OH

NHA

HN

HN

K



ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Бine Chemical Technologies

- Теоретические основы химической технологии
- Химия и технология органических веществ
- Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений
- Биохимия и биотехнология

1

 H_2N

N

K

VH2

H/M

- 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

17(1) 2022



H₂N

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



ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Fine Chemical Technologies

[|] Теоретические основы химической технологии

Химия и технология органических веществ

¹Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

Биохимия и биотехнология

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 17, № 1, 2022** Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies **Vol. 17, No. 1, 2022**

https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1 www.finechem-mirea.ru

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

Тонкие химические технологии = **Fine Chemical Technologies** 2022, том 17, № 1

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, биохимию и биотехнологию, 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: SCOPUS, 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

Выпускающий редактор:

Дураков Сергей Алексеевич – к.х.н., доцент,

МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация, Scopus Author ID 57194217518, ResearcherID AAS-6578-2020, http://orcid.org/0000-0003-4842-3283, durakov@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. 1	Вернадского, 86, оф. Л-119.
1ел.: +/(495) 246-05-55 (#2-88)
E-mail: set	redina@mirea.ru

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77-74580 от 14.12.2018 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Индекс по Объединенному каталогу «Пресса России»: 36924

www.finechem-mirea.ru

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = **Fine Chemical Technologies** 2022, vol. 17, no. 1

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, biochemistry and biotechnology, 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: SCOPUS, 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

Executive Editor:

Sergey A. Durakov - Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, MIREA - Russian Technological University, Moscow, Russian Federation, Scopus Author ID 57194217518, ResearcherID AAS-6578-2020, http://orcid.org/0000-0003-4842-3283,

durakov@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. Kornyushko
	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.
Phor	$e^{+7(495)}$ 246-05-55 (#2-88)

E-mail: seredina@mirea.ru

Registration Certificate ∏U № 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

Блохин Андрей Викторович – д.х.н., профессор Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. Scopus Author ID 7101971167, ResearcherID AAF-8122-2019 https://orcid.org/0000-0003-4778-5872 blokhin@bsu.by

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

Andrey V. Blokhin – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Belarusian State University, Minsk, Belarus. Scopus Author ID 7101971167, ResearcherID AAF-8122-2019 https://orcid.org/0000-0003-4778-5872 blokhin@bsu.by

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

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

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

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

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

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

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

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

Новаков Иван Александрович – академик РАН,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Fine Chemical Technologies

17(1) 2022

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Химия и технология органических веществ

Емельянов В.В., Красных Е.Л., Фетисов Д.А., Леванова С.В., Шакун В.А. Особенности синтеза сложных эфиров пентаэритрита и алифатических карбоновых кислот изомерного строения

Малышкин Б.Ю., Семёнов И.П., Сазонов Д.С., Путенихин И.О., Семенихина Е.Ю. Очистка бензольной фракции и бензола от непредельных и сернистых соединений новым модифицированным адсорбентом на основе природной глины

Николаев А.И., Пешнев Б.В., Егорова Е.В. Коксование высоковязкой обводненной нефти

Chemistry and Technology of Organic Substante

Emelyanov V.V., Krasnykh E.L., Fetisov D.A., Levanova S.V., Shakun V.A. Features of the synthesis of pentaerythritol esters and carboxylic acids of aliphatic isomeric structure

Malyshkin B.Yu., Semenov I.P., Sazonov D.S., Putenikhin I.O., Semenikhina E.Yu.
Purification of benzene fractions and benzene from unsaturated and sulfur compounds using a novel modified natural clay-based adsorbent

Nikolaev A.I., Peshnev B.V., Egorova E.V. Coking of high-viscosity water-containing oil

30

7

18

Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

Askretkov A.D., Shatalov D.O., Orlova N.V., Zybin D.I., Nikolaeva V.V., Klishin A.A., Tuzova E.S., Minenkov D.S., Kedik S.A., Seregin Yu.A. Quantitation of polysorbate 80 in recombinant protein formulation using high-performance liquid chromatography

Короткин М.Д., Филатова С.М., Дениева З.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез производных аминокислот на основе диэтаноламина с симметричными и асимметричными радикалами в гидрофобном домене с потенциальной антимикробной активностью

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Марков А.В., Лобанов В.Н. Оценка напряженного состояния поликарбонатных монолитных листов оптико-поляризационными методами

Правила для авторов

Chemistry and Technology of Medicinal Compounds and Biologically Active Substances

Askretkov A.D., Shatalov D.O., Orlova N.V., Zybin D.I., Nikolaeva V.V., Klishin A.A., Tuzova E.S., Minenkov D.S., Kedik S.A., Seregin Yu.A. Quantitation of polysorbate 80 in recombinant protein formulation using high-performance liquid chromatography

Korotkin M.D., Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Synthesis of diethanolamine-based amino acid derivatives with symmetric and asymmetric radicals in their hydrophobic domain and potential antimicrobial activity

Synthesis and Processing of Polymers and Polymeric Composites

Markov A.V., Lobanov V.A.
 Study of the stress state of polycarbonate monolithic sheets using optical-polarization methods

76 Author Guidelines

39

50

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-7-17 УДК 661.11+547.427.1

CC BY

научная статья Особенности синтеза сложных эфиров пентаэритрита и алифатических карбоновых кислот изомерного строения

В.В. Емельянов, Е.Л. Красных[⊠], Д.А. Фетисов, С.В. Леванова, В.А. Шакун

Самарский государственный технический университет, Самара, 443100 Россия ^{III}Автор для переписки, e-mail: ekras73@mail.ru

Аннотация

Цели. Сложные эфиры пентаэритрита за счет своей структуры обладают рядом привлекательных свойств: высоким индексом вязкости при их использовании в качестве масел и отличной совместимостью с поливинилхлоридными (ПВХ) полимерами при их использовании в качестве пластификаторов. При этом исходным сырьем для производства как пентаэритрита, так и карбоновых кислот может служить природный газ, что актуально с точки зрения снижения объемов газа, направляемого на сжигание, и его использование в производстве химической продукции. Цель работы – разработка новых методов синтеза тетраэфиров пентаэритрита и алифатических изомерных кислот C_4-C_8 .

Методы. Процесс проводили в режиме самокатализа при избытке кислоты в мольном соотношении 8:1, а также в присутствии растворителя (толуола) ~30% на реакционную массу, обеспечивающего равномерный отгон реакционной воды при постоянной температуре 100–110 °C, уменьшение продуктов побочных реакций и повышение селективности процесса. Продукты из реакционной массы выделяли методом вакуумной ректификации. Идентификация всех синтезированных тетраэфиров проведилась с использованием хроматомасс-спектрометрического анализа.

Результаты. В работе предложены варианты оптимизации условий термической этерификации пентаэритрита изомерными монокарбоновыми кислотами (изомасляной, изовалериановой, пивалевой, 2-этилгексановой), обладающими за счет своей структуры различной реакционной способностью. Разработаны методики выделения тетраэфиров пентаэритрита и соответствующих кислот. Получены характеристики основных серий ионов тетраэфиров пентаэритрита и алифатических изомерных кислот C_4 - C_8 в масс-спектрах.

[©] Емельянов В.В., Красных Е.Л., Фетисов Д.А., Леванова С.В., Шакун В.А., 2022

Выводы. В предложенных условиях проведения процесса выход тетраэфиров составил 95–96% от теоретического с чистотой не менее 99.6%. Полученные целевые продукты (тетраэфиры) характеризуются относительной цветостабильностью: максимальная степень окрашенности после очистки составляет не более 20 ед. по Хазену (для тетра-2-этилгексаноата – 180), что соответствует ГОСТ 29131-91 (ИСО 2211-73). Количественные выходы изомерных тетраэфиров при 100–110 °С достигаются: за 12–15 ч для изомасляной и изовалериановой кислоты, 25–27 ч для 2-этил-гексановой и ~40 ч для пивалевой кислоты.

Ключевые слова: пентаэритрит, карбоновые кислоты, сложные эфиры, этерификация, хромато-масс спектрометрия

Для цитирования: Емельянов В.В., Красных Е.Л., Фетисов Д.А., Леванова С.В., Шакун В.А. Особенности синтеза сложных эфиров пентаэритрита и алифатических карбоновых кислот изомерного строения. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(1):7–17. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-7-17

RESEARCH ARTICLE

Features of the synthesis of pentaerythritol esters and carboxylic acids of aliphatic isomeric structure

Vladimir V. Emelyanov, Eugen L. Krasnykh[⊠], Dmitriy A. Fetisov, Svetlana V. Levanova, Vladimir A. Shakun

Samara State Technical University, Samara, 443100 Russia [™]Corrresponding author, e-mail: ekras73@mail.ru

Abstract

Objectives. Due to their structures, pentaerythritol esters have a number of appealing properties such as high viscosity index when used as oils and excellent compatibility with polyvinyl chloride when used as plasticizers. For the production of pentaerythritol and carboxylic acids, natural gas can be used as a feedstock, which implies a strategic development of the petrochemical industry, a decrease in the amount of gas used for combustion, and its applications for the production of chemical products.

Methods. The synthesis process was conducted in a self-catalysis mode with excess acids in a molar ratio of 8:1 and in the presence of a solvent (toluene) of ~30% per reaction mass. This ensures a uniform distillation of the reaction water at a constant temperature of 100–110 °C, a decrease in the side reaction products, and an increase in process selectivity. The products from the reaction mass were isolated by vacuum distillation, and identification of all the synthesized tetraesters was performed by chromatography–mass spectrometry analysis.

Results. This work proposes options for optimizing the conditions of the thermal esterification of pentaerythritol with isomeric monocarboxylic acids (isobutyric, isovaleric, pivalic, and 2-ethylhexanoic acids) that have different reactivities due to their structures. Methods for isolating tetraesters of pentaerythritol and corresponding acids have been developed. The characteristics of the main series of ions of tetraesters of pentaerythritol and aliphatic isomeric acids C_4-C_8 in the mass spectra were obtained.

Conclusions. The yields of tetraesters were at 95%–96% of the theoretical value, and product purity was >99.6%. The resulting target products (tetraesters) were characterized by relative color stability, where the maximum degree of color after cleaning was less than 20 units according to

Hazen (180 units for tetra-2-ethylhexnoate), which corresponds to the standards in GOST 29131-91 (ISO 2211-73). The esterification rates were compared, and it was shown that the quantitative yields of isomeric tetraesters at 100–110 °C were achieved in 12–15 h for isobutyric and isovaleric acids, 25-27 h for 2-ethyl-hexanoic acid, and ~40 h for pivalic acid.

Keywords: pentaerythritol, carboxylic acids, esters, esterification, gas chromatography–mass spectrometry

For citation: Emelyanov V.V., Krasnykh E.L., Fetisov D.A., Levanova S.V., Shakun V.A. Features of the synthesis of pentaerythritol esters and carboxylic acids of aliphatic isomeric structure. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(1):7–17 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-7-17

введение

Сложные эфиры пентаэритрита (ПЭ) и карбоновых кислот алифатической структуры обладают высокой температурой вспышки (>200 °C), привлекательными значениями индекса вязкости (135) и температурой текучести [1, 2]. Важной особенностью является их работоспособность при низких температурах, в том числе в арктических условиях [3, 4]. Свойства тетраэфиров зависят от химической природы кислотного остатка и возможности комбинирования различных кислотных остатков. Известно [2], что твердые пентаэритритовые эфиры линейных жирных кислот С₁₆-С₁₈ могут быть рекомендованы в качестве компонентов технических смазок, косметических или фармацевтических препаратов. Тетраэфиры ПЭ и алифатических линейных кислот со средней длиной цепи алкильной группы (С₅-С₀) по своим свойствам соответствуют базовой основе дефицитных смазочных масел 5 группы и обладают пластифицирующими свойствами [3, 5, 6].

Особый интерес вызывают продукты, полученные с использованием изомерных кислот для этерификации ПЭ. Тетраэфиры изостроения с молекулярной массой от 300 до 900 г/моль обладают высокой термостабильностью, а их пластифицирующий эффект превышает эффект от использования наиболее распространенных в мире промышленных фталатных пластификаторов в 1.5–2.0 раза [2]. К сожалению, информация, посвященная этерификации ПЭ изомерными карбоновыми кислотами, которую можно было бы использовать для разработки эффективных способов получения сложных эфиров с заданными свойствами, довольно скудна.

Анализ конъюнктуры сырья показывает, что существующие в России технологии оксосинтеза на базе природного газа находятся на уровне зарубежных аналогов и способны обеспечить исходным сырьем – многоатомными спиртами и карбоновыми кислотами производство сложных эфиров. Мировое производство ПЭ в 2018–2021 гг. составило 500 тыс.т/год; доля производимого в России составляет 5% от мировых объемов. К сожалению, основными потребителями ПЭ в настоящее время в России являются производители недорогой лакокрасочной продукции; ~60% российского ПЭ отгружается на экспорт в страны Европы и Азии¹.

Здесь важно отметить, что процессы оксосинтеза при производстве кислородсодержащих соединений из природного газа ориентированы в основном на максимальную региоселективность по продуктам линейного строения. Доля их составляет 70–75%,

¹ Годовой отчет компании «Метафракс». 2018. 124 с. URL: https://metafrax.ru/files/disclosure_ documents/10_RU_1597244243.pdf. Дата обращения: 10.12.2021. [Annual report of Metafrax company. 2018. 124 p. (in Russ.). URL: https://metafrax.ru/files/disclosure_ documents/10_RU_1597244243.pdf. Accessed December 10, 2021].

остальное – альдегиды изостроения, которые могут быть использованы для получения изомерных карбоновых кислот [7].

Таким образом весьма актуальной задачей является разработка новых более технологичных вариантов синтеза тетраэфиров ПЭ и алифатических изомерных кислот $C_4 - C_8$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходных реагентов использовались коммерческие образцы ПЭ и изомерных алифатических кислот импортного (*Sigma-Aldrich*, США) и отечественного (*AO «Вектон»*, Россия) производства, с чистотой не менее 97 мас. %. (табл. 1).

Проектирование реакционных узлов процесса зависит от типа используемого катализатора.

Известны три варианта промышленного оформления процесса этерификации: в режиме самокатализа, гомогенного катализа в присутствии минеральных кислот и с применением ионообменных смол в условиях гетерогенного катализа [8].

Габлица 1. Характеристики используемых кисл	īΟŢ
Fable 1. Characteristics of the acids used	

Возможность использования любого из перечисленных вариантов катализа неоднозначна, особенно при наличии в молекулах исходных соединений фрагментов, ответственных за появление стерических и (или) индукционных эффектов, влияющих на скорость процесса [9].

В условиях самокатализа мы имеем дело с медленной обратимой реакцией, протекающей по карбоний-ионному механизму. Применение минеральных кислот может увеличить скорость реакции в десятки раз [9], однако при этом появляются риски побочных реакций: дегидратации, осмоления, что приводит к образованию окрашенных образцов (цветность по Хазену достигает 500 ед. при максимально допустимых по ГОСТ 29131-91² от 20 до 80-100 ед. для сложных эфиров) [10, 11]. В связи с этим требуется проведение комплекса мероприятий по очистке целевых продуктов, который характеризуется сложностью технологии и применением дорогостоящих реагентов [10, 11]. Гетерогенный катализ с использованием катионообменных смол имеет неоспоримые технологические преимущества по сравнению с

Nº	Название кислоты Acid name	Формула Formula	$T_{\rm kun}, {}^{\circ}{\rm C}$ $T_{\rm bp}, {}^{\circ}{\rm C}$	Константы диссоциации (рК) Dissociation constants (рК)
1	Изомасляная / 2-метилпропановая Isobutyric acid / 2-methylpropanoic	ОН	155.0	4.86
2	Изовалериановая / 3-метилпропановая Isovaleric / 3-methylpropanoic	ОН	176.5	4.78
3	Пивалевая / 2,2-диметилпропановая Pivalic / 2,2-dimethylpropanoic	ОН	163.8	5.05
4	2-Этилгексановая 2-Ethylhexanoic	ОН	227.0	_
	Примечание: Т _{ит} – температура кипения			

Note: T_{bp} – boiling point.

² ГОСТ 29131-91 (ИСО 2211-73) Продукты жидкие химические. Метод измерения цвета в единицах Хазена (платино-кобальтовая шкала). М.: ИПК Издательство стандартов; 2004. [GOST 29131-91 (ISO 2211-73) Liquid chemical products. Measurement of color in Hazen units (platinum-cobalt scale). Moscow: IPK Izd. standartov; 2004 (in Russ.).]

гомогенным кислотным катализом, особенно для низкомолекулярных реагентов: меньшая коррозия, простота отделения от реакционной массы, организация непрерывных процессов [12, 13]. Недостатком такого подхода являются более жесткие условия проведения процесса: повышение температуры реакции и количества катализатора. Это ведет к осмолению реакционной массы и снижению цветостабильности целевых продуктов, что резко ограничивает возможные области их применения.

Анализ имеющейся информации и результатов проведенных предварительных исследований (конверсии, времени реакции, качества получаемых образцов и стабильности реакционной массы) позволили нам сделать выбор в пользу режима самокатализа. Данные, приведенные в табл. 1, показывают, что кислотная сила изомерных кислот одинакова: pK близки между собой и находятся между 1 и 2 ступенью диссоциации ортофосфорной кислоты (pK₁ = 2.12; pK₂ = 7.2), которая широко используется в промышленном гомогенном катализе.

При синтезе изомерных тетраэфиров ПЭ за основу принята разработанная нами методика термической этерификации в условиях самокатализа для линейных карбоновых кислот C₄-C₇ [5].

Для преодоления термодинамического ограничения процесс проводили в 8-кратном мольном избытке кислот, обеспечивающим их псевдонулевой порядок, в присутствии растворителя, толуола (~30% от реакционной массы), для равномерного отгона реакционной воды при температуре кипения азеотропа 100–110 °С. Реакция протекает без скачкообразных подъемов температуры с высокой селективностью. Максимальная степень окрашенности реакционной массы составляет 300–350 ед. (по Хазену) [12].

Целевые продукты – тетраизобутират и тетрапивалат – твердые, кристаллические вещества. После отгона азеотропа (толуол+вода) и избытка кислот (вакуумная ректификация) выделение твердых эфиров проводили методом перекристаллизации, используя метанол (для тетраизобутирата) и ацетонитрил (для тетрапивалата). Маточные растворы после фильтрации частично отгоняли (метод дробной перекристаллизации), что позволило сократить потери целевых продуктов до 5%.

Анализ реакционной массы осуществляли стандартными химическими и физико-химическими методами [5].

