-638. <https://doi.org/10.1021/ci000119r>
30. Красных Е.Л. Прогнозирование энтальпий испарения на основе модифицированных индексов Рандича. Алканы. *Журн. структурн. химии.* 2008;49(6):1026-1033.
31. Красных Е.Л. Прогнозирование энтальпий испарения на основе модифицированных индексов Рандича. Одноатомные спирты. *Журн. структурн. химии.* 2009;50(3):557-561.
32. Красных Е.Л. Прогнозирование энтальпий испарения на основе модифицированных индексов Рандича. Многоатомные спирты. *Журн. структурн. химии.* 2009;50(4):631-637.
33. Красных Е.Л. Прогнозирование энтальпий испарения на основе модифицированных индексов Рандича. III. Карбоновые кислоты. *Журн. структурн. химии.* 2010;51(3):557-561. (2):231-236.
34. Красных Е.Л. Прогнозирование энтальпий испарения на основе модифицированных индексов Рандича. Простые эфиры. *Журн. структурн. химии.* 2012;53(2):399-403.
35. Красных Е.Л. Прогнозирование энтальпий испарения на основе модифицированных индексов Рандича. Альдегиды и кетоны. *Журн. структурн. химии.* 2013;54(4):746-750.
36. Нестерова Т.Н., Нестеров И.А. Критические температуры и давления органических соединений. Анализ состояния базы данных и развитие методов прогнозирования. Самара: Изд-во Самарский научный центр РАН; 2009. 580 с. ISBN 978-5-93424-424-9
37. Estrada E. Spectral Moments of the Edge-Adjacency Matrix of Molecular Graphs. 2. Molecules Containing Heteroatoms and QSAR Applications. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1997;37(2):320-328. <https://doi.org/10.1021/ci960113v>
38. Skvortsova M.I., Fedyayev K.S., Palyulin V.A., Zefirov N.S. Molecular Design of Chemical Compounds with Prescribed Properties from QSAR Models Containing the Hosoya Index. *Internet Electronic Journal of Molecular Design (IEJMD).* 2003;2(2):70-85. URL: http://www.biochempress.com/av02_0070.html
22. Pogliani L. How Far Are Molecular Connectivity Descriptors from IS Molecular Pseudoconnectivity Descriptors? *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2001;41(3):836-847. <https://doi.org/10.1021/ci000142c>
23. Kier L. B. Indexes of Molecular Shape from Chemical Graphs. *Med. Res. Rev.* 1987;7:417-440.
24. Antipin I.S., Arslanov N.A., Palyulin V.A., Konovalov A.I., Zefirov N.S. Prediction of nonspecific solvation enthalpy for organic non-electrolytes. *Doklady Akademii Nauk.* 1993;331(2):173-176 (in Russ.).
25. Yakovenko Yu.Yu., Skvortsova M.I., Mikhailova N.A. Modeling the relation between the structure and physicochemical properties of organic compounds on the basis of optimal atom parameters. *Vestnik MITHT = Fine Chemical Technologies.* 2012;7(6):110-113 (in Russ.).
26. Randić M. On Characterization of Molecular Branching. *J. Am. Chem. Soc.* 1975;97(23):6609-6615. <https://doi.org/10.1021/ja00856a001>
27. Kier L.B., Hall L.H. Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis. N.Y.: Research Studies Press Ltd., John Wiley and Sons Inc.; 1986. 262 p.
28. Kier L.B., Hall L.H. Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research. N.Y.: Academic Press; 1976. 257 p.
29. Randić M., Pompe M. The Variable Connectivity Index $^1\chi^f$ Versus the Traditional Molecular Descriptors: A Comparative Study of $^1\chi^f$ Against Descriptors of CODESSA. *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* 2001;41(3):631-638. <https://doi.org/10.1021/ci000119r>
30. Krasnykh E.L. Prediction of vaporization enthalpy based on modified Randić indices. Alkanes. *J. Struct. Chem.* 2008;49(6):986-983. <https://doi.org/10.1007/s10947-008-0170-9>
31. Krasnykh E.L. Prediction of vaporization enthalpy based on modified Randić indices. I. Monohydric alcohols. *J. Struct. Chem.* 2009;50(3):556-560. <https://doi.org/10.1007/s10947-009-0084-1>
32. Krasnykh E.L. Prediction of vaporization enthalpy based on modified Randić indices. II. Polyatomic alcohols. *J. Struct. Chem.* 2009;50(4):599-605. <https://doi.org/10.1007/s10947-009-0094-z>
33. Krasnykh E.L. Prediction of vaporization enthalpy based on modified Randić indices. III. Carbonic acids. *J. Struct. Chem.* 2010;51(2):217-222. <https://doi.org/10.1007/s10947-010-0034-y>
34. Krasnykh E.L. Prediction of vaporization enthalpy based on modified Randić indices. Ethers. *J. Struct. Chem.* 2012;53(2):383-387. <https://doi.org/10.1134/S0022476612020266>
35. Krasnykh E.L. Prediction of vaporization enthalpy based on modified Randić indices. Aldehydes and ketones. *J. Struct. Chem.* 2013;54(4):792-796. <https://doi.org/10.1134/S0022476613040203>
36. Nesterova T.N., Nesterov I.A. *Kriticheskie temperatury i davleniya organicheskikh soedinenii. Analiz sostoyaniya bazy dannykh i razvitie metodov prognozirovaniya* (Critical Temperatures and Pressures of Organic Compounds. The Analysis of Data Base and Development of Prediction Methods). Samara: Samarskii nauchnyi tsentr RAN Publ.; 2009. 580 p. (in Russ.). ISBN 978-5-93424-424-9
37. Estrada E. Spectral Moments of the Edge-Adjacency Matrix of Molecular Graphs. 2. Molecules Containing Heteroatoms and QSAR Applications. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1997;37(2):320-328. <https://doi.org/10.1021/ci960113v>

