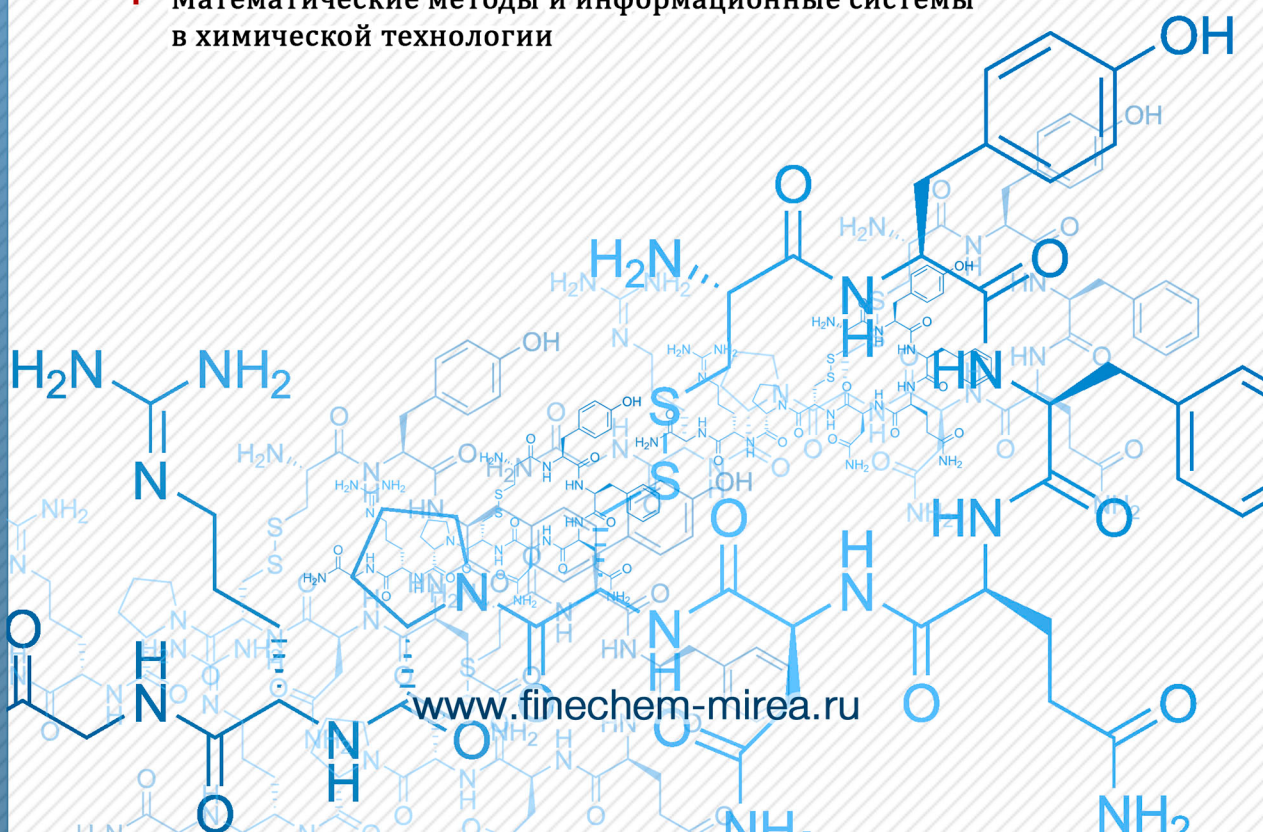


ISSN 2410-6593 (Print)
ISSN 2686-7575 (Online)

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fine Chemical Technologies

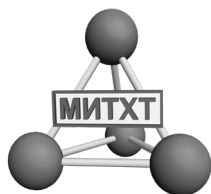
- | Теоретические основы химической технологии
- | Химия и технология органических веществ
- | Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений
- | Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе
- | Химия и технология неорганических материалов
- | Аналитические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



16(2)

2021

www.finechem-mirea.ru



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 16, № 2, 2021

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii =
Fine Chemical Technologies
Vol. 16, No. 2, 2021

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2>
www.finechem-mirea.ru

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

Учредитель и издатель

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический университет»
119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Периодичность: один раз в два месяца.
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**

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

Founder and Publisher

Federal State Budget
Educational Institution
of Higher Education

“MIREA – Russian Technological University”
78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Publication frequency: bimonthly.
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. Sci. (Eng.), 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. Sci. (Chem.), 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.

Цивадзе Аслан Юсупович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Российская Федерация.
Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, tsiv@phyche.ac.ru.

Ivan A. Novakov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, President of the Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation.
Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, <http://orcid.org/0000-0002-0980-6591>, president@vstu.ru.

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

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

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

Dmitrii V. Pyshnyi – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Institute of Chemical 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

**Теоретические основы
химической технологии**

*Антропов А.П., Зайцев Н.К., Рябков Е.Д.,
Яштулов Н.А., Мудракова П.Н.*

Химико-технологический подход к созданию
нановорсистых (ультрадисперсных) каталитически
активных материалов

*Rukk N.S., Shamsiev R.S., Albov D.V.,
Mudretsova S.N.*

Structural characterization of hydrogen bonding
for antipyrine derivatives: Single-crystal X-ray
diffraction and theoretical studies

**Химия и технология
органических соединений**

*Сырбу С.А., Федоров М.С., Лапыкина Е.А.,
Новиков В.В.*

Диэлектрические свойства системы:
4-*n*-пентилоксибензойная кислота–
N-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилин

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

Волкова О.С., Чудинов А.В., Лапа С.А.

Изучение множественного встраивания
модифицированных нуклеотидов
в растущую цепь ДНК

**Theoretical Bases of Chemical
Technology**

*Antropov A.P., Zaytsev N.K., Ryabkov Y.D.,
Yashtulov N.A., Mudrakova P.N.*

105 Manufacturing of nanopillar (ultra-dispersed)
catalytically active materials through chemical
engineering

*Rukk N.S., Shamsiev R.S., Albov D.V.,
Mudretsova S.N.*

113 Structural characterization of hydrogen bonding
for antipyrine derivatives: Single-crystal X-ray
diffraction and theoretical studies

**Chemistry and Technology
of Organic Substances**

*Syrbu S.A., Fedorov M.S., Lapykina E.A.,
Novikov V.V.*

138 Dielectric properties of the system:
4-*n*-pentyloxybenzoic acid–
N-(4-*n*-butyloxybenzylidene)-4'-methylaniline

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

Volkova O.S., Chudinov A.V., Lapa S.A.

148 Study of the multiple incorporation
of modified nucleotides
into the growing DNA strand

Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З.,
Кузьмина У.Ш., Даминев Р.Р., Злотский С.С.
Синтез простых эфиров, содержащих
1,3-диоксолановый и *гем*-дихлорциклопропановый
фрагменты

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

Дуфлот В.Р., Гайворонский А.В., Лобанова Е.И.
Синтез термочувствительных сополимеров
N-изопропилакриламида с гидрохлоридом
2-аминоэтилметакрилата

Романов С.В., Ботвинова О.А., Тимаков Е.А.,
Чижова Л.А., Панов Ю.Т.
Разработка композиции на основе полимочевины
с увеличенным сроком жизни

**Химия и технология неорганических
материалов**

Матасов А.В., Довмалов А.А., Бабышкина Д.М.
О коэффициенте прохождения сверхпроводящей
частицы

156

*Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z.,
Kuzmina U.Sh., Daminev R.R., Zlotskii S.S.*
Synthesis of ethers containing 1,3-dioxolane
and *gem*-dichlorocyclopropane
fragments

**Synthesis and Processing of Polymers
and Polymeric Composites**

Duflot V.R., Gaivoronsky A.V., Lobanova E.I.
Synthesis of thermosensitive copolymers
of *N*-isopropylacrylamide with
2-aminoethylmethacrylate hydrochloride

*Romanov S.V., Botvinova O.A., Timakov E.A.,
Chizhova L.A., Panov Yu.T.*
Development of a polyurea-based composition
with an extended life span

**Chemistry and Technology
of Inorganic Materials**

Matasov A.V., Dovmalov A.A., Babyshkina D.M.
Transmission coefficients of superconducting
particles

167

176

184

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-105-112>

УДК 66-9,661;544.653.3



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Химико-технологический подход к созданию нановорсистых (ультрадисперсных) каталитически активных материалов

А.П. Антропов, Н.К. Зайцев, Е.Д. Рябков, Н.А. Яштулов[@], П.Н. Мудракова

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

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

Аннотация

Цели. Каталитически активные материалы остаются востребованными в различных химико-технологических процессах, поэтому актуальными являются исследования, направленные на поиск новых эффективных материалов и оригинальных путей их получения. Настоящая работа посвящена созданию ленточных каталитических, в том числе электродных материалов, эффективность которых увеличена за счет нанорифления поверхности.

Методы. Методом высоковольтной анодной обработки на поверхности алюминиевой фольги формировалось нанорифление. Эффективный каталитически активный материал получали как никелевую реплику с металлической алюминиевой ленты. Для определения состояния поверхности алюминия использовали сканирующий электронный микроскоп Hitachi-SU8200 (Япония), для элементного анализа состава поверхности – обратную рентгеновскую фотоэлектронную микроскопию.

Результаты. Полученный нановорсистый никелевый материал превосходит по каталитической активности гладкий никель при окислении метанола в 70–150 раз.

Выводы. Продемонстрирована возможность использования в качестве темплатной матрицы для создания эффективных нановорсистых никелевых ленточных катализаторов, в том числе электродов, не алюминий-оксидной (как предлагалось ранее), а металлической части алюминиевой фольги, подвергнутой высоковольтному анодированию.

Ключевые слова: высоковольтное анодирование алюминия, нанорифление поверхности, ленточные катализаторы, нановорсистые электроды, ультрадисперсные электроды

Для цитирования: Антропов А.П., Зайцев Н.К., Рябков Е.Д., Яштулов Н.А., Мудракова П.Н. Химико-технологический подход к созданию нановорсистых (ультрадисперсных) каталитически активных материалов. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(2):105–112. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-105-112>

RESEARCH ARTICLE

Manufacturing of nanopillar (ultra-dispersed) catalytically active materials through chemical engineering

Alexey P. Antropov, Nikolay K. Zaytsev, Yegor D. Ryabkov, Nikolay A. Yashtulov[@], Polina N. Mudrakova

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

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

Abstract

Objectives. Catalytically active materials are required in different chemical engineering processes. This makes the development of new materials with high efficiency and original ways in which to obtain them of significant interest. The present work investigates the synthesis of catalytically active material including electrode materials, as well as their improved efficiency due to the nanodecoration of their surface.

Methods. An aluminum folio was nanoperforated (nanoscalloped) by high-voltage anodization in an acidic medium. The effective electrode material was obtained as a metallic nickel replica rather than an oxide layer of the product. To study the surface state of aluminum obtained in this manner, a scanning electron microscope (Hitachi-SU8200) was used. The elementary composition of the aluminum was determined by back-scattered X-ray irradiation.

Results. The nickel replica obtained in the above-described process exceeded the catalytic activity estimated by methanol oxidation of the unprocessed nickel 70–150 times.

Conclusions. The present paper demonstrates the potential of creating effective catalytically active nanopillar materials using the metallic rather than metal-oxide part of a layer of anodized aluminum as a matrix template.

Keywords: distillation, binary mixtures, relative volatility, reflux ratio, distribution coefficient, internal energy saving in distillation

For citation: Antropov A.P., Zaytsev N.K., Ryabkov Ye.D., Yashtulov N.A., Mudrakova P.N. Manufacturing of nanopillar (ultra-dispersed) catalytically active materials through chemical engineering. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(2):105–112 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-105-112>

ВВЕДЕНИЕ

Современная химическая технология обеспечивает производство не только веществ конкретного состава и структуры, но и материалов с заданной дисперсностью и состоянием поверхности, которые могут быть востребованы в качестве эффективных катализаторов, катализаторов дожигания автомобильных выхлопов, высокоэффективных электродных материалов для электролизеров и химических источников тока. Для формирования определенного профиля поверхности материалов весьма перспективными являются химико-технологические подходы, поскольку механические или теплофизические методы в данном случае неприменимы. К таким материалам относятся металлические ленты и пластины

с гарантированной шероховатостью в виде микро- и наноразмерных игл или столбиков, так называемые нановорсистые или ультрадисперсные материалы, характеризующиеся высокой каталитической активностью. Указанные материалы находят многочисленные применения в малотоннажных производствах [1–13], однако в многотоннажных производствах они практически не применяются. Причина кроется в том, что нановорсистые материалы получают в виде образцов площадью в несколько квадратных сантиметров, а образцы достаточно большой площади недоступны.

Возрастающие требования к экологической, информационной и технологической безопасности заставляют искать новые катализаторы и альтернативные источники энергии на основе

возобновляемых ресурсов и более эффективного использования невозобновляемых ресурсов, а также автономные источники тока для различных технических устройств и летательных аппаратов. Задача увеличения эффективности топливных элементов и систем электролиза воды является актуальной по двум основным причинам. Прежде всего системы типа электролизер–топливный элемент представляют собой наиболее реальные энергетические буферы, необходимые для функционирования и эксплуатации альтернативных источников энергии, общей для которых является переменная мощность. Эффективная эксплуатация подобных источников энергии невозможна без существования энергетических буферов, то есть систем, позволяющих плафонировать (сгладить) или компенсировать колебания мощности исходных источников энергии.

Во всех случаях первой стадией изготовления нановорсистых материалов является однократная или двукратная сравнительно высоковольтная анодная обработка алюминиевой или титановой поверхности в подходящих электролитах, среди которых наиболее часто встречаются кислоты: щавелевая, серная и фосфорная. При этом на поверхности алюминия формируется оксидный слой, состоящий из расположенных подобно сотам гексагональных ячеек, пронизанный сквозными нанопорами. В качестве причины возникновения такой структуры Пашаньски и Шнайдер [14] предположили возникновение диссипативной системы микроциркуляций, аналогичной ячейкам Рэлея-Бенара, где вместо градиента температур действует градиент электрического потенциала, а вместо архимедовой силы – диффузионный процесс. В случае анодирования алюминия, в частности, оксидный слой состоит из наночастиц гидроксида алюминия различной степени гидратации и обладает порами с очень большим аспектным отношением: диаметр поры может составлять 1 нм, а длина – до нескольких мкм. При этом происходит также рифление поверхности металлического алюминия, которое отражает неравномерность распространения фронта окисления вглубь алюминиевой пластины [15]. Рифление алюминия намного меньше по аспектному отношению, чем рифление оксидного слоя, но в отличие от алюминий-оксидной мембраны, не обладающей механической прочностью, металлическая лента допускает использование ее в лентопротяжном механизме, хранение и транспортировку в свернутом состоянии и является намного технологичнее для создания нанорифленных матриц большой площади. Во всех обнаруженных нами публикациях [1–13] описано использование в качестве исходной (темплатной) матрицы алюминий-оксидного слоя, поэтому типичные образцы, с которыми работали авторы опубликованных работ, составляет

несколько квадратных сантиметров. Вопрос о возможности практического использования в качестве исходной матрицы для создания функциональных электродов не алюминий-оксидной, а металлической части анодированного алюминия остается неизученным.

Настоящая работа посвящена исследованию возможности получения нановорсистых никелевых реплик, обладающих более высокой каталитической активностью, чем гладкий никель, методом реплики не с алюминий-оксидного слоя, а с металлического алюминия. Решение поставленной задачи позволит установить целесообразность разработки химико-технологических установок для создания исходных (темплатных) матриц на основе алюминиевой ленты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Формирование алюминиевых матриц выполнялось на образцах алюминиевой фольги с чистотой 98.5%. В качестве фонового электролита использована 0.3 М ортофосфорная кислота (ч.д.а.). Из раствора был удален кислород путем продувания спектрально чистого аргона (о.ч.), причем во время анодирования продувание газа продолжалось. Вспомогательный электрод представлял собою платиновую проволоку диаметром 0.5 мм и длиной 10 см. В качестве источника напряжения использовали потенциостат с рабочим диапазоном напряжения от 0 до 300 В и разрешенным максимальным током до 10 А и точностью поддержания напряжения 0.5 В. Образец алюминиевой фольги с неизолированной площадью 2 см² помещали в ячейку, представлявшую собою лабораторный стакан емкостью 500 мл и снабженный магнитной мешалкой РИТМ-01 (*Эконикс-Эксперт*, Москва, Россия). Алюминий-оксидный слой для получения очищенной поверхности алюминия удаляли путем выдерживания в течение 30 мин в 0.1 М растворе карбоната натрия (ч.д.а.) при 100 °С.

Обработанный в течение выбранного времени и при выбранном напряжении образец промывали бидистиллированной водой, высушивали на воздухе в течение 24 ч, получали увеличенное изображение на оптическом микроскопе, фотографировали и далее исследовали на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) Hitachi-SU8200 (*Hitachi*, Япония) в низковольтном низкотемпературном режиме (при ускоряющем напряжении 15 кВ и 77 К). Сканирующая электронная микроскопия была основным методом определения числа и размера отверстий (углублений) на поверхности алюминия. Кроме того, для элементного анализа состава поверхности использована обратная рентгеновская фотоэлектронная микроскопия. Первичную обработку изображений электронных микрофотографий проводили с использованием программы Digimizer Version 5.4.7.

В качестве каталитически активных модификаторов поверхности использованы палладиевые нанокластеры, которые были синтезированы из дихлорида палладия (ч.д.а.) через микроэмульсии воды в октане (ч.д.а.), стабилизированные неионным поверхностно-активным веществом (Тритон X-100), с последующим восстановлением ионов палладия тетрагидроборатом натрия (ч.д.а.) аналогично тому, как это было сделано в наших предыдущих работах [16–18]. Для приготовления никелевых реплик использовали растворы для никелирования, содержащие 150 г/л нитрата никеля (ч.д.а.), 80 г/л сульфата аммония (ч.д.а.) и 50 г/л динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ч.д.а.). Никелирование проводилось в той же электрохимической ячейке, что и анодирование, но на образец подавали катодное напряжение, равное -5 В. Аналогичным образом были приготовлены медные реплики. Состав электролита меднения: 80 г/л сернокислой меди пятиводной (ч.д.а.), 80 г/л натрия тиосульфат (ч.д.а.), 80 г/л натрия ацетат (ч.д.а.). Время электрохимического восстановления металлов на поверхность наноперфорированной мембраны для каждого из образцов составило 120 мин.

После нанесения реплик на поверхность наноперфорированной матрицы, материал алюминиевого шаблона удаляли путем выдерживания полученного «сэндвича» в течение 24 ч в 4 М растворе гидроксида натрия (ч.д.а.), многократно промывали бидистиллированной водой и высушивали на воздухе в течение 24 ч при 21°C . После этого реплики исследовали методами оптической и электронной микроскопии, как описано выше.

Для исследования электрохимической активности полученных реплик использовали метод циклической вольтамперометрии на вольтамперометрическом анализаторе «Экотест-ВА» (Эконикс-Эксперт). В качестве основного субстрата в случае никелевых

реплик использованы водные растворы метанола, в случае медных реплик – водные растворы глюкозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование анодного слоя на начальной стадии анодирования (через 15 мин после начала процесса) показано на рис. 1.

Как видно из рисунка, на поверхности образца проявляются светлые контуры – границы исходных кристаллитов металла. По поверхности образца равномерно распределены черные точки зародышей микропор, что согласуется с наблюдениями Томпсона [9].

При дальнейшем анодировании на поверхности металла формируются углубления. Зависимость среднего размера пор на поверхности алюминиевой фольги от величины приложенного напряжения и времени анодирования показана на рис. 2.

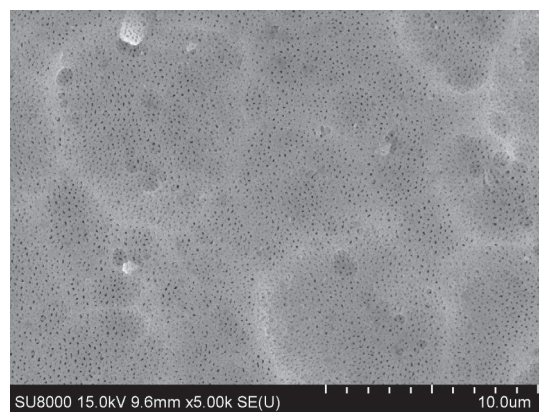


Рис. 1. Снимок СЭМ алюминиевого образца после анодирования ($U = 90$ В, $t = 15$ мин, $T_{\text{эл-та}} = 21^\circ\text{C}$, 0.3 М H_3PO_4).

Fig. 1. SEM image of an aluminum sample after anodization ($U = 90$ V, $t = 15$ min, $T_{\text{el}} = 21^\circ\text{C}$, 0.3 M H_3PO_4).

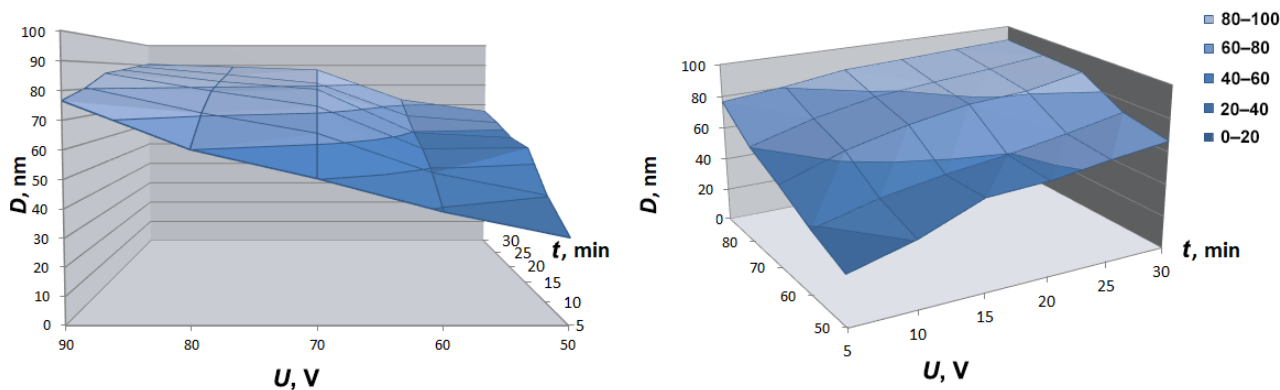


Рис. 2. 3D-диаграмма зависимостей среднего диаметра отверстий, образующихся на поверхности алюминия в процессе анодирования от напряжения и времени анодирования ($T_{\text{эл-та}} = 21^\circ\text{C}$, 0.3 М H_3PO_4).

Fig. 2. A three-dimensional diagram of the dependence of the average diameter of holes formed on the aluminum surface during anodization on the voltage and time of anodizing ($T_{\text{el}} = 21^\circ\text{C}$, 0.3 M H_3PO_4).

Как видно, величина среднего размера пор, представляющих собою отпечаток фронта распространения слоя Келлера, зависит не только от величины приложенного напряжения, но также и от времени экспозиции. Это говорит о том, что динамический процесс эволюции анодированного слоя протекает не только на границе слоя Келлера и слоя Томпсона, как предполагал Томпсон [19], но также и на границе слой Келлера-металл. При дальнейшем анодировании на поверхности металла образуются углубления [20, 21].

Зависимость плотности тока от времени при фиксированном напряжении в процессе анодирования образца показана на рисунке 3 при 70 В.

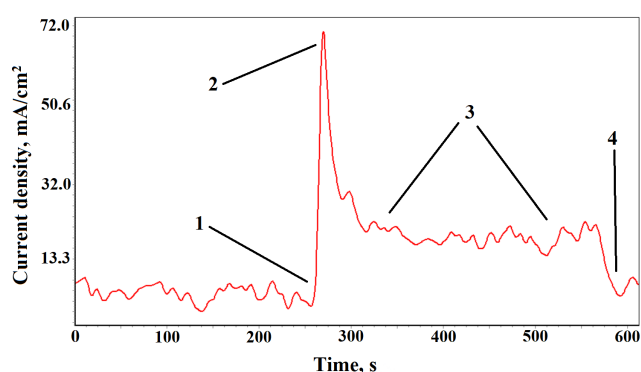


Рис. 3. Изменение плотности тока при анодировании в режиме 70 В, 5 мин, $T_{эл-та} = 21\text{ }^{\circ}\text{C}$ в 0.3 М H_3PO_4 : 1 – начало процесса анодирования (подача напряжения); 2 – образование слоя оксида алюминия; 3 – электрические пробои с образованием наноразмерных отверстий; 4 – окончание процесса анодирования (отключение напряжения).

Fig. 3. Change in the current density during anodization in the mode of 70 V, 5 min, $T_{el} = 21\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 0.3 M H_3PO_4 : (1) the start of the anodization process (voltage supply); (2) the formation of an aluminum-oxide layer; (3) electrical breakdowns with the formation of nanoscale holes; (4) the end of the anodization process (voltage shutdown).

На рис. 4 и 5 приведены сканированные электронные микрофотографии образцов алюминиевой фольги, подвергнутой анодированию при 70 В в 0.3 М фосфорной кислоте после удаления алюминий-оксидного слоя и реплик с нее, соответственно. На фото отчетливо видно наличие на поверхности наноразмерного рифления.

Хроноамперограмма, приведенная на рис. 6, подтверждает увеличение эффективности электродного материала за счет его наноструктуризации. Напряжение во всех случаях 0.8 В, электролит 0.1 М NaOH, площадь электродов 1 см^2 .

Как видно из рис. 6, полученные никелевые реплики обеспечивают токовую отдачу при окислении модельного топлива для топливных элементов – метанола – в 70–150 раз большую, чем гладкий никель,

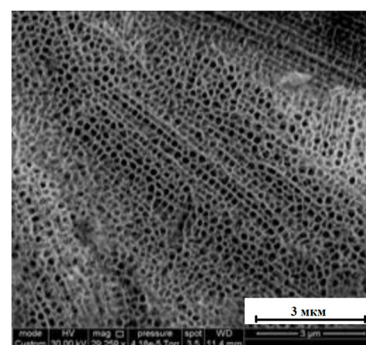


Рис. 4. Снимок СЭМ образца алюминиевой фольги, подвергнутой анодированию при 70 В в 0.3 М фосфорной кислоте после удаления алюминий-оксидного слоя.

Fig. 4. SEM image of an aluminum foil sample subjected to anodization at 70 V in 0.3 M phosphoric acid after removing the aluminum-oxide layer.

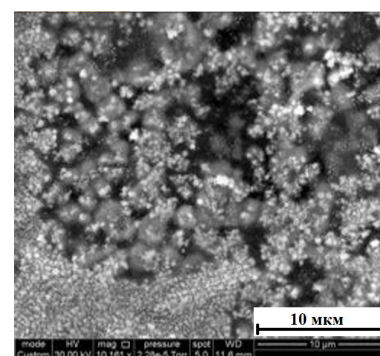


Рис. 5. Снимок СЭМ образца никелевой реплики с алюминиевой фольги, подвергнутой анодированию при 70 В в 0.3 М фосфорной кислоте после удаления алюминий-оксидного слоя.

Fig. 5. SEM image of a nickel replica sample from an aluminum foil subjected to anodization at 70 V in 0.3 M phosphoric acid after removing the aluminum-oxide layer.

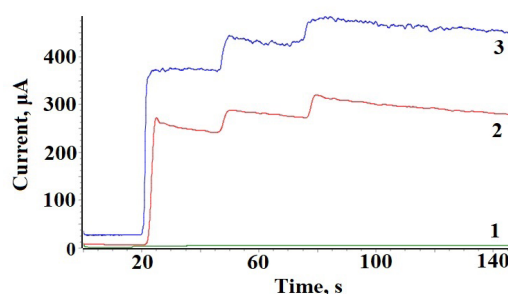


Рис. 6. Хроноамперограммы при последовательном внесении в электрохимическую ячейку объемом 100 мл трех порций по 200 мкл метанола: 1 – компактный никелевый электрод; 2 – никелевый наноструктурированный материал; 3 – никелевый наноструктурированный материал с наночастицами палладия.

Fig. 6. Chronoamperograms when three 200-μL portions of methanol were sequentially added into an electrochemical cell with a volume of 100 mL: (1) compact nickel electrode; (2) nickel nanostructured material; (3) nickel nanostructured material with palladium nanoparticles.

что может быть непосредственно использовано для создания улучшенных, постоянно действующих сенсоров на метанол. К настоящему моменту остается неясной причина такого большого увеличения эффективности электродов при нанорифлении: является ли это результатом увеличения поверхности электрода или же играет роль также геометрический фактор и структура поверхности. Можно ожидать, что в перспективе предложенный подход улучшит эксплуатационные характеристики топливных элементов и источников водорода – электролизеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом высоковольтной анодной обработки алюминиевой фольги сформирован наноперфорированный алюминий-оксидный слой на поверхности металла, на поверхности обработанного алюминия сформирована никелевая реплика. При тестировании каталитической активности полученных реплик, электрохимическим методом на примере окисления метанола, получены плотности тока в 70–150 раз выше, чем на гладком никеле. Таким образом, установлено, что металлическая часть сэндвича анодированный алюминий/алюминий-оксидный слой, хотя и имеет намного меньшее аспектное отношение, чем оксидная часть, пригодна в качестве темплатной матрицы для создания каталитически активных материалов и ультрадисперсных электродов из никеля и других металлов. Полученные результаты могут

быть положены в основу химико-технологической установки для создания исходных (темплатных) матриц для каталитически активных материалов.

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственного задания Российской Федерации № 0706-2020-0020.

Acknowledgments

The study was supported by the state assignment of the Russian Federation No. 0706-2020-0020.

Вклад авторов

А.П. Антропов – формулировка научной концепции, целей и задач работы, обработка и интерпретация результатов экспериментов;

Н.К. Зайцев – общее руководство;

Е.Д. Рябков – планирование и проведение экспериментов;

Н.А. Яштулов – написание рукописи и руководство научной группой;

П.Н. Мудракова – проведение экспериментов.

Authors' contribution

A.P. Antropov – formulation of the scientific concept, aims, and objectives of the study, processing and interpretation of experimental results;

N.K. Zaitsev – general management;

Y.D. Ryabkov – planning and conducting experiments;

N.A. Yashtulov – writing the manuscript, work group management;

P.N. Mudrakova – conducting experiments.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Roslyakov I.V., Kolesnik I.V., Levina E.E., Katorova N.S., Pestrikov P.P., Kardash T.Yu., Solovyov L.A., Napolskii K.S. Annealing induced structural and phase transitions in anodic aluminum oxide prepared in oxalic acid electrolyte. *Surf. Coat. Technol.* 2020;381:125159. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2019.125159>
2. Goncharova A.S., Napolskii K.S., Skryabina O.V., Stolyarov V.S., Levin E.E., Egorov S.V., Eliseev A.A., Kasumov Y.A., Ryazanov V.V., Tsirlina G.A. Bismuth nanowires: electrochemical fabrication, structural features, and transport properties. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2020;22(26):14953–14964. <https://doi.org/10.1039/D0CP01111H>
3. Aslam S., Das A., Khanna M., Kuanr B. Concentration gradient Co-Fe nanowire arrays: Microstructure to magnetic characterizations. *J. Alloys Compd.* 2020;838:155566. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2020.155566>
4. Li J., Wei H., Zhao K., Wang M., Chen D., Chen M. Effect of anodizing temperature and organic acid addition on the structure and corrosion resistance of anodic aluminum oxide films. *Thin Solid Films.* 2020;713:138359. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2020.138359>
5. Chumnanwat S., Watanabe Y., Taniguchi N., Higashi H., Kodama A., Seto T., Otani Y., Kumita M. Pore structure control of anodized alumina film and sorption properties of water vapor on CaCl₂-aluminum composites. *Energy.* 2020;208:118370. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2020.118370>
6. Noormohammadi M., Arani Z.S., Ramazani A., Kashi M.A., Abbasimofrad S. Super-fast fabrication of self-ordered nanoporous anodic alumina membranes by ultra-hard anodization. *Electrochim. Acta.* 2020;354:136766. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2020.136766>
7. Kawai S., Ueda R. Magnetic Properties of Anodic Oxide Coatings on Aluminum Containing Electrodeposited Co and Co-Ni. *J. Electrochem. Soc.* 1975;122(1):32–36. <https://doi.org/10.1149/1.2134152>

8. Shiraki M., Wakui Y., Tokushima T., Tsuya N. Perpendicular magnetic media by anodic oxidation method and their recording characteristics. *IEEE Trans. Magn.* 1985;21(5):1465–1467. <https://doi.org/10.1109/TMAG.1985.1064078>
9. Saito M., Kirihara M., Taniguchi T., Miyagi M. Micropolarizer made of the anodized alumina film. *Appl. Phys. Lett.* 1989;55(7):607–609. <https://doi.org/10.1063/1.101572>
10. Miller C.J., Majda M. Microporous aluminum oxide films at electrodes. *J. Am. Chem. Soc.* 1985;107(5):1419–1420. <https://doi.org/10.1021/ja00291a056>
11. Tierney M.J., Martin C.R. New Electrorelease Systems Based on Microporous Membranes. *J. Electrochem. Soc.* 1990;137(12):3789–3792. <https://doi.org/10.1149/1.2086302>
12. Yoshino T., Baba N. Electrochromism of Oxalotungstate(V) Complexes Chemically Deposited onto Micropores of Anodic Oxide Films on Aluminum. *Nippon Kagaku Kaishi.* 1983;1983(6):955–957. <https://doi.org/10.1246/nikkashi.1983.955>
13. Mizuki I., Yamamoto Y., Yoshino T., Baba N. Electrochemical Incorporation of Electroluminescent Mn Activator into Porous Anodic Al₂O₃ Films on Al. *J. Met. Surf. Finish. Soc. Japan.* 1987;38(12):561–563. <https://doi.org/10.4139/sfj1950.38.561>
14. Pashchanka M., Schneider J.J. Origin of self-organisation in porous anodic alumina films derived from analogy with Rayleigh–Bénard convection cells. *J. Mater. Chem.* 2011;21(46):18761–18767. <https://doi.org/10.1039/C1JM13898G>
15. Keller F., Hunter M.S., Robinson D.L. Structural Features of Oxide Coatings on Aluminum. *J. Electrochem. Soc.* 1953;100(9):411. <https://doi.org/10.1149/1.2781142>
16. Yashtulov N.A., Lebedeva M.V., Patrikeev L.N., Zaitsev N.K. New polymer-graphene nanocomposite electrodes with platinum-palladium nanoparticles for chemical power sources. *Express Polym. Lett.* 2019;13(8):739–748. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2019.62>
17. Яштулов Н.А., Лебедева М.В., Рагуткин А.В., Зайцев Н.К. Электродные материалы на основе пористого кремния с наночастицами платины для химических источников тока. *Журн. прикл. химии.* 2018;91(2):232–237. [Yashtulov N.A., Lebedeva M.V., Ragutkin A.V., Zaitsev N.K. Electrode Materials Based on Porous Silicon with Platinum Nanoparticles for Chemical Current Sources. *Russ. J. Appl. Chem.* 2018;91(2):280–285. <https://doi.org/10.1134/S1070427218020167>]
18. Яштулов Н.А., Патрикеев Л.Н., Зенченко В.О., Лебедева М.В., Зайцев Н.К., Флид В.Р. Нанокатализаторы палладий-платина-пористый кремний для топливных элементов с прямым окислением муравьиной кислоты. *Российские нанотехнологии.* 2016;11(9–10):45–50. [Original Russian Text: Yashtulov N.A., Lebedeva M.V., Ragutkin A.V., Zaitsev N.K. Electrode Materials Based on Porous Silicon with Platinum Nanoparticles for Chemical Current Sources. *Zh. Prikl. Khim.* 2018;91(2):232–237 (in Russ.).]
19. Thompson G.E., Furneaux R.C., Wood G.C., Richardson J.A., Gode J.S. Nucleation and Growth of Porous Anodic Films on Aluminum. *Nature.* 1978;272(5652):433–435. <https://doi.org/10.1038/272433a0>
20. Wu J., Li Z., Li S., Shen I., Hu X., Ling Z. Ultra-slow growth rate: Accurate control of the thickness of porous anodic aluminum oxide films. *Electrochem. Commun.* 2019;109:106602. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2019.106602>
21. Mishra P., Heberet K.R. Self-organization of anodic aluminum oxide layers by a flow mechanism. *Electrochim. Acta.* 2020;340:135879. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2020.135879>

Об авторах:

Антропов Алексей Петрович, к.т.н., доцент кафедры энергетических технологий, систем и установок Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: alexeyantrop@yandex.ru. Scopus Author ID 36772761300, <https://orcid.org/0000-0002-4702-753X>

Рябков Егор Данилович, аспирант кафедры энергетических технологий, систем и установок Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: yegordryabkov@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-1201-7347>

Зайцев Николай Конкордиевич, д.х.н., доцент, заведующий кафедрой энергетических технологий, систем и установок Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: nk_zaytsev@mail.ru. Scopus Author ID 57193485921, <https://orcid.org/0000-0003-4132-0097>

Яштулов Николай Андреевич, д.х.н., профессор кафедры энергетических технологий, систем и установок Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: yashtulovna@mail.ru. Scopus Author ID 6507694451, <https://orcid.org/0000-0002-7709-4186>

Мудракова Полина Николаевна, магистрант кафедры энергетических технологий, систем и установок Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: polinapolin97@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6139-8126>

About the authors:

Alexey P. Antropov, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Energy Technologies, Systems and Installations, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: alexeyantrop@yandex.ru. Scopus Author ID 36772761300, <https://orcid.org/0000-0002-4702-753X>

Yegor D. Ryabkov, Postgraduate Student, Department of Energy Technologies, Systems and Installations, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: yegordryabkov@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-1201-7347>

Nikolay K. Zaitsev, Dr. Sci. (Chem.), Assistant Professor, Head of the Department of Energy Technologies, Systems and Installations, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: nk_zaytsev@mail.ru. Scopus Author ID 57193485921, <https://orcid.org/0000-0003-4132-0097>

Nikolay A. Yashtulov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of Energy Technologies, Systems and Installations, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: yashtulovna@mail.ru. Scopus Author ID 6507694451, <https://orcid.org/0000-0002-7709-4186>

Polina N. Mudrakova, Master Student, Department of Energy Technologies, Systems and Installations, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: polinapolin97@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6139-8126>

*Поступила: 05.03.2021; получена после доработки: 19.03.2021; принята к опубликованию: 08.04.2021.
The article was submitted: March 05, 2021; approved after reviewing: March 19, 2021; accepted for publication: April 08, 2021.*

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-113-124>



УДК 548.737

RESEARCH ARTICLE

Structural characterization of hydrogen bonding for antipyrine derivatives: Single-crystal X-ray diffraction and theoretical studies

Nataliya S. Rukk^{1,@}, Ravshan S. Shamsiev¹, Dmitry V. Albov²,
Svetlana N. Mudretsova²

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

²Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, Moscow, 119992 Russia

@Corresponding author, e-mail: roukkn@inbox.ru

Abstract

Objectives. The paper is devoted to the crystal structure characterization of 5-methyl-2-phenyl-4H-pyrazol-3-one (compound **I**) and 2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-4H-pyrazol-3-one (compound **II**).

Methods. Single-crystal X-ray diffraction studies and theoretical calculations: Density functional theory and quantum theory of atoms in molecules.

Results. In the solid state, the crystal structure of compound **I** is characterized by the alternation of OH and NH tautomers connected via O–H...O and N–H...N hydrogen bonds. For compound **II**, the existence of chains built from the NH monomers via hydrogen bonding can be explained by the peculiarities of cooperative effects. In the framework of quantum theory of atoms in molecules, the following topological characteristics are calculated for all dimers: electron density, Laplacian of electron density, density of kinetic, potential, and total energy in the critical point of the intermolecular hydrogen bond. It is concluded that the hydrogen bond in dimers **1–4**, **7** (compound **I**), and **8–11** (compound **II**) can be assigned to the intermediate (between covalent and dispersion types) interaction owing to hydrogen bond formation with the participation of electronegative oxygen- (and/or nitrogen-) atoms, whereas H-bond in dimers **5** and **6** (compound **I**) can be attributed to the dispersion one (no hydrogen bond formation or weak H-bond formation), and it represents the weak interaction, being in agreement with length for intermolecular hydrogen bond in dimers. The electron density and total energy density values demonstrate that the strongest intermolecular H-bonds take place in dimers **1** (OH...O), **4** (OH...O), **7** (OH...N), **8** (OH...O), **9** (NH...N), and **11** (OH...N). The results obtained for compounds **I** and **II** are compared with data for antipyrine (1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-3H-pyrazol-3-one; compound **III**).

Conclusions. An important role of intermolecular hydrogen bonding in the crystal packing, molecule association and self-organization via dimer- or more extended species formation has been demonstrated.

Keywords: antipyrine and its derivatives, 5-methyl-2-phenyl-4H-pyrazol-3-one, 2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-4H-pyrazol-3-one, tautomers, hydrogen bonding, density functional theory (DFT) and quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) calculations, crystal structure

For citation: Rukk N.S., Shamsiev R.S., Albov D.V., Mudretsova S.N. Structural characterization of hydrogen bonding for antipyrine derivatives: Single-crystal X-ray diffraction and theoretical studies. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(2):113–124. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-113-124>

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Структурное описание водородной связи в производных антипирина: рентгеноструктурные и теоретические исследования

Н.С. Рукк^{1,@}, Р.С. Шамсиев¹, Д.В. Альбов², С.Н. Мудрецова²

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, 119962 Россия

@Автор для переписки, e-mail: roukkn@inbox.ru

Аннотация

Цели. Работа посвящена рассмотрению особенностей кристаллического строения для 5-метил-2-фенил-4H-пиразол-3-она, **I**, и 2-(4-хлорфенил)-5-метил-4H-пиразол-3-она, **II**, в сравнении с результатами теоретических расчетов.

Методы. Рентгеноструктурный анализ и расчеты в рамках теории функционала плотности и квантовой теории атомов в молекулах.

Результаты. Показано, что кристаллическая структура **I** в твердом агрегатном состоянии характеризуется альтернативой ОН и NH таутомеров, связанных посредством водородных связей О–Н...О и N–H...N. Для соединения **II** существование цепочек из связанных водородной связью мономеров NH объясняется особенностями кооперативных эффектов и с теоретической точки зрения. В рамках квантовой теории атомов в молекулах (QTAIM) для всех димеров в критической точке межмолекулярной водородной связи были рассчитаны топологические параметры: электронная плотность, лапласиан электронной плотности, плотность кинетической, потенциальной и полной энергии. Показано, что водородная связь в димерах **1–4**, **7** (соединение **I**) и **8–11** (соединение **II**) относится к взаимодействию промежуточного типа (между ковалентным и дисперсионным взаимодействием) за счет образования водородных связей с участием электроотрицательных атомов кислорода (и/или атомов азота), а водородная связь в димерах **5** и **6** (соединение **I**) – к дисперсионному типу (отсутствие водородной связи или образование слабой Н-связи) и представляет собой слабое взаимодействие, что коррелирует с длиной межмолекулярной водородной связи в димерах. На основании анализа значений электронной плотности и плотности полной энергии показано, что наиболее сильные межмолекулярные Н-связи реализуются в димерах **1** (ОН...О), **4** (ОН...О), **7** (ОН...N), **8** (ОН...О), **9** (NH...N) and **11** (ОН...N). Результаты, полученные для **I** и **II**, сопоставлены с данными для 1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3H-пиразол-3-она, **III**.

Выводы. Показана важная роль межмолекулярной водородной связи в кристаллической упаковке, ассоциации и самоорганизации молекул.