Очистку жидкого тетраизовалериата проводили методом вакуумной ректификации (отбор фракции при 290–298 °С (26 мм.рт.ст)). Для тетра-2этилгексаноата, в связи с его высокой температурой кипения, применяли метод экстракции метанолом соответственно после отгонки в вакууме непрореагировавшей карбоновой кислоты. После добавления метанола полученную смесь перемешивали при повышенных температурах, при этом побочная реакция переэтерификации не наблюдалась. Далее смесь выдерживали при отрицательных температурах в течении 12 ч. После расслоения продукт отделяли декантацией с последующим выпариванием остатков растворителя. Последний этап очистки целевого продукта при необходимости – осветление на бентонитовой глине, по методике, примененной нами в работе [5].

Возвращение в цикл растворителя и избытка кислот способствует минимизации потерь в ходе синтеза. Чистота полученных тетраэфиров >99%.

Идентификацию полученных смесей и чистоту продуктов определяли хроматомасс-спектрометрическим методом на газовом хроматографе Agilent 6850 (*Agilent Technologies*, США), оснащенном капиллярной колонкой Agilent HP-5MS ($30 \text{ м} \times 250 \text{ мкм} \times 0.25 \text{ мкм}$) и масс-селективным детектором Agilent 5975C VL MSD при ионизирующем напряжении 70 эВ и снабженным базой данных спектров NIST 2017 v.2.3.

Температуру плавления измеряли в соответствии с ГОСТ 33454-2015³. Измельченные твердые образцы забивались в капилляр, запаянный с одной стороны, с внутренним диаметром 1 мм и толщиной стенки порядка 0.2-0.3 мм. Уровень наполнения исследуемым веществом находился на уровне 3 мм. Фиксация температуры проводилась ртутным термометром (погрешность 0.1 °C). Измерение выполнялось в емкости, с циркулирующим теплоносителем (полиметилсилоксан ПМС 200), в которую был погружен кончик термометра, содержащий шарик ртути. Скорость нагрева составляла порядка 3 °С/мин до достижения температуры, меньшей на 10 °C предполагаемой температуры плавления исследуемого соединения, после чего снижали скорость нагрева до 1 °С/мин, при этом в емкость погружали капилляр таким образом, чтобы он соприкасался с серединой ртутного шарика термометра.

Жидкие образцы загружали в пробирку и помещали в емкость с хладагентом (метанолом), который подвергали постоянному перемешиванию. Для термостатирования емкости использовали погружной криостат «Huber», оснащенный регулятором скорости охлаждения. Вещество постоянно перемешивалось. После кристаллизации соединения начинали медленный нагрев со скоростью 1 °С/мин.

³ ГОСТ 33454-2015. Межгосударственный стандарт. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение температуры плавления/температурного интервала плавления. М.: Стандартинформ; 2019. [GOST 33454-2015. Interstate Standard. Testing of chemicals of environmental hazard. Determination of the melting point/melting range. Moscow: Standartinform; 2019 (in Russ.).]

Нормальная температура кипения определялась методом Сиволобова. Измеряемый образец загружали в стеклянную пробирку с диаметром 0.5 см в размере 0.3–0.5 мл. В жидкость погружали запаянный с одного конца капилляр с внутренним диаметром 1 мм. Установка погружалась в емкость с перемешиваемым теплоносителем (ПМС 200). Скорость нагрева 1 °С/мин. Температуру измеряли ртутным термометром. Значение температуры кипения измерялось при появлении интенсивного выделения пузырьков пара из капилляра. Затем установку охлаждали, после чего исследуемая жидкость затягивалась в капилляр, температуру при этом явлении фиксировали. Скорректированная температура кипения высчитывалась нами как среднее между этими двумя значениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики всех синтезированных в данной работе тетраэфиров ПЭ приведены в табл. 2. Из всех соединений в базе данных NIST 2017 имеется только масс-спектр для тетрапивалата пентаэритрита. На рис. 1 представлен масс-спектр электронного удара, полученного нами тетрапивалата пентаэритрита. Имеющийся в базе спектр представлен на рис. 2.

Как видно из приведенных спектров (рис. 1 и 2), масс-характеристические ионы и ион-радикалы идентичны, отличия наблюдаются лишь в их интенсивности, что объясняется различием энергии ионизирующих электронов и температурным режимом ионизации.

Характеристики масс-спектров, синтезиро-ванных нами тетраэфиров ПЭ C_4-C_8 карбоновых кислот, приведены в табл. 3. Из представленных данных, видно, что для масс-спектров тетраэфиров ПЭ разветвленных C_4-C_8 и изученных ранее масс-спектров тетраэфиров ПЭ линейных C_4-C_7 карбоновых кислот [5] характерны:

Table 2. Properties of the resulting products						
Тетраэфир ПЭ PE tetraester	$T_{_{\mathrm{KHH}}}, ^{\circ}\mathrm{C}$ $T_{_{\mathrm{bp}}}, ^{\circ}\mathrm{C}$	$\begin{array}{c} T_{\kappa p}, ^{\circ}C\\ T_{cr}, ^{\circ}C\end{array}$	Цветность по Хазену APHA color	Чистота Purity		
Тетраизобутират Tetraisobutyrate	317 ± 2	56	20 ± 2	99.6		
Тетраизовалериат Tetraisovalerate	367	-7	18 ± 1	99.5		
Тетрапивалат Tetrapivalate	265	129	19 ± 2	99.8		
Тетра-2-этилгексаноат Tetra-2-ethylhexanoate	493*	-9	180 ± 10	99.6		

Таблица 2. Свойства полученных продуктов **Table 2.** Properties of the resulting products

- Отсутствие молекулярного иона, связанное с быстрым отщеплением фрагментов С_nH_{2n-1}O[•]₂; С_nH_{2n-1}O⁺, а также молекулы воды.
- Рост интенсивности ионов $[M^{+\bullet} C_2H_{2n-1}O_2^{\bullet}]^{+}$ и $[M^{+\bullet} - C_nH_{2n-1}O_2^{\bullet}; -C_nH_{2n-2}O]^{+}$ с увеличением числа атомов углерода в карбоновой кислоте, от C_4 к C_8 .
- 100% величина относительной интенсивности иона C_nH_{2n-1}O⁺ для всех рассматриваемых соединений, за исключением тетрапивалата и тетра-2-этилгексаноата, в масс-спектрах которых данная интенсивность ослаблена по причине разветвлений в структуре остатка карбоновой кислоты, при которых происходит разрыв С-С связей с интенсивным выбросом алкильных карбкатионов (C₄H₉⁺ для терапивалата; C₄H₉⁺ и C₇H₁₅⁺ для тетра-2-этилгексаноата).
- Средняя величина интенсивности С_{*n*-1}H⁺_{2*n*-1}. Отмечено, что наличие разветвления в остатке карбоновой кислоты способствуют росту интенсивности этого иона в спектре.
- В масс-спектре тетрапивалата характерным отличием является присутствие иона $\left[M^{+\bullet} - CH_3^{\bullet}\right]^+$ и максимальная интенсивность иона $C_4H_9^+$, что объясняется энергетически выгодными путями распада третичного бутильного заместителя.

Полученные в настоящей работе данные, были использованы для оценки скорости образования эфиров в избытке изомерных кислот в кинетическом режиме, который обеспечивали эффективным перемешиванием реакционной массы со скоростью ~1000 об/мин и азеотропным удалением реакционной воды при температуре 100–110 °C.

Примечание: Т	- температура	кипения, Т	- температура	кристаллизации,	* температура,	спрогнозированная	на на
основании корреляци	и логарифмичес	ких индексов	удерживания І	Ковача [15] и опре	деленных темпе	ратур кипения.	

Note: $T_{\rm bp}$ – boiling point, $T_{\rm er}$ – crystallization temperature, * the temperature predicted is based on the logarithmic Kovacs retention indices obtained in [15].



Рис. 1. ГХ–МС спектр полученного тетрапивалата пентаэритрита. **Fig. 1.** GC–MS spectrum of the obtained pentaerythritol tetrapivalate.



Рис. 2. ГХ–МС спектр тетрапивалата пентаэритрита согласно базе данных. **Fig. 2.** GC–MS spectrum of pentaerythritol tetrapivalate according to the database.

Таблица 3. Характеристика основных серий ионов в масс-спектрах тетраэфиров ПЭ $C_4 - C_8$ -карбоновых кислот **Table 3.** Characterization of the main series of ions in the mass spectra of tetraesters of PE and $C_4 - C_8$ carboxylic acids

Соединение Compound	Основная серия ионов масс-спектра 70 эВ, <i>m/z</i> , (структура, % отн.) Main series of ions in the mass spectra, 70 eV, <i>m/z</i> , (structure, % rel.)
Тетраизобутират Tetraisobutyrate	$ \begin{array}{c} \textbf{416} (M^{+\bullet}, \ 0); \ \textbf{398} ([M^{+\bullet} - H_2 O \]^+, \ 1); \ \textbf{329} ([M^{+\bullet} - C_4 H_7 O_2^{\bullet} \]^+, \ 30); \\ \textbf{313} ([M^{+\bullet} - C_4 H_7 O_2^{\bullet} \ ; -C H_4 \]^+, \ 3); \ \textbf{300} ([M^{+\bullet} - C_4 H_7 O_2^{\bullet} \ ; -C HO^{\bullet} \]^{+\bullet}, \ 1); \\ \textbf{259} ([M^{+\bullet} - C_4 H_7 O_2^{\bullet} \ ; -C_4 H_6 O \]^+, \ 5); \ \textbf{257} ([M^{+\bullet} - C_4 H_7 O_2^{\bullet} \ ; -C_4 H_8 O \]^+, \ 20); \\ \textbf{228} ([M^{+\bullet} - C_4 H_7 O_2^{\bullet} \ ; -C_4 H_8 O; -C HO^{\bullet} \]^{+\bullet}, \ 10); \ \textbf{142} ([M^{+\bullet} - C_4 H_7 O_2^{\bullet} \ ; -C_4 H_8 O; -C HO^{\bullet}; -C_4 H_6 O_2 \]^{+\bullet}, \ 44); \\ \textbf{71} (C_4 H_7 O^+, \ 100); \ \textbf{43} (C_3 H_7^+, \ 41) \end{array} $
Тетраизовалериат Tetraisovalerate	$\begin{aligned} & \textbf{472}(M^{+\bullet},0);\textbf{454}([M^{+\bullet}-H_2O]^+,1);\textbf{371}([M^{+\bullet}-C_5H_9O_2^{\bullet}]^+,73);\\ & \textbf{355}([M^{+\bullet}-C_5H_9O_2^{\bullet};-CH_4]^+,47);\textbf{341}([M^{+\bullet}-C_5H_9O_2^{\bullet};-CH_2O]^+,1);\\ & \textbf{287}([M^{+\bullet}-C_5H_9O_2^{\bullet};-C_5H_8O]^+,63);\textbf{285}([M^{+\bullet}-C_5H_9O_2^{\bullet};-C_5H_{10}O]^+,18);\\ & \textbf{256}(M^{+\bullet}-C_5H_9O_2^{\bullet};-C_5H_{10}O;-CHO^{\bullet}]^{+\bullet},16);\textbf{156}([M^{+\bullet}-C_5H_9O_2^{\bullet};-C_5H_{10}O;-CHO^{\bullet};-C_5H_8O_2]^{+\bullet},27);\\ & \textbf{85}(C_5H_9O^+,100);\textbf{57}(C_4H_9^{+},41)\end{aligned}$



Таблица 3. Окончание **Table 3.** Continued





Рис. 4. Зависимость изменения доли непрореагировавших ОН групп во времени: а – сравнение данных настоящей статьи (для реакций ПЭ с изовалериановой кислотой (○), пивалевой кислотой (ж), изомасляной кислотой (△) и 2-этилгексановой кислотой (×); б – сравнение изменения доли ОН групп для реакций ПЭ с валериановой кислотой (△), изовалериановой кислотой (○) и пивалевой кислотой (ж)
Fig. 4. Dependence of the change in the share of unreacted OH groups as a function of time.
(a) Comparison of the data from this study (for reactions of PE with isovaleric acid (○), pivalic acid (ж), isobutyric acid (△), and 2-ethylhexanoic acid (×); (b) comparison of the changes in the share of OH groups for the reactions of PE with valeric acid (○), and pivalic acid (ж).

На рис. 3 представлены результаты экспериментов, иллюстрирующие последовательные превращения ПЭ в моно-, ди-, три- и тетраэфиры.

Известно, что в случае близких значений кислотности, как в нашем случае, скорость этерификации зависит от объема алкильных остатков, связанных с карбоксильной группой, а также от разветвления у α-углеродного атома карбоновых кислот [14, 15].

На рис. 4 приведено сравнение зависимости изменения конверсии ПЭ (суммарная доля непрореагировавших ОН-групп) во времени для изомерных кислот.

Количественные выходы изомерных тетраэфиров (96%) при 100–110 °С достигаются: за 12–15 ч для изомасляной и изовалериановой кислоты, 25–27 ч для 2-этил-гексановой и ~40 ч для пивалевой кислоты; скорость этерификации нормальной валериановой и изовалериановой кислот близки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе разработаны методы синтеза и выделения сложных тетраэфиров пентаэритрита и изомасляной, изовалериановой, пивалевой и 2-этилгексановой кислотами. Чистота полученных образцов составила не менее 99.6% при выходе 95–96% (от теоретического). Для всех синтезированных эфиров были получены

характеристики основных серий ионов тетраэфиров пентаэритрита в хромато-масс спектрах.

Исследованы кинетические закономерности термической этерификации пентаэритрита изомерными карбоновыми кислотами и показано, что количественные выходы изомерных тетраэфиров при 100–110 °C достигаются: за 12–15 ч для изомасляной и изовалериановой, 25–27 ч для 2-этил-гексановой и ~40 ч для пивалевой кислот.

Полученные в данной работе результаты можно использовать как для прогнозирования скорости реакции этерификации в случае использования новых реагентов, так и как исходную информацию для создания гибкой (комплексной) технологии на одной установке. Переход к той или иной продукции должен осуществляться заменой сырья и (или) корректировкой режимных параметров. Такой подход дает возможность диверсифицировать номенклатуру выпускаемой продукции, подстраиваясь под конъюнктуру рынка.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 20-38-90141.

Acknowledgments

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 20-38-90141.

Вклад авторов

В.В. Емельянов – выполнение эксперимента, анализ, обработка данных;

Е.Л. Красных – обработка экспериментальных данных, написание статьи;

Д.А. Фетисов – выполнение эксперимента, анализ, обработка данных;

С.В. Леванова – обработка экспериментальных данных, написание статьи;

В.А. Шакун – проведение хромато-масс-спектрометрических исследований, обработка результатов.

Authors' contribution

V.V. *Emelyanov* – conducting the experiment, data processing, and analysis of the results;

E.L. Krasnykh – analysis of the experimental data and writing the article;

D.A. Fetisov – conducting the experiment, data processing, and analysis of the results;

S.V. *Levanova* – analysis of the experimental data and writing the article;

V.A. Shakun – performance of chromato-mass-spectrometry research and analysis of the results.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Громова В.В., Мамарасулова З.В. Термическая этерификация пентаэритрита алифатическими монокарбоновыми кислотами. Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института. 2013;20(46):64–67.

2. Файзуллина С.Р., Буйлова Е.А., Недопекин Д.В., Аминова Г.К. Синтез и свойства некоторых эфиров пентаэритрита. *Башкирский химический журнал.* 2016;23(3):41–44.

3. Kopyshev M.V., Khasin A.V., Minyukova T.P., Khassin A.A., Yurieva T.M. Esterification of pentaerythritol by carboxylic acids. *Reac. Kinet. Mech. Cat.* 2016;117(2):417–427. https://doi.org/10.1007/s11144-015-0964-7

4. Голышева Е.А., Жданеев О.В., Коренев В.В., Лядов А.С., Рубцов А.С. Нефтехимическая отрасль России: Анализ текущего состояния и перспектив развития. *ЖПХ*. 2020;93(10):1499–1507. https://doi.org/10.31857/ S0044461820100126

5. Емельянов В.В., Красных Е.Л., Фетисов Д.А., Леванова С.В., Шакун В.А. Синтез, идентификация и выделение сложных эфиров пентаэритрита и линейных карбоновых кислот C_4-C_7 . *Нефтехимия*. 2021;61(5):652–658. https://doi.org/10.31857/S0028242121050087

6. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. Изд. 2-е, испр. и доп. Химия; 1978. 392 с.

7. Марочкин Д.В., Носков Ю.Г., Крон Т.Е., Карчевская О.Г., Корнеева Г.А. Продукты оксосинтеза в производстве сложноэфирных смазочных масел. *Научно-технический вестник ОАО «НК Роснефть»*. 2016;4(45):74–81.

8. Mancini G., Imparato L., Berti F. *Organic ester for use in lubricant compositions*: Pat. 4317780 USA. Publ. 02.03.1982.

9. Шабаров Ю.С. Органическая химия: учеб. для ВУЗов. М.: Химия; 2000. 846 с. ISBN 5-7245-1180-0

10. Патент СССР на изобретение № 592915. Опубл. 15.02.78, Бюл. №6. Носовский Ю.Е., Куценко А.И., Кочергина Г.К., Белкина Ф.Р., Воробьев В.А., Житков В.И. Способ очистки сложных эфиров.

REFERENCES

1. Gromova V.V., Mamarasulova Z.V. Thermak esterification of penthaerytrite by aliphatic monocarbonic acids. *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo instituta = Bulletin of Saint Petersburg State Institute of Technology*. 2013;20(46):64–67 (in Russ.).

2. Faizullina S.R., Builova E.A., Nedopekin D.V., Aminova G.K. Synthesis and properties of some pentaerythritol esters. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal = Bashkir Chemical Journal*. 2016;23(3):41–44 (in Russ.).

3. Kopyshev M.V., Khasin A.V., Minyukova T.P., Khassin A.A., Yurieva T.M. Esterification of pentaerythritol by carboxylic acids. *Reac. Kinet. Mech. Cat.* 2016;117(2):417–427. https://doi.org/10.1007/s11144-015-0964-7

4. Golysheva E.A., Zhdaneev O.V., Korenev V.V., Lyadov A.S., Rubtsov A.S. Petrochemical industry of Russia: state of the art and prospects for development. *Russ. J. Appl. Chem.* 2020;93(10):1596–1603. https://doi.org/10.1134/ S107042722010158

5. Emel'yanov V.V., Krasnykh E.L., Fetisov D.A., Levanova S.V., Shakun V.A. Synthesis, identification and isolation of esters of pentaerythritol and linear C_4-C_7 carboxylic acids. *Pet. Chem.*2021;61(5):1027–1032. https://doi.org/10.1134/S0965544121090048

6. Rabinovich V.A., Khavin Z.Ya. *Kratkii khimicheskii* spravochnik (Short chemical reference book). 2nd ed., rev. and add. Moscow: Khimiya; 1978.392 p. (in Russ.).