39. Zefirov N.S., Palyulin V.A. QSAR for Boiling Points of "Small" Sulfides. Are the "High-Quality Structure-Property-Activity Regressions" the Real High Quality QSAR Models? *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2001;41(4):1022-1027. <https://doi.org/10.1021/ci0001637>

40. Zefirov N.S., Palyulin V.A. Fragmental Approach in QSPR. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2002;42(5):1112-1122. <https://doi.org/10.1021/ci020010e>

38. Skvortsova M.I., Fedyaev K.S., Palyulin V.A., Zefirov N.S. Molecular Design of Chemical Compounds with Prescribed Properties from QSAR Models Containing the Hosoya Index. *Internet Electronic Journal of Molecular Design (IEJMD)*. 2003;2(2):70-85.

URL: http://www.biochempress.com/av02_0070.html

39. Zefirov N.S., Palyulin V.A. QSAR for Boiling Points of "Small" Sulfides. Are the "High-Quality Structure-Property-Activity Regressions" the Real High Quality QSAR Models? *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2001;41(4):1022-1027. <https://doi.org/10.1021/ci0001637>

40. Zefirov N.S., Palyulin V.A. Fragmental Approach in QSPR. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2002;42(5):1112-1122. <https://doi.org/10.1021/ci020010e>

Об авторах:

Шулаева Надежда Александровна, студентка кафедры высшей и прикладной математики Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: akacija@inbox.lv. <https://orcid.org/0000-0002-5974-5213>

Скворцова Мария Ивановна, доктор физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой высшей и прикладной математики Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: skvorivan@mail.ru. Scopus Author ID 6603801652, <https://orcid.org/0000-0002-6179-8875>

Михайлова Наталия Александровна, старший преподаватель кафедры высшей и прикладной математики Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: essen.05@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8888-0190>

About the authors:

Nadezhda A. Shulaeva, Student, Department of Higher and Applied Mathematics, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: akacija@inbox.lv. <https://orcid.org/0000-0002-5974-5213>

Mariya I. Skvortsova, Dr. of Sci. (Physics and Mathematics), Associate Professor, Head of the Department of Higher and Applied Mathematics, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: skvorivan@mail.ru. Scopus Author ID 6603801652, <https://orcid.org/0000-0002-6179-8875>

Nataliya A. Mikhailova, Senior Lecturer, Department of Higher and Applied Mathematics, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: essen.05@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8888-0190>

Поступила: 10.01.2020; получена после доработки: 24.02.2020; принята к опубликованию: 16.10.2020.
The article was submitted: January 10, 2020; approved after reviewing: February 24, 2020; accepted for publication: October 16, 2020.

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом
университете.

119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Подписано в печать 30.12.2020.

Формат 60×90/8. Печать цифровая.

Уч.-изд. листов 13.0

Тираж 100 экз. Заказ № 1

Цена 1066.56 руб.

Printed in MIREA – Russian Technological
University.

78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Signed to print on *December 30, 2020*.

Format 60×90/8. Digital print.

C.p.l. 13.0

100 copies. Order No. 1

Price: RUR 1066.56.