Ключевые слова: антипирин и его производные, 5-метил-2-фенил-4H-пиразол-3-он, 2-(4-хлорфенил)-5-метил-4H-пиразол-3-он, таутомеры, водородная связь, теория функционала плотности, квантовая теория атомов в молекулах, кристаллическая структура

Для цитирования: Рукк Н.С., Шамсиев Р.С., Альбов Д.В., Мудрецова С.Н. Структурное описание водородной связи в производных антипирина: рентгеноструктурные и теоретические исследования. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(2):113–124 (Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-113-124>

INTRODUCTION

Antipyrine (1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-3H-pyrazol-3-one; compound **III**) and related compounds are known to possess a number of bioactive properties, such as analgesic and antipyretic ones. They form a large number of complexes with alkaline-, transition-, and rare-earth metals [1–8]. From this point of view, searching for new ligands (including representatives of antipyrine-based ones) is very important [4, 9]. Using the method of computer prognosis based on the Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) system [10], it has been demonstrated that some pyrazolone derivatives, such as 5-methyl-2-phenyl-4H-pyrazol-3-one (compound **I**) and 2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-4H-pyrazol-3-one (compound **II**), possess a relatively high probability of antimetastatic activity. It should be underlined that the compound properties are determined mainly by the specific features of chemical bonding, including hydrogen bonding and intermolecular interactions, between structural units. These distinguishing features are responsible for the self-organization of ions and molecules in crystal packing with the formation of channels opened to the intercalation of small species, for example, complexes with neridronic acid (6-amino-1-hydroxyhexylidene-1,1-bisphosphonic acid) showing promise for treating osteogenesis and the Paget's disease [11]. In the case of solvation (e.g., styryl dyes of the benzoselenazole series), the system of hydrogen bonding makes the structure more rigid compared with the non-solvation one owing to the solvate molecules participation in the hydrogen bond formation [12]. This results in different photocycloaddition reactivity of the solvated and non-solvated compounds and thus a decreased reaction rate for the solvated species. The same has been demonstrated [13] for water molecules and imidazolium salts with respect to the interaction and formation of guest(H₂O)@host (ionic liquid [IL]) complexes through strong H-bonds involving the hydrogen atoms of water molecules and nitrogen atoms of IL anions to produce a quest@host supramolecular structure. Many biologically active molecules contain multiple hydrogen-bonding

sites; e.g., barbiturates, a class of compounds widely used for their physiological action as sedatives and anticonvulsants, contain both donor and acceptor atoms for multiple hydrogen-bonding formation. It should be underlined that crystal engineering and design allow obtaining different solid state structures in cocrystals of barbiturate and melamine molecules (linear tape, crinkled tape, or cyclic hexamer) [14]. The hydrogen-bonding importance and its impact on drug efficacy have been demonstrated [15]. In this connection the aim of this paper is to explain structural particularities and their comparison with results of theoretical studies for compounds **I**, **II**, and **III**.

EXPERIMENTAL

Compounds **I**, **II** (*Sigma-Aldrich*, St. Louis, Missouri, USA), and **III** (All-Russian Product Classifier 931335, chem. pure) were first recrystallized from ethanol. Single crystals were grown from saturated aqueous solutions by isothermal evaporation of the solvent at ambient temperature (ca. 20 °C). Thermogravimetric and differential scanning calorimetric (STA-409 Differential Scanning Calorimeter, *Netzsch*, Germany) measurements were carried out over the temperature range 293–573 K with a heating rate of 10 K/min under a helium atmosphere. Aluminum oxide was used as a reference material.

Computational methods

The tautomers of compounds **I** and **II** (Scheme 1) were examined by density functional theory using the Priroda package [16]. Calculations were made using the Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) exchange-correlation functional [17] and TZ2P Gaussian-type basis sets. The solvation effects were estimated in Gaussian 09 [18] using the polarizable continuum model and solvation model based on density (PCM–SMD; water used as solvent, $\epsilon = 78.3553$). Vibrational harmonic frequency analysis was conducted for the optimized geometries to ensure that a true local minimum was present with no imaginary frequencies. The starting atomic coordinates of compounds were taken from the X-ray refinement results. Convergence criteria for self-consistent field

cycles and geometry optimization were 1×10^{-6} and 1×10^{-5} a.u., respectively. The quantum-topological characteristics of electron density in the critical points of the intermolecular hydrogen bond were calculated in the framework of the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) using the Multiwfn 3.6 program [19].

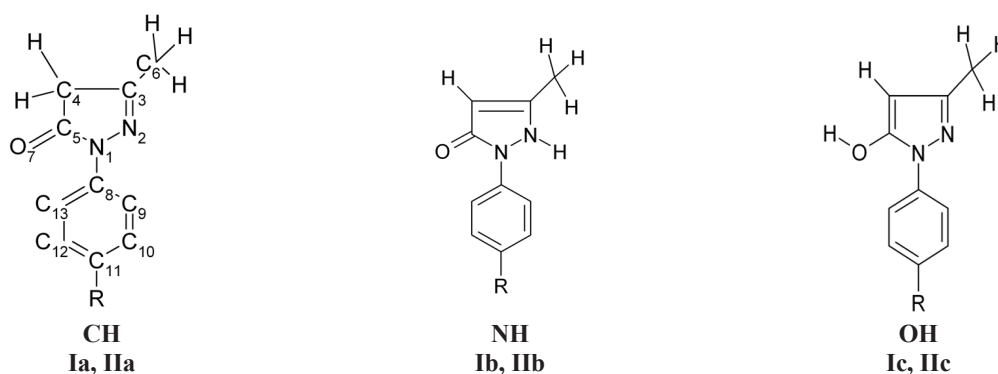
Single-crystal X-ray crystallography

Crystallographic data were collected and refined on CAD-4 EXPRESS diffractometer¹. Data reduction was carried out using XCAD4². The following programs were used for theoretical modeling: SHELXS97 for structure solving [20], SHELXL97 for structure refining [20], and Mercury for molecular graphics [21]. The results are given in Table A1 (see Appendix A, pages 125–126).

CCDC 1891632–1891634 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via <http://www.ccdc.cam.ac.uk>.

RESULTS AND DISCUSSION

There are three possible tautomers for compounds **I** and **II** (CH: **Ia**, **IIa**; NH: **Ib**, **IIb**; OH: **Ic**, **IIc**; Scheme 1, Table 1) [22]. Here we compare theoretical and single-crystal X-ray diffraction data to examine the crystal packing particularities of compounds **I–III**. The following order of stability for compound-**I** tautomers in the gas phase was derived from Table 1: **Ia** (CH) > **Ib** (NH) > **Ic** (OH) [22]. The same order of relative stability was theoretically obtained, the results of which are shown in Table 2. Calculation results of Gibbs free energy (ΔG_{298}) values considering solvation effects demonstrate a slightly lower energy gap between **Ia** and **Ib** and a slightly higher energy gap between **Ib** and **Ic** (0.0, 24.4, and 31.2 vs. 0.0, 9.1, and 28.4 kJ·mol⁻¹, respectively, Table 2). The same tendency can be observed for compound **II** (Table 2).



Scheme 1. Different possible tautomers for compounds **I** and **II**: R = H for the former and R = Cl for the latter.

Table 1. Calculated torsion angles (ω , °), heat of formation (ΔH_f), relative energies (ΔE), and dipole moments (μ) of the tautomers for compound **I** [22]

Method	Tautomer	ω , ° [C(O)–N ₁ –C ₈ –C ₉]	ω , ° [H–N ₂ –N ₁ –C ₈]	ΔH_f (kJ·mol ⁻¹) or ΔE (kJ·mol ⁻¹)	μ , Debye
AM1	Ia (CH)	155.6	–	0.0	2.68
	Ib (NH)	–130.9	88.9	51.51	3.99
	Ic (OH)	–142.6	–	52.80	2.06
PM3	Ia (CH)	124.3	–	0.0	2.46
	Ib (NH)	–98.3	86.7	18.58	3.73
	Ic (OH)	–130.7	–	34.14	2.53
HF/6-31G*	Ia (CH)	166.9	–	0.0	3.64
	Ib (NH)	–134.9	73.0	36.02	5.25
	Ic (OH)	–132.0	–	52.01	2.31
B3LYP/6-31G*	Ia (CH)	177.7	–	0.0	3.31
	Ib (NH)	–149.5	63.0	32.76	5.03
	Ic (OH)	–140.6	–	43.97	2.09

¹ Enraf_Nonius CAD_4 Software. Version 5.0. Delft (The Netherlands): Enraf_Nonius, 1989.

² Harms K., Wokadlo S. XCAD4. University of Hamburg, Germany.

Table 2. Calculated torsion angles (ω , °), relative energies (ΔE), Gibbs free energy (ΔG_{298}), Gibbs free energy with PCM–SMD corrections ($\Delta G_{298,\text{solv}}$), and dipole moments (μ) for the tautomers of compounds **I**, **II**, and **III**

PBE/3z	ω , °	ω , °	ΔE	ΔG_{298}	$\Delta G_{298,\text{solv}}$	μ
	C(O)–N ₁ –C ₈ –C ₉	H–N ₂ –N ₁ –C ₈	kJ·mol ^{–1}			Debye
Ia	179.7	–	0.0	0.0	0.0	3.39
Ib	–149.5	61.8	19.3	24.4	9.1	5.15
Ic	–154.6	–	26.2	31.2	28.4	2.68
IIa	179.8	–	0.0	0.0	0.0	5.11
IIb	–148.5	63.7	20.2	25.2	8.5	6.02
IIc	–156.5	–	26.5	31.4	28.4	4.19
III	–127.7	–	–	–	–	5.36

We calculated the parameters of dimer formation from the monomers of compounds **I** and **II**, and compared the experimental and theoretical results (Table 3). The crystal structure of compound **I** is characterized by the alternation of **Ib** and **Ic** tautomers (Fig. 1a and b) connected via the O–H...O=C and N–H...N hydrogen bonds ($r_{\text{O} \cdots \text{O}} = 2.479$ Å, $r_{\text{N} \cdots \text{N}} = 2.800$ Å, Table 3, entries **1** and **2**). Extended infinite chains can be observed (Fig. 1b), as confirmed by the calculation results (Table 3, entries 1–7). For the stronger

O–H...O H-bonding between the **Ib** and **Ic** tautomers ($r_{\text{O} \cdots \text{HO}} = 2.62$ Å, $r_{\text{N} \cdots \text{N}} = 2.98$ Å, Table 3, entries **1** and **2**) the **Ib** and **Ic** self-organization in the solid state possibly begins with the formation of the stronger O–H...O H-bonding, followed by the formation of N–H...N one. This can explain the absence of the **Ib**–**Ib** (N–H...O), **Ia**–**Ic** (O...H–O), **Ic**–**Ic** (N...H–O), and **Ia**–**Ia**, **Ia**–**Ib** (N...H–N) dimers in the solid state (Table 3, entries **3**, **4**, **7** and **5**, **6**), as confirmed by the ΔG_{298} values for the tautomer dimerization (Table 3, entries 1–7, column 6).

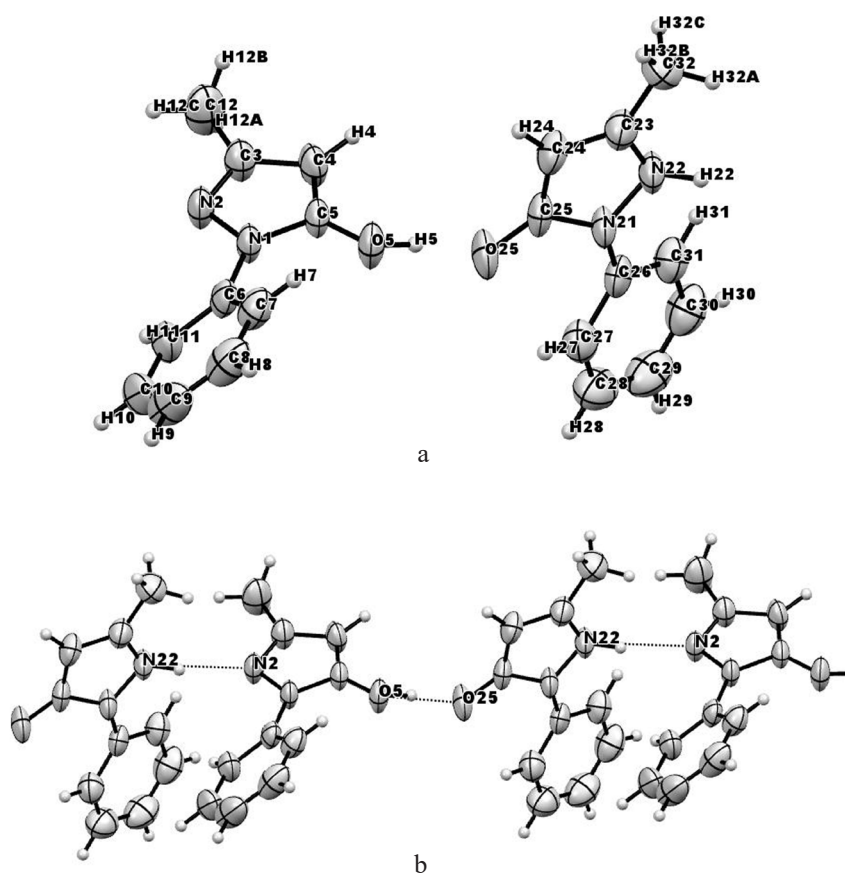


Fig. 1. Asymmetric unit of compound **I** with the crystallographic numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level, (a); H-bonding between OH- and NH-tautomers (b).

Compound **II** exists as the NH tautomer (Fig. 2), the molecules of which are linked by N–H...O-type H-bonds ($r_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 2.729 \text{ \AA}$; Fig. 2a and Table 3, entry 10). This results in the formation of non-interacting extended chains with mutual anti-orientation (Fig. 2b). In the crystalline state, compound **II** consists of **IIb** tautomers, not **IIa** tautomers. The calculated ΔG_{298} values for **IIb** and **IIc** dimerization (**IIa** unable to form dimers with strong hydrogen bonding) demonstrate that the **IIb–IIc** (O–H...O) dimer is the most stable ($\Delta G_{298} = -13.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), followed by the **IIb–IIb** (N–H...O) dimer ($\Delta G_{298} = -3.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; Table 3, entries 8 and 10). It is easy to imagine that the elongation of the chain built from the **IIb** monomers due to H-bonding (Fig. 2) results in energy gain growth with the number of monomers due to the predominance of the enthalpy contribution ($\Delta H_{298} = -39.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) over the entropy one ($-T\Delta S_{298} = 35.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; Table 3, entry 10). The formation of chains built from the **Ib** tautomers is possible, but, in this case, the enthalpy contribution is approximately equal to the entropy contribution (Table 3, entry 3), which can explain the differing mode of monomer alteration for compound **I** (**Ib–Ic** [O...H–O] dimer existence).

For all dimers 1–11, the following topology characteristics were calculated using QTAIM theory: electron density (ρ), Laplacian of electron density ($\nabla^2\rho$), density of kinetic (G), potential (V), and total energy (H) in the critical point of the intermolecular hydrogen bond (Table 4). On the basis of the $\nabla^2\rho$ and H signs as well as

the V/G ($1 < |V/G| < 2$) ratio, it can be concluded that hydrogen bond in dimers 1–4 and 7–11 can be assigned to the intermediate (between covalent and dispersion types) interaction, whereas the H-bond in dimers 5 and 6 can be assigned to the dispersion interaction, i.e., the weak interaction. Analysis of ρ and H values demonstrates that the strongest intermolecular H-bonds take place in dimers 1 (O–H...O), 4 (O–H...O), 7 (O–H...N), 8 (O–H...O), 9 (N–H...N), and 11 (O–H...N). The same dimers are characterized by the shortest X–H...Y distances and by a non-significant increase in the electron localization function (η). By comparing these results with the Gibbs free energy values for dimerization, it can be concluded that the dimer interaction energy is not sufficiently strong to overcome entropy loss during their formation. However, in spite of the H-bond-favorable topology characteristics, the formation of dimers 9 and 11 is unlikely due to the positive ΔG_{298} value.

Experimental data for compounds **I–III** are given in Appendix A (Tables A1–A10, pages 125–137).

Packing for compound **III** is characterized by the absence of H-bonding and is based on the presumably steric requirements (Fig. 3, Tables A1, A8–A10), the crystallographic parameters of which are consistent with the existing literature [23–25]. The experimental and theoretical results are confirmed by the thermal analysis data. The melting points for the compounds in question are as follows: 397.6–398.4 (**I**), 431.8–436.3 (**II**), and 381.5–381.9 K (**III**), the melting enthalpy being equal to 18.5, 12.3, and ca. 16.7 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ for (**I**), (**II**), and (**III**), respectively. The order of the latter values is possibly due

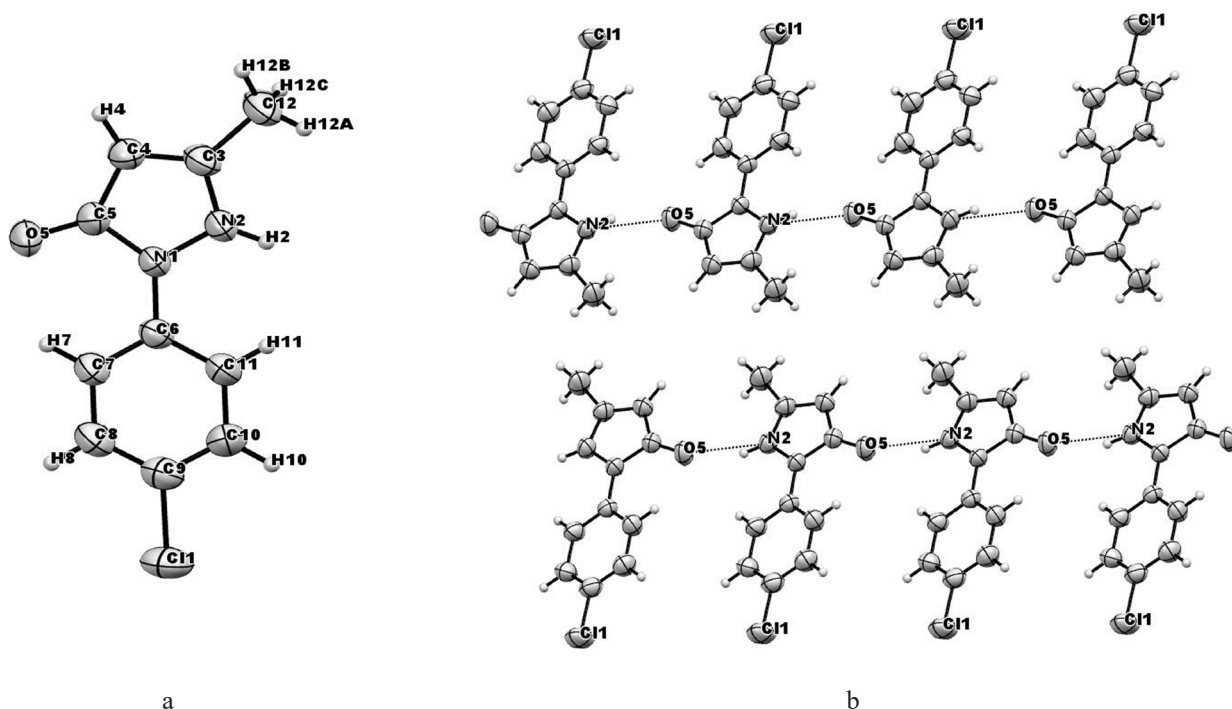


Fig. 2. Asymmetric unit of compound **II** with the crystallographic numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level, (a); H-bonding between NH-tautomers (b).

Table 3. Description of dimer formation (ΔH_{298} is enthalpy and ΔS_{298} is entropy) from the corresponding monomers of compounds **I** and **II**

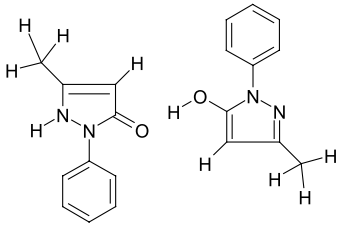
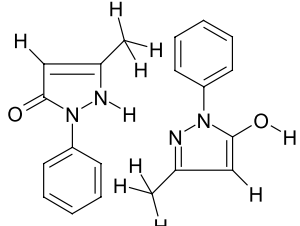
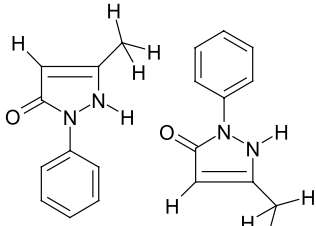
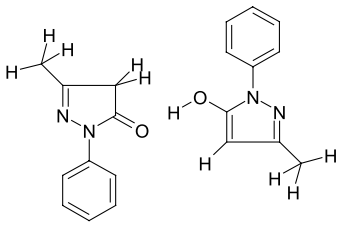
Entry	The species label and sketch	H-bond type and length, Å	ΔH_{298}	$-\Delta S_{298}$	ΔG_{298}
		(calc./exp.)	kJ·mol ⁻¹		
1	2	3	4	5	6
1	 Ib-Ic dimer (O---HO)	O---H-O 2.62/2.479	-48.4	37.6	-10.8
2	 Ib-Ic dimer (NH---N)	N-H---N 2.98/2.800	-28.8	39.6	10.9
3	 Ib-Ib dimer (NH---O)	N-H---O 2.81	-38.1	37.6	-0.6
4	 Ia-Ic dimer (O---HO)	O---H-O 2.65	-41.0	39.9	-1.1

Table 3. Continued

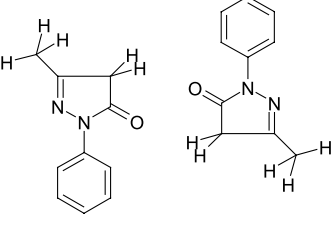
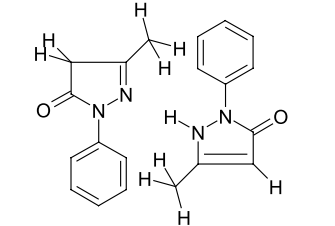
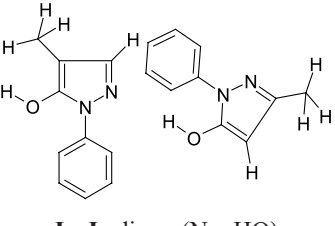
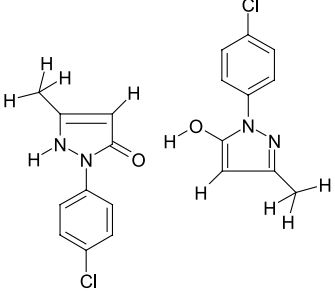
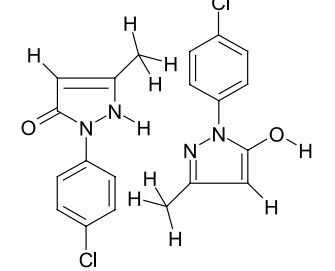
Entry	The species label and sketch	H-bond type and length, Å	ΔH_{298}	$-T\Delta S_{298}$	ΔG_{298}
		(calc./exp.)	kJ·mol ⁻¹		
1	2	3	4	5	6
5	 Ia–Ia dimer	–	–18.8	36.8	18.0
6	 Ia–Ib dimer (N...HN)	N...H-N 3.08	–20.2	41.8	21.6
7	 Ic–Ic dimer (N...HO)	N...H-O 2.70	–33.5	33.5	0.1
8	 IIb–IIc dimer (O...HO)	O...H-O 2.62	–48.7	35.5	–13.3
9	 IIb–IIc dimer (NH...N)	N-H...N 2.97	–28.4	38.6	10.2

Table 3. Continued

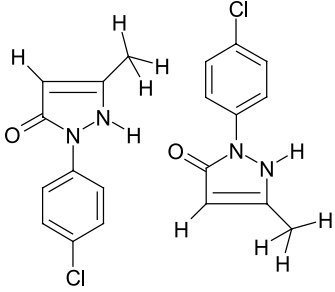
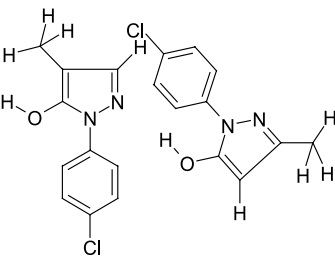
Entry	The species label and sketch	H-bond type and length, Å	ΔH_{298}	$-T\Delta S_{298}$	ΔG_{298}
		(calc./exp.)	kJ·mol ⁻¹		
1	2	3	4	5	6
10	 IIb–IIb dimer (NH---O)	N-H---O 2.81/2.729	–39.2	35.5	–3.7
11	 IIc–IIc dimer (N---HO)	N---H-O 2.70	–36.0	44.5	8.5

Table 4. Topology characteristics and length for the dimer intermolecular hydrogen bond

Dimer	$\rho, e \cdot \text{\AA}^{-3}$	$\nabla^2 \rho, e \cdot \text{\AA}^{-5}$	$H, \text{a.u.}$	$V, \text{a.u.}$	$G, \text{a.u.}$	η	$R(X-H \cdots Y), \text{\AA}$
Compound I							
1	0.0294	0.1165	–0.0147	–0.0585	0.0438	0.2540	1.61
2	0.0155	0.0739	–0.0011	–0.0207	0.0196	0.1660	1.94
3	0.0201	0.1067	–0.0037	–0.0341	0.0304	0.1650	1.77
4	0.0265	0.1139	–0.0112	–0.0508	0.0397	0.2261	1.65
5	0.0070	0.0523	0.0027	–0.0076	0.0103	0.0489	2.23
5*	0.0071	0.0527	0.0027	–0.0077	0.0104	0.0493	2.23
6	0.0108	0.0619	0.0014	–0.0127	0.0141	0.0619	2.09
7	0.0270	0.0845	–0.0126	–0.0464	0.0338	0.3011	1.70
Compound II							
8	0.0295	0.1168	–0.0148	–0.0588	0.0440	0.2550	1.61
9	0.0296	0.1169	–0.0148	–0.0588	0.0440	0.2552	1.62
10	0.0200	0.1069	–0.0037	–0.0340	0.0304	0.1637	1.77
11	0.0275	0.0843	–0.0132	–0.0475	0.0343	0.3074	1.69

Note: 5* is for another position of O atoms.

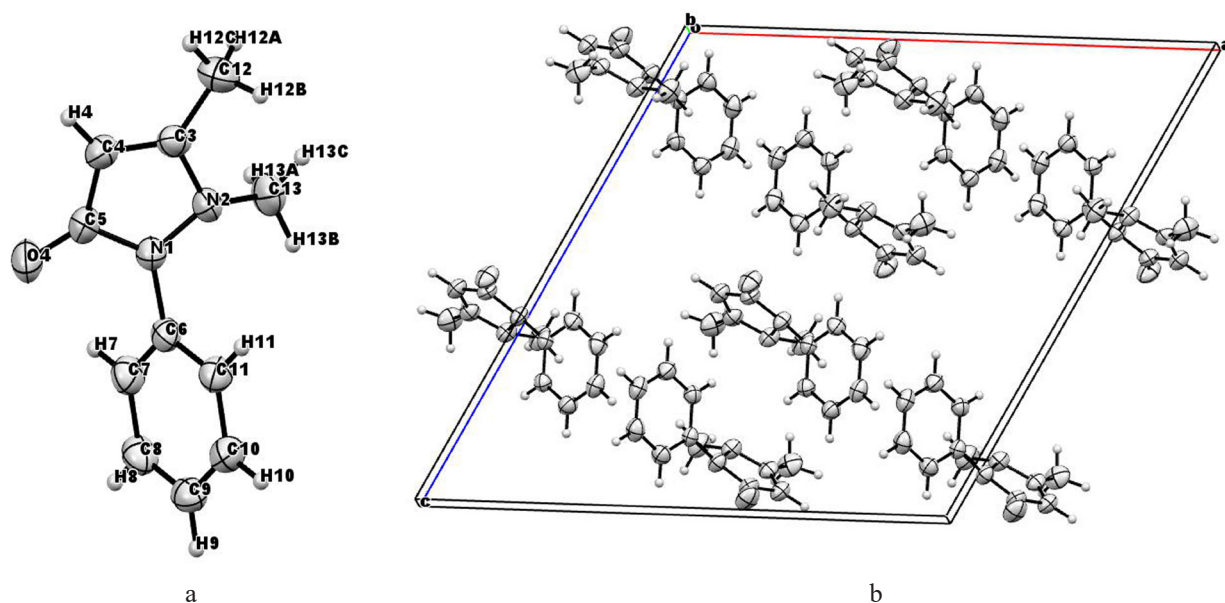


Fig. 3. Asymmetric unit of compound **III** with the crystallographic numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level, (a); crystal structure packing (b).

to the absence of hydrogen bonding in compound **III** and the presence of comparatively longer and weaker hydrogen bonds between dimers in compound **II** compared with compound **I**. The wide melting range for compound **II** is possibly related to the intermolecular interactions with participation of chlorine atoms.

CONCLUSIONS

Our study demonstrated that intermolecular hydrogen bonding plays an important role in crystal packing, molecule association, and self-organization, and it explains some contradictions between the theoretical data for the molecules in the gas phase

and experimental results for compounds in the solid state. Differentiation was determined between strong interactions due to participation of atoms with high electronegativity (O, N) and the weak (dispersion) ones, the dimer formation being the first step of extended species formation.

APPENDIX A

Supplementary data to this article can be found after this article and online at <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-113-124> (Supplementary files).

The authors were equally involved in the work on the article.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Vijayan M., Viswamitra M.A. A Refinement of the Structure of Calcium Hexa-antipyrine Perchlorate and a Comparative Study of Some Metal Hexaantipyrine Perchlorates. *Acta Crystallogr.* 1968;B24(8):1067–1076. <https://doi.org/10.1107/S0567740868003717>
2. Brassy C., Mornon J.-P., Delettre J. Dinitratobis(antipyrine) cobalt(II). *Acta Crystallogr.* 1974;B30(9):2243–2248. <https://doi.org/10.1107/S0567740874006832>
3. Lenarcik B., Wisniewski M., Gabryszewski M. Complexation capacity of some biologically active derivatives of 5-pyrazolone. *Pol. J. Chem.* 1980;54(10):1869–1874.

4. Maroszová J., Findoráková L., Györyvá K., Koman M., Melník M. Bis(2-chlorobenzoato-κO)bis(phenazone-κO)zinc(II) 0.612-hydrate. *Acta Crystallogr.* 2007;E63(5):m1406–m1407. <https://doi.org/10.1107/S1600536807016765>
5. Madhu N.T., Radhakrishnan P.K., Grunert M., Weinberger P., Linert F. Antipyrine and its derivatives with first row transition metals. *Rev. Inorg. Chem.* 2003;23(1):1–23. <https://doi.org/10.1515/REVIC.2003.23.1.1>
6. Rukk N.S., Antsyshkina A.S., Sadikov G.G., Sergienko V.S., Skryabina A.Yu., Osipov R.A., Alikberova L.Yu. Synthesis and Structure of Complex Compounds of Lanthanum, Europium and Scandium Iodides with Antipyrine. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2009;54(4):539–542. <https://doi.org/10.1134/S0036023609040081>

7. Rukk N.S., Albov D.V., Shamsiev R.S., Mudretsova S.N., Davydova G.A., Sadikov G.G., Antsyshkina A.S., Kravchenko V.V., Skryabina A.Yu., Apryshko G.N., Zamalyutin V.V., Mironova E.A. Synthesis, X-ray crystal structure and cytotoxicity studies of lanthanide(III) iodide complexes with anipyrine. *Polyhedron*. 2012;44(1):124–132. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.06.075>
8. Rukk N.S., Kuzmina L.G., Albov D.V., Shamsiev R.S., Mudretsova S.N., Davydova G.A., Retivov V.M., Volkov P.V., Kravchenko V.V., Apryshko G.N., Streletskii A.N., Skryabina A.Yu., Mironova E.A., Zamalyutin V.V. Synthesis, X-ray crystal structure and cytotoxicity studies of zinc(II) and cadmium(II) iodide complexes with anipyrine. *Polyhedron*. 2015;102:152–162. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.09.011>
9. Li Z.-X., Fei N., Yuan W. Crystal structure of 4-((4-methoxy-benzylidene)-amino)-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazolidin-3-ol, C₁₉H₁₉N₃O₃. *Z. Kristallogr. NCS*. 2007;222(2):133–134. <https://doi.org/10.1524/ncrs.2007.0053>
10. Rukk N.S., Skryabina A.Yu., Apryshko G.N. Search for potential antitumor complex compounds of rare earth metals. *Russ. J. Biotherapy*. 2009;8(2):14–15 (in Russ.).
11. Galantsev A.V., Drobot D.V., Dorovatovsky P.V., Khrustalev V.N. Lanthanum Complex with Neridronic Acid: Synthesis and Properties. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2019;14(2):70–77 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-2-70-77>
12. Kuz'mina L.G., Vedernikov A.I., Howard J.A.K., Bezzubov S.I., Alfimov M.V., Gromov S.P. Peculiarities of styryl dyes of the benzoselenazole series crystal packings and their influence on solid phase [2 + 2] photocycloaddition reaction with single crystal retention. *CrystEngComm*. 2016;18:7506–7515. <https://doi.org/10.1039/C6CE01426G>
13. Zanatta M., Dupont J., Wentz G.N., dos Santos F.P. Intermolecular hydrogen bonds in water@IL supramolecular complexes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018;20(17):11608–11614. <https://doi.org/10.1039/C8CP00066B>
14. Beijer F.H. *Cooperative multiple hydrogen bonding in supramolecular chemistry*. Eindhoven: Technische Universiteit Eindhoven; 1998. 188 p. <https://doi.org/10.6100/IR508563>
15. Zhai C., Hou B., Peng P., Zhang P., Li L., Chen X. Hydrogen bonding interaction of ascorbic acid with nicotinamide: Experimental and theoretical study. *J. Mol. Liquids*. 2018;249:9–15. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.11.034>
16. Laikov D.N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets. *Chem. Phys. Lett.* 1997;281(1–3):151–156. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)01206-2](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(97)01206-2)
17. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* 1996;77(18):3865–3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>
18. Gaussian 09, Revision A.02. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci D., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Yang D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng D., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A. Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
19. Lu T., Chen F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *J. Comput. Chem.* 2012;33(5):580–592. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>
20. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr.* 2015;C71:3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
21. Macrae E.C.F., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P. Taylor R., Towler M., van de Streek I. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* 2006;39(3):453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>
22. Dardonville C., Elguero J., Rozas I., Fernández-Castaño C., Foces-Foces C., Sobrados I. Tautomerism of 1-(2°,4°-dinitrophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-one: theoretical calculations, solid and solution NMR studies and X-ray crystallography. *New J. Chem.* 1998;22(12):1421–1430. <https://doi.org/10.1039/A805415K>
23. Singh T.P., Vijayan M. Structural Studies of Analgesics and Their Interactions. I. The Crystal and Molecular Structure of Antipyrine. *Acta Crystallogr.* 1973;B29:714–720. <https://doi.org/10.1107/S0567740873003225>
24. Chugunova G.A., Kataeva O.N., Ahlbrecht H., Kurbangalieva A.R., Movchan A.I., Lenstra A.T.H., Geise H.J., Litvinov I.A. Derivatives of 1-phenyl-3-methylpyrazol-2-in-5-thione and their oxygen analogues in the crystalline phase and their tautomeric transformations in solutions and in the gas phase. *J. Mol. Struct.* 2001;570(1–3):215–223. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(01\)00514-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(01)00514-2)
25. Wang Q., Zhang Y., Wang R., Yang Y.-L., Zhi F. 5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-ol. *Acta Crystallogr.* 2008;E64(10):o1924. <https://doi.org/10.1107/S1600536808028559>

About the authors:

Nataliya S. Rukk, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, A.N. Reformat'skii Department of Inorganic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: roukkn@inbox.ru. Scopus Author ID 6506769340, Researcher ID I-3151-2016, <http://orcid.org/0000-0001-7989-8009>

Ravshan S. Shamsiev, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Ya.K. Syrkin Department of Physical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: shamsiev.r@gmail.com. Scopus Author ID 6506076152, Researcher ID L-4526-2016, <http://orcid.org/0000-0002-0473-770X>

Dmitry V. Albov, Cand. Sci. (Chem.), Senior Scientific Researcher, M.V. Lomonosov Moscow State University (1, Leninskie Gory, Moscow, 119992, Russia). E-mail: dmitryalbov@mail.ru. Scopus Author ID 8375436400.

Svetlana N. Mudretsova, Senior Scientific Researcher, M.V. Lomonosov Moscow State University (1, Leninskie Gory, Moscow, 119992, Russia). Scopus Author ID 6603774709.

Об авторах:

Рукк Наталия Самуиловна, к.х.н., доцент кафедры неорганической химии им. А.Н. Реформатского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 86). E-mail: roukkn@inbox.ru. Scopus Author ID 6506769340, Researcher ID I-3151-2016, <http://orcid.org/0000-0001-7989-8009>

Шамсиев Равшан Сабитович, д.х.н., профессор кафедры физической химии им. Я.К. Сыркина, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 86). E-mail: shamsiev.r@gmail.com. Scopus Author ID 6506076152, Researcher ID L-4526-2016, <http://orcid.org/0000-0002-0473-770X>

Альбов Дмитрий Васильевич, к.х.н., научный сотрудник, МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет (119992, Россия, Москва, Ленинские Горы, 1). E-mail: dmitryalbov@mail.ru. Scopus Author ID 8375436400.

Мудрецова Светлана Николаевна, старший научный сотрудник, МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет (119992, Россия, Москва, Ленинские Горы, 1). Scopus Author ID 6603774709.

*Поступила: 24.01.2020; получена после доработки: 17.08.2020; принята к опубликованию: 21.04.2021.
The article was submitted: January 24, 2020; approved after reviewing: August 17, 2020; accepted for publication: April 21, 2021.*

The text was submitted by the authors in English.

Edited for English language and spelling by Enago, an editing brand of Crimson Interactive Inc.

APPENDIX A

Supplementary data to the research article: Rukk N.S., Shamsiev R.S., Albov D.V., Mudretsova S.N.

Structural characterization of hydrogen bonding for antipyrine derivatives: Single-crystal X-ray diffraction and theoretical studies. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(2):113–124

Table A1. Crystal data and the details of data collection and refinement for compounds I, II, and III

Compound	I	II	III
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O
Formula weight	174.20	208.64	188.23
Crystal system, Sp. gr., Z	Monoclinic, P2 ₁ /c, 8	Triclinic, P-1, 2	Monoclinic, C2/c, 8
a, b, c, Å	a = 10.331(3) b = 11.155(4) c = 15.880(5)	a = 5.8551(12) b = 7.674(3) c = 11.348(3)	a = 16.892(9) b = 7.429(3) c = 17.776(8)
α, β, γ, °; V, Å ³	90.00, 95.06(3), 90.00; 1822.9 (10)	106.11(2), 94.669(19), 101.51(2); 475.0(2)	90.00, 116.98(5), 90.00; 1987.9(16)
F(000)	736	216	800
D _x , Mg·m ⁻³	1.269	1.459	1.258
Radiation	Cu Kα radiation, λ = 1.5418 Å, Cell parameters from 25 reflections θ = 33°–35°	Cu Kα radiation, λ = 1.5418 Å, Cell parameters from 25 reflections θ = 30°–33°	Ag Kα radiation, λ = 0.56087 Å, Cell parameters from 25 reflections θ = 15°–16°
μ, mm ⁻¹	0.68	3.28	0.05
Crystal size, mm ³	0.20 × 0.20 × 0.20 Colorless prisms	0.10 × 0.10 × 0.10 Colorless prisms	0.50 × 0.50 × 0.50 Colorless prisms
Data collection: Enraf Nonius CAD4 diffractometer ³ ; radiation source: fine-focus sealed tube; monochromator: graphite; non-profiled ω scans.			
3450 measured reflections, 3450 independent reflections, 2988 reflections with I > 2σ(I); R _{int} = 0.0000; θ _{int} = 69.9°, θ _{min} = 4.3°; h = -12→12; k = 0→13; l = 0→19; 1 standard reflection every 120 min; intensity decay: 1%	1952 measured reflections, 1952 independent reflections, 1740 reflections with I > 2σ(I); R _{int} = 0.0000; θ _{max} = 74.8°, θ _{min} = 4.1°; h = -7→7; k = -9→9; l = 0→14; 2 standard reflections every 120 min; intensity decay: 2%	9715 measured reflections, 4882 independent reflections, 2820 reflections with I > 2σ(I); R _{int} = 0.070; θ _{max} = 28.0°, θ _{min} = 2.0°; h = -28→28; k = -12→12; l = -29→15; 1 standard reflection every 60 min; intensity decay: 2%	

³ Enraf Nonius CAD_4 Software. Version 5.0. Delft (The Netherlands): Enraf Nonius, 1989.

Table A1. Continued

Absorption correction: multiscan [20]. Refinement on F^2 . Least-squares matrix: full		
Refinement		
H-atom treatment	H atoms were treated by a mixture of independent and constrained refinement	H-atom parameters constrained
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.037	0.057
$wR(F^2)$	0.102	0.158
S	1.04	1.06
Reflections/parameters/restraints	3450/250/0	1952/128/0
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	0.15/−0.11	0.33/−0.22
		4882/130/0
		0.26/−0.30

Note: Z = the number of formula units in the unit cell;

R_{int} = merging error (measure of the precision/reproducibility);

θ_{max} = max θ angle in degrees for the reflection used for measurement of the unit cell;

θ_{min} = min θ angle in degrees for the reflection used for measurement of the unit cell;

Sp. gr. = space group;

μ = absorption coefficient;

λ = wavelength, refers to the radiation used to measure intensities;

V = unit cell volume;

a , b , and c = cell lengths; α , β , and γ = cell angles;

D_x = calculated density;

I = intensity of reflection;

R = R-factor;

wR = weighed R-factor;

$F(000)$ = sum of all electrons in the unit cell;

σ = standard deviation;

S = goodness of fit;

h , k , and l = Miller indices;

$I > 2\sigma(I)$ = criterion for strong reflections.

Table A2. Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2$) for compound **I**

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
N1	0.19338 (10)	0.37391 (8)	0.06745 (7)	0.0430 (2)
N2	0.27022 (11)	0.29948 (9)	0.02385 (7)	0.0498 (3)
C3	0.32777 (14)	0.37019 (11)	−0.02844 (9)	0.0518 (3)
C4	0.29077 (14)	0.48962 (11)	−0.01909 (9)	0.0530 (3)
H4	0.3209 (16)	0.5576 (15)	−0.0496 (10)	0.067 (5)*
C5	0.20504 (12)	0.48922 (10)	0.04174 (8)	0.0439 (3)
O5	0.13825 (10)	0.57503 (8)	0.07625 (7)	0.0570 (3)
H5	0.1924 (18)	0.6493 (19)	0.0784 (12)	0.087 (6)*
C6	0.11839 (13)	0.32597 (10)	0.12979 (8)	0.0455 (3)
C7	−0.00259 (14)	0.37340 (13)	0.14200 (9)	0.0555 (3)
H7	−0.0347	0.4389	0.1105	0.067*
C8	−0.07485 (17)	0.32197 (17)	0.20172 (12)	0.0747 (5)
H8	−0.1553	0.3543	0.2110	0.090*
C9	−0.0297 (2)	0.22383 (18)	0.24762 (12)	0.0854 (6)
H9	−0.0802	0.1886	0.2865	0.102*
C10	0.0912 (2)	0.17804 (15)	0.23559 (11)	0.0802 (6)
H10	0.1224	0.1122	0.2670	0.096*
C11	0.16638 (17)	0.22889 (12)	0.17740 (9)	0.0598 (4)
H11	0.2484	0.1984	0.1702	0.072*
C12	0.41644 (18)	0.31848 (16)	−0.08831 (12)	0.0780 (5)
H12A	0.5048	0.3378	−0.0694	0.117*
H12B	0.3954	0.3514	−0.1437	0.117*
H12C	0.4061	0.2330	−0.0904	0.117*
N21	0.30234 (11)	0.96602 (8)	0.07065 (7)	0.0473 (3)
N22	0.26333 (12)	1.04936 (9)	0.00912 (8)	0.0517 (3)
H22	0.2696 (16)	1.1302 (18)	0.0200 (11)	0.075 (5)*
C23	0.16953 (14)	0.99970 (12)	−0.04340 (9)	0.0546 (3)
C24	0.15371 (15)	0.88297 (12)	−0.02102 (10)	0.0564 (4)
H24	0.0945 (16)	0.8289 (15)	−0.0484 (10)	0.068 (5)*
C25	0.23756 (13)	0.85971 (10)	0.05141 (9)	0.0486 (3)
O25	0.26042 (11)	0.76589 (8)	0.09483 (7)	0.0646 (3)
C26	0.41009 (12)	0.98926 (10)	0.12963 (9)	0.0468 (3)
C27	0.42958 (16)	0.92134 (13)	0.20319 (10)	0.0606 (4)

Table A2. Continued

Atom	x	y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
H27	0.3720	0.8601	0.2137	0.073*
C28	0.53456 (18)	0.94523 (17)	0.26046 (11)	0.0752 (5)
H28	0.5485	0.8987	0.3090	0.090*
C29	0.61888 (18)	1.03716 (19)	0.24653 (13)	0.0799 (5)
H29	0.6887	1.0536	0.2859	0.096*
C30	0.59944 (16)	1.10417 (17)	0.17444 (13)	0.0750 (5)
H30	0.6563	1.1665	0.1652	0.090*
C31	0.49607 (14)	1.08054 (13)	0.11487 (11)	0.0595 (4)
H31	0.4847	1.1256	0.0655	0.071*
C32	0.10490 (19)	1.07208 (16)	−0.11336 (11)	0.0751 (5)
H32A	0.0953	1.1532	−0.0947	0.113*
H32B	0.0208	1.0389	−0.1301	0.113*
H32C	0.1568	1.0710	−0.1606	0.113*

Note: The sign * indicates the isotropic displacement parameters, Å².