7. Marochkin D.V., Noskov Yu.G., Kron T.E., Karchevskaya O.G., Korneeva G.A. Products of oxo-process in the production of ester lubricating oils. *Nauchno-tekhnicheskii vestnik OAO "NK Rosneft"*. 2016;4(45):74–81 (in Russ.).

8. Mancini G., Imparato L., Berti F. *Organic ester for use in lubricant compositions*: Pat. 4317780 USA. Publ. 02.03.1982.

9. Shabarov Yu.S. *Organicheskaya khimiya: ucheb. dlya VUZov (Organic chemistry: textbook for universities)*. Moscow: Khimiya; 2000. 846 p. (in Russ.). ISBN 5-7245-1180-0

10. Nosovsky Yu.E., Kutsenko A.I., Kochergina G.K., Belkina F.R., Vorobyov V.A., Zhitkov V.I. *Method of ester purification*: Pat. SU592815A1 USSR. Publ. 15.02.1978.

11. Абдрахманова Л.К., Рысаев Д.У., Аминова Г.К., Мазитова А.К. Осветление ди-(2-этилгексил) фталатного пластификатора водным раствором гипохлорита натрия. *Башкирский химический журнал.* 2008;15(4):38–40.

12. Kolah A.K., Astana N.S., Vu D.T., Lira C.T., Miller D.J. Reaction kinetics for the heterogeneously catalyzed esterification of succinic acid with ethanol. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2008;47(15):5313–5317. https://doi.org/10.1021/ie0706616

13. Амирханов И.Р., Калеева Е.С., Язмухамедова И.М., Джабаров Г.В., Меньщикова А.А., Балаева А.В., Жила М.Ю., Шпакова П.И. Разработка способа получения синтетических смазочных масел. *Успехи в химии и химической технологии*. 2017;31(12):36–38.

14. Ladero M., de Gracia M., Trujillo F., Garcia-Ochoa F. Phenomenological kinetic modelling of the esterification of rosin and polyols. *Chem. Eng. J.* 2012;197:387–397. https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.05.053

15. Emel'yanov V.V., Krasnykh E.L., Portnova S.V. Retention Indices and Sorption Enthalpies of Pentaerythritol and C_2-C_8 Acid Esters on Nonpolar Stationary Phases. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2020;94(10):2168–2176. https://doi.org/10.1134/S003602442010009X

11. Abdrakhmanova L.K., Rysaev D.U., Aminova G.K., Mazitova A.K. Clarification of di-(2-ethylhexyl)phthalate plasticizer with an aqueous solution of sodium hypochlorite. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal = Bashkir Chemical Journal*. 2008;15(4):38–40 (in Russ.).

12. Kolah A.K., Astana N.S., Vu D.T., Lira C.T., Miller D.J. Reaction kinetics for the heterogeneously catalyzed esterification of succinic acid with ethanol. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2008;47(15):5313–5317. https://doi.org/10.1021/ie0706616

13. Amirkhanov I.R., Kaleeva E.S., Yazmukhamedova I.M., Dzhabarov G.V., Men'shchikova A.A., Balaeva A.V., Zhila M.Yu., Shpakova P.I. Development of a method for the production of synthetic lube oils. *Uspekhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii = Advances in Chemistry and Chemical Technology*. 2017;31(12):36–38 (in Russ.)

14. Ladero M., de Gracia M., Trujillo F., Garcia-Ochoa F. Phenomenological kinetic modelling of the esterification of rosin and polyols. *Chem. Eng. J.* 2012;197:387–397. https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.05.053

15. Emel'yanov V.V., Krasnykh E.L., Portnova S.V. Retention Indices and Sorption Enthalpies of Pentaerythritol and C_2 – C_8 Acid Esters on Nonpolar Stationary Phases. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2020;94(10):2168–2176. https://doi.org/10.1134/S003602442010009X

Об авторах:

Емельянов Владимир Владимирович, аспирант кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244.). E-mail: dragonage2rus@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-6228-5713

Красных Евгений Леонидович, д.х.н, доцент, заведующий кафедрой «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244.). E-mail: ekras73@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-3886-1450

Фетисов Дмитрий Александрович, магистрант кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244.). E-mail: fetis.dim@gmail.com. http://orcid.org/0000-0002-5438-2919

Леванова Светлана Васильевна, д.х.н., профессор кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244.). E-mail: kinterm@mail.ru. http://orcid.org/0000-0003-2539-8986

Шакун Владимир Андреевич, к.х.н., доцент кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244.). E-mail: shakyh@mail.ru. http://orcid.org/0000-0003-2682-3024

About the authors:

Vladimir V. Emelyanov, Postgraduate Student, Technology of Organic and Petrochemical Synthesis Department, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya ul., Samara, 443100, Russia). E-mail: dragonage2rus@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-6228-5713

Eugen L. Krasnykh, Dr. Sci. (Chem.), Associate Professor, Head of the Technology of Organic and Petrochemical Synthesis Department, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya ul., Samara, 443100, Russia). E-mail: ekras73@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-3886-1450

Dmitriy A. Fetisov, Master Student, Technology of Organic and Petrochemical Synthesis Department, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya ul., Samara, 443100, Russia). E-mail: fetis.dim@gmail.com. http://orcid.org/0000-0002-5438-2919

Svetlana V. Levanova, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Technology of Organic and Petrochemical Synthesis Department, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya ul., Samara, 443100, Russia). E-mail: kinterm@mail.ru. http://orcid.org/0000-0003-2539-8986

Vladimir A. Shakun, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Technology of Organic and Petrochemical Synthesis Department, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya ul., Samara, 443100, Russia). E-mail: shakyh@mail.ru. http://orcid.org/0000-0003-2682-3024

Поступила: 18.08.2021; получена после доработки: 27.10.2021; принята к опубликованию: 07.02.2022. The article was submitted: August 18, 2021; approved after reviewing: October 27, 2021; accepted for publication: February 07, 2022.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-18-29 УДК 665.662.2

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Очистка бензольной фракции и бензола от непредельных и сернистых соединений новым модифицированным адсорбентом на основе природной глины

Б.Ю. Малышкин, И.П. Семёнов[⊠], Д.С. Сазонов, И.О. Путенихин, Е.Ю. Семенихина

United Catalyst Technologies, Москва, 117292 Россия [™]Автор для переписки, e-mail: i.semenov@united-catalyst.com

Аннотация

Цели. Создание способа очистки бензольной фракции (бензола) с помощью модифицированного адсорбента на основе природной глины, который позволит одновременно удалять непредельные и сернистые соединения из бензола или бензольной фракции, полученных пиролизом нефтехимического сырья.

Методы. Анализы потоков до и после очистки выполняли химическими и хроматографическими методами. Тестирование проводили в условиях, приближенных к промышленным. Функциональные характеристики адсорбентов (влагостойкость, насыпная плотность) оценивали с помощью испытаний на прочность после смачивания водой и методом взвешивания фиксированных по объему партий адсорбентов.

Результаты. Разработаны три образца адсорбента на основе глины, проведено их тестирование в лабораторных условиях, после чего образец CS-Sorb-6890 (М) – адсорбент с нанесенным Ni – прошел испытания в опытно-промышленных условиях. Получен положительный эффект, предложен способ очистки бензольной фракции (бензола) от сернистых соединений и олефинов.

Выводы. Достигнутые результаты свидетельствуют о том, что созданный модифицированный адсорбент на основе активной глины успешно удаляет одновременно сернистые и непредельные соединения из бензольной фракции. Удаление общей серы максимально составило 90%, и ее концентрация минимизирована до 0.00004 мас. %. Конверсия непредельных соединений достигла 100%.

© Малышкин Б.Ю., Семёнов И.П., Сазонов Д.С., Путенихин И.О., Семенихина Е.Ю., 2022

Ключевые слова: бензол, бензольная фракция, адсорбция, очистка от примесей, модифицированный адсорбент на основе глины

Для цитирования: Малышкин Б.Ю., Семёнов И.П., Сазонов Д.С., Путенихин И.О., Семенихина Е.Ю. Очистка бензольной фракции и бензола от непредельных и сернистых соединений новым модифицированным адсорбентом на основе природной глины. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(1):18–29. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-18-29

RESEARCH ARTICLE

Purification of benzene fractions and benzene from unsaturated and sulfur compounds using a novel modified natural clay-based adsorbent

Boris Yu. Malyshkin, Ivan P. Semenov $^{\bowtie},$ D
mitry S. Sazonov, Igor O. Putenikhin, Elizaveta Yu. Semenikhina

United Catalyst Technologies, Moscow, 117292 Russia [∞]Corresponding author, e-mail: i.semenov@united-catalyst.com

Abstract

Objectives. This study aimed to create a method for purifying benzene fractions using a modified natural clay-based adsorbent, which removes both unsaturated and sulfur compounds from benzene or benzene fractions obtained by pyrolysis of petrochemical raw materials.

Methods. Chemical and chromatographic methods were used to conduct flow analyses before and after purification. Testing was conducted under conditions that were similar to industrial conditions. The functional characteristics of the adsorbents (moisture resistance and bulk density) were evaluated by strength tests after wetting with water and by weighing batches of the adsorbents fixed in volume.

Results. Three clay-based adsorbent samples were developed, and tested under laboratory conditions. Thereafter, the CS-Sorb-6890 (M) sample—an Ni-modified adsorbent—was tested under experimental industrial conditions. A positive effect was obtained, and a method for purifying benzene fractions (benzene) from sulfur compounds and olefins is proposed.

Conclusions. The obtained results revealed that the modified active clay-based adsorbent successfully removed sulfur and unsaturated compounds from the benzene fraction simultaneously. The total sulfur concentration was reduced to 0.00004 wt % after 90% of it was removed. The conversion of the unsaturated compounds reached 100%.

Keywords: benzene, benzene fraction, adsorption, purification from impurities, modified claybased adsorbent

For citation: Malyshkin B.Yu., Semenov I.P., Sazonov D.S., Putenikhin I.O., Semenikhina E.Yu. Purification of benzene fractions and benzene from unsaturated and sulfur compounds using a novel modified natural clay-based adsorbent. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(1):18–29 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-18-29

введение

Бензол является одним из самых востребованных веществ химической промышленности и широко используется в органическом синтезе. Бензол получают несколькими способами: пиролиз бензиновых фракций и разделение пироконденсата, переработка продуктов каталитического риформинга, коксование каменного угля.

Объем производства бензола составляет около 1.1–1.2 млн тонн/год, причем основным является процесс его получения из нефтехимического сырья. Лидирующие компании в мире – *ExxonMobil Chemical* (США), *Dow Chemical* (США) и *Shell Chemicals* (США). В России крупнейшими производителями являются: «Ангарский завод полимеров», «Газпром нефтехим Салават», «Нижнекамскнефтехим» [1].

Основное направление использования бензол-толуол-ксилольной (БТК) фракции жидких продуктов пиролиза – гидрогенизационная переработка с целью получения бензола в качестве основного товарного продукта [2]. Схема производства нефтехимического бензола (рис. 1) предусматривает выделение фракции БТК, последовательную гидроочистку в две стадии от непредельных и сернистых соединений, каталитическое или термическое гидродеалкилирование, разделение продуктов в системе ректификационных колонн с последующей контактной доочисткой бензольной фракции от непредельных соединений и смол [3].

Наибольший интерес с точки зрения задачи исследования представляет девятый аппарат – адсорбер. Именно в данный аппарат загружают глину для доочистки бензольной фракции от остаточного количества непредельных и сернистых соединений¹.

Содержание общей серы в бензоле согласно ГОСТ 58415-2019 не должно превышать 0.00005 мас. %. При этом содержание непредельных соединений в нефтехимическом бензоле напрямую не регламентировано: нормируется лишь показатель «окраска серной кислоты» и по требованию потребителя показатель «бромное число», которые и указывают на содержание непредельных соединений¹.

Нефтехимическое сырье содержит меркаптаны, сульфиды, тиофены и другие серосодержащие соединения. В бензольную фракцию попадает, как правило, до 10% от общего количества исходной серы. Сложнее всего удаляются производные тиофена. Они концентрируются в бензольной фракции из-за своей температуры кипения, совпадающей с интервалом температуры кипения бензина².

Несмотря на то, что, как указано выше, схемой производства бензола предусмотрена стадия гидроочистки от серы, в бензоле и бензольной фракции обнаруживаются соединения серы, которые нарушают качество товарного продукта. Объясняется это тем, что в условиях реактора гидродеалкилирования сероводород, присутствующий в бензольной фракции после гидроочистки, взаимодействует с олефинами и парафинами, образуя меркаптаны:

$RCH=CH_2+H_2S \leftrightarrow RCH(SH)CH_3$

Данная реакция нуклеофильного присоединения является обратимой, но равновесие преимущественно смещено вправо, так как сероводород обладает высокой реакционной способностью [4]. Следовательно, необходима тонкая доочистка бензола из-за вновь образующихся меркаптанов, которые вызывают отклонения по содержанию общей серы, что ставит под угрозу стабильный сбыт товарной продукции предприятием.

Для улавливания ядов и примесей применяют способы, базирующиеся на абсорбционном (экстракционном) и адсорбционном методах. Абсорбционный или экстракционный метод применяют в случае, когда концентрация поглощаемого вещества в исходной смеси значительна, примером может служит способ очистки бензола от тиофена [5]. В нашем случае примеси непредельных и сернистых соединений в бензольной фракции малы, поэтому наиболее целесообразным методом является адсорбция – процесс поглощения вещества из газа или жидкости поверхностным слоем твердого адсорбента.

Стандартным адсорбентом для очистки бензольной фракции от непредельных соединений является активная глина, на которой идут реакции алкилирования и олигомеризации, за счет чего непредельные соединения превращаются в алкилзамещенные ароматические соединения или в тяжелые смолистые соединения, которые сразу адсорбируются глиной или отделяются в колонне выделения бензола.

Предпринимались попытки модификации адсорбента для очистки бензольной фракции. Известно, например, что сероуглерод возможно удалить

¹ГОСТ 58415-2019. Национальный стандарт Российской Федерации. Бензол нефтехимический. Технические условия. М.: Стандартинформ; 2019. [GOST 58415-2019. National Standard of the Russian Federation. Petrochemical Benzene. Specifications. Moscow: Standartinform; 2019 (in Russ.).]

² Глотов А.П. Обессеривающие добавки к катализаторам крекинга нефтяного сырья: автореф. дис... канд. хим. наук. М.: МГУ им. М.В. Ломоносова; 2016. 23 с. [Glotov A.P. Obesserivayushchie dobavki k katalizatoram krekinga neftyanogo syr'ya (Desulfurizing additives to catalysts for the cracking of petroleum feedstock): Cand. Sci. Thesis. Moscow: M.V. Lomonosov Moscow State University; 2016. 23 p. (in Russ.).]



Рис. 1. Принципиальная схема установки получения нефтехимического бензола.
(1) Реактор гидрирования, (2) реактор гидродеалкилирования, (3) трубчатая печь, (4 и 5) теплообменники, (6) холодильник, (7) газосепаратор, (8) стабилизатор, (9) адсорбер, (10) колонна выделения бензола, (11) колонна выделения толуола и дифенила, (12) установка концентрирования водорода.

(I) Сырье, (II) свежий водород, (III) очищенный водород, (IV) толуол и дефинил, (V) газ, обогащенный метаном, (VI) углеводороды C2+, (VII) топливный газ, (VIII) бензол, (IX) смолы и тяжелые углеводороды.

Fig. 1. Schematic of the petrochemical benzene production plant.

(1) Hydrogenation reactor, (2) hydrodealkylation reactor, (3) tubular furnace, (4 and 5) heat exchangers, (6) refrigerator,

(7) gas separator, (8) stabilizer, (9) adsorber, (10) benzene recovery column, (11) toluene and biphenyl recovery column, and (12) hydrogen concentration unit.

(I) Raw materials, (II) fresh hydrogen, (III) purified hydrogen, (IV) toluene and diphenyl, (V) methane-enriched gas, (VI) C₂₊ hydrocarbons, (VII) fuel gas, (VIII) benzene, and (IX) resins and heavy hydrocarbons.

на цеолите CaA, а тиофен на Ni- и Cu-замещенных цеолитах CaX и CaA, получающихся согласно реакции:

применения, который обеспечит одновременное удаление в одном аппарате примесей непредельных и сернистых соединений из бензольной фракции.

Цеолит-Ca + NiSO₄ \rightarrow Цеолит-Ni + CaSO₄ \downarrow

При обработке адсорбента солью никеля эффективность очистки от тиофена возрастает с 4% до 21.3%, а модифицирование серной кислотой не дает положительного эффекта [6]. Однако нет информации о том, что на данных адсорбентах удаляются непредельные соединения вместе с сернистыми.

Известно несколько адсорбентов на основе глины [7–9]. Модифицирование происходило в растворе сульфата алюминия. Несмотря на то, что образцы показывают высокую адсорбционную способность по отношению к непредельным соединениям, удалить сернистые соединения из очищаемого потока бензола и бензольных фракций они не позволяют.

Целью настоящего исследования является разработка адсорбента на основе глины и способа его

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Приготовление адсорбента

Стандартный адсорбент доочистки бензола и бензольной фракции получают последовательной обработкой природной глины путем ее сушки, прокалки, выделением целевой фракции и активации растворами кислот.

Приготовление модифицированного адсорбента для очистки от сернистых соединений осуществляют путем пропитки активной природной глины. Под активными глинами подразумеваются глины, прошедшие полный цикл производства: сушку, грануляцию, активацию и прокалку. Адсорбент на основе активной природной глины с размером гранул 0.2–2.5 мм загружается партией в пропитывающую емкость. Для пропитки адсорбента готовят раствор на основе растворимых неорганических (например, нитратов) или органических (например, оксалатов или лактатов) солей меди, цинка, никеля. Растворы подготавливаются в дистиллированной воде. Концентрация растворов подбирается с учетом желаемого содержания активного металла в готовом адсорбенте. Концентрации пропитывающих водных растворов органических и/или неорганических солей меди, цинка, никеля составляют от 5 до 400 г на 100 мл, а соотношение пропитывающего раствора к массе глины находится в диапазоне 1:2–1:10. Соли подбираются таким образом, чтобы при нагревании происходило разложение кислотного остатка с осаждением металла или оксида металла на поверхности адсорбента.

Пропитка партии адсорбента осуществляется в течение 1-2 ч при температурах 20-80 °C в пропитывающей емкости. После чего осуществляют слив пропитывающего раствора с последующей выгрузкой адсорбента из барабана. Затем производится сушка и прокалка адсорбента в печи при температурах 250–550 °C в течение периода от 30 мин до 4 ч. В ходе прокалки при данной температуре происходит удаление излишков пропитывающего раствора с сохранением активного металла или его оксида на поверхности адсорбента. Прокаленный адсорбент просеивают через сита с выделением целевой фракции адсорбента с размером гранул 0.2-2.5 мм. Данный размер гранул обеспечивает оптимальную удельную поверхность адсорбента и низкий перепад давления, повышая эффективность использования адсорбента при его засыпке в адсорбер.