Table A3. Atomic displacement parameters (Å²) for compound I

Atom	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
N1	0.0534 (6)	0.0206 (4)	0.0566 (6)	−0.0024 (4)	0.0141 (5)	−0.0016 (4)
N2	0.0611 (7)	0.0248 (5)	0.0661 (7)	0.0017 (4)	0.0207 (5)	−0.0021 (4)
C3	0.0578 (7)	0.0343 (6)	0.0656 (8)	−0.0016 (5)	0.0180 (6)	0.0004 (6)
C4	0.0654 (8)	0.0278 (6)	0.0681 (8)	−0.0062 (6)	0.0182 (7)	0.0068 (6)
C5	0.0535 (7)	0.0206 (5)	0.0582 (7)	−0.0031 (5)	0.0080 (6)	−0.0013 (5)
O5	0.0680 (6)	0.0238 (4)	0.0819 (7)	−0.0005 (4)	0.0224 (5)	−0.0055 (4)
C6	0.0581 (7)	0.0275 (6)	0.0522 (7)	−0.0118 (5)	0.0124 (6)	−0.0068 (5)
C7	0.0565 (8)	0.0460 (7)	0.0652 (8)	−0.0128 (6)	0.0128 (6)	−0.0136 (6)
C8	0.0718 (10)	0.0743 (11)	0.0825 (11)	−0.0306 (9)	0.0328 (9)	−0.0272 (9)
C9	0.1175 (16)	0.0750 (12)	0.0694 (10)	−0.0501(12)	0.0415 (11)	−0.0159 (9)
C10	0.1320 (17)	0.0452 (9)	0.0659 (10)	−0.0267(10)	0.0222 (10)	0.0051 (7)
C11	0.0854 (10)	0.0328 (6)	0.0628 (8)	−0.0065 (6)	0.0152 (7)	0.0018 (6)
C12	0.0865 (12)	0.0592 (10)	0.0951 (12)	0.0037 (8)	0.0462 (10)	−0.0027 (9)
N21	0.0558 (6)	0.0203 (4)	0.0649 (6)	−0.0015 (4)	−0.0003 (5)	−0.0005 (4)
N22	0.0660 (7)	0.0233 (5)	0.0648 (7)	−0.0013 (5)	−0.0004 (6)	−0.0012 (5)
C23	0.0625 (8)	0.0395 (7)	0.0613 (8)	0.0002 (6)	0.0019 (6)	−0.0059 (6)
C24	0.0623 (8)	0.0363 (7)	0.0699 (9)	−0.0102 (6)	0.0020 (7)	−0.0121 (6)

Table A3. Continued

Atom	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C25	0.0540 (7)	0.0220 (5)	0.0707 (8)	−0.0033 (5)	0.0099 (6)	−0.0068 (5)
O25	0.0771 (7)	0.0234 (4)	0.0925 (8)	−0.0051 (4)	0.0027 (6)	0.0034 (4)
C26	0.0497 (7)	0.0283 (6)	0.0626 (7)	0.0039 (5)	0.0064 (6)	−0.0092 (5)
C27	0.0675 (9)	0.0459 (8)	0.0683 (9)	0.0036 (7)	0.0058 (7)	0.0002 (7)
C28	0.0793 (11)	0.0766 (11)	0.0676 (10)	0.0117 (9)	−0.0046 (8)	−0.0029 (8)
C29	0.0662 (10)	0.0902 (13)	0.0802 (11)	0.0004 (10)	−0.0099 (9)	−0.0195(10)
C30	0.0607 (9)	0.0674 (10)	0.0966 (13)	−0.0145 (8)	0.0047 (9)	−0.0190(10)
C31	0.0587 (8)	0.0446 (7)	0.0749 (9)	−0.0085 (6)	0.0050 (7)	−0.0059 (7)
C32	0.0907 (12)	0.0627 (10)	0.0691 (10)	0.0040 (9)	−0.0079 (9)	0.0032 (8)

Table A4. Geometric parameters (Å, °) for compound I

Atom–Atom	Bond length, Å	Atom–Atom	Bond length, Å
N1–C5	1.3581 (15)	N21–C25	1.3826 (15)
N1–N2	1.3768 (14)	N21–N22	1.3827 (15)
N1–C6	1.4147 (16)	N21–C26	1.4140 (18)
N2–C3	1.3237 (17)	N22–C23	1.3413 (19)
C3–C4	1.3976 (18)	N22–H22	0.92 (2)
C3–C12	1.493 (2)	C23–C24	1.363 (2)
C4–C5	1.367 (2)	C23–C32	1.484 (2)
C4–H4	0.966 (17)	C24–C25	1.402 (2)
C5–O5	1.3265 (15)	C24–H24	0.938 (17)
O5–H5	1.00 (2)	C25–O25	1.2640 (16)
C6–C7	1.386 (2)	C26–C31	1.3848 (19)
C6–C11	1.3870 (19)	C26–C27	1.392 (2)
C7–C8	1.382 (2)	C27–C28	1.379 (2)
C7–H7	0.9300	C27–H27	0.9300
C8–C9	1.374 (3)	C28–C29	1.376 (3)
C8–H8	0.9300	C28–H28	0.9300
C9–C10	1.378 (3)	C29–C30	1.367 (3)
C9–H9	0.9300	C29–H29	0.9300
C10–C11	1.381 (2)	C30–C31	1.388 (2)
C10–H10	0.9300	C30–H30	0.9300
C11–H11	0.9300	C31–H31	0.9300
C12–H12A	0.9600	C32–H32A	0.9600
C12–H12B	0.9600	C32–H32B	0.9600
C12–H12C	0.9600	C32–H32C	0.9600

Table A4. Continued

Angle	Angle value, °	Angle	Angle value, °
C5–N1–N2	110.46 (10)	C25–N21–C26	129.87 (10)
C5–N1–C6	129.57 (10)	N22–N21–C26	120.54 (10)
N2–N1–C6	119.97 (9)	C23–N22–N21	108.14 (11)
C3–N2–N1	105.48 (10)	C23–N22–H22	123.9 (11)
N2–C3–C4	111.05 (12)	N21–N22–H22	121.0 (11)
N2–C3–C12	120.26 (12)	N22–C23–C24	109.21 (13)
C4–C3–C12	128.67 (13)	N22–C23–C32	119.58 (13)
C5–C4–C3	105.80 (11)	C24–C23–C32	131.20 (14)
C5–C4–H4	127.9 (10)	C23–C24–C25	108.13 (12)
C3–C4–H4	126.3 (10)	C23–C24–H24	125.5 (10)
O5–C5–N1	119.74 (11)	C25–C24–H24	126.3 (10)
O5–C5–C4	133.05 (11)	O25–C25–N21	121.75 (13)
N1–C5–C4	107.21 (10)	O25–C25–C24	132.31 (12)
C5–O5–H5	107.6 (11)	N21–C25–C24	105.94 (11)
C7–C6–C11	120.33 (13)	C31–C26–C27	119.65 (14)
C7–C6–N1	120.64 (12)	C31–C26–N21	120.13 (13)
C11–C6–N1	119.01 (12)	C27–C26–N21	120.21 (12)
C8–C7–C6	119.05 (16)	C28–C27–C26	119.71 (15)
C8–C7–H7	120.5	C28–C27–H27	120.1
C6–C7–H7	120.5	C26–C27–H27	120.1
C9–C8–C7	121.06 (17)	C29–C28–C27	120.69 (17)
C9–C8–H8	119.5	C29–C28–H28	119.7
C7–C8–H8	119.5	C27–C28–H28	119.7
C8–C9–C10	119.44 (15)	C30–C29–C28	119.59 (16)
C8–C9–H9	120.3	C30–C29–H29	120.2
C10–C9–H9	120.3	C28–C29–H29	120.2
C9–C10–C11	120.72 (18)	C29–C30–C31	120.95 (17)
C9–C10–H10	119.6	C29–C30–H30	119.5
C11–C10–H10	119.6	C31–C30–H30	119.5
C10–C11–C6	119.37 (16)	C26–C31–C30	119.39 (16)
C10–C11–H11	120.3	C26–C31–H31	120.3
C6–C11–H11	120.3	C30–C31–H31	120.3
C3–C12–H12A	109.5	C23–C32–H32A	109.5
C3–C12–H12B	109.5	C23–C32–H32B	109.5
H12A–C12–H12B	109.5	H32A–C32–H32B	109.5

Table A4. Continued

C3–C12–H12C	109.5	C23–C32–H32C	109.5
H12A–C12–H12C	109.5	H32A–C32–H32C	109.5
H12B–C12–H12C	109.5	H32B–C32–H32C	109.5
C25–N21–N22	108.38 (11)	–	–
Torsion angle	Angle value, °	Torsion angle	Angle value, °
C5–N1–N2–C3	–0.26 (15)	C25–N21–N22–C23	4.61 (15)
C6–N1–N2–C3	–179.50 (12)	C26–N21–N22–C23	173.22 (12)
N1–N2–C3–C4	0.60 (16)	N21–N22–C23–C24	–4.54 (16)
N1–N2–C3–C12	–178.10 (14)	N21–N22–C23–C32	176.90 (14)
N2–C3–C4–C5	–0.72 (18)	N22–C23–C24–C25	2.76 (17)
C12–C3–C4–C5	177.84 (16)	C32–C23–C24–C25	–178.91 (16)
N2–N1–C5–O5	179.90 (11)	N22–N21–C25–O25	175.97 (13)
C6–N1–C5–O5	–0.9 (2)	C26–N21–C25–O25	8.8 (2)
N2–N1–C5–C4	–0.18 (15)	N22–N21–C25–C24	–2.85 (15)
C6–N1–C5–C4	178.97 (13)	C26–N21–C25–C24	–170.05 (13)
C3–C4–C5–O5	–179.57 (15)	C23–C24–C25–O25	–178.53 (16)
C3–C4–C5–N1	0.52 (16)	C23–C24–C25–N21	0.12 (16)
C5–N1–C6–C7	35.6 (2)	C25–N21–C26–C31	150.33 (14)
N2–N1–C6–C7	–145.28 (12)	N22–N21–C26–C31	–15.54 (18)
C5–N1–C6–C11	–145.78 (14)	C25–N21–C26–C27	–30.3 (2)
N2–N1–C6–C11	33.30 (17)	N22–N21–C26–C27	163.82 (12)
C11–C6–C7–C8	–0.5 (2)	C31–C26–C27–C28	–0.3 (2)
N1–C6–C7–C8	178.05 (12)	N21–C26–C27–C28	–179.65 (13)
C6–C7–C8–C9	–1.2 (2)	C26–C27–C28–C29	1.3 (2)
C7–C8–C9–C10	1.8 (3)	C27–C28–C29–C30	–1.1 (3)
C8–C9–C10–C11	–0.7 (3)	C28–C29–C30–C31	–0.3 (3)
C9–C10–C11–C6	–1.0 (2)	C27–C26–C31–C30	–1.0 (2)
C7–C6–C11–C10	1.6 (2)	N21–C26–C31–C30	178.35 (13)
N1–C6–C11–C10	–176.98 (13)	C29–C30–C31–C26	1.3 (3)
Hydrogen-bond geometry (Å, °)			
D–H...A	D–H	H...A	D...A
O5–H5...O25	1.00 (2)	1.49 (2)	2.4794 (14)
N22–H22...N2 ⁱ	0.92 (2)	1.89 (2)	2.8004 (17)

Symmetry code: (i) $x, y + 1, z$.

Table A5. Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2$) for compound **II**

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Cl1	0.03028 (10)	0.54630 (7)	0.35235 (4)	0.0752 (3)
N1	−0.0218 (2)	0.11695 (18)	−0.17303 (11)	0.0448 (3)
N2	−0.2362 (2)	0.00890 (18)	−0.23953 (12)	0.0491 (3)
H2	−0.3709	0.0045	−0.2140	0.059*
C3	−0.1961 (3)	−0.0883 (2)	−0.35162 (15)	0.0510 (4)
C4	0.0361 (3)	−0.0560 (2)	−0.35717 (15)	0.0510 (4)
H4	0.1068	−0.1099	−0.4241	0.061*
C5	0.1557 (2)	0.0752 (2)	−0.24282 (14)	0.0487 (4)
O5	0.36892 (19)	0.14357 (19)	−0.20424 (12)	0.0616 (4)
C12	−0.3968 (3)	−0.2094 (3)	−0.44703 (18)	0.0706 (5)
H12A	−0.5131	−0.2709	−0.4079	0.106*
H12B	−0.3411	−0.3009	−0.5067	0.106*
H12C	−0.4657	−0.1344	−0.4881	0.106*
C6	−0.0052 (2)	0.21556 (19)	−0.04676 (13)	0.0431 (3)
C7	0.1996 (3)	0.3438 (2)	0.01551 (16)	0.0532 (4)
H7	0.3290	0.3629	−0.0256	0.064*
C8	0.2129 (3)	0.4441 (3)	0.13892 (17)	0.0579 (4)
H8	0.3511	0.5290	0.1816	0.070*
C9	0.0174 (3)	0.4155 (2)	0.19710 (15)	0.0544 (4)
C10	−0.1861 (3)	0.2891 (3)	0.13769 (15)	0.0565 (4)
H10	−0.3152	0.2717	0.1793	0.068*
C11	−0.1989 (3)	0.1865 (2)	0.01432 (14)	0.0520 (4)
H11	−0.3361	0.0990	−0.0270	0.062*

Note: The sign * indicates the isotropic displacement parameters, $\text{\AA}^2$.

Table A6. Atomic displacement parameters ($\text{\AA}^2$) for compound **II**

Atom	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Cl1	0.0948 (5)	0.0763 (4)	0.0413 (3)	0.0189 (3)	0.0047 (3)	−0.0013 (2)
N1	0.0331 (6)	0.0553 (7)	0.0374 (6)	0.0073 (5)	0.0003 (5)	0.0038 (5)
N2	0.0356 (6)	0.0574 (7)	0.0438 (7)	0.0084 (5)	−0.0002 (5)	0.0019 (6)
C3	0.0473 (8)	0.0519 (8)	0.0433 (8)	0.0116 (6)	−0.0036 (6)	0.0002 (6)
C4	0.0460 (8)	0.0585 (8)	0.0416 (8)	0.0166 (6)	0.0047 (6)	0.0015 (6)
C5	0.0395 (7)	0.0617 (8)	0.0426 (8)	0.0147 (6)	0.0049 (6)	0.0104 (7)

Table A6. Continued

Atom	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O5	0.0345 (5)	0.0772 (8)	0.0577 (7)	0.0102 (5)	0.0046 (5)	−0.0020 (6)
C12	0.0497 (9)	0.0786 (11)	0.0591 (11)	0.0118 (9)	−0.0054 (8)	−0.0125 (9)
C6	0.0418 (8)	0.0480 (7)	0.0350 (7)	0.0106 (6)	−0.0007 (5)	0.0072 (6)
C7	0.0411 (7)	0.0565 (8)	0.0490 (8)	0.0044 (6)	0.0035 (6)	0.0010 (7)
C8	0.0499 (9)	0.0589 (9)	0.0505 (9)	0.0031 (7)	−0.0035 (7)	0.0028 (7)
C9	0.0633 (10)	0.0550 (8)	0.0410 (8)	0.0165 (7)	−0.0005 (7)	0.0085 (7)
C10	0.0531 (9)	0.0723 (10)	0.0408 (8)	0.0107 (7)	0.0099 (6)	0.0137 (7)
C11	0.0432 (8)	0.0629 (9)	0.0401 (8)	0.0023 (6)	0.0006 (6)	0.0084 (7)

Table A7. Geometric parameters (Å, °) for compound II

Atom–Atom	Bond length, Å	Atom–Atom	Bond length, Å
C11–C9	1.7562 (18)	C12–H12B	0.9600
N1–N2	1.3843 (17)	C12–H12C	0.9600
N1–C5	1.3914 (17)	C6–C7	1.382 (2)
N1–C6	1.4077 (18)	C6–C11	1.389 (2)
N2–C3	1.349 (2)	C7–C8	1.385 (2)
N2–H2	0.8600	C7–H7	0.9300
C3–C4	1.343 (2)	C8–C9	1.377 (2)
C3–C12	1.488 (2)	C8–H8	0.9300
C4–C5	1.426 (2)	C9–C10	1.364 (3)
C4–H4	0.9300	C10–C11	1.391 (2)
C5–O5	1.2440 (19)	C10–H10	0.9300
C12–H12A	0.9600	C11–H11	0.9300
Angle	Angle value, °	Angle	Angle value, °
N2–N1–C5	108.65 (12)	H12B–C12–H12C	109.5
N2–N1–C6	120.36 (12)	C7–C6–C11	120.05 (14)
C5–N1–C6	129.59 (12)	C7–C6–N1	120.55 (13)
C3–N2–N1	107.82 (12)	C11–C6–N1	119.38 (13)
C3–N2–H2	126.1	C6–C7–C8	120.31 (15)
N1–N2–H2	126.1	C6–C7–H7	119.8
C4–C3–N2	110.05 (15)	C8–C7–H7	119.8
C4–C3–C12	129.74 (16)	C9–C8–C7	118.70 (16)
N2–C3–C12	120.20 (15)	C9–C8–H8	120.6

Table A7. Continued

C3–C4–C5	108.29 (14)	C7–C8–H8	120.6
C3–C4–H4	125.9	C10–C9–C8	122.01 (16)
C5–C4–H4	125.9	C10–C9–C11	118.99 (14)
O5–C5–N1	123.33 (14)	C8–C9–C11	119.01 (14)
O5–C5–C4	131.64 (14)	C9–C10–C11	119.41 (15)
N1–C5–C4	105.03 (12)	C9–C10–H10	120.3
C3–C12–H12A	109.5	C11–C10–H10	120.3
C3–C12–H12B	109.5	C6–C11–C10	119.51 (15)
H12A–C12–H12B	109.5	C6–C11–H11	120.2
C3–C12–H12C	109.5	C10–C11–H11	120.2
H12A–C12–H12C	109.5	–	–
Torsion angle	Angle value, °	Torsion angle	Angle value, °
C5–N1–N2–C3	–4.19 (17)	C5–N1–C6–C7	24.4 (2)
C6–N1–N2–C3	–171.92 (12)	N2–N1–C6–C11	7.6 (2)
N1–N2–C3–C4	3.76 (19)	C5–N1–C6–C11	–157.28 (15)
N1–N2–C3–C12	–176.41 (16)	C11–C6–C7–C8	0.0 (3)
N2–C3–C4–C5	–1.88 (19)	N1–C6–C7–C8	178.29 (13)
C12–C3–C4–C5	178.31 (19)	C6–C7–C8–C9	–1.1 (3)
N2–N1–C5–O5	–176.12 (15)	C7–C8–C9–C10	1.4 (3)
C6–N1–C5–O5	–9.9 (3)	C7–C8–C9–C11	–178.39 (12)
N2–N1–C5–C4	2.98 (16)	C8–C9–C10–C11	–0.6 (3)
C6–N1–C5–C4	169.22 (14)	C11–C9–C10–C11	179.25 (12)
C3–C4–C5–O5	178.28 (18)	C7–C6–C11–C10	0.9 (2)
C3–C4–C5–N1	–0.72 (17)	N1–C6–C11–C10	–177.44 (14)
N2–N1–C6–C7	–170.78 (13)	C9–C10–C11–C6	–0.6 (3)
Hydrogen-bond geometry (Å, °)			
D–H...A	D–H	H...A	D...A
N2–H2...O5 ⁱ	0.86	2.02	2.7293 (18)
Symmetry code: (i) $x-1, y, z$.			

Table A8. Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (Å²) for compound **III**

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
N1	0.48507 (6)	0.37211 (12)	0.10131 (6)	0.0388 (2)
N2	0.47599 (6)	0.54096 (11)	0.13277 (6)	0.0393 (2)

Table A8. Continued

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C3	0.38667 (7)	0.58089 (15)	0.09304 (7)	0.0399 (2)
C4	0.33980 (7)	0.43974 (16)	0.04683 (7)	0.0432 (3)
H4	0.2783	0.4342	0.0164	0.052*
O4	0.38798 (6)	0.14436 (13)	0.02542 (6)	0.0562 (3)
C5	0.40039 (7)	0.29940 (16)	0.05233 (7)	0.0397 (2)
C6	0.56111 (6)	0.26616 (14)	0.15091 (7)	0.0357 (2)
C7	0.59414 (8)	0.14975 (16)	0.11065 (8)	0.0445 (3)
H7	0.5680	0.1449	0.0520	0.053*
C8	0.66604 (8)	0.04131 (17)	0.15833 (9)	0.0490 (3)
H8	0.6882	−0.0366	0.1315	0.059*
C9	0.70529 (8)	0.04735 (17)	0.24529 (8)	0.0475 (3)
H9	0.7532	−0.0271	0.2769	0.057*
C10	0.67305 (8)	0.16467 (17)	0.28522 (8)	0.0451 (3)
H10	0.6998	0.1699	0.3439	0.054*
C11	0.60106 (7)	0.27459 (16)	0.23843 (7)	0.0403 (2)
H11	0.5796	0.3536	0.2655	0.048*
C12	0.35505 (11)	0.75872 (19)	0.10678 (10)	0.0607 (4)
H12A	0.3672	0.8489	0.0747	0.091*
H12B	0.3853	0.7889	0.1657	0.091*
H12C	0.2923	0.7533	0.0888	0.091*
C13	0.54237 (9)	0.67445 (18)	0.14061 (10)	0.0563 (3)
H13A	0.5435	0.6874	0.0874	0.085*
H13B	0.5997	0.6361	0.1827	0.085*
H13C	0.5277	0.7879	0.1569	0.085*

Note: The sign * indicates the isotropic displacement parameters, Å².

Table A9. Atomic displacement parameters (Å²) for compound III

Atom	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
N1	0.0333 (4)	0.0354 (4)	0.0417 (4)	−0.0002 (3)	0.0118 (3)	−0.0046 (3)
N2	0.0368 (4)	0.0299 (4)	0.0447 (5)	−0.0007 (3)	0.0129 (4)	−0.0017 (3)
C3	0.0398 (5)	0.0369 (5)	0.0389 (5)	0.0063 (4)	0.0142 (4)	0.0074 (4)
C4	0.0340 (5)	0.0439 (6)	0.0433 (5)	0.0023 (4)	0.0102 (4)	0.0036 (4)
O4	0.0471 (5)	0.0474 (5)	0.0614 (5)	−0.0062 (4)	0.0135 (4)	−0.0189 (4)
C5	0.0352 (5)	0.0420 (5)	0.0360 (5)	−0.0028 (4)	0.0109 (4)	−0.0027 (4)

Table A9. Continued

Atom	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C6	0.0303 (4)	0.0341 (4)	0.0421 (5)	−0.0017 (3)	0.0159 (4)	−0.0018 (4)
C7	0.0435 (6)	0.0450 (6)	0.0456 (6)	0.0011 (5)	0.0209 (5)	−0.0071 (5)
C8	0.0429 (6)	0.0436 (6)	0.0635 (7)	0.0030 (5)	0.0268 (5)	−0.0089 (5)
C9	0.0347 (5)	0.0413 (6)	0.0628 (7)	0.0033 (4)	0.0190 (5)	0.0029 (5)
C10	0.0384 (5)	0.0489 (6)	0.0437 (5)	0.0019 (5)	0.0148 (4)	0.0031 (5)
C11	0.0364 (5)	0.0442 (5)	0.0415 (5)	0.0019 (4)	0.0186 (4)	−0.0027 (4)
C12	0.0625 (8)	0.0443 (7)	0.0662 (8)	0.0174 (6)	0.0212 (7)	0.0044 (6)
C13	0.0495 (7)	0.0408 (6)	0.0707 (8)	−0.0107 (5)	0.0202 (6)	0.0001 (6)

Table A10. Geometric parameters (Å, °) for compound III

Atom–Atom	Bond length, Å	Atom–Atom	Bond length, Å
N1–C5	1.4021 (16)	C8–C9	1.379 (2)
N1–N2	1.4098 (13)	C8–H8	0.9300
N1–C6	1.4210 (16)	C9–C10	1.3823 (18)
N2–C3	1.3770 (17)	C9–H9	0.9300
N2–C13	1.4554 (16)	C10–C11	1.3854 (18)
C3–C4	1.3457 (17)	C10–H10	0.9300
C3–C12	1.4860 (18)	C11–H11	0.9300
C4–C5	1.4329 (17)	C12–H12A	0.9600
C4–H4	0.9300	C12–H12B	0.9600
O4–C5	1.2281 (15)	C12–H12C	0.9600
C6–C11	1.3883 (17)	C13–H13A	0.9600
C6–C7	1.3904 (15)	C13–H13B	0.9600
C6–C7	1.3904 (15)	C13–H13B	0.9600
C7–H7	0.9300	–	–
Angle	Angle value, °	Angle	Angle value, °
C5–N1–N2	108.98 (9)	C7–C8–H8	119.6
C5–N1–C6	123.53 (10)	C8–C9–C10	119.68 (11)
N2–N1–C6	118.50 (9)	C8–C9–H9	120.2
C3–N2–N1	106.22 (9)	C10–C9–H9	120.2
C3–N2–C13	121.31 (10)	C9–C10–C11	120.42 (12)
N1–N2–C13	115.25 (10)	C9–C10–H10	119.8
C4–C3–N2	110.46 (11)	C11–C10–H10	119.8

Table A10. Continued

C4–C3–C12	129.58 (12)	C10–C11–C6	119.61 (11)
N2–C3–C12	119.94 (11)	C10–C11–H11	120.2
C3–C4–C5	108.73 (11)	C6–C11–H11	120.2
C3–C4–H4	125.6	C3–C12–H12A	109.5
C5–C4–H4	125.6	C3–C12–H12B	109.5
O4–C5–N1	123.29 (11)	H12A–C12–H12B	109.5
O4–C5–C4	131.71 (11)	C3–C12–H12C	109.5
N1–C5–C4	104.94 (10)	H12A–C12–H12C	109.5
C11–C6–C7	120.02 (10)	H12B–C12–H12C	109.5
C11–C6–N1	120.88 (10)	N2–C13–H13A	109.5
C7–C6–N1	119.08 (10)	N2–C13–H13B	109.5
C8–C7–C6	119.56 (12)	H13A–C13–H13B	109.5
C8–C7–H7	120.2	N2–C13–H13C	109.5
C6–C7–H7	120.2	H13A–C13–H13C	109.5
C9–C8–C7	120.70 (11)	H13B–C13–H13C	109.5
C9–C8–H8	119.6	–	–
Torsion angle	Angle value, °	Torsion angle	Angle value, °
C5–N1–N2–C3	–8.50 (11)	C3–C4–C5–O4	174.74 (13)
C6–N1–N2–C3	–156.86 (9)	C3–C4–C5–N1	–2.69 (13)
C5–N1–N2–C13	–145.85 (11)	C5–N1–C6–C11	–112.19 (12)
C6–N1–N2–C13	65.80 (14)	N2–N1–C6–C11	31.29 (14)
N1–N2–C3–C4	6.83 (12)	C5–N1–C6–C7	66.27 (14)
C13–N2–C3–C4	141.00 (12)	N2–N1–C6–C7	–150.25 (10)
N1–N2–C3–C12	–174.78 (10)	C11–C6–C7–C8	0.83 (17)
C13–N2–C3–C12	–40.61 (17)	N1–C6–C7–C8	–177.64 (11)
N2–C3–C4–C5	–2.62 (13)	C6–C7–C8–C9	0.02 (18)
C12–C3–C4–C5	179.20 (12)	C7–C8–C9–C10	–0.78 (19)
N2–N1–C5–O4	–170.83 (11)	C8–C9–C10–C11	0.70 (18)
C6–N1–C5–O4	–24.42 (17)	C9–C10–C11–C6	0.15 (18)
N2–N1–C5–C4	6.87 (11)	C7–C6–C11–C10	–0.91 (17)
C6–N1–C5–C4	153.29 (10)	N1–C6–C11–C10	177.53 (10)

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-138-147>



УДК 532.783:548.3

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Диэлектрические свойства системы: 4-*n*-пентилоксибензойная кислота–*N*-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилин

С.А. Сырбу^{1, @}, М.С. Федоров², Е.А. Лапыкина², В.В. Новиков²

¹Ивановская пожарно-спасательная академия ГПС МЧС России, г. Иваново, 153040 Россия

²Ивановский государственный университет, Иваново, 153025 Россия

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

Аннотация

Цель. Изучить диэлектрические свойства системы: 4-*n*-пентилоксибензойная кислота–*N*-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилин. Выявить влияние добавок *N*-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилина различной концентрации на диэлектрические свойства 4-*n*-пентилоксибензойной кислоты.

Методы. Свойства системы исследовались методами поляризационной термомикроскопии и диэлькометрии.

Результаты. Установлено, что при температуре перехода высокотемпературной нематической субфазы в низкотемпературную диэлектрическая анизотропия меняет свой знак с положительного на отрицательный. Анизотропия диэлектрической проницаемости *N*-(4-*n*-бутоксибензилиден)-4'-метиланилина имеет положительные значения и увеличивается по мере приближения к фазовому переходу в кристаллическую фазу. В кристаллической структуре 4-*n*-пентилоксибензойной кислоты присутствуют димеры, образованные двумя независимыми молекулами за счет пары H-связей. В кристаллической структуре *N*-(4-*n*-бутоксибензилиден)-4'-метиланилина присутствуют ассоциаты, образованные за счет ориентационных взаимодействий двух независимых молекул. Отмечена близость длин димеров 4-*n*-пентилоксибензойной кислоты (270 нм) и ассоциатов *N*-(4-*n*-бутоксибензилиден)-4'-метиланилина (250 нм). Учитывая близость длин структурных единиц обоих соединений и знак диэлектрической анизотропии, можно предположить, что ассоциаты *N*-(4-*n*-бутоксибензилиден)-4'-метиланилина встраиваются в надмолекулярную структуру 4-*n*-пентилоксибензойной кислоты. Удельная электропроводность исследуемых соединений лежит в диапазоне 10^{-7} – 10^{-12} См·см⁻¹. Зависимости анизотропии удельной электропроводности от состава системы для нематической фазы при одинаковой приведенной температуре, полученные на частотах 100 и 1000 Гц, имеют симбатный характер. Однако величины анизотропии удельной

электропроводности системы, определенные на частоте 1000 Гц, ниже, чем на частоте 100 Гц. При концентрации *N*-(4-*n*-бутоксibenзилиден)-4'-метиланилина от 30 до 60 мол. % значения анизотропии удельной электропроводности системы выше, чем для индивидуального компонента.

Выводы. Установлена смена знака анизотропии диэлектрической проницаемости 4-*n*-пентилоксибензойной кислоты при переходе между нематическими субфазами. Показано, что самое высокое значение анизотропии диэлектрической проницаемости система имеет при эквимольном соотношении компонентов. Наибольшие значения анизотропии удельной электропроводности наблюдаются при содержании в системе от 30 до 60 мол. % *N*-(4-*n*-бутоксibenзилиден)-4'-метиланилина.

Ключевые слова: жидкие кристаллы, смеси нематогенов, диэлькометрия, анизотропия диэлектрической проницаемости, анизотропия удельной электропроводности

Для цитирования: Сырбу С.А., Федоров М.С., Лапыкина Е.А., Новиков В.В. Диэлектрические свойства системы: 4-*n*-пентилоксибензойная кислота–*N*-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилин. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(2):138–147. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-138-147>

RESEARCH ARTICLE

Dielectric properties of the system: 4-*n*-pentyloxybenzoic acid–*N*-(4-*n*-butyloxybenzylidene)-4'-methylaniline

Svetlana A. Syrbu^{1@}, Mikhail S. Fedorov², Elena A. Lapykina², Victor V. Novikov²

¹Ivanovo Fire and Rescue Academy, Ivanovo, 153040 Russia

²Ivanovo State University, Ivanovo, 153025 Russia

@Corresponding author, e-mail: syrbue@yandex.ru

Abstract

Objectives. Our aim was to study the dielectric properties of the 4-*n*-pentyloxybenzoic acid–*N*-(4-*n*-butyloxybenzylidene)-4'-methylaniline system and reveal how different concentrations of *N*-(4-*n*-butyloxybenzylidene)-4'-methylaniline additives affect the dielectric properties of 4-*n*-pentyloxybenzoic acid.

Methods. System properties were investigated using polarization thermomicroscopy and dielcometry.

Results. We found that dielectric anisotropy changes its sign from positive to negative at the transition temperature of the high-temperature nematic subphase to the low-temperature one. The anisotropy of the dielectric constant of *N*-(4-*n*-butoxybenzylidene)-4'-methylaniline has a positive value and increases as to the system approaches the crystalline phase. The crystal structure of the 4-*n*-pentyloxybenzoic acid contains dimers formed by two independent molecules due to a pair of hydrogen bonds. The crystal structure of *N*-(4-*n*-butoxybenzylidene)-4'-methylaniline contains associates formed by orientational interactions of two independent molecules. 4-*n*-Pentyloxybenzoic acid dimers (270 nm) and associates of *N*-(4-*n*-butoxybenzylidene)-4'-methylaniline (250 nm) proved to have approximately the identical length. Considering the close length values of the structural units of both compounds and the dielectric anisotropy sign, we assume that the *N*-(4-*n*-butoxybenzylidene)-4'-methylaniline associates are incorporated into the supramolecular structure of the 4-*n*-pentyloxybenzoic acid. The specific electrical conductivity of the compounds under study lies between 10^{-7} and 10^{-12} S·cm⁻¹. The relationship between the specific electrical conductivity anisotropy and the system composition in the nematic phase at the identical reduced temperature, obtained between 100 and 1000 Hz is symbatic. However, the electrical conductivity anisotropy values of the system obtained at 1000 Hz are lower compared to those obtained at 100 Hz. At *N*-(4-*n*-butoxybenzylidene)-4'-methylaniline concentrations between 30 and 60 mol %, the electrical conductivity anisotropy values are higher than those of the individual component.

Conclusions. A change in the sign of the dielectric constant anisotropy of the 4-*n*-pentyloxybenzoic acid during nematic subphase transitions was established. We showed that the system has the highest dielectric constant anisotropy value when components have an equal number of moles. Highest electrical conductivity anisotropy values are observed when the concentration of the *N*-(4-*n*-butoxybenzylidene)-4'-methylaniline system lies between 30 and 60 mol %.

Keywords: liquid crystals, mixtures of nematogens, dielcometry, anisotropy of dielectric constant, anisotropy of electrical conductivity

For citation: Syrbu S.A., Fedorov M.S., Lapykina E.A., Novikov V.V. Dielectric properties of the system: 4-*n*-pentyloxybenzoic acid–*N*-(4-*n*-butyloxybenzylidene)-4'-methylaniline. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(2):138–147 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-138-147>

ВВЕДЕНИЕ

Кроме индивидуальных супрамолекулярных мезогенов вызывают интерес и смеси на основе классических каламитных жидких кристаллов. Допирование их веществами как немезогенной, так и жидкокристаллической природы, представляет собой один из путей создания новых жидкокристаллических материалов. При этом основная проблема заключается в том, что специфические взаимодействия в нематогенах могут оказывать заметное воздействие на ориентационную упорядоченность компонентов, их ассоциативное состояние и другие свойства мезофаз [1–5]. Следует отметить, что закономерности такого влияния до настоящего времени изучены недостаточно, что сдерживает создание новых функциональных жидкокристаллических материалов с заданными свойствами, которые могут быть использованы в разнообразных, в том числе нетрадиционных, областях.

Характерной чертой материалов, находящихся в жидкокристаллическом состоянии, является анизотропия свойств. К анизотропным свойствам относятся диэлектрическая проницаемость, магнитная восприимчивость, показатели преломления и др. Причем детальное исследование этих характеристик имеет практическое значение и позволяет рекомендовать те или иные мезоморфные функциональные

материалы для конкретного применения. Данные о диэлектрической проницаемости и ее зависимости от температуры и состава исследуемой системы необходимы при разработке компонентов для устройств, работа которых основана на электрооптических эффектах [6–9].

У 4-*n*-алкилоксибензойных кислот, являющихся одним из компонентов жидкокристаллических материалов, используемых в средствах отображения информации, нематическая мезофаза в большинстве случаев обладает положительной анизотропией диэлектрической проницаемости [10–13].

Влиять на величину анизотропии диэлектрической проницаемости можно на стадии молекулярного дизайна мезогена, вводя различные функциональные группы. Также анизотропия диэлектрической проницаемости может значительно изменяться в жидкокристаллических композициях и смесях в зависимости от типа межмолекулярных взаимодействий и составов исследуемых смесей [13–19].

В данной работе выполнено исследование влияния состава системы 4-*n*-пентилоксибензойная кислота–*N*-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилин на ее диэлектрические свойства (рис. 1).

Мезоморфные и объемные свойства данной системы были изучены ранее [20]. Полученная фазовая диаграмма указанной системы с непрерывной нематической фазой имеет эвтектическую точку

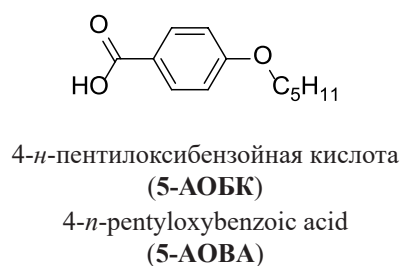
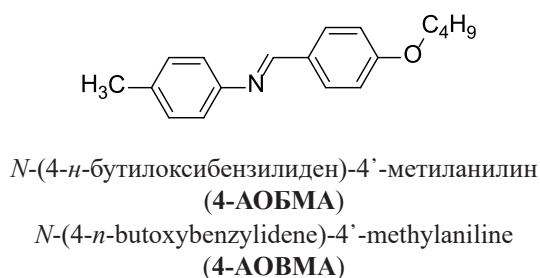


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых соединений.
Fig. 1. Structural formulas of the studied compounds.

равновесия при 40.00 мол. % 4-*n*-пентилоксибензойной кислоты. При этом для данного соотношения компонентов смеси наблюдается максимальный температурный интервал существования нематической фазы. Следует отметить, что значения температур фазовых переходов как индивидуальных нематогенов, так и их смесей, определенные методами поляризационной термомикроскопии, дилатометрии и диэлькометрии совпадали.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Индивидуальные компоненты исследуемых смесей **4-АОБМА** и **5-АОБК** марки «ч.д.а.» были дополнительно очищены двойной перекристаллизацией из этанола с последующим вакуумированием под давлением 1.3 Па из изотропной фазы до постоянной массы.

Вакуумирование проводилось для удаления летучих примесей и остатков растворителя после перекристаллизации. Качество очистки контролировалось по температуре просветления (температуре нематико-изотропного фазового перехода) (таблица [21–23], отсутствию эффекта расслаивания при нематико-изотропном фазовом переходе и значениям удельной электропроводности. В таблице введены следующие обозначения: Cr – кристаллическая фаза, N – нематическая фаза, I – изотропножидкая фаза.

Температуры фазовых переходов исследуемых соединений (°C)

The phase transition temperatures of the studied compounds (°C)

Соединения Compounds	Cr	N	I
4-АОБМА 4-АОВМА	• 65.0	• 70.0	•
5-АОБК 5-АОВА	• 124.0	• 151.0	•

Смеси веществ готовили гравиметрическим методом, гомогенизировали при температуре выше температуры просветления и медленно охлаждали до полной кристаллизации, затем перетирали в агатовой ступке. Исследованные смеси имели следующие концентрации 4-*n*-пентилоксибензойной кислоты, мол. %: 10.00; 20.00; 30.00; 40.00; 50.00; 60.00; 70.00; 80.00; 90.00.

Измерение диэлектрической проницаемости индивидуальных веществ и их смесей проводили методом диэлькометрии (измеритель иммитанса E7-15 (LCR-метр), МЕРАТЕСТ, Россия). Ориентацию жидких кристаллов осуществляли постоянным магнитным полем напряженностью 5000 Гц. Ячейка для измерения диэлектрической проницаемости авторской конструкции, представляющая собой плоский конденсатор площадью 0.44 см² и толщиной 0.25 мм,

термостатировалась с точностью ±0.1 °C. Определение диэлектрической постоянной проводили при напряжении на ячейку 1.2 В. Калибровку ячейки проводили по толуолу, тетрахлорметану и бензолу квалификации «х.ч. для спектроскопии». Погрешность определения диэлектрической проницаемости не превышала 0.7%.

Измерение электропроводности индивидуальных веществ и их смесей проводили на измерителе иммитанса E7-15 на частотах 1 кГц и 100 Гц.

Анизотропия диэлектрической проницаемости ($\Delta\epsilon$) рассчитывалась как разность значений диэлектрической проницаемости, измеренной вдоль направления длинных осей молекул (параллельно директору), и значений диэлектрической проницаемости, измеренной поперек направления длинных осей молекул (перпендикулярно директору):

$$\Delta\epsilon = \epsilon_{\parallel} - \epsilon_{\perp}$$

Анизотропия электропроводности рассчитывалась как отношение значений электропроводности, измеренной вдоль направления длинных осей молекул (параллельно директору), и значений электропроводности, измеренной поперек направления длинных осей молекул (перпендикулярно директору):

$$\Delta\sigma = \sigma_{\parallel} / \sigma_{\perp}$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку при реализации любого электрооптического эффекта слой жидкого кристалла подвергается воздействию электрического поля, чрезвычайно важными параметрами являются диэлектрическая проницаемость и электропроводность. Указанные величины были измерены для индивидуальных компонентов, а также для их смесей.

Как видно из рис. 2, у соединения **5-АОБК** (4-*n*-пентилоксибензойной кислоты) в нематической фазе наблюдается смена знака анизотропии диэлектрической проницаемости. При температуре перехода высокотемпературной нематической субфазы в низкотемпературную диэлектрическая анизотропия меняет свой знак с положительного на отрицательный. По нашему мнению, объяснить обнаруженный экспериментальный факт можно «памятью кристаллической структуры» соединения в мезофазе, которая проявляется в том, что из разных кристаллических модификаций **5-АОБК** образуются разные нематические субфазы.

4-*n*-Пентилоксибензойная кислота имеет две кристаллические модификации: триклинную и моноклинную [24]. Триклинная модификация имеет стопочную структуру, напоминающую структуру

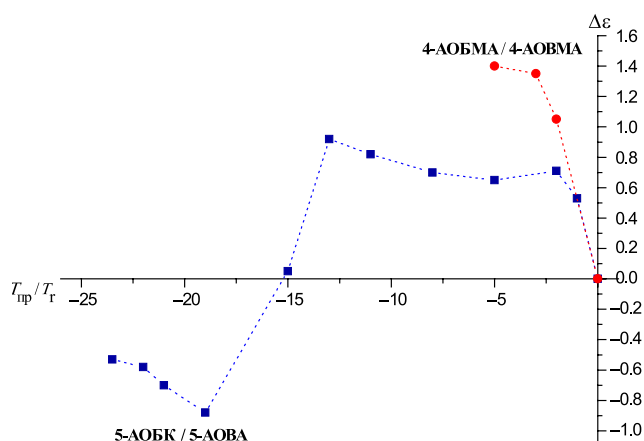


Рис. 2. Зависимость анизотропии диэлектрической проницаемости индивидуальных компонентов системы в нематической фазе от приведенной температуры $T_r = T - T_{N-I}$ (частота 1 кГц), T_{N-I} – температура перехода из нематики (N) в изотропную жидкость (I).

Fig. 2. Dependence of the dielectric constant anisotropy of the individual system components in the nematic phase on the reduced temperature $T_r = T - T_{N-I}$ (1 kHz frequency).

T_{N-I} – transition temperature from nematic (N) to isotropic liquid (I).

сметогенов. Однако межплоскостное расстояние в стопках гораздо больше, чем в смектической фазе, что свидетельствует о заметном ослаблении стэкинг-взаимодействия в такой упаковке.

В ароматических областях моноклинной модификации отсутствуют стопочные структурные элементы, но имеются Т-образные, совокупность которых дает паркетную упаковку. Подобная упаковка приводит к более слабому взаимодействию структурных элементов по сравнению со стопочной структурой. Заслуживает внимания и разупорядочение атома водорода карбоксила по двум положениям при атомах кислорода [24, 25].

В кристаллической структуре 4-н-пентилоксибензойной кислоты присутствуют димеры, образованные двумя независимыми молекулами за счет пары Н-связей.

Указанные кристаллические модификации, по нашему мнению, и переходят в нематические субфазы, различающиеся как диэлектрическими, так и объемными свойствами [20]. Вопрос о механизме указанного фазового перехода до сих пор остается открытым. Можно лишь предполагать, что триклинная модификация переходит в низкотемпературную нематическую субфазу, а моноклинная – в высокотемпературную нематическую субфазу. Такое предположение основано на том, что низкотемпературная нематическая субфаза имеет текстуру, напоминающую текстуру смектогенов, а высокотемпературная нематическая субфаза имеет классическую шпирен-текстуру.

Уменьшение величины анизотропии диэлектрической проницаемости при приближении к нематико-изотропному фазовому переходу связано с потерей анизотропной системой ориентационной упорядоченности при повышении температуры.

Анизотропия диэлектрической проницаемости *N*-(4-н-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилина имеет положительные значения и увеличивается по мере приближения к фазовому переходу в кристаллическую фазу. Ассоциаты, образованные за счет ориентационных взаимодействий двух независимых молекул, присутствуют и в кристаллической структуре *N*-(4-н-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилина [26]. Интересно отметить близость длин димеров **5-АОБК** и ассоциатов **4-АОБМА**: 270 нм – для **5-АОБК** и 250 нм – для **4-АОБМА** (рис. 3 и 4). Хотя стоит обратить внимание на более плотную упаковку димеров 4-н-пентилоксибензойной кислоты [20], что связано с акопланарностью молекул *N*-(4-н-бутоксибензилиден)-4'-метиланилина.

Наибольшее значение анизотропии диэлектрической проницаемости в нематической фазе наблюдается при эквимольном соотношении компонентов. Учитывая близость длин структурных единиц обоих соединений и знак диэлектрической анизотропии, можно предположить, что ассоциаты **4-АОБМА** встраиваются в надмолекулярную структуру **5-АОБК**. В смешанной двухфазной нематико-изотропной области значения диэлектрической анизотропии системы практически не изменяются с ростом концентрации **4-АОБМА** и близки к 0.1. До значения 0.2 анизотропия диэлектрической проницаемости системы увеличивается при содержании 90 мол. % *N*-(4-н-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилина (рис. 5).

Помимо диэлектрической анизотропии одной из важных характеристик жидкокристаллических материалов является электропроводность. Тщательно очищенные жидкие кристаллы должны обладать чрезвычайно низкой собственной электропроводностью. Удельная электропроводность жидких кристаллов обычно лежит в диапазоне 10^{-7} – 10^{-12} См·см⁻¹. Исследуемые нематогены **5-АОБК** и **4-АОБМА** удовлетворяют указанному требованию. Так, например, для **5-АОБК** при температуре 102 °С удельная электропроводность составляет $3.9 \cdot 10^{-12}$ См·см⁻¹, для **4-АОБМА** при температуре 58 °С удельная электропроводность составляет $1.7 \cdot 10^{-12}$ См·см⁻¹ (оба значения удельной электропроводности приведены для кристаллической фазы соединений).

Механизм электропроводности в жидких кристаллах – ионный. При этом природа носителей заряда может быть как собственной, так и примесной. Электропроводность мезогенов носит анизотропный характер.

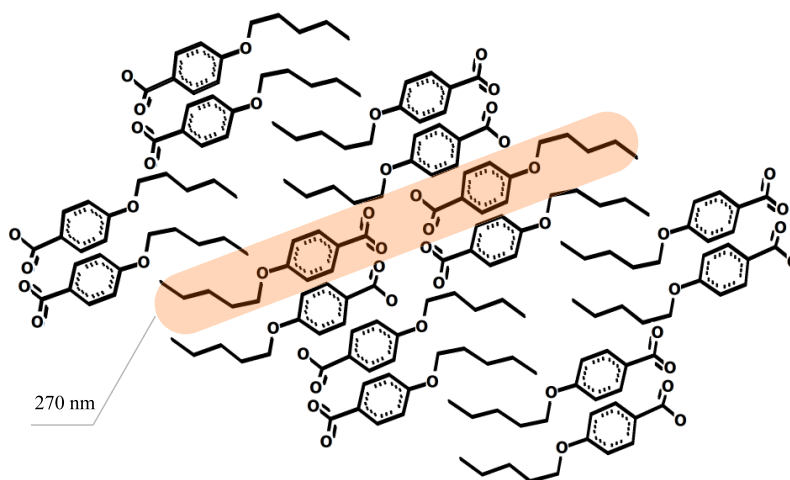


Рис. 3. Фрагмент кристаллической упаковки молекул 4-*n*-пентилоксибензойной кислоты [24]
(длинные оси молекул располагаются в плоскости рисунка).

Fig. 3. The crystal packing fragment of 4-*n*-pentyloxybenzoic acid molecules [24]
(the molecule long axes are in the plane of the figure).

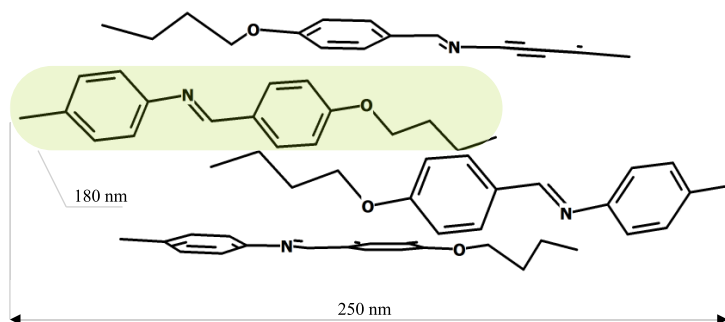


Рис. 4. Фрагмент кристаллической упаковки молекул *N*-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилина [26]
(длинные оси молекул располагаются в плоскости рисунка).

Fig. 4. The crystal packing fragment of *N*-(4-*n*-butyloxybenzylidene)-4'-methylaniline molecules [26]
(the molecule long axes are in the plane of the figure).

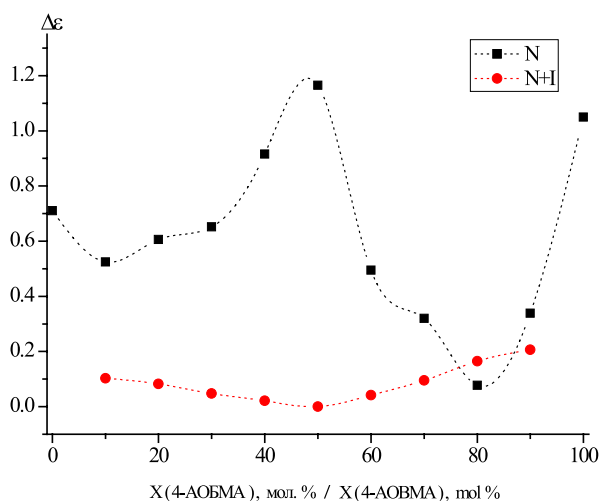


Рис. 5. Зависимость величины анизотропии диэлектрической проницаемости от состава смеси для нематической фазы (N) при $T_{np} = -2$ °C и нематико-изотропной области (N+I) $T_{np} = -2$ °C ($T_{np} = T - T_{N+I}$), частота 1 кГц.

Fig. 5. Dependence of the dielectric constant anisotropy on the mixture composition for the nematic phase (N) at $T_r = -2$ °C and nematic-isotropic region (N+I) $T_r = -2$ °C ($T_r = T - T_{N+I}$), 1 kHz frequency.

У 4-*n*-бутилоксибензилиден-4'-метиланилина на частотах 100 Гц и 1000 Гц анизотропия удельной электропроводности практически не зависит от температуры в мезофазе (рис. 6). У 4-*n*-пентилоксибензойной кислоты при температуре фазового перехода одной нематической субфазы в другую наблюдается резкое увеличение значений анизотропии удельной электропроводности. В низкотемпературной нематической субфазе величины удельной электропроводности несколько выше, чем в высокотемпературной нематической субфазе (рис. 7). Следует отметить, что и для кислоты **5-АОБК**, и для основания Шиффа **4-АОБМА** величины анизотропии удельной электропроводности, полученные на частотах 100 Гц и 1000 Гц, достаточно близки.

Анализ температурных зависимостей величин анизотропии удельной электропроводности показывает, что для **4-АОБМА** в отличие от **5-АОБК** указанные величины больше 1, что свидетельствует о наличии в его нематической фазе областей с ближним смектическим порядком.

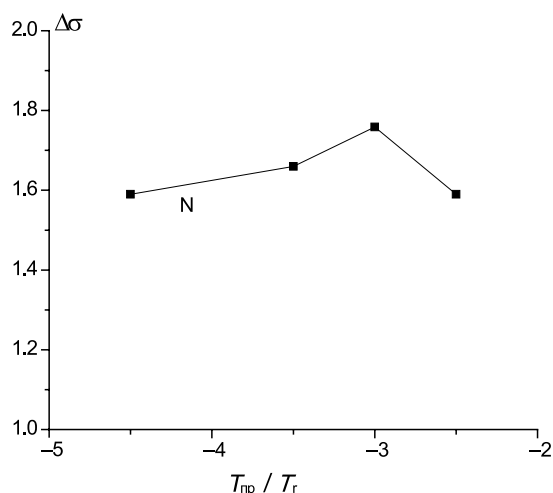


Рис. 6. Зависимость анизотропии удельной электропроводности ($\Delta\sigma$) от приведенной температуры в нематической фазе *N*-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилина, частота 1 кГц.

Fig. 6. Dependence of the anisotropy of specific electrical conductivity ($\Delta\sigma$) on the reduced temperature in the nematic phase of *N*-(4-*n*-butyloxybenzylidene)-4'-methylaniline, 1 kHz frequency.

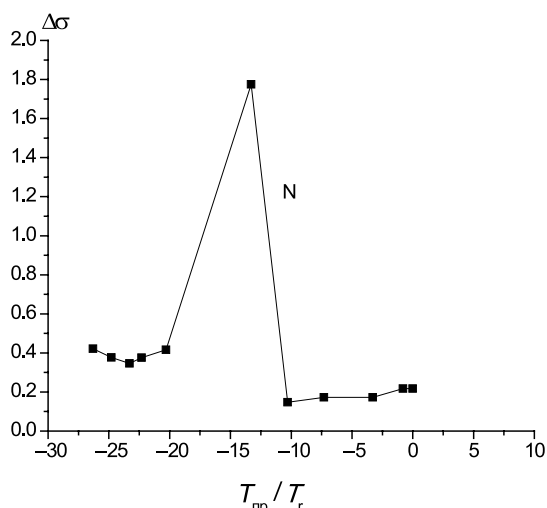


Рис. 7. Зависимость анизотропии удельной электропроводности ($\Delta\sigma$) от приведенной температуры в нематической фазе 4-*n*-пентилоксибензойной кислоты, частота 1 кГц.

Fig. 7. Dependence of the anisotropy of specific electrical conductivity ($\Delta\sigma$) on the reduced temperature in the nematic phase of 4-*n*-pentyloxybenzoic acid, 1 kHz frequency.

Рассмотрим, как влияют концентрационные добавки 4-АОБМА на анизотропию электропроводности 5-АОБК в нематической и смешанной двухфазной нематико-изотропной области.

Зависимости анизотропии удельной электропроводности от состава системы для нематической фазы N при $T_{пр} = -2$ °C, полученные на частотах 100 и 1000 Гц, имеют симбатный характер.

Однако величины анизотропии удельной электропроводности системы, определенные на частоте 1000 Гц, ниже. Наибольшие значения анизотропии удельной электропроводности наблюдаются при содержании в системе от 30 до 60 мол. % 4-АОБМА. Следует отметить, что при указанных составах значения анизотропии удельной электропроводности системы выше, чем для самого 4-АОБМА (рис. 8).

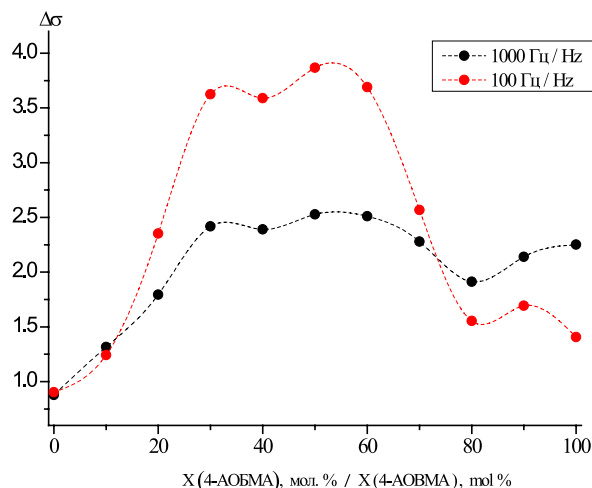


Рис. 8. Зависимость анизотропии удельной электропроводности от состава системы в нематической фазе N при $T_{пр} = -2$ °C, частоты 100 и 1000 Гц.

Fig. 8. Dependence of the anisotropy of specific electrical conductivity on the system composition in the nematic phase N at $T_{пр} = -2$ °C, 100 and 1000 Hz.

Иная картина наблюдается для смешанной двухфазной нематико-изотропной области системы на частотах 100 и 1000 Гц (рис. 9), хотя обе зависимости, как и в предыдущем случае, имеют симбатный характер.

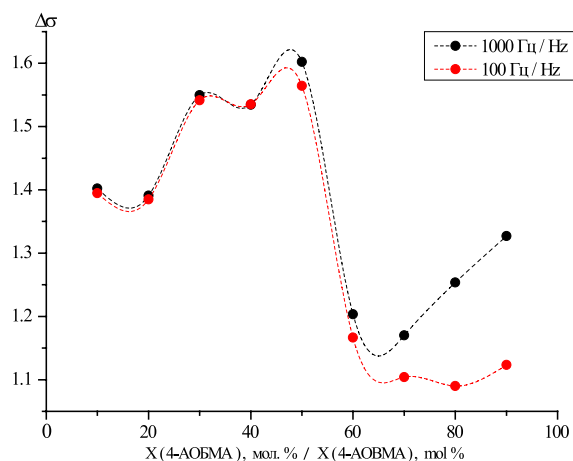


Рис. 9. Зависимость анизотропии удельной электропроводности от состава системы в нематико-изотропной области N+I при $T_{пр} = -2$ °C, частоты 100 и 1000 Гц.

Fig. 9. Dependence of the anisotropy of specific electrical conductivity on the composition of the system in the nematic-isotropic region N+I at $T_{пр} = -2$ °C, 100 and 1000 Hz.

Значения величин анизотропии удельной электропроводности системы, определенные на обеих частотах, в отличие от предыдущего случая близки. Рост концентрации соединения **4-АОБМА** до 50 мол. % и с 70 до 90 мол. % приводит к увеличению анизотропии удельной электропроводности системы. При содержании в системе от 50 до 70 мол. % **4-АОБМА** наблюдается снижение анизотропии удельной электропроводности системы.

В заключение отметим, что для исследуемой системы при концентрации *N*-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилина от 30 до 80 мол % и в нематической фазе, и в смешанной двухфазной нематико-изотропной области происходит увеличение значений анизотропии удельной электропроводности со снижением температуры, что свидетельствует о возрастании степени ориентационной упорядоченности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе методом диэлькометрии были исследованы диэлектрические свойства системы: 4-*n*-пентилоксибензойная кислота–*N*-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилин с шагом по концентрации компонентов 10 мол. %.

Выявлено, что *N*-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилин по сравнению с 4-*n*-пентилоксибензойной кислотой обладает более высокими значениями анизотропии диэлектрической проницаемости.

Установлена смена знака анизотропии диэлектрической проницаемости 4-*n*-пентилоксибензойной кислоты при переходе между нематическими субфазами с отрицательного (для низкотемпературной нематической субфазы) на положительный (для высокотемпературной нематической субфазы).

Показано, что самое высокое значение анизотропии диэлектрической проницаемости система имеет при эквимолярном соотношении компонентов, а самые высокие значения анизотропии удельной электропроводности – при концентрации *N*-(4-*n*-бутилоксибензилиден)-4'-метиланилина от 30 до 60 мол. %.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-43-370027 p_a).

Acknowledgments

This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project 18-43-370027 p_a).

Вклад авторов

С.А. Сырбу – разработка концепции научной работы, консультация по вопросам планирования, методологии и реализации исследования, написание текста статьи;

М.С. Федоров – проведение исследований, обзор публикаций по теме статьи, обработка экспериментальных данных, подготовка иллюстраций;

Е.А. Лапыкина – проведение исследований, выполнение анализа литературных данных;

В.В. Новиков – проведение исследований, сбор и обработка материала.

Authors' contribution

S.A. Syrbu – development of the concept of scientific work, consultation on planning, methodology and implementation of the study, writing the text of the article;

M.S. Fedorov – conducting research, reviewing publications on the topic of the article, processing the experimental data, preparing illustrations;

E.A. Lapykina – conducting research, analysis of literature data;

V.V. Novikov – conducting research, collecting and processing the material.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Paleos C.M., Tsiourvas D. Supramolecular hydrogen-bonded liquid crystals. *Liquid Crystals*. 2001;28(8):1127–1161. <https://doi.org/10.1080/02678290110039516>
2. Kato T., Uchida J., Ichikawa T., Soberats B. Functional liquid-crystalline polymers and supramolecular liquid crystals. *Polym. J.* 2018;50(1):149–166. <https://doi.org/10.1038/pj.2017.55>
3. Therrien B. Thermotropic Liquid-Crystalline Materials Based on Supramolecular Coordination Complexes. *Inorganics*. 2020;8(1):2. <https://doi.org/10.3390/inorganics8010002>
4. Syrbu S.A., Fedorov M.S., Giricheva N.I., Novikov V.V., Filippov I.A., Kiselev M.R. Supramolecular complexes based on 4-*n*-alkoxycinnamic acids and pyridine derivatives: Mesomorphic properties and prospects of applying to tribosystems. *J. Mol. Liq.* 2020;305:112796. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112796>

5. Giricheva N.I., Syrbu S.A., Bubnova K.E., Fedorov M.S., Kiselev M.R., Girichev G.V. H-complexes in the “4-*n*-alkoxybenzoic acid: 4-pyridyl 4'-*n*-alkoxybenzoate” system. IR spectroscopy and quantum chemical calculations. *J. Mol. Liq.* 2019;277:833–842. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.01.029>
6. Gray G.W., Harrison K.J., Nash J.A., Constant J., Hulme D.S., Kirton J., Raynes E.P. Stable, Low Melting Nematogens of Positive Dielectric Anisotropy for Display Devices. In: Johnson J.F., Porter R.S. (Eds.). *Liquid Crystals and Ordered Fluids*. Springer, Boston, MA; 1974. P. 617–643. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2727-1_55
7. Bird M., Goodby J.W., Toyne K.J. Nematic materials with negative dielectric anisotropy for display applications. *Liquid Crystal Materials, Devices, and Flat Panel Displays*. 2000;3955:15–23. <https://doi.org/10.1117/12.379979>

8. Belyaev V.V., Chaousov D.N., Kurilov A.D., Rybakov D.O., Solomatin A.S., Murauski A.A., Muravsky A.A., Chigrinov V.G., Fan F. Dielectric properties of liquid crystals for display and sensor applications. *J. Soc. Inf. Disp.* 2015;23(9):403–409. <https://doi.org/10.1002/jsid.352>
9. Ishii Y., Uchida T., Wada M. Effects of dielectric anisotropy on DSM-type display devices. *IEEE Transactions on Electron Devices.* 1978;25(3):323–329. <https://doi.org/10.1109/T-ED.1978.19077>
10. Verma R., Tripathi A., Dhar R. Enhancement in the thermal stability of the mesophases of 4-*n*-(decyloxy) benzoic acid due to Li ion beam irradiation. *J. Mol. Liq.* 2013;177:409–415. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2012.10.034>
11. Efremova E.I., Kydryashova Z.A., Nosikova L.A., Kovshik A.P., Dobrun L.A., Melnikov A.B. Phase Diagram and Dielectric Studies in Hydrogen-Bonded Liquid Crystal System. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2016;626(1):12–20. <https://doi.org/10.1080/15421406.2015.1106220>
12. Patari S., Nath A. Tunable dielectric and conductivity properties of two 4-*n* alkoxy benzoic acid. *Opto-Electronics Review.* 2018;26(1):35–43. <https://doi.org/10.1016/j.opelre.2017.12.002>
13. Valiskó M., Liszi J., Szalai I. Relative permittivity of a few H-bonded liquid crystals. *J. Mol. Liq.* 2004;109(1):39–43. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2003.06.001>
14. Missaoui T., Amor I.B., Soltani T., Ouada H.B., Jeanneau E., Chevalier Y. Dielectric and electro-optic properties of cybotactic nematic phase in hydrogen-bonded liquid crystals. *J. Mol. Liq.* 2020;304:112726. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112726>
15. Prabu N.P.S., Mohan M.L.N.M. Thermal and Dielectric Investigations on Supramolecular Hydrogen Bonded Liquid Crystals. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2012;569(1):72–91. <https://doi.org/10.1134/S0036024408120169>
16. Носикова Л.А., А Кудряшова З., Исакова Л.Д., Сырбу С.А. Мезоморфные и диэлектрические свойства жидкокристаллической системы *n*-*n*-гексилоксибензойная кислота *n*-*n*-гептилоксибензойная кислота. *Журн. физ. химии.* 2008;82(12):2292–2295.
[Nosikova L.A., Kudryashova Z.A., Iskhakova L.D., Syrбу S.A. Mesomorphic and dielectric properties of the *p*-*n*-hexyloxybenzoic acid-*p*-*n*-heptyloxybenzoic acid liquid crystal system. *Russ. J. Phys. Chem.* 2008;82(12):2065–2068. <https://doi.org/10.1134/S0036024408120169>]
[Original Russian Text: Nosikova L.A., Kudryashova Z.A., Iskhakova L.D., Syrбу S.A. Mesomorphic and dielectric properties of the *p*-*n*-hexyloxybenzoic acid-*p*-*n*-heptyloxybenzoic acid liquid crystal system. *Zhurnal Fizicheskoi Khimii.* 2008;82(12):2292–2295 (in Russ.).]
17. Vijayakumar V.N., Madhu Mohan M.L.N. Optical, thermal and dielectric studies in linear hydrogen bonded liquid crystal homologous series. *J. Mol. Struct.* 2011;1000(1–3):69–76. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.05.054>
18. Viciosa M.T., Nunes A.M., Fernandes A., Almeida P.L., Godinho M.H., Dionísio M.D. Dielectric studies of the nematic mixture E7 on a hydroxypropylcellulose substrate. *Liquid Crystals.* 2002;29(3):429–441. <https://doi.org/10.1080/02678290110113478>
19. Zheng A., Xia X., Gao S., Yang J., Lu H., Deng G., Yin Z. Dielectric properties of two high birefringence liquid crystal mixtures in the Sub-THz band. *Liquid Crystals.* 2020;47(1):83–88. <https://doi.org/10.1080/02678292.2019.1630490>
20. Сырбу С.А., Сырбу А.А., Багажков И.В. Мезоморфные и объемные свойства системы *n*-*n*-бутилоксибензиден-*n*'-метиланилин – *n*-*n*-пентилоксибензойная кислота. *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2010;3(33):46–56.
[Syrбу S.A., Syrбу A.A., Bagazhkov I.V. Mesomorphic and volume properties of *p*-*n*-butyloxybenzylidene-*p*'-methylaniline – *p*-*n*-pentyloxybenzoic acid system. *Zhidk. krist. ikh prakt. ispolz. = Liq. Cryst. and their Appl.* 2010;3(33):46–56 (in Russ.).]
21. Demus D., Demus H., Zashke H. *Flussige Kristalle in Tabellen.* I. Leipzig: VEB, Deut. Verlag; 1974. 356 p.
22. Demus D., Zashke H. *Flussige Kristalle in Tabellen.* II. Leipzig: VEB, Deut. Verlag; 1984. 468 p.
23. Fonseca J.M.S., Santos Luís M.N.B.F., Monte M.J.S. Thermodynamic Study of 4-*n*-Alkyloxybenzoic Acids, *J. Chem. Eng. Data.* 2010;55(6):2238–2245. <https://doi.org/10.1021/je900776y>
24. Кузьмина Л.Г., Кучерепа Н.С., Пестов С.М., Кочетов А.Н., Рукк Н.С., Сырбу С.А. Молекулярная и кристаллическая структура 4-алкоксибензойных кислот; дизайн мезофазы. *Кристаллография.* 2009;54(5):908–925.
[Kuz'mina L.G., Kucherepa N.S., Pectov S.M., Kochetov A.N., Rukk N.S., Syrбу S.A. Molecular and Crystal Structure of 4-Alkoxybenzoic Acids: Design of the Mesogenic Phase. *Crystallogr. Rep.* 2009;54(5):862–879. <https://doi.org/10.1134/S1063774509050204>]
[Original Russian Text: Kuz'mina L.G., Kucherepa N.S., Pectov S.M., Kochetov A.N., Rukk N.S., Syrбу S.A. Molecular and Crystal Structure of 4-Alkoxybenzoic Acids: Design of the Mesogenic Phase. *Kristallografiya.* 2009;54(5):908–925 (in Russ.).]
25. Bryan R.F. 508. An X-ray study of the *p*-*n*-alkoxybenzoic acids. Part I. *J. Chem. Soc.* 1960;(0):2517–2519. <https://doi.org/10.1039/JR9600002517>
26. Кузьмина Л.Г., Кучерепа Н.С., Родникова М.Н. Рентгеноструктурное исследование *N*-(алкоксибензиден)-*N*-толуидинов $C_5H_{11}O-C_6H_4-CH=N-C_6H_4-CH_3$ и $C_8H_{17}O-C_6H_4-CH=N-C_6H_4-CH_3$. II. *Кристаллография.* 2008;53(6):1072–1078.
[Kuz'mina L.G., Kucherepa N.S., Rodnikova M.N. X-ray diffraction study of *p*-(alkoxybenzylidene)-*p*'-toluidines $C_5H_{11}O-C_6H_4-CH=N-C_6H_4-CH_3$ and $C_8H_{17}O-C_6H_4-CH=N-C_6H_4-CH_3$. *Crystallogr. Rep.* 2008;53(6):1016–1022. <https://doi.org/10.1134/S1063774508060175>]
[Original Russian Text: Kuz'mina L.G., Kucherepa N.S., Rodnikova M.N. X-ray diffraction study of *p*-(alkoxybenzylidene)-*p*'-toluidines $C_5H_{11}O-C_6H_4-CH=N-C_6H_4-CH_3$ and $C_8H_{17}O-C_6H_4-CH=N-C_6H_4-CH_3$. *Kristallografiya.* 2008;53(6):1072–1078 (in Russ.).]

Об авторах:

Сырбу Светлана Александровна, д.т.н., профессор, заместитель начальника (по развитию внебюджетной деятельности) ФГБОУ ВО «Ивановская пожарно-спасательная академия ГПС МЧС России» (153040, Россия, Иваново, пр-т Строителей, 33). E-mail: syrbye@yandex.ru. Scopus Author ID 57212932207, ResearcherID R-6470-2017, <https://orcid.org/0000-0002-0694-7508>

Федоров Михаил Сергеевич, к.х.н., доцент кафедры фундаментальной и прикладной химии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет» (153025, Россия, Иваново, ул. Ермака, 39). E-mail: fedorovms@ivanovo.ac.ru. Scopus Author ID 54990030800, ResearcherID E-6231-2017, <https://orcid.org/0000-0003-4945-2967>

Лапыкина Елена Андреевна, к.х.н., доцент кафедры фундаментальной и прикладной химии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет» (153025, Россия, Иваново, ул. Ермака, 39). E-mail: ealapikina@yandex.ru. Scopus Author ID 26537603100, ResearcherID U-1734-2019, <https://orcid.org/0000-0002-6686-4077>

Новиков Виктор Владимирович, к.т.н., доцент кафедры фундаментальной физики и нанотехнологий ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет» (153025, Россия, Иваново, ул. Ермака, 39). E-mail: novikov-ww@mail.ru. Scopus Author ID 55675223420, ResearcherID S-5851-2017, <https://orcid.org/0000-0002-9036-3205>

About the authors:

Svetlana A. Syrbu, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Deputy Head for the Development of Extra-budgetary Activities, Ivanovo Fire and Rescue Academy of State Firefighting Service of Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters (33, Stroitelei pr., Ivanovo, 153040, Russia). E-mail: syrbye@yandex.ru. Scopus Author ID 57212932207, ResearcherID R-6470-2017, <https://orcid.org/0000-0002-0694-7508>

Mikhail S. Fedorov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Fundamental and Applied Chemistry, Ivanovo State University (39, Ermaka ul., Ivanovo, 153025, Russia). E-mail: fedorovms@ivanovo.ac.ru. Scopus Author ID 54990030800, ResearcherID E-6231-2017, <https://orcid.org/0000-0003-4945-2967>

Elena A. Lapykina, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Fundamental and Applied Chemistry, Ivanovo State University (39, Ermaka ul., Ivanovo, 153025, Russia). E-mail: ealapikina@yandex.ru. Scopus Author ID 26537603100, ResearcherID U-1734-2019, <https://orcid.org/0000-0002-6686-4077>

Victor V. Novikov, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Fundamental Physics and Nanotechnology, Ivanovo State University (39, Ermaka ul., Ivanovo, 153025, Russia). E-mail: novikov-ww@mail.ru. Scopus Author ID 55675223420, ResearcherID S-5851-2017, <https://orcid.org/0000-0002-9036-3205>

*Поступила: 04.03.2021; получена после доработки: 29.03.2021; принята к опубликованию: 28.04.2021.
The article was submitted: March 04, 2021; approved after reviewing: March 29, 2021; accepted for publication: April 28, 2021.*

**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/10.32362/2410-6593-2021-16-2-148-155>



УДК 577.113.4

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Изучение множественного встраивания модифицированных нуклеотидов в растущую цепь ДНК

О.С. Волкова[@], А.В. Чудинов, С.А. Лапа

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук,
Москва, 119991 Россия

[@] Автор для переписки, e-mail: olechka.volckowa@yandex.ru

Аннотация

Цели. Целью данной работы является изучение субстратных свойств модифицированных производных трифосфатов дезоксинуклеозидов пуриновой и пиримидиновой природы (5-пропинил-2'-дезоксигуанидин-5'-трифосфат, 5-пропинил-2'-дезоксикитидин-5'-трифосфат, 5-метил-2'-дезоксикитидин-5'-трифосфат, N⁶-метил-2'-дезоксиаденозин-5'-трифосфат) при их одновременном встраивании в процессе ферментативных реакций (полимеразной цепной реакции и реакции удлинения праймера).

Методы. В работе для изучения субстратной эффективности модифицированных трифосфатов дезоксинуклеозидов использовали методы полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и реакции удлинения праймера. Использовали различные попарные сочетания модифицированных производных, в качестве матриц применяли специальным образом сконструированные синтетические фрагменты ДНК и библиотеки для SELEX. Реакции проводили с применением ДНК-полимераз: Taq, Vent (exo-), DeepVent (exo-) и KOD XL.

Результаты. В каждом случае из исследуемых соединений выбирали пару соединений (модифицированные dUTP + dCTP, dUTP + dATP, dCTP + dATP) для изучения одновременного встраивания в растущую цепь ДНК. Найдены наиболее эффективные сочетания нуклеотидов для одновременного встраивания, а именно: dU и dC, имеющие 5-пропинильный заместитель. Также найдена наиболее эффективная (из протестированных) ДНК-полимераза: Vent (exo-).

Выводы. Выбранные соединения можно использовать для ферментативного получения модифицированных ДНК, в частности аптамеров с расширенными физико-химическими свойствами.

Ключевые слова: модифицированные нуклеотиды, модифицированные аптамеры, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, реакция удлинения праймера

Для цитирования: Волкова О.С., Чудинов А.В., Лапа С.А. Изучение множественного встраивания модифицированных нуклеотидов в растущую цепь ДНК. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(2):148–155. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-148-155>

RESEARCH ARTICLE

Study of the multiple incorporation of modified nucleotides into the growing DNA strand

Olga S. Volkova[@], Alexander V. Chudinov, Sergey A. Lapa

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: olechka.volckowa@yandex.ru

Abstract

Objectives. This study investigated the substrate properties of the modified derivatives of triphosphates of purine and pyrimidine deoxynucleosides (5-propynyl-2'-deoxyuridine-5'-triphosphate, 5-propynyl-2'-deoxycytidine-5'-triphosphate, 5-methyl-2'-deoxycytidine-5'-triphosphate, and N⁶-methyl-2'-deoxyadenosine-5'-triphosphate) during their simultaneous incorporation in enzymatic reactions (polymerase chain and primer extension reactions).

Methods. The real-time polymerase chain and primer extension reactions were used to study the substrate efficiency of modified deoxynucleotide triphosphates. Various pairwise combinations of modified derivatives were used; specially designed synthetic DNA fragments and libraries for the Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment technology were used as templates. Reactions were conducted using DNA polymerases: Taq, Vent (exo-), DeepVent (exo-), and KOD XL.

Results. In each case, a pair of compounds (modified dUTP + dCTP, dUTP + dATP, and dCTP + dATP) was selected to study the simultaneous incorporation into the growing DNA strand. The most effective combinations of nucleotides for simultaneous insertion were dU and dC, having 5-propynyl substitution. The Vent (exo-) DNA polymerase was found as the most effective for the modified substrates.

Conclusions. The selected compounds can be used for the enzymatic preparation of modified DNA, including aptamers with extended physicochemical properties.

Keywords: modified aptamers, modified nucleotides, primer extension reaction, real-time polymerase chain reaction

For citation: Volkova O.S., Chudinov A.V., Lapa S.A. Study of the multiple incorporation of modified nucleotides into the growing DNA strand. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2021;16(2):148–155 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-148-155>

ВВЕДЕНИЕ

Модифицированные нуклеиновые кислоты в настоящее время применяются во многих областях: молекулярной биологии [1], терапии [2], диагностике [3], аналитической химии [4]. Благодаря химическому разнообразию, модифицированные нуклеиновые кислоты возможно применять для введения в образцы флуоресцентных меток, селекции аптамеров [5, 6]. Одним из способов получения модифицированных нуклеиновых кислот является ферментативный синтез ДНК-или РНК-полимеразами с использованием модифицированных 2'-дезоксинуклеозидтрифосфатов (dNTP) в качестве субстратов [7, 8]. Использование модификаций с функциональными группами (например, аналогами боковых цепей аминокислот) позволяет увеличить сродство аптамеров к белковым мишеням [9].

Аптамеры – это короткие одноцепочечные молекулы ДНК или РНК, которые способны взаимодействовать с молекулами-мишенями. Получение аптамеров осуществляют с помощью технологии SELEX (от англ. «Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment» – систематическая эволюция лигандов при экспоненциальном обогащении). Модификация структуры аптамеров позволяет улучшить их физико-химические свойства и связывание с молекулами-мишенями [10]. Для введения модификаций наиболее часто используют ферментативный метод (в подавляющем большинстве случаев применяют реакцию удлинения праймера) с использованием модифицированных производных трифосфатов дезоксинуклеозидов. Получение аптамеров, содержащих различные функциональные группы, потенциально способно увеличить сродство к их мишеням за счет большего разнообразия типов взаимодействия аптамер-мишень.

Появляются первые сообщения о том, что одновременное встраивание нуклеотидов с разными модификациями позволяет улучшить свойства получаемых модифицированных аптамеров [11]. Главной задачей при использовании ферментативного метода является субстратная совместимость модифицированных производных с ДНК-полимеразой.

В настоящей работе мы провели оценку эффективности двух ферментативных методов: полимеразной цепной реакции (ПЦР) и реакции удлинения праймера (primer extension reaction – PEX), сравнили эффективность различных полимераз с отсутствующей 3'-5' корректирующей экзонуклеазной активностью для попарного одновременного встраивания модифицированных нуклеотидов в одну растущую цепь ДНК.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Модифицированные аналоги трифосфатов дезоксинуклеозидов: все соединения произведены фирмой *TriLink BioTechnologies, Inc.* (Сан-Диего, Калифорния, США): N-2016, N-2017, N-2025, N-2026.

ДНК-матрицы: для проведения ПEX использовали синтетические ДНК-матрицы длиной 49 нт, последовательности которых приведены ниже:

M1U 5'-СТААААСТСТАААСТСТААСТТАСТ-
GGCTACCAAGTATGGAGCTGACAG-3'

M1A 5'-СТТТТТСТСТТТТТСТТТТСТТТСТТТСТ-
GGCTACCAAGTATGGAGCTGACAG-3'

M2UA 5'-СТТАТАСТСТАТАСТСТТАСТСТАСТ-
GGCTACCAAGTATGGAGCTGACAG-3'

M2AU 5'-СТАТАТСТСТТАТСТСТАТСТСТТСТ-
GGCTACCAAGTATGGAGCTGACAG-3'

Синтетические матрицы, использованные для изучения встраивания модифицированных dC, были указаны ранее [12].

Полужирным шрифтом отмечены нуклеотиды, комплементарные исследуемому. Курсивом выделен праймерный участок. Последовательность используемого праймера:

5'-СТGTCAGCTCCATACTGGTAGCC-3'

Для проведения ПЦР использовали комбинаторную ДНК-библиотеку и соответствующие праймеры [13].

ДНК-полимеразы: в работе использованы следующие полимеразы: Taq (*Thermo Scientific*, Уолтем, Массачусетс, США), Vent (*exo-*), Deep Vent (*exo-*) (*New England Biolabs*, Ипсвич, Массачусетс, США), KOD XL (*NovaTaq™*, *Merck KGaA*, Дармштадт, Германия) в реакционных буферах и в концентрациях, рекомендованных производителями.

Твердофазный синтез матричных олигонуклеотидов

Твердофазный синтез матричных олигонуклеотидов осуществляли с помощью автоматического синтезатора ABI 394 DNA/RNA (*Applied Biosystems*, Фостер Сити, Калифорния, США), по стандартному регламенту с использованием коммерческих растворителей и реагентов.

Хроматографическая очистка матричных олигонуклеотидов

Для хроматографической очистки олигонуклеотидов использовали колонку BDS Hypersil C18 (*Thermo Scientific*) размером 250 × 4.6 мм, размер частиц 5 мкм, в системе элюентов: буфер А – 0.1 М ТЕАА, буфер Б – 50% ацетонитрила в буфере А. Оба буфера готовили с использованием milliQ и CH₃CN для высокоэффективной жидкостной хроматографии ChromAR® HPLC (MACRON), фильтровали через фильтр ZAPCAP-CR Nylon 0.22 мкм 47 мм (*Sigma-Aldrich*, Сент-Луис, Миссури, США). Разделение

проводили при температуре 25 °С. Скорость подачи элюента 1 мл/мин. Детекция проводилась на двух длинах волн: λ_1 270 нм и λ_2 295 нм. Шприцы BD 1 мл (*Becton Dickinson*, Франклин Лейкс, Нью-Джерси, США) (без иглы). Сменные фильтры для шприцов Acrodisc® LC 13 мм с 0.2 мкм PVDF мембраной, HPLC Certified (*PALL Corporation*, Нью-Йорк, США).

Реакция удлинения праймера

Реакционная смесь содержала природные dATP и dGTP (при изучении встраивания модифицированного дезоксиаденозина – природные dGTP и dCTP) в концентрации 0.2 мМ каждого, а также различные сочетания трифосфатов дезоксинуклеозидов, указанные на рис. 1; 1.5U Taq- либо 0.5U Vent (*exo*-) ДНК-полимеразы (реакционный буфер соответствовал примененной полимеразе); праймер для PEX; одну из синтетических матриц. Реакцию проводили на ДНК-амплификаторе MiniCycler (*MJ Research Inc.*, Геркулес, Калифорния, США) по следующей программе: 5 мин при 95 °С; далее 30 с при 65 °С и 40 мин при 78 °С.

ПЦР в режиме реального времени

Использовали смесь, аналогичную примененной для реакции удлинения праймера, а также два фланкирующих праймера вместо одного в случае PEX. Для визуализации процесса в реакционную смесь добавляли краситель EvaGreen (*Biotium*, Москва, Россия). Амплификацию проводили на приборе IQ5 (*Bio-Rad Laboratories, Inc.*, Геркулес, Калифорния, США) по следующей программе: предварительный нагрев при 95 °С в течение 3 мин, затем 40 циклов: 95 °С в течение 20 с, 66 °С в течение 30 с, 72 °С в течение 40 с. После этого 72 °С в течение 5 мин завершающая инкубация.

Определение выхода продуктов реакции

Полученные ПЦР-продукты разделяли в 4% агарозном геле. Окрашивание проводили бромидом этидия. Количество продукта оценивали по оптической плотности соответствующих полос в дорожках геля с использованием программы ImageJ (*National Institutes of Health*, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами были изучены закономерности одновременного встраивания в ДНК нуклеотидов пиримидиновой природы при полном замещении соответствующих природных dNTPs [12]. Было показано, что производные с менее объемными функциональными группами являются лучшими субстратами для ДНК-полимераз. Вероятно, в случае применения электронейтральных модифицирующих групп основную роль играют стерические факторы при образовании каталитически активной «закрытой»

конформации ДНК-полимеразы при образовании комплекса с субстратом [14, 15, 16].

В настоящей работе исследовали субстратные свойства модифицированных трифосфатов дезоксинуклеозидов (mod-dUTP, mod-dCTP, mod-dATP) с расширенным набором ДНК-полимераз. Выбор модификаций, введенных в гетероциклические основания соединений, обусловлен стремлением обеспечить структурные различия в совокупности с возможностью создания пар с аналогичными модификациями. Нуклеотиды пуриновой и пиримидиновой природы с аналогичными модификациями не могут рассматриваться как полные аналоги, но их сравнение представляет интерес для выявления закономерностей влияния модифицирующих групп.

Структуры использованных соединений приведены на рис. 1.

Проводили реакции ПЦР и PEX при полном замещении dTTP, dCTP и dATP, используя различные попарные сочетания модифицированных производных. Создавали пары dU + dC, dU + dA, dC + dA с различными или одинаковыми модификациями.

В качестве матрицы для ПЦР применяли комбинаторную ДНК-библиотеку, которая использовалась нами ранее в получении аптамера с помощью SELEX [17], поскольку субстратное поведение модифицированных субстратов полимераз с такими матрицами представляет особенный интерес для получения аптамеров с новыми свойствами (рис. 2). Самым сложным субстратом для всех полимераз оказался dA с метильным заместителем (dAm). Для этого субстрата удалось получить продукт только с помощью полимеразы Deep Vent, но при этом было получено большое количество неполноразмерных продуктов. При одновременном встраивании dC (dCm) и dA (dAm), имеющих метильные заместители, наблюдали образование полноразмерного продукта.

С использованием Taq-полимеразы ни с одним из выбранных модифицированных дезоксинуклеозидтрифосфатов не удалось получить полноразмерных продуктов, кроме варианта с сочетанием пропинильного dU (dUp) и метильного dA (dAm). Образовались как полноразмерный, так и неполноразмерный продукты. Полимераза KOD XL ни с одним из используемых модифицированных субстратов не образовала полноразмерный продукт, кроме dUp, но и в этом случае наблюдали образование двух продуктов различной длины.