Испытания приготовленных образцов адсорбента

Лабораторные испытания образцов активной глины проводили на проточной установке (рис. 2).

Установка состоит из емкости под модельный раствор (1), насоса (2), стеклянной адсорбционной колонки (3) с внутренним диаметром 14 мм и фильтром Шотта в нижней части, инертного материала для заполнения колонки в виде стеклянной насадки с размером фракции 2-3 мм и флаконов-приемников (4) для отбора проб объемом 10 мл. Испытания проводили при комнатной температуре (23 ± 2 °C). Объем загружаемого образца составлял 5 мл с размером частиц 0.5-1.0 мм. Образец предварительно прокаливали при температуре 195 °С в течение 6 ч, нагревая 30 мин с целью удаления влаги. Скорость потока на выходе составляла 0.55 ± 0.05 мл/мин. Отбор проб проводили 1 раз на каждые 8 мл прошедшего через адсорбент раствора. Анализы выполнялись титриметрическим и газохроматографическим методами. В качестве исходной смеси использовали смесь бензола с гексеном и пропантиолом. Гексен и пропантиол выбраны в качестве компонентов, моделирующих примеси непредельных и сернистых соединений, соответственно.

При испытаниях адсорбента в опытно-промышленных условиях применяли установку, схема которой представлена на рис. 3.



Рис. 2. Схема лабораторной установки для тестирования образцов адсорбента
(1) емкость с модельным раствором; (2) насос;
(3) адсорбционная колонка; (4) приемник.
Fig. 2. Diagram of the laboratory setup for testing the adsorbent samples: (1) The model solution container,
(2) a pump, (3) an adsorption column, and (4) a receiver.



Рис. 3. Пилотная установка испытания адсорбента: (1) адсорбер, (2а) отсекающий кран на линии подачи потока в адсорбер, (2b) отсекающий кран на линии отбора проб, (3) воздушный холодильник, (4) вентиль,

- (5) сливная емкость, (6) измерительная емкость,
 - (7) внутренний карман для термопары.
 - (I) Поток с узла выделения фракции БТК,
 - (II) очищенный поток бензольной фракции,
- (III) поток для отбора проб исходной БТК фракции.
 Fig. 3. Pilot installation of adsorbent testing.
- (1) Adsorber, (2a) shut-off valve in adsorber flow line,(2b) shut-off valve in sampling line, (3) air cooler,
 - (4) valve, (5) drain tank, (6) measuring tank, and (7) inner pocket for thermocouple.
- (I) The flow from the BTX fraction extraction unit,(II) the purified flow of the benzene fraction,
- and (III) the flow for sampling the initial BTX fraction.

Приготовленный адсорбент на основе глины в количестве 550 мл загружают в прямоточный адсорбер (1), после чего подается горячий поток бензольной фракции с температурой 170-230 °С и давлением 7.5-28.0 кгс/см². На линии подачи потока в адсорбер установлен отсекающий кран (2а), позволяющий отключить подачу бензольной фракции в реактор. Отсекающий кран (2b) предназначен для отбора проб исходной бензольной фракции. Поток бензольной фракции, проходя через слой глины, очищался от остаточных смол, непредельных и сернистых соединений. Очищенный поток после адсорбера (1) охлаждался в воздушном теплообменнике (3). Расход потока регулировался вентилем-регулятором (4), установленным на линии выхода после теплообменника. Очищенная бензольная фракция сливалась в резервуар-канистру (5). В процессе отбора проб или

Таблица 1. Характеристики образцов адсорбен	нтов
Table 1. Characteristics of the adsorbent samples	

измерения расхода сливную емкость (5) заменяли на измерительную емкость (6).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лабораторных испытаний

Для лабораторных исследований были созданы три образца:

CS-Sorb-6891 (S) – адсорбент на основе активной глины с нанесенными металлами Cu, Zn;
 CS-CL200X – адсорбент на основе активной глины без металлов;

3. CS-Sorb-6890 (М) – адсорбент на основе активной глины с нанесенным металлом Ni.

Характеристика образцов испытуемых адсорбентов приведена в табл. 1.

Исходный состав потока представлен в табл. 2.

Показатель Indicators	CS-Sorb-6891 (S)	CS-CL200X	CS-Sorb-6890 (M)	
Основные металлы Base metals	Cu, Zn	_	Ni	
Содержание металлов, % Metal content, %	10	_	10	
Содержание свободной влаги (прокалка при 105 °C), мас. % Free moisture content (calcination at 105 °C), wt %	1.0	2.5	4.9	
Массовая доля воды (прокалка при 195 °C), мас. % Mass fraction of water (calcination at 195 °C), wt %	6.4	5.4	5.4	
Насыпная плотность, г/см ³ Bulk density, g/cm ³	0.76	0.81	0.81	
Фракционный состав, % Fractional composition, %				
>2.0 мм >2.0 mm	8.5	18.4	1.9	
2.0–0.25 мм 2.0–0.25 mm	90.6	81.0	90.2	
<0.25 мм <0.25 mm	0.9	0.6	7.9	

Таблица 2. Состав исходного потока бензола (бензольной фракции) **Table 2.** Composition of the initial flow of benzene (benzene fraction)

Наименование компонента	Концентрация
Component	Concentration
Бензол	98.99 мас. %
Benzene	98.99 wt %
Гексен	1 мас. %
Нехепе	1 wt %
2-Пропантиол	21–28 м.д.
2-Propanethiol	21–28 ррт

Очистка бензольной фракции и бензола от непредельных и сернистых соединений ...

Результаты, достигаемые в лабораторных условиях при очистке потока бензола на адсорбентах, приведены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, образцы показали различную способность удалять сернистые и непредельные соединения при очистке модельной смеси от примесей. При этом образец CS-Sorb-6891 (S) проявил наибольшую активность в удалении сернистых соединений, но практически не оказывал влияния на концентрацию непредельных. Образец CS-CL200X (глина без металлов), как и ожидалось, наименее активен в очистке от сернистых соединений. Образец CS-Sorb-6890 (М) показал наилучшие результаты: на нем эффективно проходила очистка и от непредельных, и от сернистых соединений. Однако активность очистки от непредельных соединений была несколько ниже, чем у образца CS-CL200X, а глубина очистки от сернистых несколько ниже, чем у образца CS-Sorb-6891 (S) при данной температуре.

Результаты опытно-промышленных испытаний

Поскольку CS-Sorb-6890 (М) показал хорошие результаты очистки в процессе лабораторных исследований, было принято решение использовать

Таблица 3. Показатели	работы образ	цов адсорбента
Table 3. Performance ind	icators of the	adsorbent samples

его в опытно-промышленных испытаниях на одном из предприятий отрасли. Содержание сернистых соединений в поступающей бензольной фракции составляло от 0.1 до 3.2 м.д. Для наглядного подтверждения эффективности образца было проведено сравнение в менее благоприятных условиях с промышленными адсорбентами R-01 и R-02. Параметры работы пилотной установки и промышленных адсорбентов приведены в табл. 4.

Опытно-промышленные испытания проводили 7 дней (3 дня на отладку режима, 4 дня на стабилизированный режим), в результате которых были получены следующие данные (серым цветом отмечен стабилизированный пробег и усредненные данные) (табл. 5).

На рис. 4–6 представлено сравнение пилотного и промышленных адсорберов по удалению непредельных и сернистых соединений.

Результаты испытаний показали, что адсорбент CS-Sorb-6890 (М) обеспечил стабильное удаление сернистых соединений и непредельных углеводородов за весь период испытаний. Общую серу удалось снизить до средней концентрации 0.41 м.д. Для промышленных адсорберов R-01 и R-02 среднее значение концентрации сернистых соединений на выходе

Образец Sample	Macca пропущенного сырья, г Mass of passed raw materials, g	Концентрация сернистых соединений, м.д. Concentration of sulfur compounds, ppm	Концентрация непредельных соединений, мас. % Concentration of unsaturated compounds, wt %	Количество удаленных сернистых соединений, м.д. Number of removed sulfur compounds, ppm	Количество удаленных непредельных соединений, мас. % Number of removed unsaturated connections, wt %
	0.00	27.30	0.23	-	_
CS-Sorb-6891 (S)	98.5	0.65	0.22	26.65	0.02
C3-3010-0691 (3)	150.8	0.53	0.22	26.77	0.02
	216.3	0.57	0.23	26.73	0.00
	0.00	22.99	0.20	_	_
CS CLOON	85.0	10.95	0.08	12.04	0.12
CS-CL200X	98.0	12.26	0.10	10.73	0.10
	131.4	16.72	0.14	6.27	0.06
CS-Sorb-6890 (M)	0.00	28.04	0.34	-	_
	98.4	1.24	0.22	26.80	0.12
	150.1	2.56	0.24	25.49	0.10
	196.4	3.93	0.21	24.11	0.10

Nº	Параметр Parameter	В промышленном адсорбере R-01/R-02 In the industrial adsorber R-01/R-02	В пилотном адсорбере R-1 In the pilot adsorber R-1
1	Расход бензольной фракции на один адсорбер	7500 кг/ч	1200–1500 мл/ч (20–25 мл/мин)
	Consumption of benzene fraction per adsorber	7500 kg/h	1200–1500 mL/h (20–25 mL/min)
2	Объем адсорбента в одном адсорбере	22.7 м ³	550 см ³
	Adsorbent volume in one adsorber	22.7 m ³	550 сm ³
3	Объемная скорость потока Volumetric flow rate	$0.4 ext{ } ext{ } $	$\begin{array}{c} 2.22.7 \ \text{y}^{-1} \\ 2.22.7 \ \text{h}^{-1} \end{array}$
4	Температура в адсорбере	≥170 °C	35–45 °C
	Temperature in the adsorber	≥170 °C	35–45 °C
5	Давление в адсорбере	7.5–28 кгс/см ²	7.5–8.5 кгс/см ²
	Pressure in the adsorber	7.5–28 kgf/cm ²	7.5–8.5 kgf/cm ²

Таблица 4. Параметры при проведении испытаний активной глины **Table 4.** Parameters during active clay testing



Йодное число, г/100 мг / Iodine number, g/100 mg





Содержание серы, ppmw / Sulfur content, ppmw

Рис. 5. Содержание серы в потоке на входе и выходе из адсорберов. **Fig. 5.** Sulfur content in the flow at the inlet and outlet of the adsorbers.

	ного адсорбера : 1 adsorber R-02	Сера, м.д. по весу Sulfur, ppmw	0.20	0.40	0.30	2.70	1.50	0.00	0.40	0.60	0.70	1.00	1.00	0.20	0.50	0.80	0.10	0.30	1.00	0.10	1.00	0.61
	Выход промышлен R-02 Output of industria	Йодное число, r/100 r lodine number, g/100 g	0.13	0.00	0.29	0.30	0.11	0.10	0.92	0.20	0.10	0.00	0.21	0.11	0.18	0.00	0.04	0.04	0.07	0.00	0.21	0.08
	енного адсорбе- -01 al adsorber R-01	Cepa, м.д. по весу Sulfur, ppmw	0.50	6.30	1.20	0.60	5.00	8.10	1.30	0.80	1.90	2.10	1.00	1.00	0.20	0.30	3.00	3.00	4.30	0.20	4.30	1.86
	Bыход промышл pa R Output of industri	Йодное число, г/100 г lodine number, g/100 g	0.04	0.06	0.00	0.04	0.10	0.10	0.92	0.20	0.10	0.04	0.14	0.11	0.25	0.04	0.07	0.11	0.04	0.04	0.25	0.10
	о адсорбера lot adsorber	Сера, м.д. по весу Sulfur, ppmw	1.70	2.20	06.0	1.00	4.80	2.70	2.00	0.30	1.70	1.00	0.30	0.20	0.40	0.30	0.50	0.30	0.30	0.20	1.00	0.41
	Bыход пилотног R-1 Output of the pil R-1	Йодное число, r/100 r lodine number, g/100 g	0.13	0.07	0.15	0.20	0.30	0.20	0.10	0.10	0.20	0.07	0.18	0.14	0.11	0.04	0.04	0.14	0.07	0.04	0.18	0.10
13	ьная фракция pбер R-1) ne fraction adsorber R-1)	Сера, м.д. по весу Sulfur, ppmw	2.60	3.50	2.60	2.00	1.60	3.40	3.30	2.90	2.70	3.20	0.10	0.30	2.00	2.00	2.00	1.00	2.60	0.10	3.20	1.65
No loopp out to come	Исходная бензол (вход в адсо Initial benzer (entrance to the	Йодное число, r/100 r lodine number, g/100 g	0.15	0.07	0.15	0.20	0.30	0.20	0.10	0.10	0.20	0.11	0.28	0.21	0.21	0.04	0.07	0.14	0.18	0.04	0.28	0.16
	Точка отбора Selection point	Показатель/время, ч Indicator/time, h	00:00	10:00	20:00	30:00	40:00	50:00	60:00	70:00	80:00	90:06	100:00	110:00	120:00	130:00	140:00	150:00	160:00	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Среднее Average

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(1):18–29

Таблица 5. Результаты опытно-промышленных испытаний адсорберов



Содержание серы, ppmw / Sulfur content, ppmw

Рис. 6. Удаление серы на образце CS-Sorb-6890 (М) после стабилизации режима. **Fig. 6.** Removal of sulfur by the CS-Sorb-6890 (М) sample after regime stabilization.

Таблица	6. Достигнутые	показатели	адсорбентов	при опыт	гно-промыц	иленных	испытан	иях
Table 6. A	chieved adsorbe	nt indicators	during pilot t	ests				

Показатель	Результат CS-Son в пилотном Resu	ты для образца rb-6890 (M) м адсорбере R-1 lts for the	Результаты для стандартного адсорбента в промышленном адсорбере Results for a standard adsorbent in an industrial adsorber						
Indicator	CS-Sorb-6 in the R-1	890 (M) sample pilot adsorber	R-	01	R-02				
	Средние Average	Диапазон Range	Средние Average	Диапазон Range	Средние Average	Диапазон Range			
Содержание непредельных соединений (йодное число), мг/100 мл Content of unsaturated compounds (iodine number), mg/100 mL	100	40-180	100	40-250	80	40-210			
Содержание общей серы, м.д. (мас.) Total sulfur content, ppmw	0.41	0.2–1.0	1.86	0.2–4.3	0.61	0.1–1.0			

составило 1.86 и 0.61 м.д., соответственно (табл. 6). Содержание непредельных соединений на выходе из адсорбера определяется показателем йодного числа. Показатель йодного числа составил от 40 до 180 мг/100 г (среднее значение 100 мг/100 г) на выходе. Адсорбент CS-Sorb-6890 (М) в условиях менее благоприятных по сравнению с промышленными адсорберами R-01 и R-02 (объемная скорость в 5.5–6 раз выше, температура на ~130 °С ниже) показал аналогичную эффективность по удалению непредельных соединений и более высокую эффективность по удалению сернистых соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создан модифицированный адсорбент на основе активной глины CS-Sorb-6890 (М), тестирование которого проводилось в лабораторных и опытно-промышленных условиях. Результаты лабораторных испытаний свидетельствуют, что исследованные образцы обладают разной сорбционной способностью по отношению к сернистым и непредельным соединениям. В условиях опытно-промышленного тестирования доказано, что адсорбент CS-Sorb-6890 (М) успешно очищает бензольную фракцию от олефинов и сернистых соединений одновременно. Содержание общей серы после очистки составило 0.41 м.д. в потоке, минимальное значение йодного числа – 40 мг/100 г.

Результаты свидетельствуют о реальной возможности очистки бензольной фракции от сернистых и непредельных соединений только в одном аппарате, что позволяет гарантированно получать товарный

Очистка бензольной фракции и бензола от непредельных и сернистых соединений ...

бензол заданного качества без изменения технологической схемы производства, используя только существующее оборудование.

Вклад авторов

Б.Ю. Малышкин – разработка концепции научной работы, химического состава адсорбента, консультация по вопросам методологии и проведения исследования;

И.П. Семёнов – разработка концепции научной работы, консультация по вопросам методологии и проведения исследования, редактирование текста статьи;

Д.С. Сазонов – консультация по вопросам методологии и проведения исследования;

И.О. Путенихин – разработка концепции научной работы, консультация по вопросам методологии и проведения исследования;

Е.Ю. Семенихина – сбор и обработка материла, написание текста статьи.

Authors' contribution

B.Yu. Malyshkin – development of the concept of scientific work, the chemical composition of the adsorbent, advice on methodology and research;

I.P. Semenov – development of the concept of scientific work, consultation on methodology and research, editing the text of the article;

D.S. Sazonov – advice on methodology and research;
 I.O. Putenikhin – development of the concept of scientific work, consultation on methodology and research;

E.Yu. Semenikhina – collection and processing of material, writing the text of the article.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецова Т.М. Проблемы развития российской промышленности бензола. *Нефтехимический комплекс России*. 2018;10(166):25–27.

2. Серебряков Б.Р., Масагутов Р.М., Правдин В.Г. и др. *Новые процессы органического синтеза*. Под ред. Черных С.П. М.: Химия; 1989. С. 67–69.

3. Черный И.Р. Производство сырья для нефтехимических синтезов. М.: Химия, 1983. С. 193–203.

4. Лебедев Н.Н. Химия и технология основного органического и нефтехимического синтеза. М.: Химия; 1988. 592 с.

5. Анохина Е.А., Якутин Р.И., Тимошенко А.В. Очистка бензола от тиофена экстрактивной ректификацией с применением колонн с боковым отбором в паровой фазе. *Теоретические основы химической технолосии.* 2021;55(5):578–586 https://www.doi.org/10.31857/ S0040357121040011

6. Вагнер С.Э., Дьяков С.Н., Трясунов Б.Г. Сорбенты для очистки сырого коксохимического бензола. В кн.: Химия и химическая технология: достижения и перспективы. Материалы II Всерос. конф. Кемерово: КузГТУ; 2014.

7. Галеева Р.Г., Камалов Х.С., Аминов М.Х., Романова Г.Я., Сафиуллин Т.Р., Сафин Г.Р., Леванов В.В., Зайнуллин И.И. Способ получения промышленного адсорбента из палыгоркситовой глины: пат. РФ 2080917. Заявка № 94001966/25; заявл. 21.01.1994; опубл. 10.06.1997.