Vent (*exo*-) полимеразы в данном эксперименте показала себя как наиболее эффективный фермент для всех выбранных сочетаний, кроме dAm. С этим субстратом не удалось получить продукт, но в сочетании с dCp и dUp воспроизводимо образовывались полноразмерные продукты с высокой эффективностью, рассчитанной по результатам ПЦР в режиме реального времени.

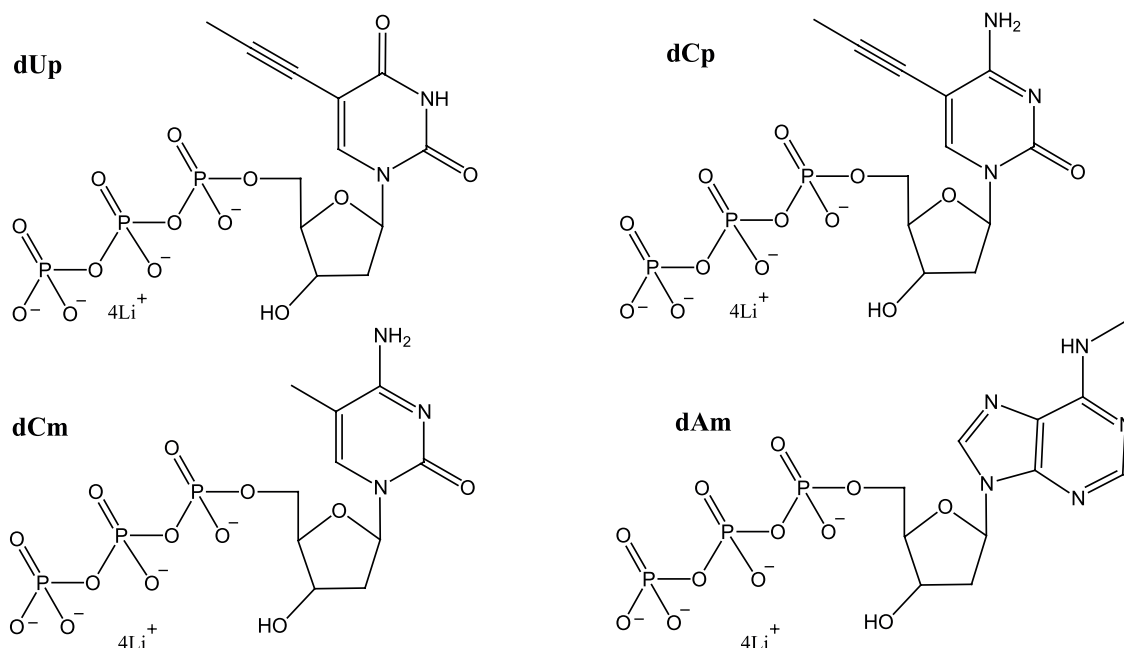


Рис. 1. Модифицированные трифосфаты дезоксиуридина, дезоксцитидина и дезоксиаденозина.

dUp и dCp – производные, содержащие 5-пропинил, dCm и dAm – производные, содержащие метильную группу в 5 и N⁶ положении, соответственно.

Fig. 1. Modified triphosphates of deoxyuridine, deoxycytidine, and deoxyadenosine.

dUp and dCp are derivatives containing 5-propynyl; dCm and dAm are derivatives containing a methyl group in the 5 and N⁶ positions, respectively.

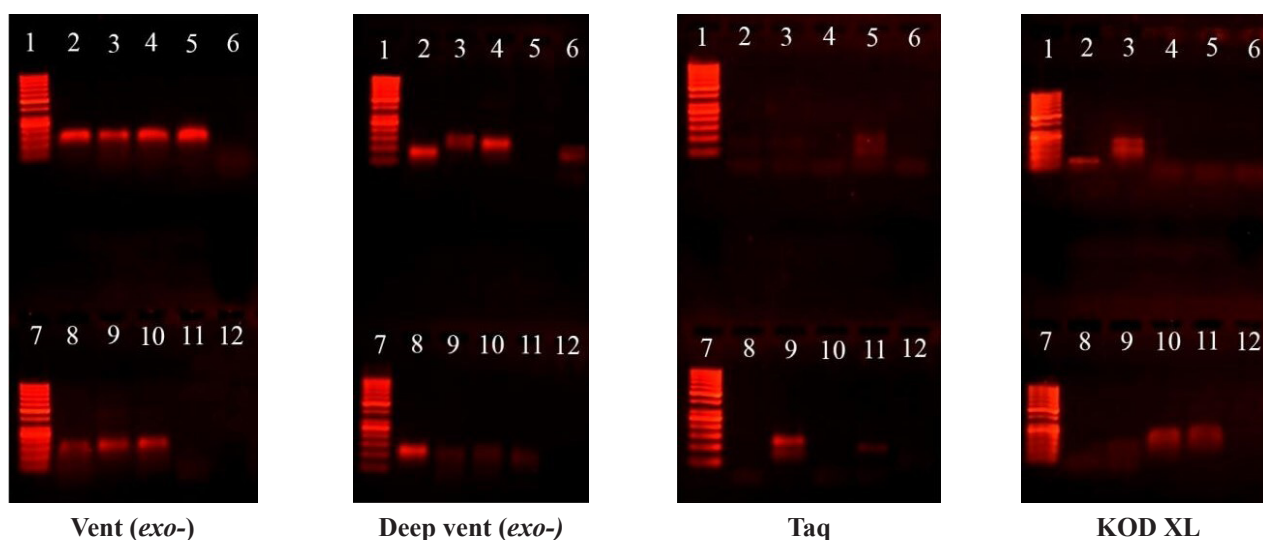


Рис. 2. Электрофоретический анализ ПЦР с применением различных ДНК-полимераз и комбинаторной ДНК-библиотеки.

На каждом рисунке: (1) и (7) – маркеры длин продуктов GeneRuler 50 bp; (2) – dT + dC; (3) – dUp; (4) – dCp; (5) – dCm; (6) – dAm; (8) – dUp + dCp; (9) – dUp + dAm; (10) – dCp + dAm; (11) – dCm + dAm; (12) – отрицательный контроль.

Fig. 2. Polymerase chain reaction electrophoretic analysis using different DNA polymerases and a DNA library.

In each figure: (1) and (7) are GeneRuler 50bp DNA ladder, (2) dT + dC, (3) dUp, (4) dCp, (5) dCm, (6) dAm, (8) dUp + dCp, (9) dUp + dAm, (10) dCp + dAm, (11) dCm + dAm, and (12) negative control.

Анализ методом ПЦР показывает, что наиболее сложными субстратами для всех использованных полимераз являются модифицированные производные, имеющие метильный заместитель. Интересно, что использование сочетания трифосфатов с пропиловым и метильным заместителями показывает лучшую субстратную эффективность, чем использование производных только с метильным заместителем. Также следует отметить, что полимеразы лучше воспринимают субстраты, имеющие пиримидиновую природу.

Для изучения индивидуального и одновременного встраивания dU и dC в одну растущую цепь ДНК методом PEX, нами были синтезированы искусственные матричные олигонуклеотиды [12]. В целях изучения закономерностей встраивания модифицированных дезоксиаденинов (нуклеотиды пуриновой природы), к имеющимся синтетическим матрицам сконструированы дополнительные (последовательности указаны в экспериментальной части), направленные на изучение множественного последовательного встраивания модифицированных dA как в индивидуальном виде, так и в паре с разноименными модифицированными нуклеотидами типа dU.

Матрица M1A предназначена для изучения индивидуального встраивания модифицированных dA последовательно 1, 2, 3 и 4 раза в процессе удлинения праймера по матричной цепи. Проведение PEX позволяет оценить эффективность

множественного последовательного встраивания mod-dA. Видно, что спейсерные участки матрицы не содержат комплементарных дезоксиаденину нуклеотидов (dT). Кроме того, для сравнения с результатами попарного встраивания с dU (на матрицах M2UA и M2AU), спейсерные участки также не содержат dA.

Матрицы M2UA и M2AU предназначены для изучения множественного попарного встраивания dA и dU в различных последовательностях, что отражено в названиях матричных олигонуклеотидов.

В PEX с синтетическими матрицами (рис. 3) Taq и Vent (*exo-*) и Deep Vent-полимеразы показали способность встраивать как дезоксиуридин с пропиловым заместителем, так и дезоксиаденозин с метильным заместителем. В случае использования KOD XL-полимеразы образовались продукты, несколько различные по подвижности, предположительно не вполне соответствующие теоретической длине полноразмерного продукта. Это может быть связано с особенностью подвижности модифицированных продуктов в геле.

Показано, что при использованных условиях и для изученных пар модифицированных субстратов PEX приводит к образованию целевых продуктов с большей эффективностью, по сравнению с ПЦР. Это связано с медленной кинетикой встраивания модифицированных субстратов по сравнению с природными олигонуклеотидами, и, следовательно, преимущество PEX заключается

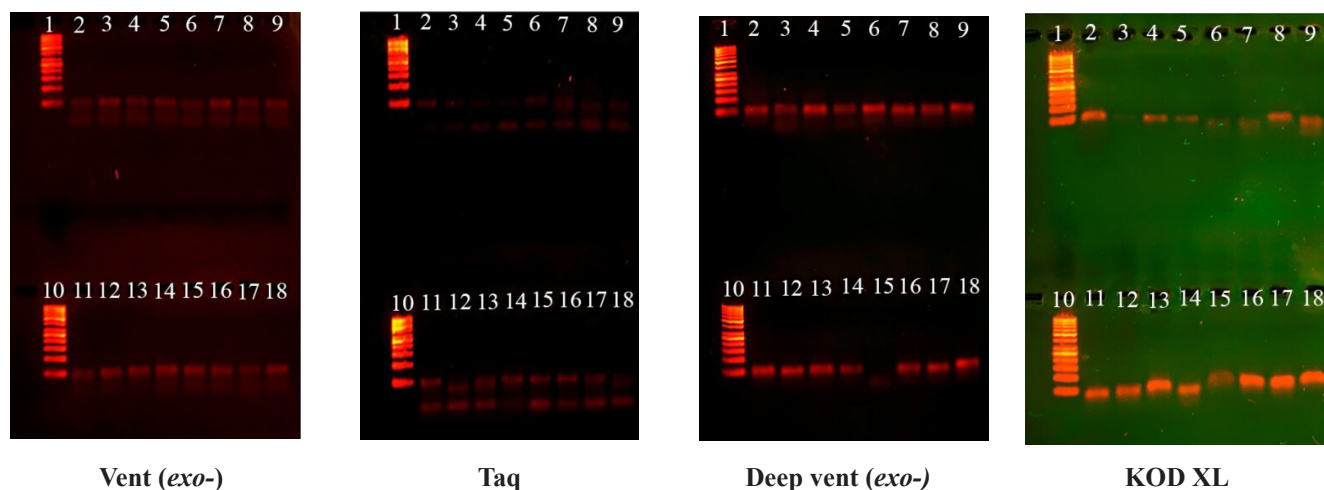


Рис. 3. Электрофоретический анализ PEX с различными ДНК-полимеразами и специально сконструированными синтетическими матрицами.

На каждом рисунке: (2–5) – матрица M1U; (6–9) – матрица M1A; (11–14) – матрица M2UA; (15–18) – матрица M2AU; (1) и (10) – маркеры длин для продуктов GeneRuler 50 bp; (2), (6), (11) и (15) – dT + dA; (3), (7), (12) и (16) – dUp; (4), (8), (13) и (17) – dAm; (5), (9), (14) и (18) – dUp + dAm.

Fig. 3. PEX electrophoretic analysis with various DNA polymerases and specially designed templates. In each figure: (2–5) matrix M1U; (6–9) matrix M1A; (11–14) matrix M2UA; (15–18) matrix M2AU; (1) and (10) length marker for GeneRuler products 50 bp; (2, 6, 11, and 15) dT + dA; (3, 7, 12, and 16) dUp; (4, 8, 13, and 17) dAm; (5, 9, 14, and 18) dUp + dAm.

в длительности времени элонгации (существенно выше, чем в ПЦР). Результаты хорошо коррелируют с полученными ранее данными [12] и мировой практикой применения РЕХ для получения модифицированных аптамеров [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субстратная эффективность модифицированных соединений, использованных в данном исследовании, зависит от химической природы модификации (массивные либо компактные заместители), природы использованного нуклеотида (пуриновые либо пиримидиновые основания) и варьирует для разных ДНК-полимераз. Кроме того, существенное влияние на образование полноразмерных модифицированных продуктов оказывает используемая ферментативная реакция. Так, реакция удлинения праймера, благодаря длительному времени элонгации (удлинения), имеет преимущество перед ПЦР.

Таким образом, из протестированных соединений наибольшую эффективность показали модифицированные dU и dC (то есть, нуклеотиды пиримидиновой природы) в сочетании с Vent (*exo*-) ДНК-полимеразой.

В результате работы получены ДНК, модифицированные одновременно парами производных нуклеотидов как пуриновой, так и пиримидиновой природы. Проведенные исследования имеют важное значение для получения ДНК с множественными модификациями, в том числе для создания аптамеров нового поколения.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-04-01217.

Acknowledgments

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 19-04-01217.

Вклад авторов

О.С. Волкова – проведение исследований, подготовка рукописи;

А.В. Чудинов – научное консультирование;

С.А. Лапа – планирование экспериментов, редактирование рукописи.

Authors' contribution

O. S. Volkova – conducting research, preparation of the manuscript;

A.V. Chudinov – academic advising;

S.A. Lapa – design of experiments, editing the manuscript.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lee K., Rafi M., Wang X., Aran K., Feng X., Lo Sterzo C., *et al.* In vivo delivery of transcription factors with multifunctional oligonucleotides. *Nat. Mater.* 2015;14(7):701–706. <https://doi.org/10.1038/nmat4269>
2. Smith C.I.E., Zain R. Therapeutic oligonucleotides: state of the art. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2019;59:605–630. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021050>
3. Wandtke T., Wozniak J., Kopinski P. Aptamers in diagnostics and treatments of viral infections. *Viruses.* 2015;7(2):751–780. <https://doi.org/10.3390/v7020751>
4. Peinetti A.S., Cereratti H., Mizrahi M., Gonzales G.A., Ramires S.A., Requejo F., *et al.* Confined gold nanoparticles enhance the detection of small molecules in label free impedance aptasensors. *Nanoscale.* 2015;7:7763–7769. <https://doi.org/10.1039/C5NR01429H>
5. Faltin B., Zengerle R., von Stetten F. Current methods for fluorescence-based universal sequence-dependent detection of nucleic acids in homogenous assays and clinical applications. *Clin. Chem.* 2013;59 (11):1567–1582. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.205211>

6. Maier K.E., Levy M. From selection hits to clinical leads progress in aptamer discovery. *Mol. Ther. Methods & Clin. Develop.* 2016;5:16014. <https://doi.org/10.1038/mtm.2016.14>
7. Hocek M. Synthesis of base-modified 2'-deoxyribonucleoside triphosphates and their use in enzymatic synthesis of modified DNA for applications in bioanalysis and chemical biology. *J. Org. Chem.* 2014;79(21):9914–992. <https://doi.org/10.1021/jo5020799>
8. Kutyavin I.V. Use of base-modified duplex-stabilizing deoxynucleoside 5'-triphosphates to enhance the hybridization properties of primers and probes in polymerase chain reaction. *Biochemistry.* 2008;47(51):13666–13673. <https://doi.org/10.1021/bi8017784>
9. Rohloff J.C., Gelinas A.D., Jarvis T.C., Ochsner U.A., Schneider D.J., Gold L., Janjic N. Nucleic Acid Ligands with Protein-like Side Chains: Modified Aptamers and Their Use as Diagnostic and Therapeutic Agents. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2014;3(10):e201. <https://doi.org/10.1038/mtna.2014.49>
10. Tolle F., Mayer G. Dressed for success – applying chemistry to modulate aptamer functionality. *Chem. Sci.* 2013;4(1):60–67. <https://doi.org/10.1039/c2sc21510a>

11. Gawande B.N., Rohloff J.C., Carter J.D., von Carlowitz I., Zhang C., Schneider D.J., Janjic N. Selection of DNA aptamers with two modified bases. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017;114(11):2898–2903. <https://doi.org/10.1073/pnas.1615475114>

12. Чудинов А.В., Шершов В.Е., Павлов А.С., Волкова О.С., Кузнецова В.Е., Заседателев А.С., Лапа С.А. Одновременное встраивание модифицированных производных dU и dC в растущую цепь ДНК в реакции удлинения праймера и ПЦР. *Биоорг. химия.* 2020;46(5):546–549. <https://doi.org/10.31857/S0132342320050061>

[Chudinov A.V., Shershov V.E., Pavlov A.S., Volkova O.S., Kuznetsova V.E., Zasedatelev A.S., Lapa S.A. Simultaneous incorporation of modified dU and dC derivatives in the growing DNA chain using PEX and PCR. *Bioorg. Khimiya = Bioorg. Chemistry.* 2020;46(5):546–549 (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0132342320050061>]

13. Лапа С.А., Ромашова К.С., Спицын М.А., Шершов В.Е., Кузнецова В.Е., Гусейнов Т.О., Заседателев О.А., Радко С.П., Тимофеев Э.Н., Лисица А.В., Чудинов А.В. Получение модифицированных комбинаторных ДНК-библиотек методом ПЦР в обратной эмульсии с последующим разделением цепей. *Молекулярная биология.* 2018;52(6):984–996. <https://doi.org/10.1134/S0026898418060113>

[Lapa S.A., Romashova K.S., Spitsyn M.A., Shershov V.E., Kuznetsova V.E., Guseinov T.O., Zasedatelev O.A., Radko S.P., Timofeev E.N., Lisitsa A.V., Chudinov A.V. Preparation of modified combinatorial DNA libraries via emulsion PCR with subsequent strand separation. *Mol. Biol.* 2018;52(6):854–864. <https://doi.org/10.1134/S0026893318060110>]

[Original Russian Text: Lapa S.A., Romashova K.S., Spitsyn M.A., Shershov V.E., Kuznetsova V.E., Guseinov T.O., Zasedatelev O.A., Radko S.P., Timofeev E.N., Lisitsa A.V., Chudinov A.V. Preparation of modified combinatorial DNA libraries via emulsion PCR with subsequent strand separation. *Молекулярная Биология.* 2018;52(6):984–996 (in Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0026898418060113>]

14. Berman A.J., Kamtekar S., Goodman J.L., Lázaro de Vega M., Blanco L., Salas M., Steitz T.A. Structures of phi29 DNA polymerase complexed with substrate: the mechanism of translocation in B-family polymerases. *EMBO J.* 2007;26(14):3494–3505. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601780>

Об авторах:

Волкова Ольга Сергеевна, лаборант, ФГБУН Институт молекулярной биологии РАН им. В.А. Энгельгардта (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32). E-mail: olechka.volckowa@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1328-771X>

Чудинов Александр Васильевич, к.х.н., заведующий лабораторией, ФГБУН Институт молекулярной биологии РАН им. В.А. Энгельгардта (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32). E-mail: chud@eimb.ru. Scopus Author ID 7003833018, <https://orcid.org/0000-0001-5468-4119>

Лапа Сергей Анатольевич, к.б.н., научный сотрудник. ФГБУН Институт молекулярной биологии РАН им. В.А. Энгельгардта (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32). E-mail: lapa@biochip.ru. Scopus Author ID 6603461000, <https://orcid.org/0000-0002-9011-134X>

About the authors:

Olga S. Volkova, Laboratory Assistant, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences (32, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: olechka.volckowa@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1328-771X>

Alexander V. Chudinov, Cand. Sci. (Chem.), Head of the Laboratory, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences (32, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: chud@eimb.ru. Scopus Author ID 7003833018, <https://orcid.org/0000-0001-5468-4119>

Sergey A. Lapa, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences (32, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: lapa@biochip.ru. Scopus Author ID 6603461000, <https://orcid.org/0000-0003-1328-771X>

Поступила: 20.02.2021; получена после доработки: 12.03.2021; принята к опубликованию: 02.04.2021.

The article was submitted: February 20, 2021; approved after reviewing: March 12, 2021; accepted for publication: April 02, 2021.

**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/10.32362/2410-6593-2021-16-2-156-166>



УДК 547.464.7

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Синтез простых эфиров, содержащих 1,3-диоксолановый и гем-дихлорциклопропановый фрагменты

**Ш.Ш. Джумаев¹, Ю.Г. Борисова^{1,@}, Г.З. Раскильдина¹, У.Ш. Кузьмина²,
Р.Р. Даминев³, С.С. Злотский¹**

¹Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, 450064 Россия

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, 450054 Россия

³Уфимский государственный нефтяной технический университет, филиал в г. Стерлитамак, Стерлитамак, 453118 Россия

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

Аннотация

Цели. Получить простые эфиры, содержащие гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты и оценить их цитотоксические свойства в отношении клеточных линий HEK293, SH-SY5Y, MCF-7 и A549.

Методы. Для определения качественного и количественного состава реакционных масс были использованы следующие методы анализа: газожидкостная хроматография (на аппаратно-программном комплексе «Кристалл 2000»), масс-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. Синтезированы простые эфиры, содержащие гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты в присутствии катализатора катамина АВ. Строение полученных веществ было подтверждено с помощью газожидкостной хроматографии, масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Для эфиров изучена цитотоксическая активность в отношении клеточных линий HEK293, SH-SY5Y, MCF-7 и A549.

Выводы. С количественными выходами получены простые эфиры, содержащие гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты. Установлено, что цитотоксическую активность в отношении клеточных линий HEK293, SH-SY5Y, MCF-7 и A549 среди ряда полученных соединений проявляет только 4-[[2,2-дихлоро-3-[[2,2-дихлорциклопропил)метокси]метил]циклопропил)метокси]метил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан.

Ключевые слова: 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан, карбенирование, клеточные линии, цитотоксичность

Для цитирования: Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Даминев Р.Р., Злотский С.С. Синтез простых эфиров, содержащих 1,3-диоксолановый и гем-дихлорциклопропановый фрагменты. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(2):156–166. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-156-166>

RESEARCH ARTICLE

Synthesis of ethers containing 1,3-dioxolane and *gem*-dichlorocyclopropane fragments

Shakhobiddin Sh. Dzhumaev¹, Yulianna G. Borisova^{1,@}, Gul'nara Z. Raskil'dina¹, Ulyana Sh. Kuzmina², Rustem R. Daminev³, Simon S. Zlotskii¹

¹Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, 450062 Russia

²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

³Ufa State Petroleum Technological University, Branch in Sterlitamak, Sterlitamak, 453118 Russia

@Corresponding author, e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

Abstract

Objectives. This study aimed to obtain ethers containing *gem*-dichlorocyclopropane and 1,3-dioxolane fragments and evaluate their cytotoxic properties against HEK293, SH-SY5Y, MCF-7, and A549 cell lines.

Methods. The qualitative and quantitative compositions of the reaction masses were determined using mass spectrometry (using a Chromatek-Kristall 5000M device with the 2012 National Institute of Standards and Technology, USA database) and nuclear magnetic resonance spectroscopy (using a Bruker AM-500 device with operating frequencies of 500 and 125 MHz).

Results. Ethers containing *gem*-dichlorocyclopropane and 1,3-dioxolane fragments were synthesized in the presence of a catamine AB catalyst. The structures of the obtained substances were confirmed using gas-liquid chromatography, mass spectrometry, and nuclear magnetic resonance spectroscopy. The cytotoxicity of the esters was studied against HEK293, SH-SY5Y, MCF-7, and A549 cell lines.

Conclusions. Ethers containing *gem*-dichlorocyclopropane and 1,3-dioxolane fragments were obtained in quantitative yields; however, only 4-[[2,2-дихлоро-3-[[2,2-дихлорциклопропил)метокси]метил]циклопропил)метокси]метил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан exhibited cytotoxic activity against HEK293, SH-SY5Y, MCF-7, and A549 cell lines.

Keywords: 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane, carbenation, cell lines, cytotoxicity

For citation: Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.Sh., Daminev R.R., Zlotskii S.S. Synthesis of ethers containing 1,3-dioxolane and *gem*-dichlorocyclopropane fragments. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(2):156–166 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-156-166>

ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие циклоацетальные и гем-дихлорциклопропановые фрагменты, широко используются в качестве важных промежуточных и конечных продуктов в фармацевтической, парфюмерной и полимерной промышленности. Согласно литературным данным, вещества, содержащие циклоацетальные и гем-дихлорциклопропановые фрагменты, в зависимости от структуры заместителей проявляют широкий спектр биологической активности [1–10]. Так, например, было показано наличие выраженных антибактериальных свойств в отношении *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, а также противогрибковой активности в отношении *Candida albicans* у 2-[(4R)-4[(бензилокси)метил]-1,3-диоксолан-2-ил]фенола, диизопропил-(4R-5R)-2-(2-гидроксифенил)-1,3-диоксолан-4,5-дикарбоксилата, диизопропил-2-(2-гидроксифенил)-1,3-диоксолан-4,5-дикарбоксилата, диметил-2-(2-гидроксифенил)-1,3-диоксолан-4,5-дикарбоксилата и 2-[(4S,5S)-4,5-бис(бензилокси)метил]-1,3-диоксолан-2-ил]фенола [5].

Fügen Özkanlı и соавторы в результате исследования новых производных 2-ацетилнафталина со структурой диоксолана установили, что данные соединения оказывают противосудорожный эффект [11]. Кроме того, показано, что 1,3-диоксолановые гетероциклы, помимо противораковой активности, способны преодолеть феномен множественной лекарственной устойчивости, который является одной из основных проблем успешной терапии рака [12]. Ранее нами были выявлены соединения, содержащие 1,3-диоксолановый и гем-дихлорциклопропановый фрагменты, с потенциальной противоопухолевой активностью [3]. Имеются сведения о гербицидной [1], антиоксидантной [3], противовирусной [13, 14], антикоагуляционной и антиагрегационной [7] активности, а также об анестезирующих [15] свойствах данных гетероциклических соединений. Анализ литературных данных показал, что механизмы действия и мишени изучаемых веществ крайне разнообразны, изучены частично и, прежде всего, определяются конкретной биологической активностью.

Таким образом, синтез новых соединений, содержащих в своем составе 1,3-диоксолановый и гем-дихлорциклопропановый фрагменты, с последующим поиском среди них биологически активных веществ представляется актуальным и перспективным направлением.

В связи с вышеизложенным настоящее исследование посвящено разработке методов получения новых, ранее не описанных в литературе, би- и полициклических соединений, в молекулах которых 1,3-диоксолановый и гем-дихлорциклопропановый фрагменты связывает подвижная и устойчивая в

кислых и щелочных средах $\text{CH}_2\text{—O—CH}_2$ группа, а также оценке цитотоксических свойств новых веществ в условиях *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ реакционных масс и запись масс-спектров соединений осуществляли на аппаратно-программном комплексе «Хроматэк-Кристалл 5000М» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) с базой NIST 2012 (National Institute of Standards and Technology, США). Условия анализа: капиллярная кварцевая колонка длиной 30 м, длительность анализа – 20 мин, температура источника ионов – 260 °С, температура переходной линии – 300 °С, диапазон сканирования – 30–300 Да, давление – 37–43 мТорр, газ-носитель – гелий, скорость нагрева – 20 град/мин. Для получения масс-спектров соединений использовали метод ионизации электронным ударом. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-500» (Bruker Corporation, США) с рабочими частотами 500 и 125 МГц, соответственно; растворитель – CDCl_3 . Химические сдвиги приведены по шкале δ (м.д.) относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в Гц.

Синтез 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана 1. Смесь 0.49 моль глицерина, 49 моль ацетона и 0.22 г *n*-толуолсульфоновой кислоты интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, далее добавляли 3 г (безводного) K_2CO_3 и продолжали перемешивать в течение 1 ч. Затем смесь фильтровали, концентрировали, остаток перегоняли при пониженном давлении.

Физико-химические константы соответствуют литературным данным [16–22].

Синтез соединений 4–6, 11 и 15. К раствору 0.06 моль 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана в 60 мл бензола и 0.22 г катализатора катамин АВ при интенсивном перемешивании при 50 °С (или при 30 °С для хлористого аллила) добавляли 100 г 50%-ного раствора NaOH . Через 2 ч добавляли по каплям 0.30 моль соответствующих галогенпроизводных. По завершению реакции смесь промывали водой, экстрагировали этоксиэтаном (3×30 мл), сушили над безводным MgSO_4 . После удаления растворителя остаток перегоняли при пониженном давлении (подробная методика представлена в [23]).

По данной методике получены:

4-[(Аллилокси)метил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан 4. ЯМР спектр соединения приведен в работе [24]. Выход (4) 90%, т.кип. = 52–54 °С (10 мм рт. ст.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 172 (≤ 2) [M^+], 157/70, 101/100, 73/25, 55/30.

4-((2Z)-4-хлорбут-2-ен-1-ил)окси}-метил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан 5. Выход (5) 80%, т.кип. = 81–83 °С (5 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.33 т (3H, CH₃, J = 7.0), 1.40 т (3H, CH₃, J = 7.3), 3.44 т (1H, C⁶H_a, J = 9.9, 5.2), 3.51 д (1H, C⁶H_b, J = 10.0, 3.0), 3.70 т (1H, C⁵H_a, J = 8.2, 6.4), 4.03 д (1H, C⁵H_b, J = 8.2, 6.5), 4.09 д (2H, C⁷H₂, J = 11.8, 7.5), 4.14 д (2H, C¹⁰H₂, J = 11.1, 5.8), 4.22–4.27 м (1H, C⁴H), 5.69–5.81 м (2H, C⁸H, C⁹H). ¹³C ЯМР-спектр (CDCl₃), δ_c, м.д.: 25.31 (CH₃), 26.68 (CH₃), 38.98 (C¹⁰), 63.88 (C⁵), 66.62 (C⁶), 71.33 (C⁷), 74.65 (C⁴), 109.44 (C²), 128.37 (C⁸), 130.53 (C⁹). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 220/222 (≤1) [M]⁺, 205/207 (40/15), 115/117 (10/5), 101/100, 89/91 (55/30), 73 (25), 43 (90).

4,4-[(2Z)-бут-2-ен-1,4-диил(оксиметилен)]бис-(2,2-диметил-1,3-диоксолан) 6. Выход (6) 60%, т.кип. = 101–103 °С (3 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.35 с (6H, 2 CH₃), 1.42 с (6H, 2 CH₃), 3.44 т (2H, C^{6+6'}H_a, J = 9.1, 6.9), 3.51 д (2H, C^{6+6'}H_b, J = 10.7, 7.0), 3.72 т (2H, C^{5+5'}H_a, J = 8.0, 6.2), 4.00 д (2H, C^{5+5'}H_b, J = 8.2, 6.1), 4.08 дт (4H, C⁷⁺¹⁰H_a, J = 11.8, 7.5), 4.15 дд (4H, C⁷⁺¹⁰H_b, J = 11.1, 5.8), 4.24–4.29 м (1H, C^{4+4'}H), 5.69–5.81 м (2H, C⁸H, C⁹H). ¹³C ЯМР-спектр (CDCl₃), δ_c, м.д.: 25.28 (CH₃), 26.44 (CH₃), 64.23 (C^{5+5'}), 66.62 (C^{6+6'}), 71.35 (C⁷⁺¹⁰), 73.69 (C^{4+4'}), 109.44 (C^{2+2'}), 127.32 (C⁸), 130.55 (C⁹). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 316 (≤1) [M]⁺, 300 (70), 215 (50), 101 (100), 73 (20), 43 (70).

4-((2Z)-4-(аллокси)-бут-2-ен-1-ил)окси}-метил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан 11. Выход (11) 40%, т.кип. = 99–101 °С (4 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.41 т (3H, CH₃, J = 7.7), 1.45 т (3H, CH₃, J = 7.5), 3.45 т (1H, C⁶H_a, J = 8.9, 5.9), 3.54 д (1H, C⁶H_b, J = 10.0), 3.74 т (1H, C⁵H_a, J = 8.0, 6.0), 4.11 д (1H, C⁵H_b, J = 8.2), 3.72 т (1H, C¹¹H_a, J = 10.3, 5.8), 4.06 д (3H, C¹¹H_b, J = 5.9), 4.09 д (2H, C⁷H₂, J = 7.7), 4.17 т (2H, C¹⁰H₂, J = 10.4, 5.9), 4.25–4.29 м (1H, C⁴H), 5.18 д (1H, C¹³H_a, J = 1.3, 10.4), 5.26 д (1H, C¹³H_b, J = 15.0), 5.83–5.93 м (1H, C¹²H), 5.70–5.81 м (2H, C⁸H, C⁹H). ¹³C ЯМР-спектр (CDCl₃), δ_c, м.д.: 25.31 (CH₃), 26.68 (CH₃), 63.84 (C¹⁰), 65.30 (C⁵), 67.02 (C⁶), 67.77 (C⁷), 69.32 (C¹¹), 71.55 (C⁴), 107.50 (C²), 122.92 (C¹³), 127.93 (C⁹), 131.02 (C⁸). 132.53 (C¹²). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 242 (≤3) [M]⁺, 300 (70), 275 (60), 215 (35), 145 (60), 101 (100), 73 (34), 43 (50).

4-[(бензилокси)метил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан 15. ЯМР спектр соединения описан в работе [25]. Выход (15) 90%, т.кип. = 38 °С (5 мм рт. ст.). Масс-спектр m/z (I_{отн}, %): 222 (≤1) [M]⁺, 207 (27), 164 (34), 101 (41), 91 (100), 43 (23).

4-[(2-хлорметил-бензилокси)метил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан 16. Выход (16) 90%, т.кип. = 138 °С (5 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.33 т (3H, CH₃, J = 7.5), 1.41 т (3H, CH₃, J = 6.8), 3.49 т (1H, C⁶H_a, J = 11.5), 3.54 д (1H, C⁶H_b,

J = 11.2), 3.67 т (1H, C⁵H_a, J = 9.6), 3.78 д (1H, C⁵H_b, J = 10.0), 4.45–4.82 м (1H, C⁴H), 4.89 с (1H, C⁸H_a), 4.91 с (1H, C⁸H_b), 7.07–7.16 м (4H, 4 CH). ¹³C ЯМР, δ_c, м.д.: 25.47 (CH₃), 26.54 (CH₃), 47.13 (C⁸H₂), 66.43 (C⁵H₂), 67.83 (C⁶H₂), 68.37 (C⁷H₂), 68.28 (C₄H), 105.29 (C²), 127.07–139.61 (Ph). Масс-спектр m/z (I_{отн}, %): 270/272 (≤1) [M]⁺, 255/257 (25/5), 101 (40), 73 (56), 91 (70), 77 (100), 41 (30).

Синтез соединений 7–9 и 12. Соединения 7–9 и 12 получены аналогично методике [25–27] с применением хлороформа, 50% раствора щелочи и межфазного катализатора катамина АВ.

4-[(2,2-дихлорциклопропил)метокси]метил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан 7. Выход (7) 70%, т.кип. = 74–76 °С (8 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.95–0.104 м (1H, C⁸H), 1.37 т (3H, CH₃, J = 7.0), 1.43 т (3H, CH₃, J = 6.8), 1.62 т (1H, C⁹H_a, J = 5.3), 1.68 д (1H, C⁹H_b, J = 5.4), 3.45 т (1H, C⁷H_a, J = 11.0, 7.0), 3.57 д (1H, C⁷H_b, J = 11.2), 3.61 т (1H, C⁶H_a, J = 9.0, 7.0), 3.69 д (1H, C⁶H_b, J = 8.9), 3.84 д (1H, C⁵H_a, J = 6.0), 4.02 т (1H, C⁵H_b, J = 6.7), 4.33–4.38 м (1H, C⁴H). ¹³C ЯМР, δ_c, м.д.: 24.52 (CH₂), 25.46 (CH₃), 27.34 (CH₃), 28.49 (CH), 61.03 (C), 67.83 (CH₂), 68.58 (CH₂), 69.42 (CH₂), 69.78 (CH), 108.96 (C). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 225/227/229 (≤3) [M]⁺, 219/221 (40/15), 145 (45), 115/117 (30/8), 101 (100), 89/91 (60/35), 43 (80).

4-[(2,2-дихлоро-3-(хлорметил)циклопропил)метокси]метил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан 8. Выход (8) 50%, т.кип. = 88–90 °С (8 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.36 т (3H, CH₃, J = 7.0), 1.41 т (3H, CH₃, J = 6.8), 1.54–1.58 м (1H, C⁸H), 1.78–1.85 м (1H, C⁹H), 3.46 т (1H, C⁷H_a, J = 9.0), 3.51 д (1H, C⁷H_b, J = 9.3), 3.63 т (1H, C¹⁰H_a, J = 9.2), 3.71 д (1H, C¹⁰H_b, J = 8.8), 3.88 д (1H, C⁶H_a, J = 6.5), 3.93 т (1H, C⁶H_b, J = 6.6), 4.04 д (1H, C⁵H_a, J = 6.8), 4.07 т (1H, C⁵H_b, J = 6.5), 4.28–4.35 м (1H, C⁴H). ¹³C ЯМР, δ_c, м.д.: 24.48 (CH₃), 25.49 (CH₃), 34.87 (C⁹H), 36.39 (C⁸H), 43.42 (C¹⁰H₂), 63.06 (C), 67.86 (C⁶H₂), 68.73 (C⁷H₂), 69.42 (C⁵H₂), 71.74 (C⁴H), 108.69 (C²). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 304/306/308 (≤2) [M]⁺, 269/271/273 (35/15/4), 219/221 (60/45), 145/65, 101/100, 89/91 (30/15), 41 (70).

4,4-[(3,3-дихлорциклопропан-1,2-диил)бис(метиленоксиметилен)]бис-(2,2-диметил-1,3-диоксолан) 9. Выход (9) 60%, т.кип. = 102–104 °С (5 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.29 т (3H, CH₃, J = 6.9), 1.34 т (3H, CH₃, J = 6.7), 2.24 дт (2H, 2 C⁸⁺⁹H, J = 5.9, 8.9), 3.39 т (2H, 2 C⁷⁺¹⁰H_a, J = 10.9), 3.42 д (2H, 2 C⁷⁺¹⁰H_b, J = 10.2), 3.56 т (2H, 2 C^{6+6'}H_a, J = 9.6), 3.63 д (2H, 2 C^{6+6'}H_b, J = 8.2), 3.82 д (2H, 2 C^{5+5'}H_a, J = 6.4), 4.00 т (2H, 2 C^{5+5'}H_b, J = 6.6), 4.45–4.60 м (2H, 2 C^{4+4'}H). ¹³C ЯМР, δ_c, м.д.: 25.45 (CH₃), 26.30 (CH₃), 34.76 (2 C⁸⁺⁹H), 64.55 (C), 67.93 (2 C^{5+5'}H₂), 68.81 (2 C⁷⁺¹⁰H₂), 72.66 (2 C^{6+6'}H₂), 72.75 (2 C^{4+4'}H), 106.44 (C).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 400/402/404 (≤ 10) [M] $^+$, 384/386/388 (30/14/6), 298/300/302 (40/22/12), 145/40, 115/117 (32/11), 101/100, 89/91 (80/30), 43 (80), 41 (50).

4-[(2,2-дихлоро-3-[(2,2-дихлорциклопропил)метокси]метил]циклопропил)метокси]метил}-2,2-диметил-1,3-диоксолан 12. Выход (**12**) 50%, т.кип. = 134–136 °C (2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.90–0.1.01 м (1H, C^{12}H), 1.26 т (3H, CH_3 , $J = 6.4$), 1.31 т (3H, CH_3 , $J = 6.3$), 1.57 т (1H, C^{13}H_a , $J = 6.9$), 1.62 д (1H, C^{13}H_b , $J = 5.9$), 2.05 кв (1H, C^8H , $J = 9.7$), 2.23 кв (1H, C^9H , $J = 9.9$), 3.56–3.61 м (4H, 2 $\text{C}^{7+10}\text{H}_2$), 3.66 т (1H, C^{11}H_a , $J = 10.0$), 3.73 д (1H, C^{11}H_b , $J = 9.9$), 3.85 д (1H, C^6H_a , $J = 7.9$), 4.00 т (1H, C^6H_b , $J = 6.9$), 4.22 д (1H, C^5H_a , $J = 6.9$), 4.25 т (1H, C^5H_b , $J = 7.8$), 4.42–4.63 м (1H, C^4H). ^{13}C ЯМР, $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 24.44 (C^{13}H_2), 25.45 (CH_3), 26.30 (CH_3), 28.56 (C^{12}H), 35.39 (2 C^{8+9}H), 61.20 (C), 63.91 (C), 67.58 (C^7H_2), 67.92 (C^{10}H_2), 69.34 (C^{11}H_2), 70.62 (C^6H_2), 71.28 (C^7H_2), 72.55 (C^4H), 110.29 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408/410/412/414 (≤ 5) [M] $^+$, 393/395/397/399 (35/40/16/9/3), 372/374/376/378 (17/25/8/3), 298/300/302 (60/35/18), 154/156/158 (55/36/14), 115/117 (32/11), 101/100, 89/91 (70/25), 41 (70).

Оценка цитотоксических свойств веществ *in vitro*

Для исследования цитотоксичности веществ использовали клеточные линии опухолевого происхождения SH-SY5Y (нейробластома человека), A549 (аденокарцинома легкого человека), MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы человека), а также культуру клеток нормального происхождения НЕК293 (иммortalизованные клетки эмбриональной почки человека). Все клеточные линии получены из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург). Клетки линии НЕК293 (25×10^3 клеток на лунку), SH-SY5Y (50×10^3 клеток на лунку), MCF-7 (12×10^3 клеток на лунку), A549 (10×10^3 клеток на лунку) высаживали в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды DMEM, содержащей 10% FBS (Gibco, США), 2 mM L-глутамина (ПанЭко, Россия), 50 мкг/мл гентамицин (Биолот, Россия). Через 24 ч добавляли к клеткам вещества в концентрациях 1, 10, 100 мкМ (0.1% ДМСО) с последующей инкубацией в течение 48 ч при 37 °C, 5% CO_2 . Цитотоксические свойства веществ оценивали с помощью витального красителя PrestoBlue[®], согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). Детекцию флуоресценции проводили, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire[®] Multimode Plate Readers (Perkin Elmer, США). Расчет величины IC_{50} (концентрация вещества, при которой наблюдается 50%-ное ингибирование жизнеспособности клеток) осуществляли с помощью программы GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., США).

С целью выявления возможной избирательности цитотоксического воздействия исследуемых соединений в отношении опухолевых клеток (потенциальных противоопухолевых свойств) определяли индекс селективности (SI). Клеточная линия НЕК293 служила в качестве контрольных клеток нормального происхождения. SI вещества рассчитывали, как отношение значений IC_{50} соединения для клеток линии НЕК293 к IC_{50} – для опухолевых клеток.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования цитотоксических свойств веществ, проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего арифметического значения 3-х независимых экспериментов (M) с указанием стандартной ошибки среднего ($\pm m$). Для выявления значимости различий значений IC_{50} веществ между клетками нормального и опухолевого происхождения применяли дисперсионный анализ (ANOVA) с использованием критерия Даннета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате *O*-алкилирования 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана **1** хлористым аллилом **2** и *цис*-1,4-дихлорбутеном-2 **3** были получены с выходами 60–90% соответствующие простые эфиры **4–6**. Дихлоркарбенированием соединений **4–6** по известной методике [25–27] были синтезированы с выходами 50–70% продукты **7–9**, содержащие в молекуле гетеро- и карбоциклические фрагменты (схема 1).

Хлорметилпроизводное **5** использовали для *O*-алкилирования аллилового спирта **10**. В результате было получено с выходом 40% соединение **11**, содержащее две двойные связи. Его исчерпывающее дихлоркарбенирование привело к диэфру **12** (выход 50%), в молекуле которого присутствуют один 1,3-диоксолановый и два гем-дихлорциклопропановых фрагмента (схема 1).

Методом конкурентной кинетики была определена относительная реакционная способность хлоридов **2**, **3** в реакции с 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксоланом **1**. Судя по скорости накопления продуктов **4** и **5** хлористый аллил **2** в 2 раза активнее *цис*-1,4-дихлорбутена-2 **3**. С учетом числа реакционных центров CH_2Cl -группа в олефине **2** в 4 раза активнее аналогичной группы в соединении **3**. Вероятно, атомы хлора в положении 1 и 4 затрудняют подход объемного алкохолята к CH_2Cl группе. Это предположение подтверждается тем, что при конкурентном *O*-алкилировании 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана **1** бензилхлоридом **13** и 1,2-дихлорметилбензолом **14** (схема 2), судя по накоплению эфиров **15** и **16**, монохлорид **13** также в 1.5 раза активнее дихлорида **14**.

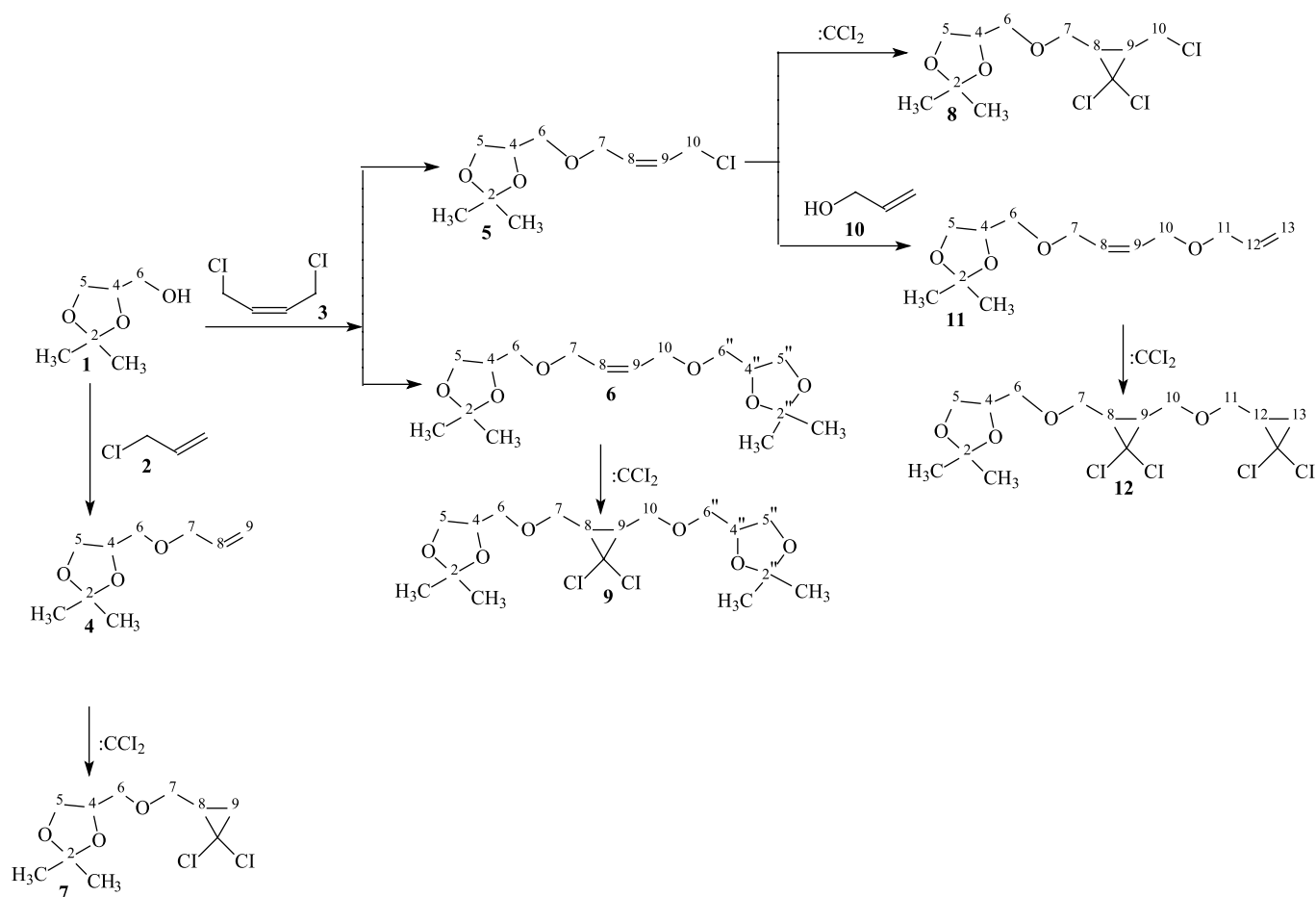


Схема 1. Синтез простых эфиров 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана **1**.

Scheme 1. Synthesis of 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane ethers **1**.

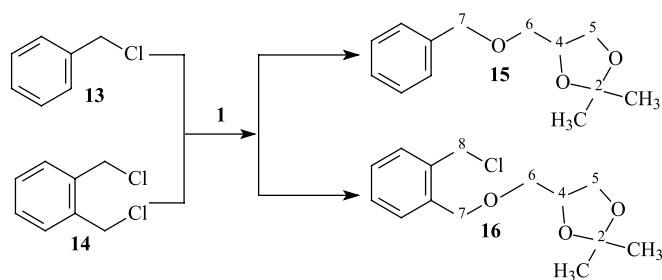


Схема 2. Алкилирование 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана **1** хлоридами **13**, **14**.

Scheme 2. Alkylation of 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane **1** by chlorides **13** and **14**.

Строение полученных веществ **4–9** и **11**, **12**, **15** и **16** доказано методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и хромато-масс-спектрометрии.

Начальным этапом биологического скрининга новых веществ вне зависимости от их дальнейшего использования является оценка базовой (общей) цитотоксичности *in vitro*, которая выражается в негативном воздействии химических соединений на жизненно важные функции клетки (повреждение клеточных мембран, нарушение метаболической активности клеток, изменение процессов клеточного деления и синтеза белка). В качестве одного

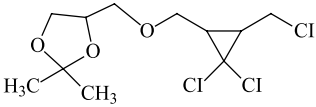
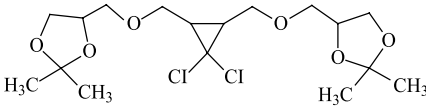
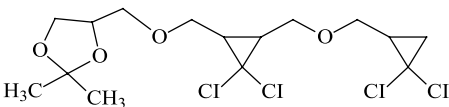
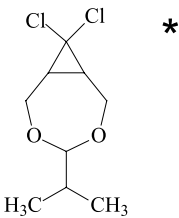
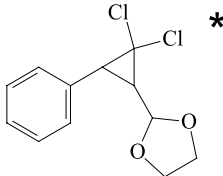
из инструментов для ее анализа используют переносимые клеточные линии различного происхождения¹. Исследование цитотоксичности *in vitro* для полициклических соединений **7–9** и **12** проводилось с использованием клеточных линий нормального (HEK293) и опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549)

¹ Вахитова Ю.В., Целоусова О.С. *Клеточные механизмы токсичности ксенобиотиков*: учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и допол. Уфа: Изд-во БГПУ, 2015. 104 с. [Vakhitova Yu.V., Tselousova O.S. *Kletochnye mekhanizmy toksichnosti ksenobiotikov (Cellular mechanisms of xenobiotic toxicity)*. Textbook. 2nd ed., revised and add. Ufa: BSPU, 2015. 104 p.]

происхождения с целью выявления у них не только возможных токсических свойств, но и определения селективности их действия (органоспецифичности, противоопухолевой активности). Оценку базовой цитотоксичности *in vitro* проводили с применением PrestoBlue-теста, который позволяет детектировать изменение метаболической активности клеток на фоне изучаемых веществ. Токсическое действие соединений, нарушающее метаболизм клеток, влияет на жизнеспособность клеток.

Из полученных данных (см. табл.) следует, что умеренную цитотоксическую активность в отношении клеточных линий HEK293, SH-SY5Y, MCF-7 и A549 проявляет только соединение 12 ($IC_{50} < 100$ мкМ). Вещества **8**, **9** не влияют на жизнеспособность клеточных линий в диапазоне концентраций 1–100 мкМ. Отметим, что трициклическое соединение **12** по активности в отношении клеточных линий HEK293, SH-SY5Y и A549 совпадает с ранее изученным бициклическим соединением [28]

Влияние соединений на жизнеспособность клеток (48 ч, $M \pm m$)
Influence of compounds on cell viability (48 h, $M \pm m$)

Формула и номер соединения Formula and compound number	IC_{50} , мкМ / IC_{50} , μМ			
	HeK293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
 8	>100	>100	>100	>100
 9	>100	>100	>100	>100
 12	57.4 ± 4.3	86.2 ± 2.1 SI = 0.67**	72.7 ± 1.7 SI = 0.79**	48.8 ± 2.3 SI = 1.18**
 *	73.0 ± 5.7	93.2 ± 9.6 SI = 0.78**	21.0 ± 1.8 SI = 3.45**	56.0 ± 4.2 SI = 1.30**
 *	48.0 ± 3.1	58.67 ± 3.6 SI = 0.82**	27.6 ± 0.7 SI = 1.74**	33.7 ± 2.8 SI = 1.42**

Примечание: Результаты представлены в виде среднего арифметического значения 3-х независимых экспериментов (M) с указанием стандартной ошибки среднего ($\pm m$).

* Результаты из работы [10].

** Индекс селективности (SI) – отношение IC_{50} исследуемого соединения для контрольных клеток HEK293 к IC_{50} – для опухолевых клеток.

Note: The results are presented as the arithmetic mean of three independent experiments (M), indicating the standard error of the mean ($\pm m$).

* Results from work [10].

** Selectivity Index (SI) is the ratio of the IC_{50} of the test compound for control HEK293 cells to IC_{50} for tumor cells.

8,8-дихлоро-4-изопропил-3,5-диоксабициклооктаном, и уступает производному коричневого альдегида – 2-(2,2-дихлор-3-фенилциклопропил)-1,3-диоксолану. Выраженной избирательности в цитотоксическом действии соединения **12** по отношению к использованным клеточным линиям опухолевого происхождения выявлено не было (максимальное значение SI составляет 1.18 для клеток A549).

Учитывая сведения о структуре синтезированных веществ и их цитотоксичности, можно предположить, что токсичность соединения **12** обусловлена увеличением количества гем-дихлорциклопропановых фрагментов по сравнению с соединением **8**. Наличие в структуре вещества связи гем-дихлорциклопропановой группы с 1,3-диоксалановым радикалом через кислород, в целом, снижает их негативный эффект на жизнеспособность клеток (соединение **12** по сравнению с веществами из работы [28]).

Таким образом, анализ соединения **12** показал, что увеличение количества гем-дихлорциклопропановых фрагментов в молекуле вещества приводит к появлению токсичности, связанной с изменением метаболической активности клеток. Точный механизм, посредством которого реализуется негативное влияние соединения **12** на клетки, является предметом дальнейших наших исследований. Полученные нами данные расширяют имеющиеся сведения о связи структуры гетероциклических соединений, содержащих гем-дихлорциклопропановые группы и/или 1,3-диоксалановые радикалы, с проявляемой в дальнейшем цитотоксической активностью веществ. Синтезированные нами соединения **8**, **9** и **12** могут быть перспективны для исследования других видов биологической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В присутствии катализатора катамина АВ синтезированы эфиры, содержащие гем-дихлорциклопропановые и 1,3-диоксалановые фрагменты. Строение полученных веществ было подтверждено с помощью масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Установлено, что цитотоксическую активность в отношении клеточных линий НЕК293, SH-SY5Y, MCF-7 и A549 среди ряда полученных

соединений проявляет только 4-{[(2,2-дихлоро-3-{[(2,2-дихлорциклопропил)метокси]метил}циклопропил)метокси]метил}-2,2-диметил-1,3-диоксолан, негативно влияя на метаболическую активность клеток независимо от их происхождения. Анализ полученных данных позволил установить следующую закономерность «структура-активность»: токсические свойства проявляются при увеличении количества гем-дихлорциклопропановых фрагментов в молекуле вещества.

Благодарности

Исследования выполнены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по соглашению № 075-15-2020-900 в рамках программы развития НЦМУ.

Acknowledgments

The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the agreement No. 075-15-2020-900 within the framework of the WCRC development program.

Вклад авторов

Ш.Ш. Джумаев – 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;

У.Ш. Кузьмина – проведение биологических исследований;

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

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

Authors' contribution

Sh.Sh. Dzhumaev – conducting research, reviewing publications on the topic of articles;

Y.G. Borisova – collecting and processing the material, writing the text of the article;

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

U.Sh. Kuzmina – conducting biological research;

R.R. Daminev – consultation on planning, methodology and research implementation;

S.S. Zlotskii – development of the concept of the study, 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. Яковенко Е.А., Раскильдина Г.З., Мрясова Л.М., Злотский С.С. Получение и гербицидная активность некоторых сложных эфиров и амидов, включающих насыщенные кислородсодержащие гетероциклы. *Химия и технология органических веществ*. 2019;3(11):4–13.

REFERENCES

1. Yakovenko E.A., Raskil'dina G.Z., Mryasova L.M., Zlotsky S.S. Synthesis and herbicidal activity of some esters and amides that include saturated oxygen-containing heterocycles. *Khimiya i Tekhnologiya Organicheskikh Veshchestv* = *Chemistry and Technology of Organic Substances*. 2019;3(11):4–13 (in Russ.).

2. Stanislawski P.C., Willis A.C., Banwell M.G. *gem*-Dihalocyclopropanes as building blocks in natural-product synthesis: enantioselective total syntheses of *ent*-erythramine and 3-*epi*-erythramine. *Chem. Asian J.* 2007;2(9):1127–1136. <https://doi.org/10.1002/asia.200700155>
3. Сахабутдинова Г.Н., Раскильдина Г.З., Мещерякова С.А., Шумадалова А.В., Борцова Ю.Л., Кузьмина У.Ш., Злотский С.С., Султанова Р.М. Антиоксидантная и цитотоксическая активность ряда *O*- и *S*-содержащих макроциклов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2020;63(3):82–88. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20206303.6118>
4. Варфоломеев С.Д., Никифоров Г.А., Волева В.Б. и др. Октаноповышающая добавка к бензину: пат. 2365617 РФ. Заявка 2008121078/04; заявл. 28.05.2008; опубл. 27.08.2009. Бюл. № 24.
5. K    k H.B., Yusufog  lu A.S., Mataracı E., D   ler S. Synthesis and biological activity of new 1,3-dioxolanes as potential antibacterial and antifungal compounds. *Molecules.* 2011;16(8):6806–6815. <https://doi.org/10.3390/molecules16086806>
6. Genta M.T., Villa C., Mariani E., Loupy A., Petit A., Rizzetto R., Mascarotti A., Morini, F., Ferro M. Microwave-assisted preparation of cyclic ketals from a cineole ketone as potential cosmetic ingredients: solvent-free synthesis, odour evaluation, *in vitro* cytotoxicity and antimicrobial assays. *Int. J. Pharm.* 2002;231(1):11–20. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00821-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00821-3)
7. Раскильдина Г.З., Сахабутдинова Г.Н., Пурьгин П.П., Бондарева Н.А., Борисова Ю.Г., Злотский С.С. Антикоагуляционная и антиагрегационная активности ряда замещенных 1,3-диоксациклоалканов и *O*-, *S*-содержащих макроциклов. *Бутлеровские сообщения.* 2021;65(1):53–58. URL: <https://butlerov.com/files/reports/2021/vol65/1/53/21-65-1-53-.pdf>
8. Ovsyannikova M.N., Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S., *et al.* Antibacterial activity of substituted 1,3-dioxolanes. *Pharm. Chem. J.* 2013;47(3):142–145. <https://doi.org/10.1007/s11094-013-0913-6>
9. Kailania M.H., Al-Bakrib A.G., Saadeha H., Al-Hiari Y.M. Preparation and Antimicrobial Screening of Novel 2,2-dichloro-cyclopropane-*cis*-dicarbamates and Comparison to their Alkane and *cis*-Alkene Analogs. *Jordan J. Chem.* 2012;7(3):239–252
10. Солдатенков А.Т., Ань Л.Т., Хиеу Ч.Х., Никитина Е.В., Аларкон Х.Р. *Природные биологически активные вещества.* Ханой: Знания; 2016. 376 с.
11. Ozkanli F., G  ney A., Cali   U., Uzbay T. Synthesis and anticonvulsant activity of some new dioxolane derivatives. *Arzneimittel-Forschung.* 2003;53(11):758–762. <https://doi.org/10.1002/chin.200409098>
12. Schmidt M., Ungv  ri J., Gl  de J., Dobner B., Langner A. New 1,3-dioxolane and 1,3-dioxane derivatives as effective modulators to overcome multidrug resistance. *Bioorg. Med. Chem.* 2007;15(6):2283–2297. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.01.024>
13. Nguyen-Ba N., Lee N., Chan L., Zacharie B. Synthesis and antiviral activities of *N*-9-oxypurine 1,3-Dioxolane and 1,3-oxathiolane nucleosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000;10(19):2223–2226. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00452-2](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00452-2)
14. Bera S., Malik L., Bhat B., Carrol S.S., MacCoss M., Olsen D.B., Tomassini J.E., Eldrup A.B. Synthesis and evaluation of optically pure dioxolanes as inhibitors of hepatitis C virus RNA replication. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003;13(24):4455–4458. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.09.008>
2. Stanislawski P.C., Willis A.C., Banwell M.G. *gem*-Dihalocyclopropanes as building blocks in natural-product synthesis: enantioselective total syntheses of *ent*-erythramine and 3-*epi*-erythramine. *Chem. Asian J.* 2007;2(9):1127–1136. <https://doi.org/10.1002/asia.200700155>
3. Sakhabutdinova G.N., Raskil'dina G.Z., Meshcheryakova S.A., Shumadalova A.V., Bortsova Yu.L., Kuzmina U.Sh., Zlotsky S.S., Sultanova R.M. Antioxidant and cytotoxic activity of a series of *O*- and *S*-containing macrocycles. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. = Russ. J. Chem. & Chem. Tech.* 2020;63(3):82–88 (in Russ.). <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20206303.6118>
4. Varfolomeev S.D., Nikiforov G.A., Vol'eva V.B., *et al.* Octane-increasing additive to petrol: RF Pat. 2365617. Publ. 27.08.2009. (in Russ.).
5. K    k H.B., Yusufog  lu A.S., Mataracı E., D   ler S. Synthesis and biological activity of new 1,3-dioxolanes as potential antibacterial and antifungal compounds. *Molecules.* 2011;16(8):6806–6815. <https://doi.org/10.3390/molecules16086806>
6. Genta M.T., Villa C., Mariani E., Loupy A., Petit A., Rizzetto R., Mascarotti A., Morini, F., Ferro M. Microwave-assisted preparation of cyclic ketals from a cineole ketone as potential cosmetic ingredients: solvent-free synthesis, odour evaluation, *in vitro* cytotoxicity and antimicrobial assays. *Int. J. Pharm.* 2002;231(1):11–20. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00821-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00821-3)
7. Raskil'dina G.Z., Sakhabutdinova G.N., Purygin P.P., Bondareva N.A., Borisova Yu.G., Zlotsky S.S. Anticoagulant and antiaggregatory activities of a series of substituted 1,3-dioxacycloalkanes and *O*-, *S*-containing macrocycles. *Butlerovskie Soobshcheniya.* 2021;65(1):53–58 (in Russ.). Available from URL: <https://butlerov.com/files/reports/2021/vol65/1/53/21-65-1-53-.pdf>
8. Ovsyannikova M.N., Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S., *et al.* Antibacterial activity of substituted 1,3-dioxolanes. *Pharm. Chem. J.* 2013;47(3):142–145. <https://doi.org/10.1007/s11094-013-0913-6>
9. Kailania M.H., Al-Bakrib A.G., Saadeha H., Al-Hiari Y.M. Preparation and Antimicrobial Screening of Novel 2,2-dichloro-cyclopropane-*cis*-dicarbamates and Comparison to their Alkane and *cis*-Alkene Analogs. *Jordan J. Chem.* 2012;7(3):239–252.
10. Soldatenkov A.T., Anh L.T., Hieu T.H., Nikitina E.V., Alarcon H.R. *Природные биологически активные вещества (Natural biologically active substances).* Hanoi: Znaniya; 2016. 376 p. (in Russ.).
11. Ozkanli F., G  ney A., Cali   U., Uzbay T. Synthesis and anticonvulsant activity of some new dioxolane derivatives. *Arzneimittel-Forschung.* 2003;53(11):758–762. <https://doi.org/10.1002/chin.200409098>
12. Schmidt M., Ungv  ri J., Gl  de J., Dobner B., Langner A. New 1,3-dioxolane and 1,3-dioxane derivatives as effective modulators to overcome multidrug resistance. *Bioorg. Med. Chem.* 2007;15(6):2283–2297. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.01.024>
13. Nguyen-Ba N., Lee N., Chan L., Zacharie B. Synthesis and antiviral activities of *N*-9-oxypurine 1,3-Dioxolane and 1,3-oxathiolane nucleosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000;10(19):2223–2226. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00452-2](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00452-2)
14. Bera S., Malik L., Bhat B., Carrol S.S., MacCoss M., Olsen D.B., Tomassini J.E., Eldrup A.B. Synthesis and evaluation of optically pure dioxolanes as inhibitors of hepatitis C virus RNA replication. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003;13(24):4455–4458. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.09.008>

15. Zapata-Sudo G., Pontes L.B., Gabriel D., Mendes T.C.F., Ribeiro N.M., Pinto A.C., Trachez M.M., Sudo R.T. Sedative-hypnotic profile of novel isatin ketals. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007;86(4):678–685. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.02.013>
 16. Ramazanov D.N., Dzhumbe A., Nekhaev A.I., Samoilov V.O., Maximov A.L., Egorova E.V. Reaction between glycerol and acetone in the presence of ethylene glycol. *Pet. Chem.* 2015;55(2):140–145. <https://doi.org/10.1134/S0965544115020152>
 17. Barbosa S.L., Lima P.C. Oxygenated biofuels: Synthesis of fatty acid solketal esters with a mixture of sulfonated silica and (Bu₄N)(BF₄) catalyst. *Catal. Commun.* 2019;120:76–79. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.12.005>
 18. Sulistyo H., Huda E.N., Utami T.S., et al. Solketal Production by Glycerol Acetalization Using Amberlyst-15 Catalyst. *ASEAN J. Chem. Eng.* 2020;20(1):67–76. <https://doi.org/10.22146/ajche.52455>
 19. Fatimah I., Sahroni I., Fadillah G., et al. Glycerol to Solketal for Fuel Additive: Recent Progress in Heterogeneous Catalysts. *Energies.* 2019;12(15):2872. <https://doi.org/10.3390/en12152872>
 20. Ilgen O., Yerlikaya S., Akyurek F.O. Synthesis of Solketal from Glycerol and Acetone over Amberlyst-46 to Produce an Oxygenated Fuel Additive. *Period. Polytech. Chem. Eng.* 2017;61(2):144–148. <https://doi.org/10.3311/PPCh.8895>
 21. Dmitriev G.S., Zhanaveskin L.N., Terekhov A.V., et al. Technologies for processing of crude glycerol from biodiesel production: synthesis of solketal and its hydrolysis to obtain pure glycerol. *Russ. J. Appl. Chem.* 2018;91:1478–1485. <https://doi.org/10.1134/S1070427218090100>
 22. Behr A., Eilting J., Irawadi K., Leschinski J., Lindner F., et al. Improved utilisation of renewable resources: New important derivatives of glycerol. *Green Chem.* 2008;10(1):13–30. <https://doi.org/10.1039/B710561D>
 23. Raskil'dina G.Z., Valiev V.F., Sultanova R.M., Zlotskii S.S. Selective functionalization of the primary hydroxy group in triols. *Russ. J. Appl. Chem.* 2015;88(10):1599–1604. <https://doi.org/10.1134/S1070427215100079>
 24. Валиев В.Ф., Раскильдина Г.З., Мудрик Т.П., Богомазова А.А., Злотский С.С. Синтез полифункциональных винильных гликолей. *Баш. хим. журн.* 2014;21(3):25–27. http://bcj.rusoil.net/files/slider/BCJ_3_2014.pdf
 25. Thankachan A.P., Sindhu K.S., Krishnan K.K., Anilkumar G. Recent advances in the syntheses, transformations and applications of 1,1-dihalocyclopropanes. *Org. Biom. Chem.* 2015;13(33):8780–8802. <https://doi.org/10.1039/C5OB01088H>
 26. Fedoryński M. Syntheses of gem-Dihalocyclopropanes and Their Use in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* 2003;103(4):1099–1132. <https://doi.org/10.1021/cr0100087>
 27. Østby R.B., Didriksen T., Antonsen S.G., Nicolaisen S.S., Stenstrøm Y. Two-phase dibromocyclopropanation of unsaturated alcohols using flow chemistry. *Molecules.* 2020;25(10):2364–2376. <https://doi.org/10.3390/molecules25102364>
 28. Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Вахитова Ю.В., Злотский С.С. Синтез и цитотоксические свойства некоторых циклических ацеталей диолов и их дихлорциклопропановых производных. *Изв. АН. Сер. хим.* 2021;70(3):475–478.
 15. Zapata-Sudo G., Pontes L.B., Gabriel D., Mendes T.C.F., Ribeiro N.M., Pinto A.C., Trachez M.M., Sudo R.T. Sedative-hypnotic profile of novel isatin ketals. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007;86(4):678–685. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.02.013>
 16. Ramazanov D.N., Dzhumbe A., Nekhaev A.I., Samoilov V.O., Maximov A.L., Egorova E.V. Reaction between glycerol and acetone in the presence of ethylene glycol. *Pet. Chem.* 2015;55(2):140–145. <https://doi.org/10.1134/S0965544115020152>
 17. Barbosa S.L., Lima P.C. Oxygenated biofuels: Synthesis of fatty acid solketal esters with a mixture of sulfonated silica and (Bu₄N)(BF₄) catalyst. *Catal. Commun.* 2019;120:76–79. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.12.005>
 18. Sulistyo H., Huda E.N., Utami T.S., et al. Solketal Production by Glycerol Acetalization Using Amberlyst-15 Catalyst. *ASEAN J. Chem. Eng.* 2020;20(1):67–76. <https://doi.org/10.22146/ajche.52455>
 19. Fatimah I., Sahroni I., Fadillah G., et al. Glycerol to Solketal for Fuel Additive: Recent Progress in Heterogeneous Catalysts. *Energies.* 2019;12(15):2872. <https://doi.org/10.3390/en12152872>
 20. Ilgen O., Yerlikaya S., Akyurek F.O. Synthesis of Solketal from Glycerol and Acetone over Amberlyst-46 to Produce an Oxygenated Fuel Additive. *Period. Polytech. Chem. Eng.* 2017;61(2):144–148. <https://doi.org/10.3311/PPCh.8895>
 21. Dmitriev G.S., Zhanaveskin L.N., Terekhov A.V., et al. Technologies for processing of crude glycerol from biodiesel production: synthesis of solketal and its hydrolysis to obtain pure glycerol. *Russ. J. Appl. Chem.* 2018;91:1478–1485. <https://doi.org/10.1134/S1070427218090100>
 22. Behr A., Eilting J., Irawadi K., Leschinski J., Lindner F., et al. Improved utilisation of renewable resources: New important derivatives of glycerol. *Green Chem.* 2008;10(1):13–30. <https://doi.org/10.1039/B710561D>
 23. Raskil'dina G.Z., Valiev V.F., Sultanova R.M., Zlotsky S.S. Selective functionalization of the primary hydroxy group in triols. *Russ. J. Appl. Chem.* 2015;88(10):1599–1604. <https://doi.org/10.1134/S1070427215100079>
- [Original Russian Text: Raskil'dina G.Z., Valiev V.F., Sultanova R.M., Zlotskii S.S. Selective functionalization of the primary hydroxy group in triols. *Zhurnal Prikladnoi Khimii.* 2015;88(10):1414–1419 (in Russ.).]
24. Valiev V.F., Raskildina G.Z., Mudrik T.P., Bogomazova A.A., Zlotsky S.S. Synthesis of polyfunctional vicinal glycols. *Bashkir. khim. zh. = Bashkir Chem. J.* 2014;21(3):25–27 (in Russ.). Available from URL: http://bcj.rusoil.net/files/slider/BCJ_3_2014.pdf
 25. Thankachan A.P., Sindhu K.S., Krishnan K.K., Anilkumar G. Recent advances in the syntheses, transformations and applications of 1,1-dihalocyclopropanes. *Org. Biom. Chem.* 2015;13(33):8780–8802. <https://doi.org/10.1039/C5OB01088H>
 26. Fedoryński M. Syntheses of gem-Dihalocyclopropanes and Their Use in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* 2003;103(4):1099–1132. <https://doi.org/10.1021/cr0100087>
 27. Østby R.B., Didriksen T., Antonsen S.G., Nicolaisen S.S., Stenstrøm Y. Two-phase dibromocyclopropanation of unsaturated alcohols using flow chemistry. *Molecules.* 2020;25(10):2364–2376. <https://doi.org/10.3390/molecules25102364>

28. Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.S., Dzhumaev S.S., *et al.* Synthesis and cytotoxic properties of some cyclic acetals of diols and their dichlorocyclopropyl derivatives. *Russ. Chem. Bull.* 2021;70:475–478. <https://doi.org/10.1007/s11172-021-3111-9>

[Original Russian Text: Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.Sh., Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Ishmetova D.V., Vakhitova Yu.V., Zlotskii S.S. Synthesis and cytotoxic properties of some cyclic acetals of diols and their dichlorocyclopropyl derivatives. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.* 2021;70(475–478 (in Russ.).]

Об авторах:

Джумаев Шахобиддин Шамсидинович, аспирант кафедры общей, аналитической и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: shakhob2993@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1938-1478>

Борисова Юлианна Геннадьевна, к.х.н. преподаватель кафедры общей, аналитической и прикладной химии, филиал ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: yulianna_borisova@mail.ru. Scopus Author ID 56526865000, ResearcherID P-9744-2017, <https://orcid.org/0000-0001-6452-9454>

Раскильдина Гульнара Зинуровна, к.х.н., 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. Scopus Author ID 56069888400, ResearcherID F-1619-2017, <https://orcid.org/0000-0001-9770-5434>

Кузьмина Ульяна Шавкатовна, к.б.н., научный сотрудник, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН (450054, Россия, г. Уфа, пр. Октября, д. 71). E-mail: ulia-bio@yandex.ru. ResearcherID I-9754-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7056-7895>

Даминев Рустем Рифович, д.т.н., 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: daminev@mail.ru. Scopus Author ID 15026168000. <https://orcid.org/0000-0001-8673-5240>

Злотский Семен Соломонович, д.х.н., 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. Scopus Author ID 6701508202, ResearcherID W-6564-2018, <https://orcid.org/0000-0001-6365-5010>

About the authors:

Shahobiddin Sh. Dzhumaev, Postgraduate Student, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: shakhob2993@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1938-1478>

Yulianna G. Borisova, Cand. Sci. (Chem.), Teacher, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: yulianna_borisova@mail.ru. Scopus Author ID 56526865000, ResearcherID P-9744-2017, <https://orcid.org/0000-0001-6452-9454>

Gul'nara Z. Raskil'dina, Cand. Sci. (Chem.), 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. Scopus Author ID 56069888400, ResearcherID F-1619-2017, <https://orcid.org/0000-0001-9770-5434>

Ulyana Sh. Kuzmina, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences (71, Oktyabrya pr., Ufa, 450054, Russia). E-mail: ulia-bio@yandex.ru. ResearcherID I-9754-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7056-7895>

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

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

*Поступила: 16.02.2021; получена после доработки: 10.03.2021; принята к опубликованию: 05.04.2021.
The article was submitted: February 16, 2021; approved after reviewing: March 10, 2021; accepted for publication: April 05, 2021.*

**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/10.32362/2410-6593-2021-16-2-167-175>

УДК 541.64+543.51



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Синтез термочувствительных сополимеров
N-изопропилакриламида с гидрохлоридом
2-аминоэтилметакрилата**

В.Р. Дуфлот¹, А.В. Гайворонский^{1,2,@}, Е.И. Лобанова¹

¹Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова, Обнинск, 249033 Россия

²МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

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

Аннотация

Цели. В связи с увеличением числа онкологических заболеваний ведутся активные поиски в разработке новых радиофармацевтических препаратов. В этом аспекте значительный интерес представляют термочувствительные сополимеры, обладающие комплексом ценных физико-химических свойств. Данная работа посвящена разработке метода получения термочувствительных сополимеров, которые могут быть использованы в качестве носителя радионуклидов для создания терапевтического радиофармпрепарата для лечения солидных опухолей.

Методы. Методом радикальной сополимеризации в полярных растворителях синтезированы водорастворимые сополимеры на основе N-изопропилакриламида и гидрохлорида 2-аминоэтилметакрилата. Полученные сополимеры были охарактеризованы по составу молекулярным и гидродинамическим характеристикам с использованием гель-проникающей хроматографии, ИК-спектроскопии, потенциометрии и вискозиметрии. Температуру фазового перехода водных растворов сополимеров определяли по изменению оптической плотности от температуры.

Результаты. Был разработан метод получения сополимеров N-изопропилакриламида с 2-аминоэтилметакрилатом радикальной сополимеризацией в воде и 2-пропанол с содержанием гидрохлорида 2-аминоэтилметакрилата в сополимере до 23 моль-звено %. Изучено влияние второго сомономер на температуру фазового перехода водных растворов

сополимеров. Увеличение содержания 2-аминоэтилметакрилата в сополимере приводит к смещению температуры фазового перехода, повышая ее. Установлено, что изменение температуры фазового перехода в зависимости от содержания звеньев 2-аминоэтилметакрилата в сополимере имеет прямолинейную зависимость при его содержании до 17 моль-звено %. Использование в качестве растворителя физиологического раствора хлорида натрия приводит к снижению температуры фазового перехода на два градуса.

Выводы. Метод получения термочувствительных сополимеров радикальной сополимеризацией при использовании в качестве растворителя 2-пропанола не позволяет создать носитель радионуклида. Растворы полученных низкомолекулярных олигомеров образуют коацерватные растворы, что неизбежно приведет к распространению радионуклида по организму. Сополимеры, полученные методом радикальной сополимеризацией в воде с содержанием второго сомономер 2-аминоэтилметакрилат от 10 до 17 моль-звено %, могут быть использованы в качестве носителя радионуклидов только при условии, что в качестве растворителя используются физиологический раствор хлорида натрия.

Ключевые слова: *N*-изопропилакриламид, 2-аминоэтилметакрилат, термочувствительные сополимеры, радикальная полимеризация, температура фазового перехода

Для цитирования: Дуфлот В.Р., Гайворонский А.В., Лобанова Е.И. Синтез термочувствительных сополимеров *N*-изопропилакриламида с гидрохлоридом 2-аминоэтилметакрилата. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(2):167–175. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-167-175>

RESEARCH ARTICLE

Synthesis of thermosensitive copolymers of *N*-isopropylacrylamide with 2-aminoethylmethacrylate hydrochloride

Vladimir R. Dufлот¹, Andrey V. Gaivoronsky^{1,2,@}, Ekaterina I. Lobanova¹

¹Karpov Institute of Physical Chemistry, Obninsk, 249033 Россия

²MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

@Corresponding author, e-mail: andrei.gaivoronsky@yandex.ru

Abstract

Objectives. Due to the increasing number of oncological diseases, active research into developing new radiopharmaceuticals is underway. Thermosensitive copolymers have valuable physicochemical properties that can be harnessed to develop therapeutic radiopharmaceuticals for treating solid tumors. The aim of this study was to develop a method for producing thermosensitive copolymers that can find use as radionuclide carriers to create therapeutic radiopharmaceuticals for treating solid tumors.

Methods. Using radical copolymerization in polar solvents, we synthesized water-soluble copolymers based on *N*-isopropyl acrylamide and 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride. The resulting copolymers were characterized in terms of molecular composition and hydrodynamic properties using gel permeation chromatography, IR spectroscopy, potentiometry, and viscometry. Changes in optical density during temperature scanning helped determine the phase transition temperature (PTT) of aqueous copolymer solutions.

Results. We developed a method for preparing copolymers of *N*-isopropylacrylamide with 2-aminoethyl methacrylate using radical copolymerization in water and isopropanol with a content of 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride in a copolymer up to 23 mol %. We studied how the second comonomer affected the PTT of the aqueous copolymer solutions. An increase in the content of 2-aminoethyl methacrylate in the copolymer caused the PTT to increase. We

found that the change in the PTT depending on the content of 2-aminoethyl methacrylate units in the copolymer had a straightforward relationship with its content up to 17 mol %. The use of physiological saline as a solvent led to a temperature decrease of the phase transition by two degrees.

Conclusions. The method of producing thermosensitive copolymers by radical copolymerization in isopropanol does not allow creating a radionuclide carrier. Solutions of the obtained low-molecular weight oligomers form coacervate solutions, which will inevitably cause the radionuclide to spread throughout the body. The copolymers obtained by radical copolymerization in water with the content of the second comonomer 2-aminoethyl methacrylate from 10–17 mol % can be used as a radionuclides carrier provided that a physiological solution of sodium chloride is used as a solvent.

Keywords: *N*-isopropylacrylamide, 2-aminoethyl methacrylate, thermosensitive copolymers, radical polymerization, phase transition temperature

For citation: Dufлот V.R., Gaivoronsky A.V., Lobanova E.I. Synthesis of thermosensitive copolymers of *N*-isopropylacrylamide with 2-aminoethylmethacrylate hydrochloride. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(2):167–175 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-167-175>

ВВЕДЕНИЕ

Одним из современных и эффективных методов лечения онкологических заболеваний является брахитерапия. Введение микроисточников внутрь опухоли или в около опухолевые ткани позволяет локализовать ионизирующее излучение в непосредственной близости от раковых клеток. Недостатками данного метода является сложность изготовления микроисточников и их дороговизна. Для лечения такого заболевания, как рак простаты, на одну операцию требуется от 40 до 80 микроисточников, а их количество зависит напрямую от тяжести заболевания [1].

Аналогом дорогих микроисточников может являться применение полимерных носителей радионуклидов. Для решения этой задачи применяют термочувствительные (со)полимеры, водные растворы которых имеют нижнюю критическую температуру растворения в области температур ниже физиологической температуры тела человека [2]. Введенный в опухоль водный раствор термочувствительного сополимера, с которым хелатно связан радионуклид, претерпевая фазовый переход, образует плотный гель, который и будет являться локальным источником излучения. Для этих целей могут быть использованы термочувствительные сополимеры на основе *N*-изопропилакриламида (НИПА) [3, 4]. Температура фазового перехода (ТФП) водного раствора гомополимера поли-*N*-изопропилакриламида (ПНИПА) находится в области 32 °С и почти не зависит от длины цепи полимерной молекулы.

В работе [5] описаны методы синтеза полимер-белковых термочувствительных конъюгатов на основе ПНИПА. Использование этих термочувствительных полимер-белковых конъюгатов в качестве носителя радионуклидов затруднено из-за особенностей фазового перехода, который происходит в области значений pH 3.5–5.5. В физиологических условиях (pH 7.35–7.45) полимер-белковый конъюгат не сможет образовывать плотный гель и неизбежно будет распространяться по всему организму. Авторы работы [6] разработали и запатентовали [7] способ получения термочувствительного полимер-белкового йодсодержащего радиофармпрепарата (РФП) с радиохимической частотой (РХЧ) 95–98%. В этой работе в качестве матрицы РФП использовали полимер-белковый конъюгат ПНИПА и глобулярного белка (бычьего сывороточного альбумина), к тирозиновым группам которого ковалентно присоединен радионуклид ¹³¹I. Недостатками этой разработки является сложность и многостадийность изготовления РФП. Очистка РФП от тройных поли-*N*-изопропилакриламид-¹³¹I гидратных комплексов колоночным методом повышает РХЧ, но снижает концентрацию препарата [8].

В работе [9] описан РФП на основе термочувствительного носителя – сополимера НИПА и аллиламина, к аминогруппам которого методом этерифицирования присоединен хелатор – диэтилен-триаминпентауксусная кислота (ДТПА). Возможным недостатком этого носителя может являться низкое содержание групп ДТПА, что обусловлено отсутствием достаточного количества звеньев аллиламина

в сополимере, к которым и присоединяются звенья ДТПА. Кроме того, при синтезе этого сополимера авторам не удалось получить образцы сополимера-носителя со средневязкостной молекулярной массой $M_n > 40$ кДа. Причиной этого является передача цепи на мономер, так называемая «аллильная деградационная передача цепи». Низкомолекулярные соединения ПНИПА образуют коллоидную систему, подобно молочной дисперсии, поэтому в препарате авторы вынуждены были использовать полимер-загуститель ПНИПА со средней молекулярной массой $M_n \leq 100$ кДа для создания полимерной пространственной сетки [10].

Небольшое количество хелатирующих групп для связывания радионуклида может ограничить максимальную активность радиофармпрепарата для лечения опухолей. Увеличение количества функциональных аминогрупп в термочувствительном сополимере позволит избежать этой проблемы. Замена аллильного мономера на метакриловый мономер, содержащий аминогруппы, повысит молекулярную массу термочувствительного сополимера и позволит отказаться от полимера загустителя. В качестве этого сомономера можно использовать гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилат (ГХ АЭМ).

Целью работы является разработка способа получения термочувствительных сополимеров НИПА–АЭМ с содержанием АЭМ в сополимере до 23 моль-звено %, изучение их молекулярных и гидродинамических характеристик и определение влияния количества звеньев АЭМ в сополимере на температуру фазового перехода водных растворов сополимеров НИПА–АЭМ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали следующие реактивы: *N*-изопропилакриламид 97% (*Sigma-Aldrich*, Миссури, США); гидроперекись *трет*-бутила 70% водный раствор (*Sigma-Aldrich*); 2,2-азобисизобутиронитрил (*Вектон*, Санкт-Петербург, Россия); диэтиловый эфир, х.ч. (*МЕДХИМПРОМ*, Балашиха, Московская область, Россия); 1,2-дихлорэтан, х.ч. (*Экос-1*, Старая Купавна, Московская область, Россия); 2-пропанол, х.ч. (*Химкомплект*, страна-изготовитель Нидерланды); моноэтаноламин, х.ч. (*Экос-1*); метакрилоилхлорид, ч. (*Экос-1*); бидистиллят был получен в бидистилляторе лабораторном БЭ-4 (*Ливам*, Белгород, Россия). Метакрилоилхлорид дважды перегоняли перед использованием. Диэтиловый эфир перед применением освобождали от пероксидов [11] и перегоняли. Мономер ГХ АЭМ получали путем ацилирования по методу [12], выход составил 89%. Продукт реакции очищали двукратной перекристаллизацией в дихлорэтане. Строение мономера подтверждали методом

ИК-спектроскопии. ИК-спектры регистрировали на приборе ИК Фурье-спектрометр ФСМ1202 (*Инфраспек*, Санкт-Петербург, Россия), в таблетках КВг.

Сополимеры 1–4 (табл. 1) были получены гомогенной радикальной сополимеризацией в 2-пропанол-е. Инициатором полимеризации служил 2,2-азобисизобутиронитрил, концентрация которого во всех реакциях была одинаковой – 0.024 моль/л. Удаление кислорода проводилось трехкратным циклом замораживания-оттаивания с последующим вакуумированием, после этого ампулы запаивали и термостатировали. По истечении определенного времени ампулы вскрывали, содержимое высаждали в диэтиловый эфир при активном перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывали на воронке Бюхнера и сушили под вакуумом.

Сополимеры 5–12 (табл. 2) были получены радикальной осадительной сополимеризацией в воде. Концентрация инициатора во всех реакциях составляла 0.01 моль/л. Удаление кислорода проводили продувкой аргона в течение 10 мин, затем ампулы запаивали и термостатировали. По истечении определенного времени ампулы вскрывали и лиофильно сушили в лиофилизаторе Christ alpha 2-4 LSC plus (*Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen*, Германия). Далее образцы растворяли в 10 мл 2-пропанола и высаждали в диэтиловый эфир при активном перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывали на воронке Бюхнера и сушили под вакуумом.

Количественное содержание звеньев ГХ АЭМ контролировали по NH_2 -группам прямым и обратным потенциометрическим титрованием в этаноле, предварительно очищенном от альдегидов [13]. Качественное строение определяли ИК-спектрометрией в таблетках КВг по полосам поглощения, см^{-1} : 3500–3300 (νNH_2), 2974–2887 (νCH_3), 1734 ($\nu \text{C=O}$), 1653 ($\nu \text{C=O}$), 1541 (δNH_2), 1460 (δCH_3), 1074 ($\nu \text{C-O-C}$).