8. Павлов М.Л., Махаматханов Р.А., Травкина О.С., Кутепов Б.И., Павлова И.Н., Веклов В.А., Травкин Е.А. Способ получения адсорбента для очистки ароматического сырья от непредельных углеводородов: пат. РФ 231785. Заявка № 2006124154/15; заявл. 05.07.2006; опубл. 02.27.2008.

REFERENCES

1. Kuznetsova T.M. Problems of development of the Russian benzene industry. *Neftekhimicheskii kompleks Rossii* = *Oil & Chemical complex of Russia*. 2018;10(166):25–27 (in Russ.).

2. Serebryakov B.R., Masagutov R.M., Pravdin V.G., et al. Novye protsessy organicheskogo sinteza (New processes of organic synthesis). Chernykh S.P. (Ed). Moscow: Khimiya; 1989. P. 67–69 (in Russ.).

3. Chernyi I.R. *Proizvodstvo syr'ya dlya neftekhimicheskikh sintezov (Production of raw materials for petrochemical syntheses)*. Moscow: Khimiya; 1983. P. 193–203 (in Russ.).

4. Lebedev N.N. *Khimiya i tekhnologiya osnovnogo organicheskogo i neftekhimicheskogo sinteza (Chemistry and technology of basic organic and petrochemical synthesis)*. Moscow: Khimiya; 1988. 592 p. (in Russ.).

5. Anokhina E.A., Yakutin R.I., Timoshenko A.V. Purifying benzene from thiophene by extractive distillation using columns with side withdrawal in the vapor phase. *Theor. Found Chem. Eng.* 2021;55(5):880–887 (in Russ.). https://www.doi.org/10.31857/S0040357121040011

6. Vagner S.E., D'yakov S.N., Tryasunov B.G. Sorbents for purification of crude coke-chemical benzene. In: *Chemistry and Chemical Technology: Achievements and Prospects.* Materials II All-Russian Conf. Kemerovo: KuzGTU; 2014.

7. Galeeva R.G., Kamalov Kh.S., Aminov M.Kh., Romanova G.Ya., Safiullin T.R., Safin G.R., Levanov V.V., Zainullin I.I. *Method for producing an industrial adsorbent from palygorksite clay*: Pat. RF 2080917. Publ. 06.10.1977 (in Russ.). 9. Бодрый А.Б., Усманов И.Ф., Рахматуллин Э.М., Тагиров А.Ш., Илибаев Р.С., Суркова Л.В., Коровников Е.А. Способ получения адсорбента: пат. РФ 2577359. Заявка № 2014140019/05; заявл. 02.10.2014; опубл. 20.03.2016. 8. Pavlov M.L., Makhamatkhanov R.A., Travkina O.S., Kutepov B.I., Pavlova I.N., Veklov V.A., Travkin E.A. *Method* for obtaining an adsorbent for purification of aromatic raw materials from unsaturated hydrocarbons: Pat. RF 231785. Publ. 02.27.2008 (in Russ.).

9. Bodryi A.B., Usmanov I.F., Rakhmatullin E.M., Tagirov A.Sh., Ilibaev R.S., Surkova L.V., Korovnikov E.A. *The method of obtaining the adsorbent*: Pat. RF 2577359. Publ. 03.20.2016 (in Russ.).

Об авторах:

Малышкин Борис Юрьевич, генеральный директор ООО «United Catalyst Technologies» (117292, Россия, Москва, Профсоюзная ул., д. 3, офис 719). E-mail: b.malyshkin@united-catalyst.com. https://orcid.org/0000-0002-2183-7091

Семёнов Иван Павлович, к.т.н., заместитель генерального директора – директор НТЦ ООО «United Catalyst Technologies» (117292, Россия, Москва, Профсоюзная ул., д. 3, офис 719). E-mail: i.semenov@united-catalyst. com. https://orcid.org/0000-0002-6408-3285

Сазонов Дмитрий Станиславович, к.т.н., менеджер по обучению персонала, продажам и техническому сервису катализаторов синтез-газа ООО «United Catalyst Technologies» (117292, Россия, Москва, Профсоюзная ул., д. 3, офис 719). E-mail: d.sazonov@united-catalyst.com. https://orcid.org/0000-0002-5175-9055

Путенихин Игорь Олегович, ведущий инженер-технолог ООО «United Catalyst Technologies» (117292, Россия, Москва, Профсоюзная ул., д. 3, офис 719). E-mail: i.putenikhin@united-catalyst.com. https://orcid.org/0000-0001-5643-595X

Семенихина Елизавета Юрьевна, инженер-технолог ООО «United Catalyst Technologies» (117292, Россия, Москва, Профсоюзная ул., д. 3, офис 719). E-mail: e.semenikhina@united-catalyst.com. https://orcid.org/0000-0003-3633-8946

About the authors:

Boris Yu. Malyshkin, General Director, United Catalyst Technologies (719, 3, Profsoyuznaya ul., Moscow, 117292, Russia). E-mail: b.malyshkin@united-catalyst.com. https://orcid.org/0000-0002-2183-7091

Ivan P. Semenov, Cand. Sci. (Eng.), Deputy General Director, Director of the Scientific and Technical Center, United Catalyst Technologies (719, 3, Profsoyuznaya ul., Moscow, 117292, Russia). E-mail: i.semenov@united-catalyst.com. https://orcid.org/0000-0002-6408-3285

Dmitrii S. Sazonov, Cand. Sci. (Chem.), Manager for Personnel Training, Sales and Technical Service of Synthesis Gas Catalysts, United Catalyst Technologies (719, 3, Profsoyuznaya ul., Moscow, 117292, Russia). E-mail: d.sazonov@united-catalyst.com. https://orcid.org/0000-0002-5175-9055

Igor O. Putenikhin, Leading Process Engineer, United Catalyst Technologies (719, 3, Profsoyuznaya ul., Moscow, 117292, Russia). E-mail: i.putenikhin@united-catalyst.com. https://orcid.org/0000-0001-5643-595X

Elizaveta Yu. Semenikhina, Process Engineer, United Catalyst Technologies (719, 3, Profsoyuznaya ul., Moscow, 117292, Russia). E-mail: e.semenikhina@united-catalyst.com. https://orcid.org/0000-0003-3633-8946

Поступила: 29.11.2021; получена после доработки: 24.01.2022; принята к опубликованию: 17.02.2022. The article was submitted: November 29, 2021; approved after reviewing: January 24, 2022; accepted for publication: February 17, 2022.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-30-38 УДК 665.642

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Коксование высоковязкой обводненной нефти

А.И. Николаев[∞], Б.В. Пешнев, Е.В. Егорова

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

Аннотация

Цели. Возрастание доли высоковязкой и битуминозной нефти является характерной особенностью современной нефтедобычи. В России при ее добыче применяют технологии, основанные на использовании водяного пара. Применение таких технологий приводит к тому, что продуктовый поток, выходящий из добывающей скважины, может содержать большое количество воды. Подготовка нефти к переработке предполагает ее стабилизацию, обессоливание и обезвоживание. Вследствие того, что плотность добываемой нефти и содержащейся в ней воды сопоставимы, традиционные схемы подготовки к переработке высоковязкой и битуминозной нефти являются малоэффективными. Одним из возможных решений проблемы вовлечения такой нефти в топливно-энергетический и нефтехимический баланс является использование на первом этапе ее переработки процесса коксования. Для реализации этой идеи необходимо изучить влияние условий коксования высоковязкой обводненной нефти на выход и характеристики образующихся продуктов.

Методы. Объектом исследования была нефть с плотностью при 50 °C 1.0200 г/см³, содержащая 18 мас. % воды. Коксование проводили на лабораторной установке в «кубе». В качестве реактора использовался пустотелый цилиндрический аппарат, размещаемый в печи. Температура в реакторе варьировалась от 500 до 700 °C, давление от 0.10 до 0.35 МПа.

Результаты. Проведенные исследования показали, что при возрастании температуры коксования выход газообразных продуктов увеличивается, образование кокса уменьшается, а зависимость выхода жидких продуктов имеет экстремальный характер с максимумом в области температур 550–600 °C. Температура процесса влияет на состав жидких продуктов. При более низкой температуре в жидких продуктах выше содержание бензиновой и керосиновой фракций. Повышение давления приводит к возрастанию выхода газообразных продуктов, кокса и содержания в жидких продуктах низкомолекулярных

[©] Николаев А.И., Пешнев Б.В., Егорова Е.В., 2022

фракций углеводородов. Образующийся в процессе кокс по своим характеристикам близок к промышленно выпускаемым маркам. Отмечено, что при коксовании обводненной нефти до 98% водной эмульсии уходит с жидкими продуктами коксования, и лишь небольшое количество воды остается в образовавшемся коксе.

Выводы. Представленные результаты показывают возможность использования процесса коксования на начальном этапе переработки высоковязкой и битуминозной нефти. В этом случае существенно упрощается проведение стадии ее обезвоживания, так как в технологической схеме замедленного коксования предусмотрено отделение бензиновой фракции от воды.

Ключевые слова: коксование, высоковязкие и битуминозные нефти, обводненные нефти, переработка нефти, способ переработки нефти

Для цитирования: Николаев А.И., Пешнев Б.В., Егорова Е.В. Коксование высоковязкой обводненной нефти. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(1):30–38. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-30-38

RESEARCH ARTICLE

Coking of high-viscosity water-containing oil

Alexander I. Nikolaev $^{\simeq}$, Boris V. Peshnev, Ekaterina V. Egorova

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

[™]Corresponding author, e-mail: nikolaev_a@mirea.ru

Abstract

Objectives. A characteristic feature of oil production is an increase in the volume of highviscosity bituminous oil. In Russia, technologies based on the use of water vapor are used for their extraction. The use of such technologies leads to a large amount of water in the product stream from the production well. Preparation of oil for processing involves its stabilization, desalination, and dewatering. Since the densities of the extracted oil and the water contained in it are comparable, traditional preparation schemes for processing of high-viscosity bituminous oil are ineffective. One of the possible solutions to the problem involving such oil in the fuel, energy, and petrochemical balance is to use a coking process at the first stage of its processing. This aim can be achieved by studying the influence of the process conditions of coking highviscosity water-containing oil on the yield and characteristics of the resulting products.

Methods. Coking of oil with a density of 1.0200 g/cm^3 at 50 °C and with 18 wt % water content was carried out in a laboratory installation in a "cube." A hollow cylindrical apparatus was used as a reactor and was placed in a furnace. The temperature and pressure in the reactor were maintained at 500–700 °C and 0.10-0.35 MPa, respectively.

Results. An increase in the coking process temperature results in an increase in the amount of gaseous products, a decrease in the amount of the coke generated, and a higher dependence of the amount of liquid products on temperature with a maximum yield at 550–600 °C. The process temperature also affects the composition of liquid products. At a lower temperature, the amount of gasoline and kerosene fractions in liquid products is higher. With an increase in pressure, a higher amount of gaseous products, coke, and low-molecular-weight hydrocarbon fractions in liquid products could also be obtained. The characteristics of the coke produced in the coking process are similar to those of commercially produced grades. It is noted that when coking water-containing oil, up to 98% of the emulsion water goes with liquid products, and the remaining amount of water remains in the formed coke.

Conclusions. Results showed the possible application of the coking process at the initial stage of processing high-viscosity bituminous oil. In this case, the dewatering stage is significantly simplified since the technological scheme of delayed coking allows the separation of the gasoline fraction from water.

Keywords: coking, high-viscosity bituminous oil, watered oil, oil refining, oil refining method

For citation: Nikolaev A.I., Peshnev B.V., Egorova E.V. Coking of high-viscosity water-containing oil. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(1):30–38 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-30-38

введение

Характерной особенностью нефтедобычи последних лет является возрастание в общем объеме доли высоковязкой и битуминозной нефти, которая характеризуется повышенным содержанием смолисто-асфальтеновых веществ (САВ), высокими значениями плотности и вязкости. Технология добычи такой нефти предполагает использование растворителей, вытеснение ископаемых углеводородов водой (так называемое холодное извлечение) или организацию внутрипластового горения, в результате которого, вследствие повышения температуры, снижается вязкость нефти, а газообразные продукты горения создают давление, необходимое для вытеснения нефти из пласта [1–11]. В России при добыче высоковязкой и битуминозной нефти применяют технологии, основанные на использовании водяного пара [8-11]. Тем не менее, использование для вытеснения нефти воды или водяного пара приводит к тому, что продуктовый поток, выходящий из добывающей скважины, может содержать до 95% воды.

Подготовка нефти к переработке предполагает ее стабилизацию, обессоливание и обезвоживание [12, 13]. В основе последней операции лежит разность плотностей нефтяных углеводородов и воды. Из-за того, что плотности САВ и воды близки, их разделение гравитационными методами практически невозможно, а высокая вязкость САВ препятствует эффективному применению деэмульгаторов для разрушения водонефтяных эмульсий. В результате, традиционные схемы подготовки к переработке высоковязких, битуминозных песков малоэффективны [14].

Возможным решением проблемы вовлечения такой нефти в топливно-энергетический и нефтехимический баланс является использование на первом этапе ее переработки процесса коксования [15]. В настоящее время этот процесс широко используется для повышения глубины переработки нефти – получения из тяжелых нефтяных остатков (мазутов, крекинг-остатков, гудронов) дистиллятных фракций. При этом основными компонентами таких остатков являются САВ, а технология его проведения предполагает использование водяного пара для предотвращения закоксовывания трубчатой печи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе приведены результаты исследования коксования высоковязкой обводненной нефти, влияние условий проведения процесса на выход и характеристики образующихся продуктов.

Объектом исследования была устойчивая водонефтяная эмульсия (не поддающаяся обезвоживанию), характеристики которой представлены в табл. 1.

По плотности (ГОСТ 31378-2009¹) такая эмульсия соответствует пятому типу нефти (битуминозная), по содержанию парафинов (ОСТ 38.01197-80²) – первому виду (малопарафинистая), но содержание воды (более 1.0 мас. %, норма для третей группы) и механических примесей (свыше 0.05 мас. %) не позволяют считать ее товарным продуктом (ГОСТ 31378-2009), допускаемым к переработке.

¹ ГОСТ 31378-2009. Межгосударственный стандарт. Нефть. Общие технические условия. М.: Стандартинформ, 2019. [GOST 31378-2009. Interstate Standard. Crude Petroleum. General Specifications. Moscow: Standartinform; 2019.]

² ОСТ 38.01197-80. Отраслевой стандарт. Нефти СССР. Технологическая индексация. М.: Министерство нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности СССР. 1980. [OST 38.01197-80. Industry standard. Oil of the USSR. Technological Indexing. Moscow: Ministry of Oil Refining and Petrochemical Industry of the USSR; 1980.]

Характеристика Characteristics	Значение Value
Плотность, 50 °C, г/см ³ Density, 50 °C, g/cm ³	1.0200
Динамическая вязкость при 50 °C, МПа·с Dynamic viscosity at 50 °C, MPa·s	22557
Молекулярная масса, г/моль Molecular weight, g/mol	520
Содержание механических примесей, мас. % Content of mechanical impurities, wt %	0.72
Содержание воды, мас. % Water content, wt %	18.0
Содержание смол и асфальтенов, мас. % Resin and asphaltene content, wt %	42.0
Содержание парафинов, мас. % Paraffin content, wt %	1.0

Таблица 1. Характеристики водонефтяной эмульсии **Table 1.** Characteristics of oil-water emulsion

Коксование проводили на лабораторной установке в «кубе»³ [16]. В качестве реактора использовался пустотелый цилиндрический аппарат, снабженный «карманом» для хромель-алюмелевой термопары и патрубком для установки манометра. Сырье загружалось в реактор, соединения составных частей установки проверялись на герметичность. Нагрев реактора до заданной температуры осуществляли с помощью электропечи. Температура процесса варьировалась от 500 до 700 °C, давление от 0.10 до 0.35 МПа. В ходе эксперимента контролировали температуру и давление в реакторе, а также объем отходящего газа, который фиксировали с помощью газового счетчика марки ГСБ-400 (*НИИ Электромера*⁴, Россия). По завершению эксперимента определяли количество образовавшихся жидких продуктов и кокса.

Определение содержания в газах углеводородов проводили методом газоадсорбционной хроматографии на хроматографе модели 3700 (*Хроматэк*, Россия), снабженным детектором по теплопроводности. Условия проведения анализа: ток моста детектора 90 мА;

³ Бикбулатова А. М. Этапы становления и развития отечественного производства нефтяного кокса методом замедленного коксования: На примере Ново-Уфимского НПЗ: дисс... канд. техн. наук. Уфа; 2002. 104 с. [Bikbulatova A.M. Etapy stanovleniya i razvitiya otechestvennogo proizvodstva neftyanogo koksa metodom zamedlennogo koksovaniya: Na primere Novo-Ufimskogo NPZ (Stages of formation and development of domestic production of petroleum coke by the method of delayed coking: a case study of the Novo-Ufimsky refinery): Cand. Sci. Thesis. Ufa; 2002. 104 p. (in Russ.).]

⁴ https://electromera.ru/. Дата обращения: 23.10.2021 / Accessed October 23, 2021. газ-носитель – азот с расходом 25 мл/мин; температура термостата колонок 70 °C; длина колонки – 7 м, диаметр – 2 мм; хроматографическая фаза – Al₂O₂ фракцией от 0.15 до 0.25 мм, промотированный 5% раствором NaOH. Для повышения чувствительности, упрощения калибровки и обработки хроматограмм в газовой линии хроматографа, между хроматографической колонкой и детектором, устанавливали обогреваемую реакционную колонку для конверсии углеводородов до водорода. Температура реакционной колонки – 850°C; длина реакционной колонки – 0.2 м, диаметр – 5 мм; насадка реакционной колонки – окись меди и железная стружка (расположены последовательно). Регистрацию сигнала детектора и обработку хроматограмм проводили с помощью аппаратно-программного комплекса «ЭКОХРОМ».

Для жидких продуктов определение фракционного состава осуществлялось по методике ГОСТ 2177-99⁵ на аппарате марки АРНП-1 (*Промхимприбор*, Россия), а пикнометрической плотности согласно ГОСТ 3900-85⁶.

⁵ ГОСТ 2177-99. Межгосударственный стандарт. Нефтепродукты. Методы определения фракционного состава. М.: АО «Кодекс»; 2001. [GOST 2177-99. Interstate Standard. Petroleum products. Methods for determination of distillation characteristics. Moscow: Kodeks; 2001 (in Russ.).]

⁶ ГОСТ 3900-85. Межгосударственный стандарт. Нефть и нефтепродукты. Методы определения плотности. М.: Стандартинформ, 2006. [GOST 3000-85. Interstate Standard. Petroleum and petroleum products. Methods for determination of density. Moscow: Standartinform; 2006 (in Russ.).] Определение зольности углеродного материала проводили по методике ГОСТ 22692-77⁷, а массовой доли летучих веществ в соответствии с методикой ГОСТ 22898-78⁸.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выходные показатели процесса приведены в табл. 2.