В ИК-спектре сополимера присутствует полоса 1653 см^{-1} , относящаяся к валентным колебаниям полос поглощения (C=O) амидной группы в ассоциированном состоянии. Полоса 1734 см^{-1} соответствует валентным колебаниям полос поглощения карбонильной группы (C=O) сополимерного звена гидрохлорида 2-аминоэтилметакрилата. Также, в спектре присутствует полоса 2380–2840 см^{-1} , характерная для солей аминогрупп [14].

Характеристическую вязкость растворов сополимеров определяли в 0.5 М водном растворе LiNO_3 при 20 °С в вискозиметре Уббелюде (*Лабтех*, Москва, Россия). Значение средневязкостной молекулярной массы M_n сополимеров определены с использованием уравнения Марка-Куна-Хаувинка [15], значения коэффициентов взяты для гомополимера ПНИПА и соответствуют $K = 4.7 \times 10^{-4}$, $\alpha = 0.61$.

Среднемассовую (M_w) и среднечисловую (M_n) молекулярные массы сополимеров изучали методом геляпроникающей хроматографии в диметилформамиде (Лабтех, Москва, Россия), который содержал 0.1 масс. % LiBr, при 50 °С на хроматографе GPC-120 (Polymer Laboratories, Великобритания). В качестве детектора использовали дифференциальный рефрактометр. Для разделения использовали две колонки PLgel 5 μ m MIXED B ($M = (5 \times 10^2) - (1 \times 10^7)$) (Agilent Technologies, Калифорния, США). Молекулярную массу (ММ) рассчитывали согласно калибровке, проведенной по узкодисперсным стандартам полиметилметакрилата.

Значения ТФП водных растворов сополимеров определяли из зависимости оптической плотности от температуры, которую получали спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Agilent 8453 UV-vision (Agilent Technologies). Сополимеры предварительно очищали от HCl эквимольным количеством 0.1 н раствора КОН в воде при $T = 50$ °С в течение 2 ч. Удаление низкомолекулярных соединений проводили диализом против воды в течение 2 суток в диализных мешках (Orange Scientific OrDial, Бельгия), с размером пор 12–14 кДа. Концентрация сополимера в исследуемых растворах во всех образцах составляла $c_{\text{пол}} = 1$ масс. %, в качестве растворителя использовали бидистиллированную воду или 0.9% раствор NaCl.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Условия проведения синтеза и свойства сополимеров, полученных радикальной сополимеризацией в 2-пропанол, представлены в табл. 1. Получены статистические сополимеры с содержанием звеньев ГХ АЭМ от 18.2 до 27.3 моль-звено %. Низкие значения ММ и конверсии сополимеров обусловлены передачей цепи на растворитель. Столь низкая ММ этих сополимеров не позволяет использовать их в качестве носителя радионуклидов без применения загустителя. В работе [16] показано, что термочув-

ствительные сополимеры на основе *N*-изопропилакриламида с $ММ \leq 40 \times 10^3$ выделяются большей частью через почки в течение 48 ч, поэтому применение сополимеров с $ММ \leq 40 \times 10^3$ в качестве носителя радионуклида не целесообразно.

Сополимеры, полученные методом радикальной осадительной сополимеризации в воде, обладали более высокими значениями конверсии и ММ по сравнению с сополимерами, полученными в 2-пропанол. Условия проведения сополимеризации и молекулярно-массовые характеристики представлены в табл. 2. Водный раствор сополимера 5, синтезированный при высокой температуре, обладал ярко выраженной опалесценцией в отличие от образца 6, синтезированного при температуре 50 °С. Наличие опалесценции у раствора сополимера, скорее всего, говорит о сшивании макромолекул в процессе синтеза. Поэтому все последующие сополимеры синтезировали при температуре 50 °С.

Увеличение мольной доли ГХ АЭМ в мономерной смеси приводит к увеличению выхода сополимера, но снижает его ММ. Наблюдаемое понижение ММ при увеличении концентрации исходного мономера скорее всего связано с ионными эффектами ГХ АЭМ, оказывающими влияние на захват радикала растущей цепочки (препятствуют росту цепи). Аналогичные результаты получены в статье [17], где данный эффект авторы объясняют возможной передачей цепи на молекулу мономера и полимер. Показано, что содержание аминогрупп в полученных сополимерах выше исходных концентраций и не зависит от глубины конверсии.

Узкое молекулярно-массовое распределение (ММР) для ряда образцов, вероятно, связано с фракционированием на стадиях выделения и очистки. Типичные кривые ММР для некоторых образцов представлены на рис. 1. Сополимеры 10–12, полученные при начальной концентрации ГХ АЭМ ниже 0.1 моль/л, обладают M_w выше 10^5 . Сравнение сополимеров 6–9, полученных в одинаковых условиях, говорит о том, что с ростом конверсии закономерно

Таблица 1. Условия синтеза и свойства сополимеров, синтезированных в 2-пропанол
Table 1. Synthesis conditions and properties of copolymers synthesized in 2-propanol

№	[M ₁], моль/л [M ₁], mol/L	[M ₂], моль/л [M ₂], mol/L	Температура, °С Temperature, °C	Время, ч Time, h	Конверсия, % Conversion, %	[m ₂], моль-звено % [m ₂], mol %	$M_n \times 10^{-5}$ $M_n \times 10^{-5}$
1	0.72	0.04	50	72	16.3	27.3	0.08
2				96	23.9	18.2	0.15
3			60	72	20.9	20.7	0.12
4			70	72	20.0	21.1	0.11

Примечание: [M₁] – *N*-изопропилакриламид, [M₂] – гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилат, [m₂] – звенья гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилата.

Note: [M₁] – *N*-isopropylacrylamide, [M₂] – 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride, [m₂] – 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride units.

Таблица 2. Условия синтеза и свойства сополимеров, синтезированных в воде
Table 2. Synthesis conditions and properties of copolymers synthesized in water

№	[M ₁], моль/л [M ₁], mol/L	[M ₂], моль/л [M ₂], mol/L	Время, мин Time, min	Температура, °C Temperature, °C	Конверсия, % Conversion, %	[m ₂], моль-звено % [m ₂], mol %	ТФП, °C РТТ, °C	ТФП 0,9% NaCl, °C РТТ 0,9% NaCl, °C	M _n × 10 ⁻⁵	M _w × 10 ⁻⁵	M _w /M _n
5	0.9	0.1	15	70	87.1	13.3	33.2	31.0	—	—	—
6			15	50	36.5	23.5	—	39.8	11.6	2.6	2.1
7			37	50	68.5	17.7	33.8	32.8	13.0	1.5	2.9
8			60	50	92.8	10.9	33.0	31.1	7.7	0.9	3.0
9			120	50	96.6	10.2	32.9	31.0	7.8	0.8	5.3
10	0.925	0.075	60	50	60.6	17.7	—	—	—	5.9	12.2
11	0.95	0.05		50	57.9	9.6	—	—	—	7.4	17.4
12	0.97	0.03		50	45.9	6.6	—	—	—	6.8	17.1

Примечание: [M₁] – *N*-изопропилакриламид, [M₂] – гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилат, [m₂] – звенья гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилата.

Note: [M₁] – *N*-isopropylacrylamide, [M₂] – 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride, [m₂] – 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride units.

растет полидисперсность. Учитывая ряд параметров, можно сказать, что наиболее оптимальными являются образцы 6 и 7, которые могут быть рекомендованы для использования в качестве прекурсора РФП.

Значение ТФП является решающим условием применения полученных сополимеров в качестве термочувствительных носителей радионуклидов. Диапазон температур человеческого тела находится в пределах 34.4–37.8 °C [18] и напрямую зависит

от циркадных ритмов человеческого тела. Исходя из этого условия, ТФП водных растворов сополимеров для создания РФП не должна превышать 34 °C. Измерения ТФП водных растворов полученных сополимеров показали, что увеличение доли АЭМ приводит к ее линейному росту (рис. 2). При содержании АЭМ в сополимере выше 17.7 моль-звено % фазового перехода в водных растворах не наблюдалось, что, вероятно, обусловлено увеличивающимся гидрофильным взаимодействием со все большим количеством звеньев АЭМ с молекулами воды.

На рис. 3 представлены кривые помутнения 1% водных растворов ряда сополимеров. Органолептический сополимер 9 обладал плотной упругой гелеобразной структурой, а сополимеры 7 и 8 образовывали коацерватный раствор в виде молочной дисперсии. Дисперсное состояние сополимера после фазового перехода не сможет обеспечить удержание радионуклида в одном конкретном месте. Применение в качестве растворителя физиологического раствора (0.9% раствор NaCl) приводит к снижению ТФП примерно на два градуса (кривая 2 рис. 4). Как известно, молекулы солей активно участвуют в разрушении водородных связей, образованных между молекулами воды и макромолекулами как гомополимера ПНИПА, так и сополимеров, вызывая переход клубок-глобула. Так, при концентрации NaCl 1 моль/л молекулы соли вызывают коллапс у гомополимера ПНИПА уже при комнатной температуре [2].

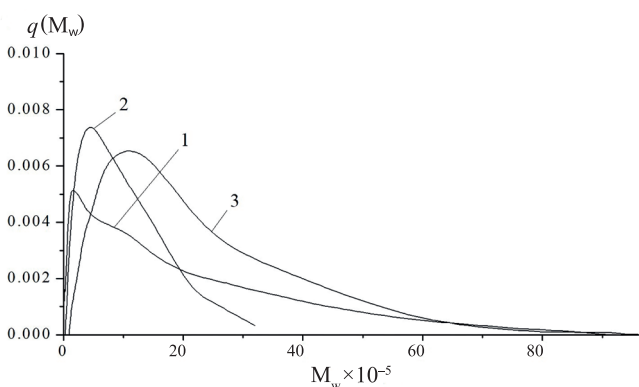


Рис. 1. Кривые молекулярно-массового распределения сополимеров: 1 – № 12 ($M_w = 17.1 \times 10^5$); 2 – № 6 ($M_w = 5.5 \times 10^5$); 3 – № 10 ($M_w = 12.2 \times 10^5$); $q(M_w)$ – массовая доля макромолекул.

Fig. 1. Molecular weight distribution curves of copolymers: (1) No. 12 ($M_w = 17.1 \times 10^5$); (2) No. 6 ($M_w = 5.5 \times 10^5$); (3) No. 10 ($M_w = 12.2 \times 10^5$); $q(M_w)$ – weight fraction of macromolecules.

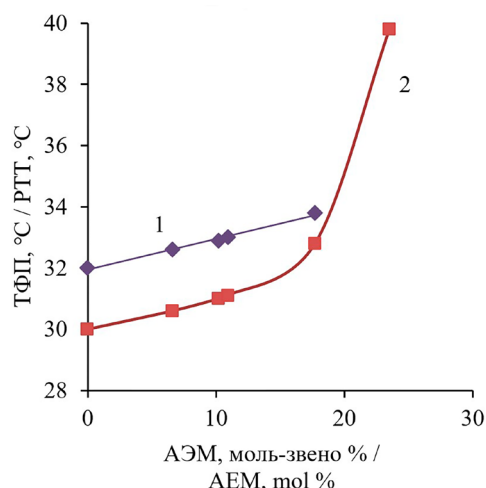


Рис. 2. Зависимость температуры фазового перехода (ТФП) от содержания гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилата (АЭМ) в сополимере:

1 – вода, 2 – 0.9% NaCl.

Fig. 2. The dependence of phase transition temperature (PTT) on the content of 2-aminoethyl methacrylate (AEM) in the copolymer: water (1) and 0.9% NaCl (2).

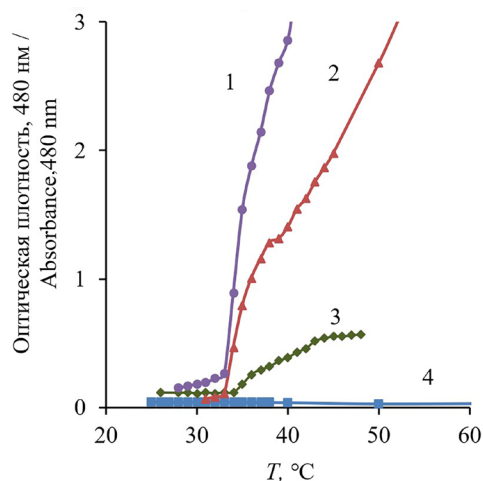


Рис. 3. Кривые помутнения 1% водных растворов сополимеров: 1 – № 9, 2 – № 8, 3 – № 7, 4 – № 6.

Fig. 3. Turbidity curves of 1% copolymer aqueous solutions: (1) No. 9, (2) No. 8, (3) No. 7, (4) No. 6.

Характерной особенностью фазового перехода в солевом растворе является резкое изменение оптической плотности в очень узком диапазоне температур, что свидетельствует об образовании плотной структуры геля с участием АЭМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом радикальной сополимеризации в воде синтезированы водорастворимые сополимеры на основе *N*-изопропилакриламида и гидрохлорида 2-аминоэтилметакрилата с различным содержанием аминогрупп. Полученные сополимеры охарактеризованы по составу, молекулярным и гидродинамическим

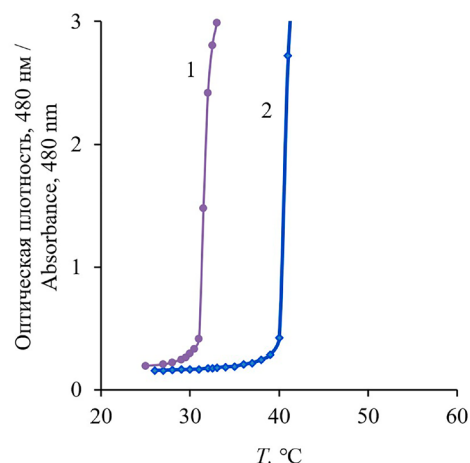


Рис. 4. Кривые помутнения растворов сополимеров, приготовленных в физрастворе: 1 – № 10, 2 – № 6.

Fig. 4. Turbidity curves of solutions of copolymers prepared in saline: (1) No. 10, (2) No. 6.

характеристикам с использованием гель-проникающей хроматографии, ИК-спектроскопии и вискозиметрии. Изучено влияние 2-аминоэтилметакрилата на температуру фазового перехода водных растворов сополимеров. Увеличение его содержания в сополимере приводит к смещению температуры фазового перехода, повышая ее. Установлено, что изменение температуры фазового перехода в зависимости от содержания звеньев 2-аминоэтилметакрилата в сополимере имеет прямолинейную зависимость при его содержании до 17 моль-звено %.

Благодарности

Авторы выражают особую признательность и благодарность Черниковой Е.В. за участие и помощь в работе.

Acknowledgments

The authors are especially grateful to E.V. Chernikova for participating and assisting in the work.

Вклад авторов

В.Р. Дуфлот – руководство и научное консультирование;

А.В. Гайворонский – планирование и проведение исследований, сбор и анализ материалов экспериментов, написание текста статьи;

Е.И. Лобанова – сбор материалов экспериментов.

Authors' contributions

V.R. Dufлот – management and scientific consulting;

A.V. Gaivoronsky – planning and conducting research, collecting and analyzing experimental materials, writing the manuscript;

E.I. Lobanova – collection of materials of the experiments.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Бирюков В.А., Черниченко А.В., Корякин А.В., Поляков В.А., Карякин О.Б., Галкин В.Н., Аполихин О.И., Иванов С.А., Сивков А.В., Ощепков В.Н., Алексеев Б.Я., Обухов А.А., Лепилина О.Г. Внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы. Собственный опыт работы национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России. *Рус. мед. журн.* 2017;25(27):2011–2014.
- Галаев И.Ю. Умные полимеры в биотехнологии и медицине. *Успехи химии.* 1995;64(5):505–524. <https://doi.org/10.1070/RC1995v064n05ABEH000161>
- Weller R.E., Lind M.E., Fisher D.R., *et al.* Stimulus sensitive gel with radioisotope and methods of making: US Patent US6296831B1, 2001. Oct. 2.
- Weller R.E., Lind M.E., Fisher D.R., Gutovska A., Campbell A.A. Stimulus Sensitive Gel with Radioisotope and Methods of Making. US Patent US6869588B2, 2005. Mar. 22.
- Cao Z., Jin Y., Zhang B., Miao Q., Ma C. A novel temperature- and pH-responsive polymer-biomolecule conjugate composed of casein and poly(*N*-isopropylacrylamide). *Iran. Polym. J.* 2010;19(9):689–698.
- Большит Н.М., Дуфлот В.Р., Дубова Е.А., Гайворонский А.В., Лобанова Е.И., Алтынникова Т.В. Синтез и свойства термочувствительных полимер белковых конъюгатов, меченых изотопами радиоактивного йода. *Актуал. Пробл. Гуманит. и Естеств. Наук.* 2013;6(53):30–39.
- Большит Н.М., Дубова Е.А., Дуфлот В.Р., Гайворонский А.В. Термочувствительный полимер-протеиновый йод-содержащий радиофармпрепарат: Пат. 2554472 РФ. Заявка № 2013127985/15; заявл. 20.06.2013; опубл. 10.01.2015. Бюл. № 1.
- Большит Н.М., Дуфлот В.Р., Дубова Е.А., Алтынникова Т.В. Термочувствительный радиофармпрепарат для локальной радиотерапии на основе меченого изотопом ^{131}I полимер-белкового конъюгата. *В мире научных открытий.* 2013;7–3(43):30–48.
- Петриев В.М., Тищенко В.К., Сморицанова О.А., Михайловская А.А., Большит Н.М., Дуфлот В.Р., Гайворонский А.В., Морозова Н.Б., Якубовская Р.И. Новый радиофармпрепарат на основе термочувствительного полимера и ^{153}Sm для локальной радионуклидной терапии солидных опухолей. *Радиация и риск.* 2018;27(1):66–76. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-1-66-76>
- Большит Н.М., Дубова Е.А., Дуфлот В.Р., Замарева Т.В., Лобанова Е.И., Рыбкин Н.И. Способ получения термочувствительного радиофармпрепарата: Пат. 2665140 РФ. Заявл. 31.05.2016; опубл. 28.08.2018. Бюл. № 20.
- Гитис С.С., Глаз А.И., Иванов А.В. *Практикум по органической химии: Органический синтез.* М.: Высшая школа; 1991. 303 с.
- Коршунов М.А., Михлин В.С., Бондаренко Ф.Н. Взаимодействие амин-алкиламиноalkanолов с эфирами и хлорангидридами акриловой и метакриловой кислот. *Журн. орган. химии.* 1969;5(2):254–263.
- Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV. М.: Гос. мед. изд-во; 2018. Т. 1. 1470 с.
- Pavia D.L., Lampman G.M., Kriz G.S., Vyvyan J.A. *Introduction to Spectroscopy*: 5th ed. Cengage Learning; 2009. 752 p. ISBN 978-1-285-46012-3
- Bocias G., Houdret D., Hiopolos J. Positively charged amphiphilic polymers based on poly(*N*-isopropylacrylamide): phase behavior and shear-induced thickening in aqueous solutions. *Macromolecules.* 2000;33(8):2929–2935. <https://doi.org/10.1021/ma991409f>

REFERENCES

- Kaprin A.D., Biryukov V.A., Chernichenko A.V., Koryakin A.V., Polyakov V.A., Karyakin O.B., Galkin V.N., Apolikhin O.I., Ivanov S.A., Sivkov A.V., Oschepkov V.N., Alekseev B.Ya., Obukhov A.A., Lepilina O.G. Interstitial radiotherapy therapy (brachytherapy) of prostate cancer. Own experience of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia. *Russ. Med. Zh. = RMJ.* 2017;25(27):2011–2014 (in Russ.).
- Galaev I.Y. “Smart” polymers in biotechnology and medicine. *Russ. Chem. Rev.* 1995;64(5):471–489. <https://doi.org/10.1070/RC1995v064n05ABEH000161>
[Galaev I.Yu. “Smart” polymers in biotechnology and medicine. *Usp. Khim.* 1995;64(5):505–524 (in Russ.).]
- Weller R.E., Lind M.E., Fisher D.R., *et al.* Stimulus sensitive gel with radioisotope and methods of making. US Patent US6296831B1, 2001. Oct. 2.
- Weller R.E., Lind M.E., Fisher D.R., Gutovska A., Campbell A.A. Stimulus Sensitive Gel with Radioisotope and Methods of Making. US Patent US6869588B2, 2005. Mar. 22.
- Cao Z., Jin Y., Zhang B., Miao Q., Ma C. A novel temperature- and pH-responsive polymer-biomolecule conjugate composed of casein and poly(*N*-isopropylacrylamide). *Iran. Polym. J.* 2010;19(9):689–698.
- Bolbit N.M., Duflo R.V., Dubova E.A., Gaivoronsky A.V., Lobanova E.I. Altynnikova T.V. Synthesis and properties of thermosensitive polymer protein conjugates labeled with radioactive isotopes of iodine. *Aktual. Prob. Gum. i Estestv. Nauk = Actual Prob. Human. and Nat. Sciences.* 2013;6(53):30–39 (in Russ.).
- Bolbit N.M., Dubova E.A., Duflo V.R., Gaivoronsky A.V. Thermosensitive polymer-protein iodine-containing radiopharmaceutical: RF Pat. 2554472. Publ. 10.01.2015 (in Russ.).
- Bolbit N.M., Duflo V.R., Dubova E.A., Altynnikova T.V. Heat-sensitive radiopharmaceutical for local radiotherapy on the basis of the ^{131}I -radiolabeled polymer-protein conjugate. *V mire nauchnykh otkrytii.* 2013;7–3(43):30–48 (in Russ.).
- Petrie V.M., Tishchenko V.K., Smorizanova O.A. *et al.* Novel radiopharmaceutical, Sm-153-labelled thermoresponsive polymer, for local radiotherapy of solid tumors. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk.* 2018;27(1):66–76 (in Russ.). <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-1-66-76>
- Bolbit N.M., Dubova E.A., Duflo V.R., Zamaraeva T.V., Lobanova E.I., Rybkin N.I. Method for producing a thermosensitive radiopharmaceutical agent: RF Pat. 2665140. Publ. 28.08.2018 (in Russ.).
- Gitis S.S., Glaz A.I., Ivanov A.V. *Praktikum po organicheskoi khimii: Organicheskii sintez (Workshop on organic chemistry: Organic synthesis).* Moscow: Vysshaya shkola; 1991. 303 p. (in Russ.).
- Korshunov M.A., Mikhlin V.S., Bondarenko F.N. Interaction of amine-alkylaminoalkanols with esters and acid chlorides of acrylic and methacrylic acids. *Zh. Org. khim.* 1969;5(2):254–263 (in Russ.).
- Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV (State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV). Moscow: Gos. Med. Izd. 2018. V. 1. 1470 p. (in Russ.).
- Pavia D.L., Lampman G.M., Kriz G.S., Vyvyan J.A. *Introduction to Spectroscopy*: 5th ed. Cengage Learning; 2009. 752 p. ISBN 978-1-285-46012-3
- Bocias G., Houdret D., Hiopolos J. Positively charged amphiphilic polymers based on poly(*N*-isopropylacrylamide): phase behavior and shear-induced thickening in aqueous solutions. *Macromolecules.* 2000;33(8):2929–2935. <https://doi.org/10.1021/ma991409f>

16. Bertrand N., Fleischer J.G., Wasan K.M., Leroux J.-C. Pharmacokinetics and biodistribution of *N*-isopropylacrylamide copolymers for the design of pH-sensitive liposomes. *Biomaterials*. 2009;30(13):2598–2605. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.082>

17. Логинова Н.Н., Гавурина Р.К., Александрова М.Л. Полимеризация гидрохлорида *N,N*-диэтиламиноэтил-метакрилата в водных растворах. *Высокомолекул. Соед.* 1969;11(9):643–645.

18. Sund-Levander M., Forsberg C., Wahren L.K. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand. J. Caring. Sci.* 2002;16(2):122–128. <http://doi.org/10.1046/j.1471-6712.2002.00069.x>

16. Bertrand N., Fleischer J.G., Wasan K.M., Leroux J.-C. Pharmacokinetics and biodistribution of *N*-isopropylacrylamide copolymers for the design of pH-sensitive liposomes. *Biomaterials*. 2009;30(13):2598–2605. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.082>

17. Loginova N.N., Gavurina R.K., Alexandrova M.L. Polymerization of *N,N*-diethylaminoethylmethacrylate hydrochloride in aqueous solutions. *Vysokomolekul. soed. = Polym. Sci.* 1969;11(9):643–645 (in Russ.).

18. Sund-Levander M., Forsberg C., Wahren L.K. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand. J. Caring. Sci.* 2002;16(2):122–128. <http://doi.org/10.1046/j.1471-6712.2002.00069.x>

Об авторах:

Дуфлот Владимир Робертович, д.х.н., директор по инновационной деятельности акционерного общества «Ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова» (249033, Россия, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 6). E-mail: duflot@karpovipc.ru. Scopus Author ID 6701534854, ResearcherID A-7104-2014, <https://orcid.org/0000-0002-1546-3572>

Гайворонский Андрей Владимирович, инженер акционерного общества «Ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова» (249033, Россия, Обнинск, Киевское шоссе, д.6); аспирант кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: andrei.gaivoronsky@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4131-7365>

Лобанова Екатерина Игоревна, ведущий инженер акционерного общества «Ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова» (249033, Россия, Обнинск, Киевское шоссе, д. 6) E-mail: lobanova@karpovipc.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8328-2132>

About the authors:

Vladimir R. Duflot, Dr. Sci. (Chem.), Director for Innovation, Obninsk Branch, Karpov Institute of Physical Chemistry (6, Kievskoe sh., Obninsk, Kaluga oblast, 249033, Russia). E-mail: duflot@karpovipc.ru. Scopus Author ID 6701534854, ResearcherID A-7104-2014, <https://orcid.org/0000-0002-1546-3572>

Andrey V. Gaivoronsky, Engineer, Obninsk Branch, Karpov Institute of Physical Chemistry (6, Kievskoe sh., Obninsk, Kaluga oblast, 249033, Russia); Postgraduate Student, S.S. Medvedev Department of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: andrei.gaivoronsky@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4131-7365>

Ekaterina I. Lobanova, Lead Engineer, Obninsk Branch, Karpov Institute of Physical Chemistry (6, Kievskoe sh., Obninsk, Kaluga oblast, 249033, Russia). E-mail: lobanova@karpovipc.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8328-2132>

Поступила: 05.05.2020; получена после доработки: 23.09.2020; принята к опубликованию: 02.04.2021.
The article was submitted: May 05, 2020; approved after reviewed: September 23, 2020; accepted for publication: April 02, 2021.

**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/10.32362/2410-6593-2021-16-2-176-183>

УДК 661.717.5



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Разработка композиции на основе полимочевины
с увеличенным сроком жизни**

С.В. Романов¹, О.А. Ботвинова¹, Е.А. Тимаков², Л.А. Чижова², Ю.Т. Панов^{2,@}

¹Производственная компания «Эласт ПУ», Владимир, 600026 Россия

²Владимирский государственный университет им. Александра Григорьевича и
Николая Григорьевича Столетовых, Владимир, 600014 Россия

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

Аннотация

Цели. Совершенствование технологии получения полимерных напыляемых покрытий на основе поликарбодиимидов (полимочевин), с высокой химической, гидролитической и абразивной стойкостью и улучшенными физико-механическими показателями, а также, получение полимочевинных композиций с временем жизни не менее 5 мин без потери эксплуатационных характеристик (полимочевин «ручного» нанесения), пригодных для ремонта уже эксплуатирующихся покрытий.

Методы. Скорость реакции между изоцианатными и аминогруппами практически в сто раз превышает скорость реакции между изоцианатными и гидроксильными группами, что вызывает необходимость использовать специальные высокопроизводительные установки высокого давления, оснащенные самоочищающимися смесительными камерами и обогревом компонентов. У полученных материалов определяли прочность, удлинение на разрыв по стандартной методике, истираемость по Таберу и твердость по Шору.

Результаты. Исследованы три способа замедления реакции: во-первых, синтез предполимеров с содержанием NCO-групп от 10.5% до 18%; во-вторых, введение в предполимер пластификатора в количестве 1–10 масс.ч.; в-третьих, введение в композицию полиэфиров и получения «гибридных» систем. Показано, что только «гибридные» системы при использовании полиэфиров с молекулярной массой 2000 Да, в количестве 14% позволяют получить композиции с временем жизни более 5 мин. При этом прочность на разрыв снижается на 20%, истираемость увеличивается на 40%, но такие «гибридные» системы имеют более высокую силу адгезии и дешевле по сравнению с чистыми полимочевинами, что позволяет использовать их в качестве «ремонтных» систем.

Выводы. Разработанный состав и технология нанесения «гибридных» систем позволяют производить ремонтные работы существующих покрытий без применения специализированных устройств. Полимочевина «ручного» нанесения удобна в эксплуатации и не требует специальной подготовки.

Ключевые слова: полимочевина, время жизни, полимерные покрытия, физико-механические свойства

Для цитирования: Романов С.В., Ботвинова О.А., Тимаков Е.А., Чижова Л.А., Панов Ю.Т. Разработка композиции на основе полимочевины с увеличенным сроком жизни. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(2):176–183. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-176-183>

RESEARCH ARTICLE

Development of a polyurea-based composition with an extended life span

Sergei V. Romanov¹, Olga A. Botvinova¹, Evgenii A. Timakov², Larisa A. Chizhova², Yuri T. Panov^{2,*}

¹Production Company Elast PU, Vladimir, 600026 Russia

²Alexander and Nikolay Stoletovs Vladimir State University, Vladimir, 600014 Russia

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

Abstract

Objectives. Improvement of the technology for obtaining polymer-sprayed coatings based on polycarbodiimides (polyureas) with high chemical, hydrolytic, and abrasive resistance and improved physical and mechanical properties, as well as obtainment of polyurea compositions with a lifetime of at least 5 min without loss performance characteristics (i.e., “hand-applied” polyureas) suitable for repair of coatings already in use.

Methods. The reaction rate between isocyanate and amino groups is almost a hundred times higher than that between isocyanate and hydroxyl groups, necessitating the use of special high-performance and high-pressure installations equipped with self-cleaning mixing chambers and heating of components. The following are determined from the obtained materials: strength, elongation at break according to the standard method, Taber abrasion, and Shore hardness.

Results. Three methods of slowing down the reaction are investigated: 1) the synthesis of prepolymers with the content of NCO groups from 10.5% to 18%; 2) the addition of a plasticizer into the prepolymer in the amount of 1–10 mass parts; and 3) the introduction of polyesters into the composition and radiation of the so-called “hybrid” systems. When using 14% polyesters with a molecular weight of 2000 Da, only “hybrid” systems make it possible to obtain compositions with a lifetime of more than 5 min. At the same time, the tensile strength decreases by 20%, and the abrasion increases by 40%; however, such “hybrid” systems have a higher adhesion force and are cheaper than pure polyureas, allowing them to be used as “repair” systems.

Conclusions. The developed composition and technology of applying “hybrid” systems allow for the repair of existing coatings without using specialized devices. “Manual” polyurea is easy to use and does not require special training.

Keywords: polyurea, lifetime, polymer coatings, physical and mechanical properties

For citation: Romanov S.V., Botvinova O.A., Timakov E.A., Chizhova L.A., Panov Yu.T. Development of a polyurea-based composition with an extended life span. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(2):176–183 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-176-183>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы технология получения полимерных напыляемых покрытий на основе поликарбодиимидов (полимочевин), развивается опережающими темпами, что связано с высокой химической, гидролитической и абразивной стойкостью этих покрытий, а также их отличными физико-механическими показателями^{1,2}. Широкий спектр свойств, который можно получить благодаря изменению состава полимочевинной композиции, делает ее пригодной для применения во многих сферах: в строительстве [1, 2], в сфере защиты горно-обогатительного оборудования [3, 4]. В отличие от полиуретана и резины, которые также активно применяются в горно-обогатительной отрасли, полимочевину можно наносить в качестве футеровочного состава не только в заводских условиях, и нет ограничений по геометрии защищаемой поверхности.

Целью данной работы являлась разработка ремонтных составов, которые можно наносить вручную на любые самые сложные поверхности. При этом, свойства таких составов должны быть сопоставимы со свойствами исходного полимочевинного покрытия. Данная цель была достигнута применением гибридных «полиуретан-полимочевинных»

покрытий. При разработке этой системы авторы исходили из теоретических предпосылок, изложенных в работе С.В. Романова (см. сноску 1).

Полимочевина – идеальный материал для покрытия больших поверхностей, обладающий высокой прочностью и низкой истираемостью, который можно наносить на поверхность только с использованием установок высокого (более 100 атм.) давления. После гарантийного срока эксплуатации на покрытии появляются трещины, сколы, которые необходимо устранить. Для таких случаев применяется композиция ручного нанесения, контактирующая, в основном, с исходной полимочевинной, адгезия к которой априори очень высока.

В связи с очень коротким временем жизни композиции для получения полимочевины в технологии нанесения покрытия используют только установки высокого давления, оснащенные самоочищающейся смесительной камерой и обогревом компонентов [5, 6]. Этот фактор обуславливает еще один неоспоримый плюс полимочевин, заключающийся в их практически полной нечувствительности к окружающей влаге.

Схематично реакция образования полимочевины представлена на рис. 1.

Дизамещенная мочевина взаимодействует с изоцианатной группой, образуя биурет, как показано на рис. 2.

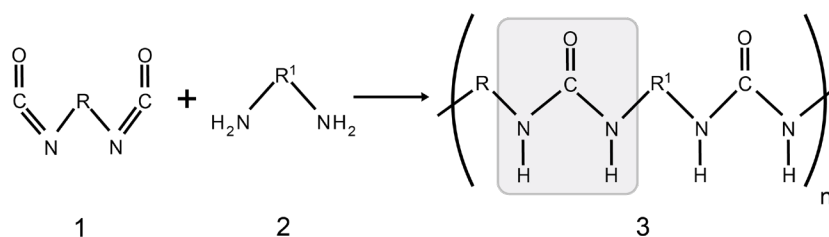


Рис. 1. Схема образования полимочевины: 1 – диизоцианат, 2 – полиэфирамин, 3 – полимочевина.

Fig. 1. Process of the polyurea formation: (1) diisocyanate, (2) polyester amine, and (3) polyurea.

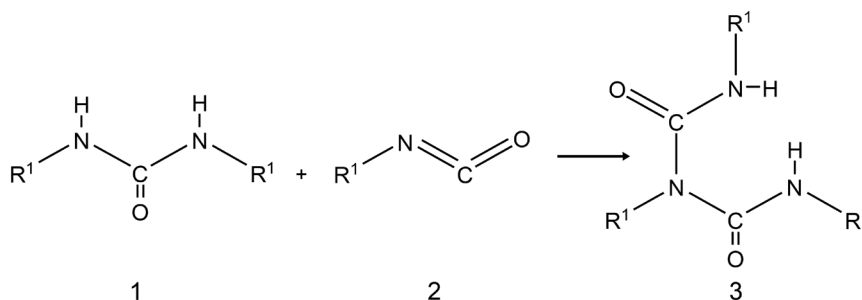


Рис. 2. Схема получения биурета: 1 – дизамещенная мочевина, 2 – изоцианат, 3 – биурет.

Fig. 2. Biuret production process: (1) disubstituted urea, (2) isocyanate, and (3) biuret.

¹ Романов С.В. Напыляемые полимочевины с увеличенным сроком эксплуатации в экстремальных условиях: дис. канд. техн. наук. Казань: КНИТУ; 2019. 127 с. [Romanov S.V. Sprayable polyureas with extended service life in extreme conditions: Cand. Sci. Thesis. Kazan: KNR TU; 2019. 127 p. (in Russ.).]

² Тимакова К.А. Разработка состава и технологии производства одноупаковочного не вспенивающегося полиуретанового герметика на основе отечественных полиэфиров: дис. канд. техн. наук. Владимир: ВГУ; 2018. 136 с. [Timakova K.A. Development of the composition and production technology of one-pack non-foaming polyurethane sealant based on domestic polyesters: Cand. Sci. Thesis. Vladimir: VGU; 2018. 136 p. (in Russ.).]

Принято называть изоцианатный компонент компонентом Б. Он представляет собой предполимер, содержащий изоцианатные группы на концах макромолекулы, что дает право отнести полимочевину к классу полиуретановых покрытий [5, 6].

Доля рынка полимочевинных продуктов растет с каждым годом. Вместе с этим растет и количество проблем, связанных с этим продуктом. Одной из актуальных задач является решение необходимости локального ремонта полимочевинных покрытий. Экономически нецелесообразно для каждого ремонта использовать полимочевину с коротким временем жизни, которую невозможно нанести без помощи специального оборудования. Именно поэтому в настоящее время ведутся работы по замедлению реакции получения полимочевины [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения полимочевинного покрытия были использованы следующие материалы: в качестве аминного компонента (компонента А) использовалась смесь Джеффамин Д-2000 (смесь полиоксипропиленаминов с молекулярной массой ~2000 Да); Джеффамин Т-5000 (смесь полиоксипропиленаминов с молекулярной массой ~5000 Да) (*Houfa*, China), Дедта 80 (*Dow Chemical Company*, Мидленд, Мичиган, США) и Полилинк 4200 (*ACETO GmbH*, Германия) в качестве сшивающих агентов, а также промоутер адгезии Силквест А187 (*Momentive*, Россия).

В качестве изоцианатного компонента (компонента Б) использовался предполимер, синтезированный из пропиленгликоля и полиизоцианата, марки «Millionate MR200», (*Химтраст*, Россия) с массовой долей NCO-групп 10.5–18% [7–10]. Кроме того, в работе применяли: пластификатор – диоктилфталат (*Витахим*, Россия) и модификатор – простой полиэфир «Корадол 56-200» с молекулярной массой 2000 Да (*Химсейл*, Россия).

Методика приготовления предполимера аналогична описанной в вышеуказанной работе Романова.

Прочность при разрыве и относительное удлинение образцов определялись по стандартным методикам на универсальной разрывной машине «GP2DLC-0.5» (*Точприбор*, Россия). Определение прочности при разрыве и относительного удлинения при разрыве, проводили по ГОСТ 21751-76³ на образцах-лопатках типа 1 толщиной 3.0 ± 0.2 мм при скорости движения зажима разрывной машины 100 мм/мин.

³ ГОСТ 21751-76. Метод определения условной прочности, относительного удлинения при разрыве и относительной остаточной деформации после разрыва. М.: Издательство стандартов; 1983. [GOST 21751-76 Sealants. Determination method of tensile strength, ultimate elongation at break and deformation set after break. Moscow: Izd. Standartov; 1983.]

Истирание по Таберу определяли на установке «Taber Rotary Platform Abrasion Tester Model 5135/5155» (*TABER® Industries*, США), диск Н18, 1000 циклов. Твердость определяли по ГОСТ 263-75⁴ на приборе для измерения твердости материала по Шору А, на образцах толщиной 6 мм на установке «ТВР-D» (*Метротест*, Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полимочевина стала отличным решением для гидроизоляции больших площадей. Время жизни этой двухкомпонентной системы в классическом ее исполнении не превышает 10–15 с [11–13].

С таким коротким временем жизни связан как ряд преимуществ, так и ряд недостатков. В первую очередь, это необходимость в дорогостоящем и сложном в обслуживании оборудовании, что в значительной степени сдерживает применение полимочевинных систем.

В настоящее время принято классифицировать полимочевинные системы по времени жизни следующим образом:

– «Классическая» полимочевина – время жизни до 20 с.

– «Медленная» полимочевина – время жизни от 3 до 4 мин.

– «Ручная» полимочевина – время жизни более 5 мин.

За время жизни принимается время гелеобразования, т.е. время, по прошествии которого композиция перестает стекать со стеклянной палочки.

Нанесение «классических» и «медленных» полимочевин невозможно без аппаратов высокого давления, поэтому они не могут быть использованы при выполнении большинства локальных ремонтов. «Ручные» полимочевины не требуют специального оборудования, время жизни композиции позволяет наносить их с помощью ручного перемешивания.

В отличие от «классических» полимочевин, «ручные» системы изучены мало.

Для исследований по замедлению полимочевинных композиций были синтезированы предполимеры с содержанием NCO-групп от 10.5% до 18%.

Известно, что при снижении содержания NCO-групп в системе уменьшается и скорость реакции, но это снижение весьма невелико (таблица).

Как видно из таблицы, снижение содержания NCO-групп в компоненте Б приводит к снижению твердости покрытий, что не допустимо. Чтобы этого избежать, в дальнейших исследованиях целесообразно опираться на рецептуру с содержанием NCO-групп не менее 12.5%.

⁴ ГОСТ 263-75. РЕЗИНА. Метод определения твердости по Шору А. Москва: Издательство стандартов; 1989. [GOST 263-75. Rubber. Method for determination of Shore A hardness. Moscow: Izd. Standartov; 1983.]

Эксплуатационные характеристики покрытий с разным содержанием NCO-групп в компоненте Б
Performance characteristics of coatings with different contents of the NCO-groups in component B

Содержание NCO-групп в компоненте Б, % Content of NCO groups in component B, %	Время жизни системы, с System lifetime, s	Твердость покрытия по Шору, ед. Shore hardness, units
10.5	14	60A
12.5	11	75A
14.0	9	80A
15.5	7	92A
18.0	5	70D

Первым этапом в решении этой задачи была выбрана стратегия введения в компонент А системы небольшого количества пластификатора.

На рис. 3 и 4 приведены графики зависимости времени жизни и эксплуатационных характеристик полимочевин от процентного количества пластификатора в системе.

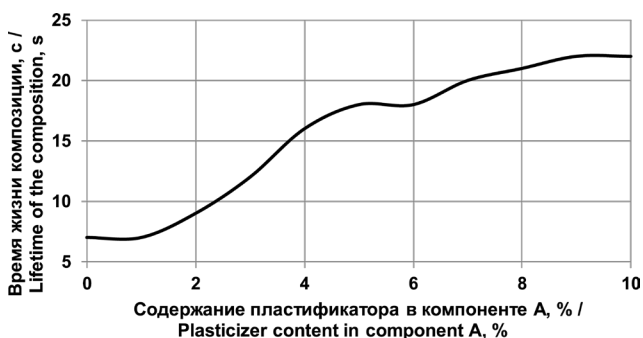


Рис. 3. Зависимость времени жизни композиции от процентного содержания пластификатора в компоненте А системы.

Fig. 3. Dependence of the composition lifetime on the plasticizer percentage in component A of the system.

Из графиков видно, что максимально возможное количество пластификатора, которое можно ввести в компонент А системы, не превышает 5%. При добавлении большего количества пластификатора время жизни системы существенно увеличивается, но сильно падают физико-механические показатели. При добавлении 5% данные показатели практически не ухудшаются, а такие показатели, как истирание и относительное удлинение при разрыве даже несколько увеличиваются.

Однако время жизни системы удалось увеличить лишь незначительно. Этот показатель положительно сказывается на растекании полимочевинной системы, и, как следствие, на адгезии композиции к подложке. Полученное время не позволяет работать с этой системой без помощи дополнительного оборудования.

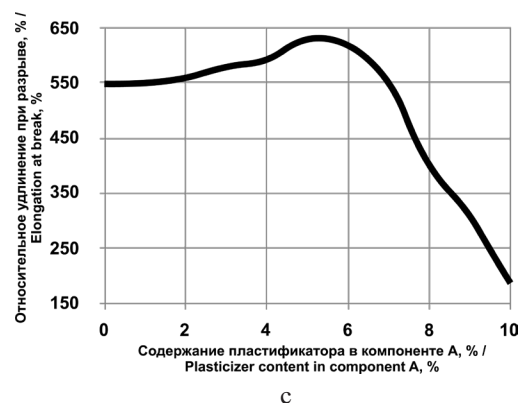
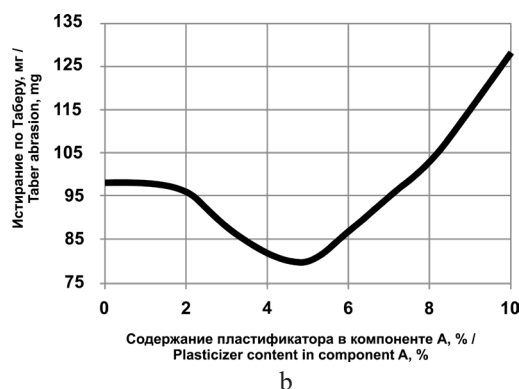
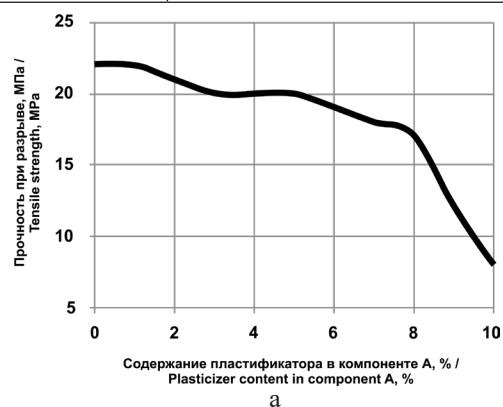


Рис. 4. Зависимость прочности на разрыв композиции (а), истирания (б) и относительного удлинения при разрыве (с) от процентного содержания пластификатора в компоненте А системы.