Видно, что при увеличении температуры выход газообразных продуктов увеличивается, образование кокса уменьшается, а зависимость выхода жидких продуктов имеет экстремальный характер с максимумом в области температур 550–600 °С. Повышение давления приводит к возрастанию выхода газообразных продуктов и кокса, а выход жидких продуктов уменьшается.

Отмечено, что ~98% воды эмульсии уходит с жидкими продуктами коксования и впоследствии легко отделилось гравитационным методом, а остальная их часть (~2%) «капсулировалась» образующимся коксом.

Влияние условий коксования на выход жидких углеводородов показано на рисунке.

Характеристики определялись только для про-



Влияние условий коксования на выход жидких продуктов. Давление коксования: (1) 0.10 МПа, (2) 0.20 МПа, (3) 0.35 МПа.

Effect of the coking process conditions on the yield of liquid products. Coking pressure is at (1) 0.10 MPa, (2) 0.20 MPa, and (3) 0.35 MPa.

Условия провед Process co	цения процесса onditions	Выход, мас. % Output, wt %							
Температура, °C Temperature, °C	Давление, МПа Pressure, MPa	Газ Gas	Жидкие Liquid	Кокс Coke					
	0.10	1.7	79.2	19.1					
500	0.20	6.5	72.8	20.7					
	0.35	8.4	68.5	23.1					
	0.10	2.2	82.8	15.0					
550	0.20	7.0	76.4	16.6					
	0.35	8.9	72.1	19.0					
	0.10	2.9	85.2	11.9					
600	0.20	7.7	79.0	13.3					
	0.35	9.7	74.9	15.4					
	0.10	5.1	83.2	11.7					
650	0.20	11.4	75.8	12.8					
	0.35	14.6	70.9	14.5					
	0.10	10.3	78.4	11.3					
700	0.20	19.9	67.8	12.3					
	0.35	25.5	60.7	13.8					

Таблица 2. Влияние условий процесса коксования на выход продуктов **Table 2**. Influence of coking process conditions on product yield

⁷ ГОСТ 22692-77. Межгосударственный стандарт. Материалы углеродные. Метод определения зольности. М.: ИПК Издательство стандартов, 2001. [GOST 22692-77. Interstate Standard. Carbon materials. Method for determination of ash. Moscow: IPK Izd. standartov; 2001 (in Russ.).]

⁸ ГОСТ 22898-78. Межгосударственный стандарт. Коксы нефтяные маслосернистые. Технические условия. М.: ИПК Издательство стандартов, 2004. [GOST 22898-78. Interstate Standard. Low-sulphur petroleum cokes. Specifications. Moscow: IPK Izd. standartov; 2004 (in Russ.).]

дуктов, полученных в условиях максимального выхода – 500 °С (максимальный выход кокса) и 600 °С (максимальный выход жидких продуктов).

Плотность жидких продуктов (углеводородов) варьировалась от 0.8977 до 0.9346 г/см³. Ее значение возрастало при повышении температуры (с 500 до 600 °C) и снижении давления. Изменение плотности обусловлено изменением фракционного состава жидких углеводородов (табл. 3).

Видно, что при более низкой температуре и повышении давления коксования в жидких продуктах содержание бензиновой и керосиновой фракций выше, что коррелирует со значениями плотностей этих продуктов.

Характеристики коксового остатка процесса представлены в табл. 4.

По плотности, содержанию летучих веществ и влаги, полученные остатки соответствуют требованиям, предъявляемым к коксам в соответствии с ГОСТ 22898-78. В связи с высоким содержанием механических примесей в сырье, а также тем, что оно не подвергалось обессоливанию, зольность полученного кокса существенно выше, чем допускается для коксов конструкционного назначения (не более 0.8 мас. %).

Газы коксования содержали водород (20 ± 5 об. %), метан (45 ± 5 об. %) и углеводороды $C_2 - C_4$. Повышение температуры и давления коксования приводило к повышению количества водорода в газе и снижению доли метана. Содержание остальных компонентов изменялось не значительно.

Характерной особенностью образующегося газа является очень низкое содержание алкенов. В газах коксования прямогонных остатков количество непредельных углеводородов может достигать 50 об. %, в то время как в нашем случае оно не превышало 7 об. %. Очевидно, это обусловлено групповым составом сырья – низким содержанием алканов и высоким содержанием смол и асфальтенов – полициклических ароматических структур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таблица 3. Влияние условий коксования на фракционный состав жидких продуктов **Table 3.** Influence of the coking process conditions on the fractional composition of liquid products

Условия ко Conditions of e	оксования carbonization	Содержание фракции, об. % Fraction content, vol %						
Температура, °C Temperature, °C	Температура, °С Temperature, °C Давление, МПа Pressure, MPa		Керосиновая Kerosene (180–240 °C)	Дизельная Diesel (240–350 °C)	Остаток Residue			
	0.10	12.4	34.3	28.8	24.5			
500	0.20	14.7	38.9	27.7	18.7			
	0.35	25.0	40.0	25.2	9.8			
	0.10	11.3	26.4	30.3	32.0			
600	0.20	13.9	30.0	29.3	26.8			
000	0.35	22.3	31.5	27.3	18.9			

* $T_{\rm HK}-$ температура начала кипения.

* $T_{\rm bn}$ is the initial boiling point.

Условия ко Conditions of	оксования carbonization	Плотность кокса,	Зольность,	Массовая доля летучих веществ и влаги		
Температура, °C Temperature, °C	Давление, МПа Pressure, MPa	Density of coke calcined at 1300 °C, g/cm ³	Mac. % Ash content, wt %	Mac. 70 Mass fraction of volatile substances and moisture, wt %		
	0.10	2.10	2.51	10		
500	0.20	2.11	2.54	9		
	0.35	2.12	2.57	8		
	0.10	2.11	2.82	9		
600	0.20	2.12	2.85	8		
	0.35	2.13	2.87	7		

Таблица 4. Влияние условий процесса на характеристики коксового остатка Table 4. Influence of the coking process conditions on the characteristics of the coke residue
Представленные результаты показывают возможность использовать процесс коксования на начальном этапе переработки высоковязкой и битуминозной нефти. В этом случае существенно упрощается проведение стадии ее обезвоживания, так как в технологической схеме замедленного коксования предусмотрено отделение бензиновой фракции от воды. Так же проведенные исследования показали, что при увеличении температуры коксования выход газообразных продуктов увеличивается, образование кокса уменьшается, а зависимость выхода жидких продуктов имеет экстремальный характер с максимумом в области температур 550-600 °С. Температура процесса влияет на состав жидких продуктов. При более низкой температуре в жидких продуктах выше содержание бензиновой и керосиновой фракций. Повышение давления приводит к возрастанию выхода газообразных продуктов и кокса и увеличению содержания в жидких продуктах низкомолекулярных фракций углеводородов. Образующийся в процессе кокс по своим характеристикам близок к промышленно выпускаемым маркам. Отмечено, что при коксовании обводненной нефти до 98% водной эмульсии уходит с жидкими продуктами коксования, и только 2% количество воды остается в образовавшемся коксе.

Вклад авторов

А.И. Николаев – постановка задачи, планирование и проведение экспериментальных исследований, определение физико-химических характеристик объектов исследования и образовавшихся продуктов, обработка полученных данных, подготовка полученных данных к публикации.

Б.В. Пешнев – постановка задачи, планирование экспериментальных исследований, обработка полученных данных, подготовка полученных данных к публикации.

Е.В. Егорова – определение физико-химических характеристик объектов исследования и образовавшихся продуктов, обработка полученных данных, подготовка полученных данных к публикации.

Authors' contributions

A.I. Nikolaev – formulation of the problem, planning and conducting experimental studies, determination of the physicochemical characteristics of the research objects and resulting products, processing the data obtained, preparation of the data obtained for publication.

B.V. Peshnev – formulation of the problem, planning and conducting experimental studies, processing the data obtained, preparation of the data obtained for publication.

E.V. Egorova – determination of the physicochemical characteristics of the research objects and the resulting products, processing the data obtained, preparation of the data obtained for publication.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Щуров В.И. *Технология и техника добычи нефти*. М.: АльянС; 2009. 509 с. ISBN 978-5-903034-51-2

2. Щелкачев В.Н. Отечественная и мировая нефтедобыча. История развития, современное состояние и прогнозы. М.: Институт компьютерных исследований; 2002. 132 с. ISBN 5-93972-189-3

3. Басарыгин Ю.М., Булатов А.И., Проселков Ю.М. Заканчивание скважин. М.: Недра-Бизнесцентр; 2002. 667 с. ISBN 5-8365-0053-3

4. Уразаков К.Р., Богомольный Е.И., Сейтпагамбетов Ж.С., Назаров А.Г. Насосная добыча высоковязкой нефти из наклонных и обводненных скважин. М.: ООО «Недра-Бизнесцентр»; 2003. 303 с.

5. Форест Г. Добыча нефти: пер с. англ. М.: Олимп-Бизнес; 2001. 416 с. ISBN 5-901028-38-4

6. Коршак А.А. Основы нефтегазового дела. Уфа: ООО «ДизайнПолиграфСервис»; 2005. 528 с. ISBN 5-94423-066-5

7. Желтов Ю.П. Разработка нефтяных месторождений. М.: Недра; 1986. 332 с.

REFERENCES

1. Shchurov V.I. Tekhnologiya i tekhnika dobychi nefti (Technology and technology of oil production). Moscow: Al'yanS; 2009. 509 p. (in Russ.). ISBN 978-5-903034-51-2

2. Shchelkachev V.N. Otechestvennaya i mirovaya neftedobycha. Istoriya razvitiya, sovremennoe sostoyanie i prognozy (Domestic and world oil production-history of development, current state and forecasts). Moscow: Inst. Komp'yuter. Issled.; 2002. 132 p. (in Russ.). ISBN 5-93972-189-3

3. Basarygin Yu.M., Bulatov A.I., Proselkov Yu.M. Zakanchivanie skvazhin (Well completions). Moscow: Nedra-Biznestsentr; 2002. 667 p. (in Russ.). ISBN 5-8365-0053-3

4. Urazakov K.R., Bogomol'nyi E.I., Seitpagambetov Zh.S., Nazarov A.G. Nasosnaya dobycha vysokovyazkoi nefti iz naklonnykh i obvodnennykh skvazhin (Pumping production of high-viscosity oil from inclined and watered wells). Moscow: Nedra-Biznestsentr; 2003. 303 p. (in Russ.).

8. Степанов В.А., Арчегов В.Б., Козлов А.В., Смыслов А.А. Современные технологии разработки залежей сверхтяжелых нефтей и битумов, перспективы их применения в России. В сб.: *Природные битумы и тяжелые нефти.* Материалы Международной научнопрактической конф. к 100-летию со дня рождения В.А. Успенского. СПб; 2006. С. 54–68.

9. Барэт Э. О возможностях коммерческой эксплуатации природного битума. В сб. трудов Международной конференции: Проблемы комплексного освоения трудно извлекаемых запасов нефти и природных битумов (добыча и переработка). Казань. 1994;1:78–85.

10. Каюкова Г.П., Петров С.М., Успенский Б.В. Свойства тяжелых нефтей и битумов пермских отложений Татарстана в природных и техногенных процессах. М.: Издательство ГЕОС; 2015. 341 с.

11. Муслимов Р.Х., Романов Г.В., Каюкова Г.П., Юсупова Т.Н., Петров С.М. Перспективы тяжелых нефтей. Всероссийский экономический журнал ЭКО. 2012;(1):35–40.

12. Глаголева О.Ф., Капустин В.М. *Технология переработки нефти*. В 2-х частях. Часть первая. М.: Химия. КолосС; 2007. 400 с.

13. Капустин В.М. *Технология переработки нефти*. В 4-х частях. Часть первая. *Первичная переработка нефти*. М.: КолосС; 2019. 451 с. ISBN 978-5-9933-0164-8

14. Солодова Н.Л., Терентьева Н.А. Современное состояние и тенденции развития каталитического крекинга нефтяного сырья. Вестник Казанского технологического университета. 2012;15(1):141–147.

15. Хисамов Р.С., Гатиятуллин Н.С., Шаргородский И.Е., Войтович Е.Д., Войтович С.Е. Геология и освоение залежей природных битумов Республики Татарстан. Казань: ФЭН; 2007: 295 с.

16. Гимаев Р.Н., Кузеев И.Р., Абызгильдин Ю.М. *Нефтяной кокс.* М.: Химия; 1992. 80 с. ISBN 5-7245-0483-9 5. Forest G. *Dobycha nefti (Oil production)*, transl. from Eng. Moscow: Olimp-Biznes; 2001. 416 p. (in Russ.). ISBN 5-901028-38-4

6. Korshak A.A. Osnovy neftegazovogo dela (Fundamentals of oil and gas business). Ufa: DizainPoligrafServis; 2005. 528 p. (in Russ.). ISBN 5-94423-066-5

7. Zheltov Yu.P. *Razrabotka neftyanykh mestorozhdenii* (*Development of oil fields*). Moscow: Nedra; 1986. 332 p. (in Russ.).

8. Stepanov V.A., Archegov V.B., Kozlov A.V., Smyslov A.A. Modern technologies for the development of deposits of super-heavy oil and bitumen, prospects for their application in Russia. In: *Natural Bitumen and Heavy Oil*. Collection of materials of the International scientific and practical conference on the 100th anniversary of t he birth of V.A. Uspensky. St. Petersburg: 2006. P. 54–68 (in Russ.).

9. Baret E. On the possibilities of commercial exploitation of natural bitumen. In: Proceedings of the International conference *Problems of complex development of hard-to-recover oil and natural bitumen reserves (production and processing)*. Kazan: 1994;1:78–85 (in Russ.).

10. Kayukova G.P., Petrov S.M., Uspenskii B.V. Svoistva tyazhelykh neftei i bitumov permskikh otlozhenii Tatarstana v prirodnykh i tekhnogennykh protsessakh (Properties of heavy oils and bitumen of Permian deposits of Tatarstan in natural and technogenic processes). Moscow: GEOS; 2015. 341 p. (in Russ.).

11. Muslimov R.Kh., Romanov G.V., Kayukova G.P., Yusupova T.N., Petrov S.M. Oil production prospects. *Vserossiiskii ekonomicheskii zhurnal EKO* = *ECO Journal*. 2012;(1):35–40 (in Russ.).

12. Glagoleva O.F., Kapustin V.M. *Tekhnologiya* pererabotki nefti (Oil refining technology). In 2 v. V. 1. Moscow: Khimiya. KolosS; 2007. 400 p. (in Russ.).

13. Kapustin V.M. Tekhnologiya pererabotki nefti. Pervichnaya pererabotka nefti (Oil refining technology. Primary oil refining). In 4 v. V. 1. Moscow: KolosS; 2019. 451 p. ISBN 978-5-9933-0164-8

14. Solodova N.L., Terenteva N.A. Current state and development trends of catalytic petroleum cracking. *Vestnik Kazanskogo Tehnologicheskogo Universiteta = Bulletin of the Kazan Technological University*. 2012;15(1):141–147 (in Russ.).

15. Khisamov R.S., Gatiyatullin N.S., Shargorodskii I.E., Voitovich E.D., Voitovich S.E. Geologiya i osvoenie zalezhei prirodnykh bitumov Respubliki Tatarstan (Geology and development of natural bitumen deposits in the Republic of Tatarstan). Kazan: FEN; 2007. 295 p. (in Russ.).

16. Gimaev R.N., Kuzeev I.R., Abyzgil'din Yu.M. *Neftyanoi koks (Oil coke)*. Moscow: Khimiya; 1992. 80 p. (in Russ.). ISBN 5-7245-0483-9

Об авторах:

Николаев Александр Игоревич, д.т.н., профессор кафедры технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива им. А.Н. Башкирова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: nikolaev_a@mirea.ru. https://orcid.org/0000-0001-8594-2985

Пешнев Борис Владимирович, д.т.н., профессор кафедры технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива им. А.Н. Башкирова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: peshnev@mirea.ru. https://orcid.org/0000-0002-0507-2754 **Егорова Екатерина Владимировна,** к.т.н., доцент кафедры технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива им. А.Н. Башкирова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: egorova1412@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7520-832X

About the authors:

Alexander I. Nikolaev, Dr. Sci. (Tech.), Professor, A.N. Bashkirov Department of Petrochemical Synthesis and Artificial Liquid Fuel Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: nikolaev_a@mirea.ru. https://orcid.org/0000-0001-8594-2985

Boris V. Peshnev, Dr. Sci. (Tech.), Professor, A.N. Bashkirov Department of Petrochemical Synthesis and Artificial Liquid Fuel Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: peshnev@mirea.ru. https://orcid.org/0000-0002-0507-2754

Ekaterina V. Egorova, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, A.N. Bashkirov Department of Petrochemical Synthesis and Artificial Liquid Fuel Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: egorova1412@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7520-832X

Поступила: 23.10.2020; получена после доработки: 11.12.2020; принята к опубликованию: 04.02.2022. The article was submitted: October 23, 2020; approved after reviewing: December 11, 2020; accepted for publication: February 04, 2022.

ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-39-49 УДК 543.066

(cc) BY

RESEARCH ARTICLE

Quantitation of polysorbate 80 in recombinant protein formulation using high-performance liquid chromatography

Aleksandr D. Askretkov^{1,⊠}, Denis O. Shatalov¹, Natalya V. Orlova², Dmitry I. Zybin¹, Valeriya V. Nikolaeva², Anatoly A. Klishin², Elena S. Tuzova², Dmitry S. Minenkov³, Stanislav A. Kedik¹, Yuri A. Seregin⁴

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia ²Scientific Center "Kurchatov Institute," Research Institute for Genetics and Selection of Industrial Microorganisms, Moscow, 117545 Russia ³Ishlinsky Institute for Problems in Mechanics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119526 Russia

⁴PHARMAPARK, Moscow, 117246 Russia

[™]Corresponding author, e-mail: askretkov.a.d@gmail.com

Abstract

Objectives. Polysorbate 80 (PS80) quantification in biopharmaceutical products has always been challenging owing to its minute content, absorption to the protein backbone, lack of specific chromophoric PS80 groups, and heterogenic nature. This work is aimed at developing an express method for PS80 analysis in biopharmaceutical products using hydrolysis and subsequent high-performance liquid chromatography analysis with ultraviolet detection that does not consume substantial amounts of sample (\geq 35 µL).

Methods. Five therapeutic protein formulations were chosen as model proteins. Alkaline hydrolysis formulation was applied, without protein precipitation and with a range of precipitation techniques to remove protein from the test solution and hydrolyze PS80, to free fatty acids. The obtained hydrolysate was analyzed using reverse-phase high-performance liquid chromatography.

Results. As a result of the high protein content of monoclonal antibody formulations, preliminary protein removal was required, which was achieved by precipitation with organic solvents. A specific

precipitant ethanol-isopropanol mixture (1:1 volumetric ratio) was developed to efficiently remove antibodies while keeping PS80 in the solution. The PS80 quantification method was developed for monoclonal antibody drugs. For three monoclonal antibody drug products (adalimumab, infliximab, and eculizumab), method validation was performed according to the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, the United States Pharmacopeia, and the State Pharmacopeia of the Russian Federation guidelines. **Conclusions.** The optimal assay conditions for each group of recombinant monoclonal antibody substances were chosen. Protein precipitation with ethanol or ethanol-isopropanol mixtures before hydrolysis was introduced, allowing for a substantial reduction of sample to 35 μ L or even less if PS80 content is higher than 0.05 mg/mL. Accelerated hydrolysis (90 min) is preferable to slow hydrolysis (4–18 h). Method validation for protein products such as adalimumab, infliximab, and eculizumab was demonstrated for the first time. Both methods were validated for each drug product. The coefficients of variation for method specificity and high precision were ≤6.0% for 3 analyses. The accuracy of the methods ranged from 96% to 109% for all of the tested drug products.

Keywords: polysorbate 80, hydrolysis, HPLC, oleic acid, therapeutic proteins, spectrophotometric detection

For citation: Askretkov A.D., Shatalov D.O., Orlova N.V., Zybin D.I., Nikolaeva V.V., Klishin A.A., Tuzova E.S., Minenkov D.S., Kedik S.A., Seregin Y.A. Quantitation of polysorbate 80 in recombinant protein formulation using high-performance liquid chromatography. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(1):39–49. https://doi. org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-39-49

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Методика ВЭЖХ для определения полисорбата 80 в препаратах рекомбинантных терапевтических белков

А.Д. Аскретков^{1,⊠}, Д.О. Шаталов¹, Н.В. Орлова², Д.И. Зыбин¹, В.В. Николаева², А.А. Клишин², Е.С. Тузова², Д.С. Миненков³, С.А. Кедик¹, Ю.А. Серегин⁴

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

²Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, 117545 Россия

³Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского РАН, Москва, 119526 Россия ⁴ФАРМАПАРК, Москва, 117246 Россия

[™]Автор для переписки, e-mail: askretkov.a.d@gmail.com

Аннотация

Цели. Определение полисорбата 80 в препаратах терапевтических рекомбинантных белков всегда являлось трудной задачей, ввиду низкого содержания, гетерогенной природы, присутствия белка в препарате, а также отсутствия хромофорных групп у данного аналита. Целью данной работы являлась разработка экспрессной и

экономичной методики определения полисорбата 80 в препаратах рекомбинантных моноклональных антител с использованием гидролиза с последующим определением высвобожденной олеиновой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ детектированием.

Методы. В качестве модельных образцов выбраны пять терапевтических рекомбинантных белков. Использован щелочной гидролиз без удаления белка и с его удалением различными способами осаждения для выделения свободных жирных кислот. Полученный гидролизат проанализирован методом ВЭЖХ.

Результаты. Для субстанций моноклональных антител, ввиду высокого содержания белка, требовалось его удаление. В качестве наиболее простого способа удаления выбрана денатурация и последующая преципитация белка, что достигалось путем осаждения антитела органическим растворителем. Был выбран универсальный осадитель (смесь этанола и изопропанола в объемном соотношении 1:1), использование которого позволяло эффективно удалять моноклональное антитело, но в то же время не допускать потерь полисорбата 80. Была разработана экспрессная методика определения полисорбата 80 для субстанций моноклональных антител. Методика определения полисорбата 80 валидирована согласно требованиям International Council for Harmonisation, United States Pharmacopeia и Государственной фармакопеи Российской Федерации.

Выводы. Были проведены испытания условий пробоподготовки для моноклональных антител. Впервые было внедрено осаждение белка этанолом или смесью этанол-изопропанол перед проведением гидролиза и анализом полисорбата 80. Это позволило значительно уменьшить требуемое количество образца для анализа – до 35 мкл, при концентрации полисорбата 80 – 0.05 мг/мл или еще меньше при его большем содержании. Ускоренный гидролиз полисорбата 80 в течение 90 мин является более предпочтительным при проведении анализа в сравнении с продолжительным гидролизом в течение 4–18 ч, описанным в литературе. Впервые была проведена валидация методики пробоподготовки и анализа для моноклональных антител адалимумаб, экулизумаб и инфликсимаб. Высокая прецизионность методики (среднеквадратичное отклонение ≤6.0%), специфичность и удовлетворительные значения правильности (фактор отклика от 96 до 109%), говорят о пригодности методики для определения полисорбата 80 в лекарственных средствах на основе рекомбинантных моноклональных антител.

Ключевые слова: полисорбат 80, гидролиз, высокоэффективная жидкостная хроматография, олеиновая кислота, рекомбинантные терапевтические белки, спектрофотометрическое детектирование

Для цитирования: Askretkov A.D., Shatalov D.O., Orlova N.V., Zybin D.I., Nikolaeva V.V., Klishin A.A., Tuzova E.S., Minenkov D.S., Kedik S.A., Seregin Y.A. Quantitation of polysorbate 80 in recombinant protein formulation using high-performance liquid chromatography. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(1):39–49. https://doi. org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-39-49

INTRODUCTION

PSs consist of sorbitol core bound to oxyethylene units, with one molecule of sorbitol containing one molecule of oleic (PS80) or lauric (PS20) acid. Its heterogenic nature [8], lack of chromophoric groups, and a tendency to bond with proteins present in formulation make it difficult to analyze [9]. Thus, several analytical approaches have been developed, including spectrophotometric detection, which is based on the extraction of PSs complexes with transition metals thiocyanates into organic solvent [10, 11] or inclusion of a fluorescent dye into PS micelles, followed by fluorescence detection and quantification [12, 13] and gas chromatography [14, 15]. The given methods are relatively free of systematic error owing to differences of PSs lot and manufacturer, but their laboriousness and low precision make them unsuitable for routine quality control.

High-performance liquid chromatography (HPLC) is another approach. There are multiple methods, each with its level of sensitivity, sample pretreatment, and detection. Reversed-phase (RP) HPLC of native PSs is conducted using evaporative light scattering detection (ELSD), and PS chromatograms appear as a collection of peaks [9, 16]. The detection of one of

the PS components, mostly commonly liberated fatty acid, is based on HPLC with mass spectrometric [17, 18], fluorometric [19], or spectrophotometric [20–22] detection, or gas chromatography with flame ionization detector [23]. Although sample pretreatment is required, most of these approaches are less laborious than other quantitation methods. Currently, the presented methods require a substantial amount of sample for analysis or a prolonged hydrolysis time. Both of these conditions complicate routine PS80 analysis in TPs, which should be solved.

It should be noted that not every laboratory has the necessary equipment for analysis, thus HPLC with spectrophotometric detection is the most preferred and available, despite the following disadvantages:

Oleic acid (OA) extraction methods described in [21, 22, 24–26] require a substantial amount of sample (200–300 μ L), which can be problematic in downstream technology development or drug product stability estimation.

Poor sensitivity, prolonged incubation time, or inability to quantify PS80 in high protein content formulations [20, 25].

Thus, the development of the low-demanding PS80 quantitation method is of interest.

In this work, a modified HPLC method for PS80 quantification was developed. The method begins with a protein precipitation stage using ethanol-isopropanol mixture, followed by fatty acid hydrolysis and ultraviolet spectroscopy with HPLC analysis. The developed procedure uses 5 to 6 times fewer samples than others presented in scientific literature and can quantify PS80 concentrations as low as 0.005 mg/mL. Monoclonal antibody (MAb) precipitation was performed in an ethanolisopropanol mixture. The method was approbated for three recombinant MAb formulations with a protein content of about 10 mg/mL or more, validation was performed according to the International Council for Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use¹, the United States Pharmacopeia (USP), the United States Food and Drug Administration², and the State Pharmacopeia of the Russian Federation³.

² Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. 2015. URL: https:// www.fda.gov/files/drugs/published/Analytical-Proceduresand-Methods-Validation-for-Drugs-and-Biologics.pdf. Accessed January 13, 2022.

³ State Pharmacopeia of the Russian Federation, 14th edition. URL: https://gmpreg.com/en/documentos/marco-normativo/state-pharmacopoeia-russian-federation-edition-xiv. Accessed January 13, 2022.

MATERIALS AND METHODS

Materials

PS80 [the USP and the National Formulary (NF)], OA (65.0%-88.0%), formic acid (98%-100%), phosphoric acid (85%), and potassium hydroxide (\geq 85%) were purchased from Sigma-Aldrich (USA). Acetonitrile and isopropanol (UHPLC grade) were purchased from PanReac AppliChem (Spain). HPLC-grade water (18.2 M Ω /cm) was obtained using the Millipore Milli-Q Advantage A 10 system (USA). The monoclonal antibodies, eculizumab (ECZB), adalimumab (ADMB), and infliximab (INFL), were manufactured by Pharmapark (Russia); 15.1 mg/mL for ECZB and INFL and 60.5 mg/mL for ADMB.

Method optimization

Method optimization was performed using the central composite design, which was done using the design of the Minitab19 experiment software (*Minitab*, USA).

Volume V_1 of precipitation reagent [X, % (v/v) isopropanol solution in ethanol] was mixed with 35 µL of ECZB substance with a 0.22 mg/mL PS80 content and Milli-Q water. After 10 min incubation at 80 °C, volume V_2 of supernatant was added to 35 µL of 0.5 M potassium hydroxide and incubated for 1.5 h at 80 °C. After the reaction was stopped with 35 µL of 4% formic acid in acetonitrile, 40 µL of the sample was injected. Input varied parameters (factors) are shown in Table 1.

All other parameters remained constant.

As criteria, recovery of PS80 in ECZB and signal to noise (S/N) ratio of the OA postpeak was chosen.

Sample preparation

PS80 standard solutions in Milli-Q water were prepared in seven concentrations ranging from 50% to 150% of the nominal PS80 concentration (NC) for each drug product.

ECZB (NC 0.22 mg/mL), ADMB (NC 1.00 mg/mL), and INFL (NC 0.05 mg/mL) formulations were prepared as follows. Followed by vortexing, sample incubation at 80 °C for 10 min, and centrifugation for 10 min at RT, 35 μ L of standard or test sample were added to 20 μ L of 1/1 (v/v) isopropanol/ethanol mixture. Twenty μ Lof obtained supernatant was mixed with 35 μ L of 0.5 M potassium hydroxide solution. Subsequently, the mixture was incubated at 80 °C for 90 min, followed by addition of 35 μ L of 4% formic acid in acetonitrile. All mixtures were transferred into chromatographic vials.

Chromatography

HPLC was performed on the Ultimate 3000 system (*Thermo Fisher Scientific*, USA), which included a quaternary gradient pump (LPG-3400SD), a split loop autosampler (WPS-3000), a column oven (TCC-3000), and an ultraviolet detector (DAD-3000). A C18 stationary

¹ ICH Q 2 (R1) guidance. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. EMEA. URL: https://www. ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf. Accessed January 13, 2022.

	Value		
input parameter	Low level	High level	
X (isopropanol concentration in ethanol), %	25	65	
V_1 (volume of precipitation reagent), μL	20	40	
V (volume of supernatant) uI	20	40	

Table 1. Design of experiment variable parameters to optimize method

HPLC column [YMC-Pack ODS-AQ, 150×4.6 mm, 3 µm particle diameter (*YMC*, Japan)] with endcapping was used. The mobile phase consisted of an 80:20 (v/v) mixture of acetonitrile and 0.85% phosphoric acid. The analysis was performed using isocratic elution for 13 min at a flow rate of 1.2 mL/min, a column temperature of 30 °C, and a detection wavelength of 195 nm (the choice of that wavelength was based on low absorption at high wavelengths). The injection volume was set at 40 µL.

Each injection in process of analysis or validation was derived from a separate vial containing a sample that had been prepared separately.

All validation procedures followed the ICH Q2 (R1), ICH, and USP guidelines. Selectivity, linearity, analytical range, precision, accuracy, limit of detection (LOD), and limit of quantification (LOQ) were evaluated.

Specificity

Specificity was evaluated by analyzing the preformulated PS80-free drug product, PS80 spiked drug product, Milli-Q water, standards of PS80, and OA.

Linearity

Linearity was analyzed in triplicate by preparing seven PS80 standards in Milli-Q water: 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, and 1.2 mg/mL. Linear regression was used to plot the OA peak area against PS80 concentration, and the correlation coefficient (R^2) was determined.

Accuracy

For the estimation of accuracy, each PS80-free recombinant protein solution was spiked with PS80 to obtain a final concentration of 100% and, at least 80% and 120% of the nominal PS80 concentration while containing protein at the level present in the substance. Sample pretreatment and analysis were performed in triplicate for each concentration level. Following PS80 quantification, the recovery (R, %) at every concentration level was calculated for each replica using the formula:

$$R = \frac{C_0}{C_t} \times 100$$

where C_0 is the obtained PS80 concentration and C_t is the calculated PS80 concentration.

Repeatability and precision

The repeatability of the analytical technique was assessed using the accuracy assessment results (n=3). The coefficient of variation (CV, %) was calculated for each concentration level. For evaluation of the intermediate precision, the same analyses were conducted in two additional days, and the CV values of the overall PS80 concentration for each sample were compared.

LOD and LOQ

LOD and LOQ values were determined using consecutive injections of standard sample dilutions and estimation of the S/N ratio.

RESULTS AND DISCUSSION

Method development

This study aimed at developing a simple and reproducible PS80 quantification method for biopharmaceutical formulations of recombinant monoclonal antibodies protein products that require a relatively small amount of tested sample. The approbation of the method [18] showed relatively accurate PS80 quantification results, although it possessed certain drawbacks such as a large sample amount (200 μ L) and difficulty in phase separation after hydrolysis.

The use of RP chromatography in analyzing nonhydrolyzed PS80 with spectrophotometric detection at 234 nm revealed multiple PS80 peaks, as indicated in previous works that used HPLC ELSD detection [8, 13]. PS80 quantification using a sum of multiple peak areas demonstrated reasonable method accuracy, but PS80 concentration had gradually increased over longterm TP stability assessment, making the method unfit for quantifying PS80 in long-term storage [20].

To develop the method, OA, which was the main fatty acid component, was chosen as the analyte, and hydrolysis with potassium hydroxide at a final concentration of 0.1 M was carried out without protein precipitation, followed by neutralization of the solution with 4% formic acid in acetonitrile. MAb preparation showed a tailing peak over all chromatograms owing to high concentration (≥ 10 mg/mL) and high tendency to aggregate in the presence of organic solvents, without protein removal (Fig. 1), resulting in OA quantification errors and column degradation with the MAb precipitate.

To remove MAb from test solutions, multiple methods, such as precipitation with organic solvents and heat denaturation, or both, were used. Heat denaturation of the test solution at 80 °C for 10 min resulted in protein precipitation, although further assessment the accuracy of the method revealed a decrease in PS80 content from 20% for ECZB and ADMB to 40% for INFL. For MAb precipitation, ethanol, isopropanol, and a 20% 1–butanol solution in ethanol were used at an initial volumetric 1:1 ratio (Fig. 2).

Chromatograms revealed the presence of closeeluting to the OA postpeak for all samples (standard PS80 solution, protein formulation, and water) with 20% butanol precipitation and, to a lesser extent, isopropanol, resulting in a loss of specificity and misestimation of PS80 content. The OA postpeak was due to the extraction of leachables from the Eppendorf tube. There was no close-eluting peak for the ethanol when compared to OA. The preliminary results of the accuracy assessment are shown in Table 2.

Using ethanol precipitation, the method demonstrated satisfactory accuracy for ADMB, but not for ECZB or INFL.

The central composite design method was used to optimize the method for ECZB, resulting in 15 experiments with 3 variables. Contour plots were used to assess the optimum recovery (95%-105%), and the absence of OA postpeak (S/N = 0) was determined. The results of each experiment are depicted in Table 3.

The most ideal conditions, according to the obtained data, were X = 50% and $V_1 = V_2 = 20 \mu L$.



Fig. 1. Representative chromatogram of a 0.22 mg/mL PS80 solution. The OA retention time is 10.3 min.



Fig. 2. Chromatograms obtained after PS80 solution hydrolysis and protein precipitation with organic solvents.

Dussinitation usersent		OA postpeak		
Precipitation reagent	ECZB	ADMB	INFL	presence
Ethanol 96%	84	102	82	_
Isopropanol	103	105	112	+
20% 1-butanol solution in ethanol	_*	_*	_*	+

Table 2. Preliminary testing results of different precipitation reagents

*The results were incorrect owing to interference from a large postpeak presence.

Under the given conditions, recovery was about 99%, and there was no OA postpeak.

Under the given conditions, INFL substance testing demonstrated the same level of accuracy.

Method validation

The developed method demonstrated specificity. No peaks with OA retention time were observed in the Milli-Q water and PS80-free protein product. ECZB specificity assessments are shown in Fig. 3.

The method used for other drug products also demonstrated specificity. The correlation coefficient, R^2 , of the regression line was 0.996, obtained R^2 values were ≥ 0.99 , and the linearity of the methods was demonstrated. Accuracy estimation results for each biopharmaceutical are depicted in Table 4.

As a result, the recovery results for each biopharmaceutical were narrowly scattered around the

100% value, and no sample exceeded the 90%–110% recovery range limit. If the same PS80 lot was used as standard, the obtained values are considered free of systematic error and give actual PS80 concentration for the tested sample.

Repeatability and intermediate precision assessment results are presented in Table 5.

No sample exceeded the repeatability limit of 5% or the intermediate precision limit of 8%. In the one-day and day-to-day analyses, results obtained using both methods demonstrated narrow result distribution across the calibration range. Positive linearity, accuracy, and precision assessment results indicate that both methods are capable of persistently producing correct results in the range of 80% to 120% of nominal PS80 concentration. The LOQ was found to be 0.005 mg/mL (S/N = 3.4) while the LOD was found to be 0.002 mg/mL (S/N = 11.2).