Fig. 4. Dependence of the tensile strength of the composition (a), abrasion (b), and elongation at break (c) on the plasticizer percentage in component A of the system.

На наш взгляд основным решением для замедления образования полимочевин является перевод системы в разряд «гибридных» систем, в которых наряду с полиэфирами в компонент А вводятся полиэфиры – Корадол 56-200. Как следствие, во время реакции образуются и полимочевинные и полиуретановые группы.

«Гибридные» системы имеют ряд преимуществ. Время жизни таких систем несколько больше, поэтому они лучше растекаются, имеют высокую адгезию, хорошо принимают сложную геометрию защищаемой поверхности. Они несколько дешевле в сравнении с чистыми полимочевинами, а по эксплуатационным характеристикам мало им уступают. Однако в связи с их химическим составом, их чувствительность к влаге значительно повышается, что делает невозможным работу с ними во влажном климате или при плохих погодных условиях.

Для исследований были выбраны полиэфиры с большими молекулярными массами. Ожидалось, что дополнительные пространственные затруднения дадут дополнительное увеличение времени жизни системы.

На рис. 5 и 6 приведены графики времени жизни системы, а также основные физико-механические показатели в зависимости от процентного содержания полиэфира (молекулярной массой 2000 Да) в компоненте А системы.

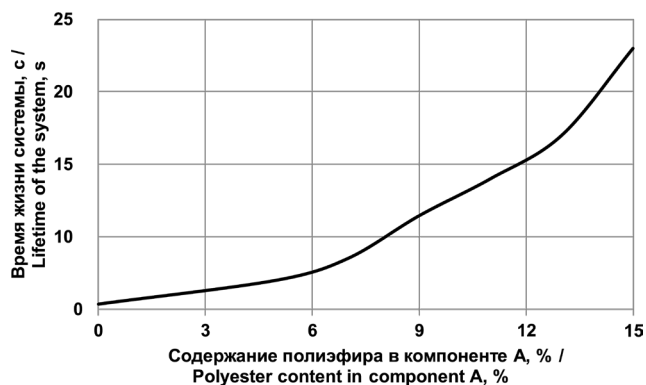


Рис. 5. Зависимость времени жизни композиции от содержания полиэфира в компоненте А системы.

Fig. 5. Dependence of the composition lifetime on the polyester content in component A of the system.

Видно, что введение высокомолекулярного полиэфира позволяет увеличить время жизни полимочевинной композиции до требуемых величин (5 мин) и повысить ее истираемость, при этом, прочность на разрыв и относительное удлинение снижаются до допустимого уровня. Это позволяет применять данную систему как «ручную».

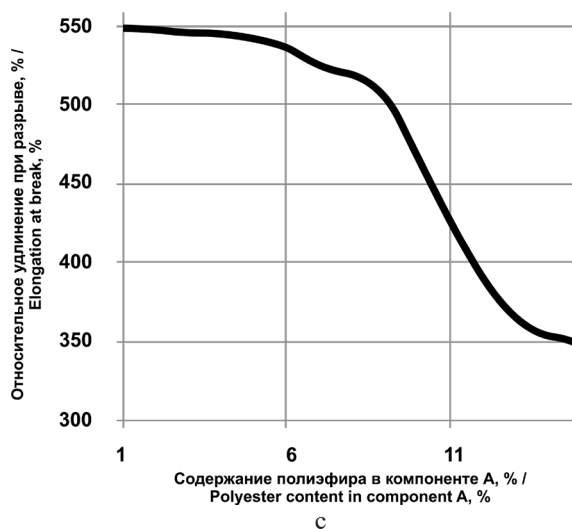
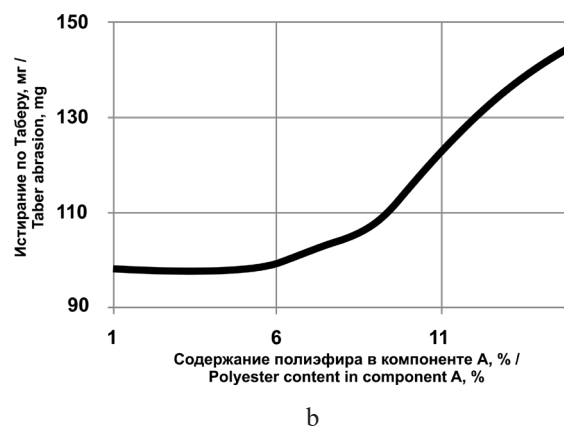
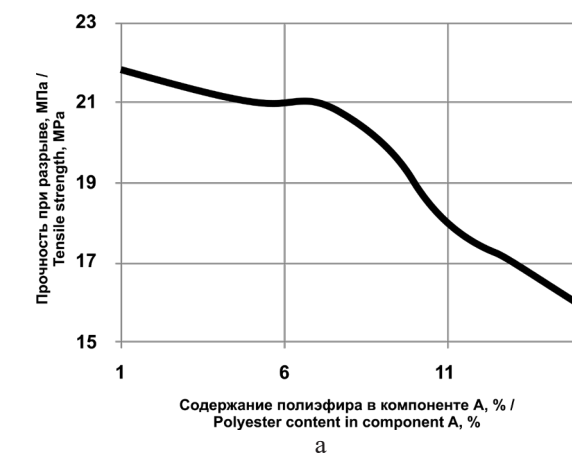


Рис. 6. Зависимость прочности на разрыв (а), истирания композиции (b) и относительного удлинения при разрыве (с) от содержания полиэфира в компоненте А системы.

Fig. 6. Dependence of the tensile strength (a), composition abrasion (b), and elongation at break (c) on the polyester content in component A of the system.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований получена полимочевинная композиция со временем жизни более 5 мин, т.е. со скоростью отверждения примерно в 30 раз медленнее исходной композиции,

за счет частичной замены аминных групп на менее активные – гидроксильные и путем введения в систему простого полиэфира с молекулярной массой ~2000 Да в количестве 10–15%. Полученные системы обладают требуемыми прочностными характеристиками и более высокими адгезионными свойствами. Показано, что данную композицию «ручного» нанесения можно использовать для ремонта полимочевинных покрытий без применения установок высокого давления.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследование.

Authors' contribution

All authors equally contributed to the study.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Szycher M. *Szycher's handbook of polyurethanes*. Boca Raton: Taylor & Francis Group CRC Press; 2013. 1092 p.
2. Ryszkowska J. Supramolecular structure, morphology and physical properties of urea-urethane elastomers. *Polimery*. 2012;57(11–12):775–902. Available from URL: <https://studylib.net/doc/18145915/supramolecular-structure--morphology-and-physical-property>
3. Wolf A.T. (Ed.). Durability of Building and Construction Sealants and Adhesives. V. 3. *Journal of ASTM International Selected Technical Papers STP1545*. 2010. XVII. 417 p. ISBN 978-0-8031-3426-3.
4. Stengard R.A. High-pressure impingement mixing-route to faster, better PU parts. *Plast. Tech*. 1974;41–44.
5. Zafar F., Sharmin E. *Polyurethane*. Rijeka, Croatia: InTech; 2012. 480 p. ISBN 978-953-51-0726-2
6. Saunders J.H., Hansen R.H. The mechanism of foam formation. In: *Plastic foams*. Part 1. Frisch K.C., Saunders J.H. (Eds.). New York: Marcel Dekker; 1972. P. 3–108.
7. Botvinova O.A., Panov Y.T., Romanov S.V. Producing Bicomponent Sealants Based on Polyaspartate Urea Resins. *Polym. Sci. Ser. D*. 2020;13(4):407–413. <https://doi.org/10.1134/S1995421220040048>

8. Steiner E.C., Pelletier R.R., Trucks R.O. A study of the polymerization of propylene oxide catalyzed by anhydrous potassium hydroxide. *J. Amer. Chem. Soc*. 1964;86(21):4678–4686. <https://doi.org/10.1021/ja01075a031>
9. Van Maris R., Tamano Y., Yoshimura H., Gay K.M. Polyurethane Catalysis by Tertiary Amines. *J. Cell. Plast*. 2005;41(4):305–322. <https://doi.org/10.1177%2F0021955X05055113>
10. Ward R.S., Jones R.L. Polyurethanes and Silicone Polyurethane Copolymers. In book: *Comprehensive Biomaterials II*. V. 1. 2017. P. 570–619. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100691-7.00179-8>
11. Vahabi H., Rastin H., Movahedifar E., Antoun K., Brosse N., et al. Flame Retardancy of Bio-Based Polyurethanes: Opportunities and Challenges. *Polymers*. 2020;12(6):1234. <https://doi.org/10.3390/polym12061234>
12. Sándor N., Gelade E., van Maris R., Rácz G. Effect of melamine on the foam kinetics of polyurethane model system. *Models Chem*. 1997;134(2):253–263. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4628\(19980307\)67:10<1739::AID-APP7>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(19980307)67:10<1739::AID-APP7>3.0.CO;2-K)
13. Vreenegoor N.C. The Foamax process for making flat-top flexible polyurethane slabstock foams. *Plast. Rub. Proc*. 1977;2(1):30–32.

Об авторах:

Романов Сергей Викторович, к.т.н., директор ООО «Эласт-ПУ» (Россия, 600026, Владимир, ул. Гастелло, д. 21а). E-mail: Romanov-elastpu@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5152-4678>

Ботвинова Ольга Андреевна, научный сотрудник лаборатории ООО «Эласт-ПУ» (Россия, 600026, Владимир, ул. Гастелло, д. 21а). E-mail: ermolaeva_olya@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0217-8446>

Тимаков Евгений Александрович, ассистент кафедры химических технологий Института архитектуры, строительства и энергетики ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет им. Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых» (Россия, 600000, Владимир, ул. Горького, д. 87). E-mail: okakie@yandex.ru. Scopus Author ID 57219018403, <https://orcid.org/0000-0003-3312-0810>

Чижова Лариса Анатольевна, доцент кафедры химических технологий Института архитектуры, строительства и энергетики ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет им. Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых» (Россия, 600000, Владимир, ул. Горького, д. 87). E-mail: lar-chizhova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2838-2349>

Панов Юрий Терентьевич, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой химических технологий Института архитектуры, строительства и энергетики ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет им. Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых» (Россия, 600000, Владимир, ул. Горького, д. 87). E-mail: tpp_vlgu@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8528-1195>

About the authors:

Sergei V. Romanov, Cand. Sci. (Eng.), Director of the Production Company Elast-PU (21a, Gastello ul., Vladimir, 600026, Russia). E-mail: Romanov-elastpu@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5152-4678>

Olga A. Botvinova, Researcher, Production Company Elast-PU (21a, Gastello ul., Vladimir, 600026, Russia). E-mail: ermolaeva_olya@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0217-8446>

Eugenii A. Timakov, Assistant, Chemical Technologies Department, Institute of Architecture, Construction, and Energy, Alexander and Nikolay Stoletovs Vladimir State University (87, Gor'kogo ul., Vladimir, 600026, Russia). E-mail: okakie@yandex.ru. Scopus Author ID 57219018403, <https://orcid.org/0000-0003-3312-0810>

Larisa A. Chizhova, Associate Professor, Chemical Technologies Department, Institute of Architecture, Construction, and Energy, Alexander and Nikolay Stoletovs Vladimir State University (87, Gor'kogo ul., Vladimir, 600026, Russia). E-mail: lar-chizhova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2838-2349>

Yuri T. Panov, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Chemical Technologies Department, Institute of Architecture, Construction, and Energy, Alexander and Nikolay Stoletovs Vladimir State University (87, Gor'kogo ul., Vladimir, 600026, Russia). E-mail: tpp_vlgu@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8528-1195>

Поступила: 11.12.2020; получена после доработки: 05.03.2021; принята к опубликованию: 12.04.2021.

The article was submitted: December 11, 2020; approved after reviewed: March 05, 2021; accepted for publication: April 12, 2021.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ
CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-184-191>



УДК 538.945

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

О коэффициенте прохождения сверхпроводящей частицы

А.В. Матасов[@], А.А. Довмалов, Д.М. Бабышкина

Национальный исследовательский университет «МЭИ», Москва, 111250 Россия

[@]Автор для переписки, e-mail: matasov_av93@mail.ru

Аннотация

Цели. Общая теория сверхпроводимости, способная полностью описать данное явление, отсутствует, что накладывает свои трудности в поиске новых сверхпроводящих материалов и исследовании их свойств. В частности, неисследованной является электродинамика сверхпроводящей системы. С целью возможного дальнейшего описания электродинамики сверхпроводников в работе рассматриваются температурные зависимости энергетических параметров куперовской пары в потенциальном поле вихря Абрикосова.

Методы. Основой для полученных результатов работы являлось рассмотрение коэффициента прохождения сверхпроводящей частицы в приближении метода Вентцеля–Крамерса–Бриллюэна, а также связь критической температуры с лондоновской глубиной проникновения и длиной когерентности на основе модели плазмонного разрушения сверхпроводящего состояния.

Результаты. Получены зависимости времени жизни частицы в потенциальной яме, глубины проникновения, частоты ударов частицы о потенциальный барьер, размытости энергетического уровня, коэффициента прохождения, потенциальной, кинетической энергии частицы от температуры. Получены характерные значения данных параметров при абсолютном нуле для различных купратных, органических и других сверхпроводящих материалов. Получены зависимости критического электрического потенциала от температуры, лондоновской глубины проникновения, длины когерентности; электрического потенциала от коэффициента прохождения при разных значениях температуры. Вид зависимостей качественно соответствует экспериментальным данным.

Выводы. Полученные результаты могут быть использованы для построения общей теории сверхпроводимости, описании электродинамики сверхпроводящего состояния, разработки новых сверхпроводников, обладающих более высокими значениями критических токов.

Ключевые слова: теория сверхпроводимости, куперовская пара, вихрь Абрикосова, электродинамика сверхпроводников

Для цитирования: Матасов А.В., Довмалов А.А., Бабышкина Д.М. О коэффициенте прохождения сверхпроводящей частицы. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(2):184–191. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-184-191>

RESEARCH ARTICLE

Transmission coefficients of superconducting particles

Anton V. Matasov[@], Armen A. Dovmalov, Daria M. Babyshkina

National Research University MPEI, Moscow, 111250 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: matasov_av93@mail.ru**Abstract**

Objectives. There is no general theory of superconductivity capable of fully describing this phenomenon, which imposes its own difficulties in the search for new superconducting materials, as well as in the study of their properties. In particular, the electrodynamics of a superconducting system is unexplored. With the aim of a possible further description of the electrodynamics of superconductors, the temperature dependences of the energy parameters of a Cooper pair in the potential field of Abrikosov vortex were analyzed.

Methods. The basis for the obtained results of the work was the consideration of the transmission coefficient for a superconducting particle in the approximation of the Wentzel–Kramers–Brillouin method, as well as the relationship between the critical temperature and the London penetration depth and the coherence length based on the model of plasmon destruction of the superconducting state.

Results. The dependences of the lifetime of a particle in a potential well, penetration depth, frequency of impacts of a particle against a potential barrier, blurring of the energy level, transmission coefficient, and potential and kinetic energy of a particle on temperature were obtained. The characteristic values of these parameters were obtained at absolute zero for various cuprate, organic, and other superconducting materials. The dependences of the critical electric potential on temperature, as well as the London penetration depth, coherence length, and electric potential on the transmission coefficient at different temperatures were obtained. The form of the dependences qualitatively corresponds to the experimental data.

Conclusions. The results obtained can be used to construct a general theory of superconductivity, describe the electrodynamics of a superconducting state, and develop new superconductors with higher critical currents.

Keywords: theory of superconductivity, Cooper pair, Abrikosov vortex, electrodynamics of superconductors

For citation: Matasov A.V., Dovmalov A.A., Babyshkina D.M. Transmission coefficients of superconducting particles. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(2):184–191 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-184-191>

ВВЕДЕНИЕ

Начиная с работ Абрикосова [1] и открытия вихрей Абрикосова, электродинамика сверхпроводящего состояния в основном описывается через движение вихревой решетки [2]. Как правило рассматриваются механические модели движения, которые учитывают силы вязкого трения, пиннинга вихрей, сил, деформирующих решетку. Часто данный подход не учитывает квантовую природу вихря Абрикосова и явления сверхпроводимости. В качестве другого встречающегося подхода описания динамики сверхпроводящего состояния можно выделить солитонную теорию сверхпроводимости [3]. Данный подход требует рассмотрения нелинейных возбуждений,

что зачастую приводит к трудности в получении точного решения. Теория солитонов позволяет описать некоторые дифференциальные характеристики купратных сверхпроводников и не является общей для всех сверхпроводящих материалов.

В виду отсутствия общей теории электродинамики сверхпроводящего состояния трудно дать общее теоретическое описание вольтамперной характеристики большинства сверхпроводящих соединений, которое является крайне важным для широкого применения сверхпроводящих материалов.

В настоящей работе проанализирована модель движения куперовской пары в вихре Абрикосова. Данная задача уже рассматривалась в работе [4] в рамках оценки связи между длиной когерентности

и лондоновской глубиной проникновения, а также решения одномерного уравнения Шредингера, что является важным результатом для построения общей теории сверхпроводимости и электродинамики сверхпроводящего состояния. В настоящей работе исследованы зависимости различных энергетических параметров сверхпроводящей частицы от температуры, включая коэффициент прохождения, на основе которого получена качественная модель, описывающая вольтамперную характеристику сверхпроводников.

ТЕМПЕРАТУРНЫЕ ЗАВИСИМОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КУПЕРОВСКОЙ ПАРЫ В ПОТЕНЦИАЛЬНОМ ПОЛЕ ВИХРЯ АБРИКОСОВА

Произведем оценку зависимости коэффициента прохождения сверхпроводящей частицы D через потенциальный барьер вихря Абрикосова U . Областью вихря Абрикосова, на которой возможно эффективное рассеяние энергии сверхпроводящей частицы, является несверхпроводящая внутренняя цилиндрическая область вихря. Во внутренней области считается, что энергия вихря Абрикосова постоянна в пределе $\xi \ll \lambda$, где ξ – длина когерентности, представляющая собой характерный размер куперовской пары, λ – лондоновская глубина проникновения, представляющая собой характерный размер проникновения внешнего магнитного поля в сверхпроводник. [5]. Тогда, используя квазиклассическое приближение Вентцеля–Крамерса–Бриллюэна [6], можно получить следующее выражение для коэффициента прохождения:

$$D(T) = \frac{e^{-4\xi(T)\sqrt{\frac{2m}{\hbar^2}(U(T)-E(T))}}}{(1 + 0.25e^{-4\xi(T)\sqrt{\frac{2m}{\hbar^2}(U(T)-E(T))}})^2}, \quad (1)$$

где m – масса куперовской пары (в работе удвоенная масса электрона), $\hbar$ – постоянная Дирака, E – энергия куперовской пары.

Потенциальная энергия представляет собой энергию вихря Абрикосова и в общем случае выражается через функцию Бесселя K_0 [5]. Часто данную энергию нормируют на некоторую единицу длины. В данной работе в качестве единицы длины использовалась длина когерентности.

$$U(T) = \frac{\Phi_0^2 \xi(E)}{4\pi\mu_0 \lambda(T)^2} K_0\left(\frac{\xi(T)}{\lambda(T)}\right), \quad (2)$$

где Φ_0 – квант магнитного потока, μ_0 – магнитная постоянная, λ – лондоновская глубина проникновения.

Энергию сверхпроводящей частицы по аналогии с энергетической щелью можно выразить как $E = 2kT_c$, где T_c – критическая температура, т.е. температура перехода материала в сверхпроводящее состояние. Ввиду того, что в работе [7] была получена связь критической температуры с лондоновской глубиной проникновения и длиной когерентности, выразим энергию частицы через данные характерные длины:

$$E(T) = \hbar c / \lambda(T) \sqrt{\frac{4\pi\alpha\xi(T)}{\lambda(T)}}, \quad (3)$$

где c – скорость света, α – постоянная тонкой структуры.

Зависимости измеренных ξ , λ от температуры определяем стандартными выражениями:

$$\xi(T) = \frac{\xi(0)}{\sqrt{1 - \left(\frac{T}{T_c}\right)^4}}, \quad (4)$$

$$\lambda(T) = \frac{\lambda(0)}{\sqrt{1 - \left(\frac{T}{T_c}\right)^4}}, \quad (5)$$

Построим зависимости энергий и коэффициента прохождения от температуры для сверхпроводника $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$ при $\lambda(0) = 180$ нм, $\xi(0) = 0.4$ нм, $T_c = 90.8$ К [8] (рис. 1, 2).

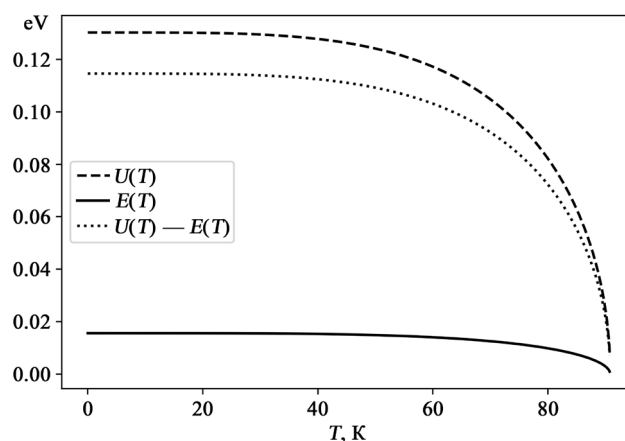


Рис. 1. Зависимость потенциальной U , кинетической E , разницы энергий от температуры для $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$.
Fig. 1. Dependence of the potential, U , and kinetic, E , energies and the energy difference on temperature for $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$.

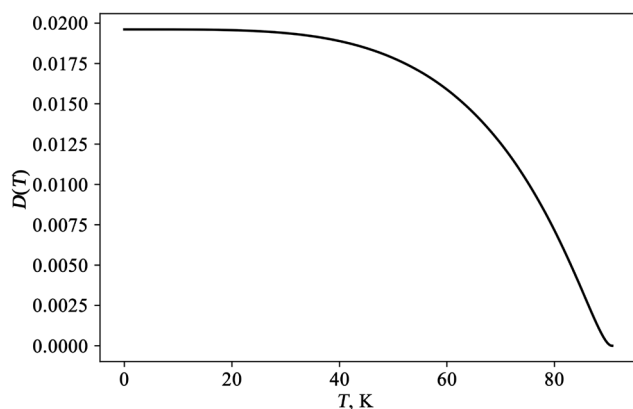


Рис. 2. Зависимость коэффициента прохождения от температуры для $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$.

Fig. 2. Dependence of the transmission coefficient on temperature for $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$.

На основе полученного коэффициента прохождения получим зависимость частоты ударов частицы о барьер n , времени жизни частицы в яме t глубины проникновения под потенциальный барьер L , размытости энергетического уровня от температуры T [6]:

$$n(T) = \frac{1}{4\lambda(T)} \sqrt{\frac{2E(T)}{m}} \quad (6)$$

$$t(T) = \frac{1}{n(T)D(T)} \quad (7)$$

$$L(T) = \frac{\hbar}{2\sqrt{2m(U(T) - E(T))}} \quad (8)$$

$$\Delta E(T) = \hbar / t(T) \quad (9)$$

Установлено, что потенциальная, кинетическая энергия частицы, коэффициент прохождения, количество столкновений в единицу времени и размытость энергетической щели уменьшаются с ростом температуры. Глубина проникновения и время жизни куперовской пары в несверхпроводящей области вихря увеличиваются с ростом температуры.

Рассчитаем характерные значения величин (1)–(3), (6), (8), (9) для купратных, органических и некоторых других сверхпроводников второго рода при $T = 0$ К (табл. 1). Для анализа были выбраны материалы, для которых подтверждена справедливость выражения (3) посредством соответствия расчетных T_c^* и экспериментальных критических температур T_c (табл. 2).

На основе полученной зависимости коэффициента прохождения куперовской пары от температуры построим качественную модель описания вольтамперной характеристики сверхпроводников.

Положим в первом приближении, что энергия вихря Абрикосова не зависит от внешнего приложенного электрического поля. Добавим к энергии

Таблица 1. Характерные значения энергетических параметров некоторых сверхпроводников при $T = 0$ К

Table 1. Typical values of the energy parameters of some superconductors at $T = 0$ К

Материал Material	$D(0)$	$U(0)$, eV	$E(0)$, eV	$n(0)$, s^{-1}	$L(0)$, m	$\Delta E(0)$, eV
$\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}$	0.021	0.042	5.606×10^{-3}	1.827×10^{10}	3.623×10^{-10}	1.567×10^{-6}
$\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$	0.02	0.13	0.016	7.29×10^{10}	2.04×10^{-10}	5.909×10^{-6}
$\text{Bi}_2\text{Sr}_2\text{CuO}_{6+x}$	1.55×10^{-3}	0.025	3.234×10^{-3}	7.457×10^9	4.638×10^{-10}	4.779×10^{-8}
$\text{Bi}_2\text{Sr}_2\text{CaCu}_2\text{O}_{8+x}$	2.636×10^{-11}	0.193	0.016	4.459×10^{10}	1.642×10^{-10}	4.86×10^{-15}
$\text{HgBa}_2\text{CuO}_{4+x}$	9.739×10^{-7}	0.175	0.016	5.325×10^{10}	1.734×10^{-10}	2.144×10^{-10}
$\text{HgBa}_2\text{CaCu}_2\text{O}_{6+x}$	1.242×10^{-12}	0.336	0.027	8.337×10^{10}	1.24×10^{-10}	4.281×10^{-16}
$\text{HgBa}_2\text{Ca}_2\text{Cu}_3\text{O}_{8+x}$	6.248×10^{-11}	0.318	0.026	8.437×10^{10}	1.277×10^{-10}	2.18×10^{-14}
$\kappa\text{-(BEDT-TTF)}_2\text{Cu(NCS)}_2$	0.108	0.011	1.794×10^{-3}	4.623×10^9	7.366×10^{-10}	2.059×10^{-6}
$(\text{BEDT-TTF})_2\text{Cu[N(CN)}_2\text{]Br}$	0.233	0.01	1.928×10^{-3}	5.883×10^9	7.534×10^{-10}	5.674×10^{-6}
$\beta_L\text{-(BEDT-TTF)}_2\text{I}_3$	0.088	2.098×10^{-3}	4.08×10^{-4}	6.055×10^8	1.68×10^{-9}	2.21×10^{-7}
$\beta\text{-(BEDT-TTF)}_2\text{I}_2\text{Br}_2$	1.164×10^{-64}	0.014	1.121×10^{-3}	7.025×10^8	5.978×10^{-10}	3.382×10^{-70}
$\beta\text{-(BEDT-TTF)}_2\text{Au}_2$	8.041×10^{-23}	0.011	1.002×10^{-3}	8.302×10^8	7.076×10^{-10}	2.760×10^{-28}
CNT(5,0)	1.139×10^{-13}	0.027	2.59×10^{-3}	3.513×10^9	4.429×10^{-10}	1.654×10^{-18}
NbSe_2	5.705×10^{-4}	0.012	1.626×10^{-3}	2.82×10^9	6.695×10^{-10}	6.653×10^{-9}
$\text{H}_2\text{S}(155 \text{ ГПа}) / \text{H}_2\text{S}(155 \text{ НПа})$	1.471×10^{-18}	0.468	0.034	1.019×10^{11}	1.047×10^{-10}	6.200×10^{-22}

Примечание: BEDT-TTF – бис(этилендитио)тетрагидрофульвален. CNT(5,0) – углеродная нанотрубка хиральностью (5,0).
Note: BEDT-TTF is bis(ethylenedithio)tetrathiafulvalen and CNT(5,0) is a carbon nanotube with a chirality of (5,0).

Таблица 2. Сравнение расчетных (T_c^*) и экспериментальных (T_c) критических температур некоторых сверхпроводниковTable 2. Comparison of the calculated (T_c^*) and experimental (T_c) critical temperatures of various superconductors

Материал Material	ξ , нм ξ , nm	λ , нм λ , nm	T_c^* , К	T_c , К	Ссылка Reference
$\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}$	0.7	430	32.5	34	[8]
$\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$	0.4	180	90.8	92.4	[8]
$\text{Bi}_2\text{Sr}_2\text{CuO}_{6+x}$	1.5	800	18.8	13	[9]
$\text{Bi}_2\text{Sr}_2\text{CaCu}_2\text{O}_{8+x}$	2	200–300 при 300 / at 300	94.3	94	[9]
$\text{HgBa}_2\text{CuO}_{4+x}$	1.2	200–450 при 252 / at 252	94.9	95	[9]
$\text{HgBa}_2\text{CaCu}_2\text{O}_{6+x}$	1.7	205	154	127	[9]
$\text{HgBa}_2\text{Ca}_2\text{Cu}_3\text{O}_{8+x}$	1.5	130–200 при 200 / at 200	150	135	[9]
$\kappa\text{-(BEDT-TTF)}_2\text{Cu(NCS)}_2$	0.8	500–2000 при 961 / at 961	10.41	10.4	[9]
$(\text{BEDT-TTF})_2\text{Cu[N(CN)}_2\text{]Br}$	0.5–1.2 при 0.5 / at 0.5	550–1500 при 783 / at 783	11.19	11.2	[9]
$\beta_L\text{-(BEDT-TTF)}_2\text{I}_3$	2	3500	2.37	1.5	[9]
$\beta\text{-(BEDT-TTF)}_2\text{Br}_2$	44–46 при 44 / at 44	4000–5000 при 5000 / at 5000	6.5	2.2	[9]
$\beta\text{-(BEDT-TTF)}_2\text{Au}_2$	18–25 при 18 / at 18	4000	5.81	4.2	[9]
CNT(5,0)	6.6–12 при 6.6 / at 6.6	1430–1570 при 1520 / at 1520	15.03	15	[10]
NbSe_2	2.5	1500	9.44	7	[9]
$\text{H}_2\text{S}(155 \text{ ГПа}) / \text{H}_2\text{S}(155 \text{ НПа})$	2.15	189	195.56	190–203	[11]

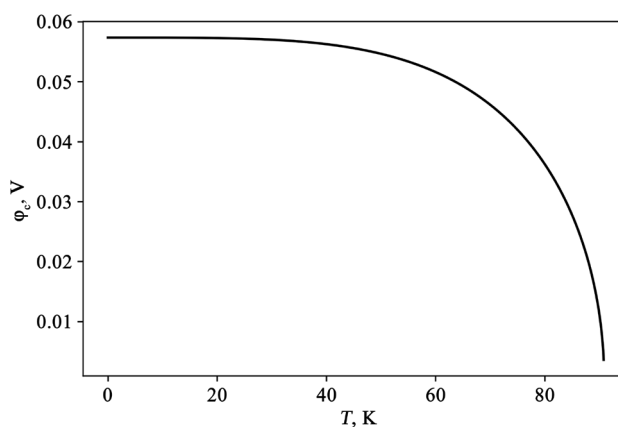
частицы E зависимость от приложенного потенциала ϕ следующим образом: $E(T, \phi) = E(T) + 2q\phi$, q – заряд электрона.

Тогда критический электрический потенциал определяется как: $\phi_c = (U - E)/2q$ (рис. 3). Также определим зависимость критического потенциала от характерных длин, определяющих сверхпроводящее состояние (рис. 4).

Зависимость электрического потенциала от коэффициента прохождения при различных температурах представлена на рис. 5, что физически представляет собой качественное описание вольтамперной характеристики сверхпроводников.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Отметим, что полученные зависимости различных энергетических параметров сверхпроводящих материалов главным образом выражаются через характерные длины, определяющие сверхпроводящее состояние, лондоновскую глубину проникновения и длину когерентности. Определение коэффициента прохождения получается исходя из зависимостей характерных длин от температуры, что в общем

Рис. 3. Зависимость значения критического электрического потенциала (ϕ_c) от температуры для $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$.Fig. 3. Dependence of the critical electric potential (ϕ_c) value on temperature for $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$.

случае не описывается уравнениями вида (4) и (5) [12] и требует отдельного рассмотрения для конкретного сверхпроводящего материала.

Установлено, что рассмотренная зависимость энергии частицы от температуры имеет схожий вид с зависимостью энергетической щели от температуры.

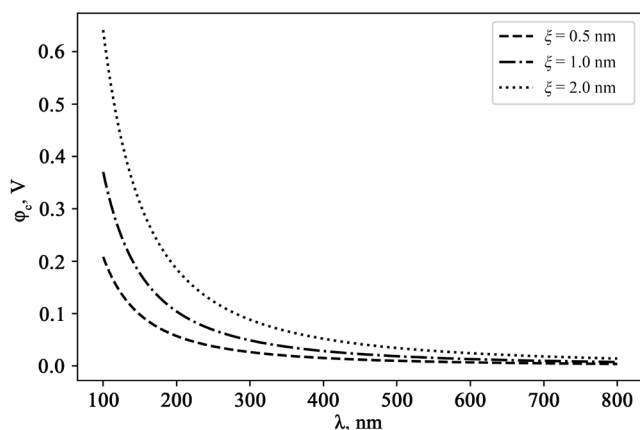


Рис. 4. Зависимость значения критического электрического потенциала (ϕ_c) от лондоновской глубины проникновения при некоторых фиксированных длинах когерентности.

Fig. 4. Dependence of the value of the critical electric potential (ϕ_c) on the London depth of penetration for various fixed coherence lengths.

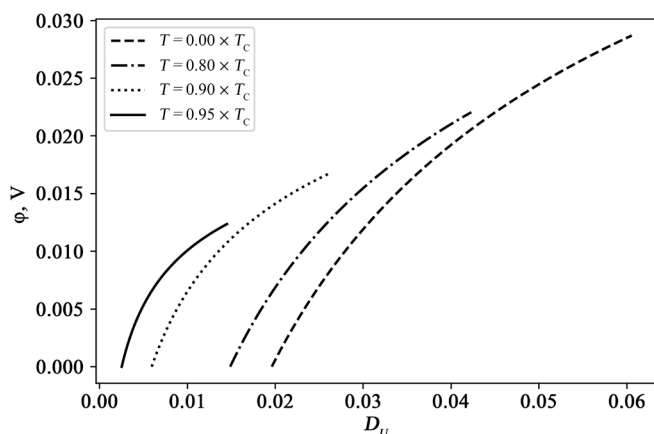


Рис. 5. Зависимость электрического потенциала от коэффициента прохождения при различных температурах для $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$.

Fig. 5. Dependence of the electric potential on the transmission coefficient at different temperatures for $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$.

По полученным характерным значениям энергетических параметров табл. 2 можно заключить, что из материалов значительно выбиваются некоторые органические материалы с большими значениями лондоновской глубины проникновения, а также H_2S . Данные органические материалы менее точно описываются выражением для критической температуры, приведенным в [7], что может указывать на рассмотрение эффективных характерных длин для более лучшего соответствия экспериментальной критической температуры. Полученные значения для H_2S могут указывать на то, что для проявления сверхпроводящих свойств при температурах близких к комнатным требуется увеличить энергию вихря Абрикосова.

Ввиду того, что коэффициент прохождения прямо пропорционален туннельному току, полученная зависимость $\phi(D)$ (рис. 5) имеет прямую связь с вольтамперной характеристикой сверхпроводящих материалов и, как можно заметить, имеет вид схожий с экспериментальными измерениями в данной области, например, [13, 14].

В данной работе зависимость от электрического потенциала ϕ дана посредством добавления кинетической энергии, требуемой для ускорения частиц. Но, по-видимому, требуется определять все зависимости от внешних факторов для параметров сверхпроводящего материала через зависимости лондоновской глубины проникновения и длины когерентности для более точной модели. Несмотря на это, полученная зависимость критического потенциала от температуры имеет вид, способный описывать экспериментальные данные, и легко сводится к традиционной линейной зависимости критического тока от температуры в области фазового перехода теории Бардина-Купера-Шриффера [15] и экспериментальным степенным приближениям. Критический электрический потенциал также, как и кинетическая энергия сверхпроводящей частицы и критическая температура, увеличивается с ростом длины когерентности и уменьшается с ростом лондоновской глубины проникновения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе получены зависимости различных энергетических параметров от температуры. В частности, полученная зависимость коэффициента прохождения может использоваться в дальнейшем для построения общей теории электродинамики сверхпроводников.

Характерные значения энергетических параметров могут использоваться в дальнейшем для оценки фундаментальных и прикладных свойств, связанных с механизмами сверхпроводимости.

Полученные зависимости критического электрического потенциала от температуры, потенциала от коэффициента прохождения качественно повторяют экспериментальные измерения и могут использоваться для построения теории сверхпроводимости и разработке новых тоководных устройств на основе сверхпроводников. Для построения более точной модели вольтамперной характеристики в дальнейшем следует рассматривать зависимость характерных длин от электрического потенциала.

Вклад авторов

Вклад каждого из авторов заключался в совместной постановке задач, их решении и обсуждении результатов. Авторами внесен равный вклад в расчетную часть работы,

подготовку статьи к публикации и применение программного обеспечения для создания визуализации полученных зависимостей.

Authors' contribution

The contribution of each of the authors was to jointly set tasks, solve them, and discuss the results. The authors made

an equal contribution to the calculation part of the work, the preparation of the article for publication, and the use of software to create a visualization of the obtained dependencies.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Abrikosov A.A. The magnetic properties of superconducting alloys. *J. Phys. Chem. Solids*. 1957;2(3):199–208. [https://doi.org/10.1016/0022-3697\(57\)90083-5](https://doi.org/10.1016/0022-3697(57)90083-5)
2. Matsushita T. *Flux Pinning in Superconductors*. Part of the Springer Series in Solid-State Sciences book series. V. 178. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014. 475 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-45312-0>
3. Mourachkine A. *High-Temperature Superconductivity in Cuprates. The Nonlinear Mechanism and Tunneling Measurements*. Part of the Fundamental Theories of Physics book series. V. 125. Kluwer Academic Publishers; 2002. 317 p. <https://doi.org/10.1007/0-306-48063-8>
4. Matasov A.V., Cherkasov A.P., Kholodny D.S. and Mikhaylov I.A. Cooper Pair in the Potential Field of Abrikosov Vortex. In: *2020 International Youth Conference on Radio Electronics, Electrical and Power Engineering (REEPE)*. Moscow, Russia; 2020. 4 p. <https://doi.org/10.1109/REEPE49198.2020.9059113>
5. Schmidt V.V., Müller P., Ustinov A.V. *The Physics of Superconductors: Introduction to Fundamentals and Applications*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1997. 207 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-03501-6>
6. Davydov A.S. *Quantum Mechanics*. 2nd ed. Oxford, New York: Pergamon Press; 1976. 637 p.
7. Matasov A.V. Prediction of the critical temperature of unconventional superconductors based on the plasmon mechanism. In: *AIP Conference Proceedings*. 2019;2163(1):020005. <https://doi.org/10.1063/1.5130084>
8. Ципенюк Ю.М. *Физические основы сверхпроводимости*. М.: Изд-во МФТИ: Физматкнига; 2003; 158 с. ISBN 5-89155-099-7

Об авторах:

Матасов Антон Владимирович, аспирант кафедры физики и технологии электротехнических материалов и компонентов Института электротехники и электрификации ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «МЭИ» (111250, Россия, Москва, ул. Красноказарменная, д. 14). E-mail: matasov_av93@mail.ru. Scopus Author ID 57208886094, ResearcherID Q-9794-2017, <https://orcid.org/0000-0001-6092-5089>

Довмалов Армен Арменович, студент кафедры физики и технологии электротехнических материалов и компонентов Института электротехники и электрификации ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «МЭИ» (111250, Россия, Москва, ул. Красноказарменная, д. 14). E-mail: armenbbb80821@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-4285-7876>

Бабышкина Дарья Максимовна, студент кафедры физики и технологии электротехнических материалов и компонентов Института электротехники и электрификации ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «МЭИ» (111250, Россия, Москва, ул. Красноказарменная, д. 14). E-mail: dashababyshkina@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-7893-5525>

[Tsipenyuk Yu.M. *Fizicheskie osnovy sverkhprovodimosti (Physical foundations of superconductivity)*. Moscow: MIPT Publishing House: Fizmatkniга; 2003; 158 p. ISBN 5-89155-099-7]

9. Kleiner R., Buckel W. *Superconductivity: An Introduction*. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH and Co; 2016. 496 p.

10. Wang Z., Shi W., Lortz R., Sheng P. Superconductivity in 4-Angstrom carbon nanotubes – a short review. *Nanoscale*. 2012;4(1):21–41. <https://doi.org/10.1039/C1NR10817D>

11. Talantsev E.F., Crump W.P., Tallon J.L. Universal scaling of the self-field critical current in superconductors: from sub-nanometre to millimetre size. *Sci. Rep.* 2017;7(1):10010. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10226-z>

12. Prozorov R., Giannetta R.W. TOPICAL REVIEW: Magnetic penetration depth in unconventional superconductors. *Supercond. Sci. Technol.* 2006;19(8):R41–R67. <https://doi.org/10.1088/0953-2048/19/8/R01>

13. Ozkan H., Topal U., Gasanly N.M., Albiss B., Kayed T. Voltage-current characteristics of the thallium-based ceramic superconductors. *Supercond. Sci. Technol.* 1999;12(9):592. <https://doi.org/10.1088/0953-2048/12/9/303>

14. Sun Y., Zhao W., Wang J. *et al.* Voltage-current properties of superconducting amorphous tungsten nanostrips. *Sci. Rep.* 2013;3:2307. <https://doi.org/10.1038/srep02307>

15. Original Article. Ambegaokar V., Baratoff A. Tunneling Between Superconductors. *Phys. Rev. Lett.* 1963;10(11):486. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.10.486>

Erratum. Ambegaokar V., Baratoff A. Tunneling Between Superconductors. *Phys. Rev. Lett.* 1963;11(2):104. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.11.104>

About the authors:

Anton V. Matasov, Postgraduate Student, Department of Physics and Technology of Electrotechnical Materials and Components, Institute of Electrical Engineering and Electrification, National Research University MPEI (14, Krasnokazarmennaya ul, Moscow, 111250, Russia). E-mail: matasov_av93@mail.ru. Scopus Author ID 57208886094, ResearcherID Q-9794-2017, <https://orcid.org/0000-0001-6092-5089>

Armen A. Dovmalov, Student, Department of Physics and Technology of Electrotechnical Materials and Components, Institute of Electrical Engineering and Electrification, National Research University MPEI (14, Krasnokazarmennaya ul., Moscow, 111250, Russia). E-mail: armenbbb80821@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-4285-7876>

Daria M. Babyshkina, Student, Department of Physics and Technology of Electrotechnical Materials and Components, Institute of Electrical Engineering and Electrification, National Research University MPEI (14, Krasnokazarmennaya ul., Moscow, 111250, Russia). E-mail: dashababyshkina@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-7893-5525>

*Поступила: 25.11.2020; получена после доработки: 02.02.2021; принята к опубликованию: 31.03.2021.
The article was submitted: November 25, 2020; approved after reviewing: February 02, 2021; accepted for publication: March 31, 2021.*

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом
университете.

119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Подписано в печать *30.04.2021*.

Формат 60×90/8. Печать цифровая.

Уч.-изд. листов 11.75.

Тираж 100 экз. Заказ № 410.

Цена 1074.50 руб.

Printed in MIREA – Russian Technological
University.

78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Signed to print on *April 30, 2021*.

Format 60×90/8. Digital print.

C.p.l. 11.75.

100 copies. Order No. 410.

Price: RUR 1074.50.