			Criteria		
Experiment	Isopropanol content in ethanol (v/v), %	Volume of precipitation reagent (V ₁), μL	Volume of supernatant for hydrolysis (V_2) , μ L	Recovery, %	S/N of OA postpeak
1	25.0	20.0	20.0	84	0.0
2	25.0	20.0	40.0	85	0.0
3	25.0	40.0	20.0	92	0.0
4	25.0	40.0	40.0	93	0.0
5	65.0	20.0	20.0	99	0.0
6	65.0	20.0	40.0	98	3.2
7	65.0	40.0	20.0	102	5.2
8	65.0	40.0	40.0	104	6.1
9	11.4	30.0	30.0	85	0.0
10	78.6	30.0	30.0	103	15.2
11	45.0	13.2	30.0	98	0.0
12	45.0	46.8	30.0	99	5.2
13	45.0	30.0	13.2	97	0.0
14	45.0	30.0	46.8	96	0.0
15	45.0	30.0	30.0	96	0.0

Table 3. Method condition screening results



Fig. 3. Chromatograms of specificity assessment of PS80 determination in the ECZB substance.

PS80 content from nominal	Recovery, %			
concentration*, %	ADMB	ECZB	INFL	
NC, mg/mL	1.00	0.22	0.05	
50	99.9	104.1	96.7	
100	98.0	103.8	98.7	
150	99.6	106.6	100.5	

*Accuracy, precision, and repeatability for INFL and ECZB were assessed in the range of 40% to 160% and 80% to 120%, respectively.

Donomotor	PS80 content from nominal concentration*, %	CV, %		
rarameter		ADMB	ECZB	INFL
Repeatability $(n = 3)$	50	2.6	1.0	3.0
	100	0.5	0.5	1.2
	150	2.5	3.9	2.9
Intermediate precision $(n = 3)$	50	5.4	4.3	3.5
	100	2.7	3.4	1.9
	150	4.8	5.6	2.3

Table 5. Repeatability assessment

Table 4. Accuracy estimation results

*Accuracy, precision, and repeatability for INFL and ECZB were assessed in the range of 40% to 160% and 80% to 120%, respectively.

CONCLUSIONS

An HPLC method with spectrophotometric detection was developed for PS80 determination in TPs. The method is based on the hydrolysis of PS80 to free fatty acids, with OA as the main constituent being detected using RP HPLC. For monoclonal antibody removal, an additional step with organic solvent mixture precipitation was developed, while PS80 remained in solution, ensuring method accuracy. The method was

approbated and validated for 3 therapeutic monoclonal antibody substances. The accuracy assessment demonstrated recovery ranging from 96% to 109%. The repeatability and intermediate precision values (n = 3) were less than 4.0% and 6.0%, respectively. The LOQ was 0.005 mg/mL. The current method requires minor quantities of protein products ($\leq 35 \mu$ L). The method is also dependent on PS80 lot-to-lot variability, although the PS80 lots from a single manufacturer within two years of manufacture can be used as a standard to determine its content in drug formulation. Since the method was only tested on 3 monoclonal antibody drug products, others may require sample pretreatment optimization, which can be achieved by varying the isopropanol/ethanol ratio or adding precipitants, such as sulfosalicylic acid, which was tested in another method for filgrastim analysis.

Authors' contributions

A.D. Askretkov – development of analytical methods, conducting experimental studies and methods validation, writing the text of the article;

D.O. Shatalov – writing the article, developing of the research methodology, editing the text of an article;

N.V. Orlova – development of the research methodology, experimental data processing, adjustment of experimental studies;

D.I. Zybin – data visualization, writing the text of the article;

V.V. *Nikolaeva* – conceptualization of the research methodology;

A.A. *Klishin* – conceptualization of the research methodology;

E.S. *Tuzova* – correction of the text of the article, conceptualization of the article metodology;

D.S. *Minenkov* – editing the text of the article, development of research methodology;

S.A. *Kedik* – writing an article, developing of the research methodology, editing the text of an article, conceptualizing of the article;

Yu.A. Seregin – analysis of literary sources, writing and editing the text of the article, conceptualization of the article.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Pinholt C., Hartvig R.A., Medlicott N.J., Jorgensen L. The importance of interfaces in protein drug delivery– why is protein adsorption of interest in pharmaceutical formulations? *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011;8(7):949–964. https://doi.org/10.1517/17425247.2011.577062

2. Singh S.M., Bandi S., Jones D.N.M., Mallela K.M.G. Effect of Polysorbate 20 and Polysorbate 80 on the Higher-Order Structure of a Monoclonal Antibody and Its Fab and Fc Fragments Probed Using 2D Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 2017;106(12):3486–3498. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.08.011

3. Crommelin D.J.A., Hawe A., Jiskoot W. Formulation of Biologics Including Biopharmaceutical Considerations (2011) In: Crommelin D.J.A., Sindelar R., Meibohm B. (Eds.). *Pharmaceutical Biotechnology*. Springer; 2019. P. 83–103. https://doi.org/10.1007/978-3-030-00710-2_5

4. Agarkhed M., O'Dell C., Hsieh M.C., Zhang J., Goldstein J., Srivastava A. Effect of Surfactants on Mechanical, Thermal, and Photostability of a Monoclonal Antibody. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2018;19:79–92. https://doi.org/10.1208/s12249-017-0845-7

5. Wang W., Wang Y.J., Wang D.Q. Dual effects of Tween 80 on protein stability. *Int. J. Pharm.* 2008;347(1–2):31–38. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.06.042

6. Hillgren A., Lindgren J., Aldén M. Protection mechanism of Tween 80 during freeze-thawing of a model protein, LDH. *Int. J. Pharm.* 2002;237(1–2):57–69. https://doi. org/10.1016/s0378-5173(02)00021-2

7. Larson N.R., Wei Y., Prajapati I., *et al.* Comparison of Polysorbate 80 Hydrolysis and Oxidation on the Aggregation of a Monoclonal Antibody. *J. Pharm. Sci.* 2020;109(1):633–639. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.10.069

8. Lippold S., Koshari S.H.S., Kopf R., Schuller R., Buckel T., Zarraga I.E., Koehn H. Impact of mono- and poly-ester fractions on polysorbate quantitation using mixedmode HPLC-CAD/ELSD and the fluorescence micelle assay. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017;132:24–34. https://doi. org/10.1016/j.jpba.2016.09.033

9. Ilko D., Braun A., Germershaus O., Meinel A., Holzgrabe U. Fatty acid composition analysis in polysorbate 80 with high performance liquid chromatography coupled to charged aerosol detection. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015;94:569–574. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.11.018

10. Seregin A.S., Orlova N.V., Askretkov A.D., Zybin D.I, Seregin Y.A. Quantification of polysorbate 80 in biopharmaceutical formulations implementing an optimized colorimetric approach. *Fine Chem. Tech.* 2020;15(3):70–77. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-3-70-77

11. Savjani N., Babcock E., Khor H.K., Raghani A. Use of ferric thiocyanate derivatization for quantification of polysorbate 80 in high concentration protein formulations. *Talanta*. 2014;130:542–546. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.07.052

12. Dwivedi M., Buske J., Haemmerling F., Blech M., Garidel P. Acidic and alkaline hydrolysis of polysorbates under aqueous conditions: Towards understanding polysorbate degradation in biopharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020;144:105211. https://doi.org/10.1016/j. ejps.2019.105211

Quantitation of polysorbate 80 in recombinant protein formulation ...

13. Kishore R.S.K., Pappenberger A., Dauphin I.B., Ross A., Buergi B., Staempfli A., Mahler H.C. Degradation of Polysorbates 20 and 80: Studies on Thermal Autoxidation and Hydrolysis. *J. Pharm. Sci.* 2011;100(2):721–731. https://doi. org/10.1002/jps.22290

14. Huang Z., Tu C., Liu H., Wang L., Zhu Z., Watanabe I. The composition analysis of free and bonded fatty acids in Polysorbate 80 by on-line two-step pyrolytic methylation-gas chromatography. *J. Microchem.* 2020;159:105342. https://doi. org/10.1016/j.microc.2020.105342

15. Shende N., Karale A., Bhagade S. Evaluation of a sensitive GC-MS method to detect polysorbate 80 in vaccine preparation. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020;183:113126. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113126

16. Mondal B., Kote M., Lunagariya C., Patel M. Development of a simple high performance liquid chromatography(HPLC)/evaporative light scattering detector (ELSD) method todetermine Polysorbate 80 in a pharmaceutical formulation. *Saudi Pharma. J.* 2020;28(3):325–328. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.01.012

17. Puschmann J., Evers D.H., Muller-Goymann C.C., Herbig M.E. Development of a Design of Experiments optimized method for quantification of polysorbate 80 based on oleic acid using UHPLC-MS. *J. Chromatogr. A.* 2019;1599:136–143. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.04.015

18. Wang Z., Wang Y., Tie C., Zhang J. A fast strategy for profiling and identifying pharmaceutic excipient polysorbates by ultra-high performance liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 2020;1609:460450. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460450

19. Tomlinson A., Demeule B., Lin B., Yadav S. Polysorbate 20 Degradation in Biopharmaceutical Formulations: Quantification of Free Fatty Acids, Characterization of Particulates, and Insights into the Degradation Mechanism. *Mol. Pharmaceutics.* 2015;12(11):3805–3815. https://doi. org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00311

20. Oszi Z., Petho G. Quantitative determination of polysorbate 20 in nasal pharmaceutical preparations by high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1998;18(4–5):715–720. https://doi.org/10.1016/S0731-7085(98)00265-9

21. Adamo M., Dick L.W., Qiu D. A simple reversed phase high-performance liquid chromatography method for polysorbate 80 quantitation in monoclonal antibody drug products. *J. Chromatogr. B.* 2010;878(21):1865–1970. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.04.039

22. Degterev M.B., Badaukayte R.A., Shukurov R.R. A development of high-throughput HPLC method for the polysorbate 80 quantitation in protein therapeutic products. *J. Chromatogr. B.* 2019;1133:121847. https://doi.org/10.1016/j. jchromb.2019.121847

23. Wei Z., Bilbulian S., Li J., Pandey R., O'Connor E., Casas-Finet J., Cash P.W. Universal method for the determination of nonionic surfactant content in the presence of protein. *J. Sep. Sci.* 2015;38(8):1318–1325. https://doi. org/10.1002/jssc.201400766

24. Degterev M.B. *Method for measuring the quantity of Tween 80 using alkaline hydrolysis of a sample followed by high-performance liquid chromatography:* Pat. WO2019117750. Publ. 20.06.2019.

25. Grokhovskii V.I., Bendryshev A.A., Shvets S.V., Orlov D.A., Vaganova O.A. Determination of polysorbates in biotech drugs. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* = *Drug Development & Registration.* 2017;2(19):160–165 (in Russ.).

26. Hu M., Niculescu M., Zhang X.M., Hui A. Highperformance liquid chromatographic determination of poly-sorbate 80 in pharm aceutical suspensions. *J. Chromatogr. A.* 2003;984(2):233–236. https://doi.org/10.1016/ s0021-9673(02)01849-6

About the authors:

Aleksandr D. Askretkov, Postgraduate Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: askretkov.a.d@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-0110-8323

Denis O. Shatalov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: shat-05@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-4510-1721

Natalya V. Orlova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Research Laboratory, State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms of NRC "Kurchatov Institute" (1, 1st Dorozhnyi pr., Moscow, 117545, Russia). E-mail: orlova.chemist@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-4161-5880

Dmitry I. Zybin, Senior Analytical Chemist, PHARMAPARK LLC (8, b. 1, Nauchnyi pr., Moscow, 117246, Russia). E-mail: zybin@pharmapark.ru. ResearcherID P-8049-2016, https://orcid.org/0000-0002-5542-982X

Valeriya V. Nikolaeva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Specialist of Research Laboratory, State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms of NRC "Kurchatov Institute" (1, 1st Dorozhnyi pr., Moscow, 117545, Russia). E-mail: leroffka@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-0431-5304

Anatoly A. Klishin, Specialist of Research Laboratory, State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms of NRC "Kurchatov Institute" (1, 1st Dorozhnyi pr., Moscow, 117545, Russia). E-mail: anatolii-klishin@bk.ru. https://orcid.org/0000-0002-5497-6688

Elena S. Tuzova, Postgraduate Student, State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms of NRC "Kurchatov Institute" (1, 1st Dorozhnyi pr., Moscow, 117545, Russia). E-mail: shaggy.crew.cut@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-5191-9354

Dmitry S. Minenkov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher, Ishlinsky Institute for Problems in Mechanics, Russian Academy of Sciences (101-1, Vernadskogo pr., Moscow, 119526, Russia). E-mail: minenkov.ds@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-6432-8134

Stanislav A. Kedik, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: kedik@mirea.ru. https://orcid.org/0000-0003-2610-8493

Yuri A. Seregin, Cand. Sci. (Biol.), Head of Research and Development Department, Pharmapark LLC (8, b. 1, Nauchnyi pr., Moscow, 117246, Russia). E-mail: yuriy.seregin@pharmapark.ru. https://orcid.org/0000-0002-2161-3960

Об авторах:

Аскретков Александр Дмитриевич, аспирант кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: askretkov.a.d@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-0110-8323

Шаталов Денис Олегович, к.фарм.н, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: shat-05@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-4510-1721

Орлова Наталья Владимировна, к.биол.н, заведующий испытательной лаборатории Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – ГосНИИгенетика (117545, Россия, Москва, 1-й Дорожный проезд, д. 1). E-mail: orlova.chemist@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-4161-5880

Зыбин Дмитрий Игоревич, старший химик-аналитик ООО «Фармапарк» (117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 1). E-mail: zybin@pharmapark.ru. https://orcid.org/0000-0002-5542-982X

Николаева Валерия Валерьевна, к.биол.н, старший специалист испытательной лаборатории Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – ГосНИИгенетика (117545, Россия, Москва, 1-й Дорожный проезд, д. 1). Е-mail: leroffka@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-0431-5304

Клишин Анатолий Анатольевич, специалист испытательной лаборатории Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – ГосНИИгенетика (117545, Россия, Москва, 1-й Дорожный проезд, д. 1). E-mail: anatolii-klishin@bk.ru. https://orcid.org/0000-0002-5497-6688

Тузова Елена Сергеевна, аспирант Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – ГосНИИгенетика (117545, Россия, Москва, 1-й Дорожный проезд, д. 1). E-mail: shaggy.crew.cut@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-5191-9354

Миненков Дмитрий Сергеевич, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского РАН (119526, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 101, корп. 1). E-mail: minenkov.ds@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-6432-8134

Кедик Станислав Анатольевич, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: kedik@mirea.ru. https://orcid.org/0000-0003-2610-8493

Серегин Юрий Александрович, к.биол.н., начальник отдела, ООО «Фармапарк» (117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 1). E-mail: yuriy.seregin@pharmapark.ru. https://orcid.org/0000-0002-2161-3960

The article was submitted: January 13, 2021; approved after reviewing: February 16, 2022; accepted for publication: February 21, 2022.

The text was submitted by the author in English. Edited for English language and spelling by Enago, an editing brand of Crimson Interactive Inc.

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/10.32362/2410-6593-2022-17-1-50-64 УДК 577.115.083; 577.112.345

(cc) BY

научная статья Синтез производных аминокислот на основе диэтаноламина с симметричными и асимметричными радикалами в гидрофобном домене с потенциальной антимикробной активностью

М.Д. Короткин^{1, \boxtimes}, С.М. Филатова¹, З.Г. Дениева², У.А. Буданова¹, Ю.Л. Себякин¹

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия ²Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, Москва, 119071 Россия [⊠]Автор для переписки, e-mail: maks.korotkin.99@mail.ru

Аннотация

Цепи. Резистентность к антибиотикам и другим антимикробным препаратам является острой проблемой современности. Поиск новых антибактериальных агентов, преодолевающих резистентность патогенных штаммов бактерий, является востребованным в химико-фармацевтической промышленности. На сегодняшний день известно, что молекулы, обладающие антимикробной активностью, должны быть амфифильной природы, иметь небольшой размер, нести один или несколько положительных зарядов, а также обладать необходимой степенью гидрофобности, выраженной величиной гидрофильно-липофильного баланса. Такими структурами могут выступать антимикробные пептиды или пептидомиметики. Целью данного исследования была разработка универсальной схемы и проведение синтеза ряда производных аминокислот на основе диэфиров диэтаноламина с симметричными и асимметричными радикалами в гидрофобном блоке с потенциальной антибактериальной активностью.

Методы. Анализ химических реакций, выделение и очистку полученных соединений проводили с помощью тонкослойной и колоночной хроматографии. Обнаружение веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии с использованием нингидриновой реакции для их визуализации на пластинах. Структуры полученных соединений подтверждали методом ¹Н-ЯМР спектроскопии. **Результаты.** Проведен расчет величин гидрофильно-липофильного баланса производных диэтаноламина и выбраны образцы для последующего синтеза. Разработаны схемы получения производных аминокислот на основе диэфиров диэтаноламина с симметричными и асимметричными радикалами в гидрофобном домене и проведен синтез пяти новых соединений, в состав гидрофильных блоков которых входят остатки таких аминокислот, как глицин, β-аланин, L-орнитин и L-лизин.

Выводы. Произведена оценка потенциальной антимикробной активности синтезированных пептидомиметиков по величине их гидрофильно-липофильного баланса с помощью программы ACD/Labs Log P. Синтезированы новые амфифилы на основе аминокислот и диэтаноламина, структуры которых подтверждены данными ¹Н-ЯМР спектроскопии.

Ключевые слова: антибактериальные агенты, антимикробные пептиды, резистентность, гидрофильно-липофильный баланс, амфифилы, аминокислоты, диэфиры диэтаноламина

Для цитирования: Короткин М.Д., Филатова С.М., Дениева З.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез производных аминокислот на основе диэтаноламина с симметричными и асимметричными радикалами в гидрофобном домене с потенциальной антимикробной активностью. *Тонкие химические технологии.* 2022;17(1):50–64. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-50-64

RESEARCH ARTICLE

Synthesis of diethanolamine-based amino acid derivatives with symmetric and asymmetric radicals in their hydrophobic domain and potential antimicrobial activity

Maxim D. Korotkin^{1,⊠}, Svetlana M. Filatova¹, Zaret G. Denieva², Ulyana A. Budanova¹, Yury L. Sebyakin¹

 ¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia
 ²A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia
 ^{III} Corresponding author, e-mail: maks.korotkin.99@mail.ru

Abstract

Objectives. Resistance to antibiotics and other antimicrobial drugs is an acute problem in the world today. Therefore, the chemical and pharmaceutical industries are still in search of new antibacterial agents that can overcome the resistance of pathogenic bacterial strains. To date, it has been established that molecules with antimicrobial activity must have an amphiphilic nature, a small size, one or more positive charges, and the required degree of hydrophobicity, that is, a significant hydrophilic–lipophilic balance (HLB) value. Some examples of such structures are antimicrobial peptides or peptidomimetics. This study aimed to develop a universal scheme for synthesizing several amino acid derivatives based on diethanolamine diesters with symmetric and asymmetric radicals in a hydrophobic block and potential antibacterial activity.

Methods. The progression of chemical reactions was analyzed using thin-layer chromatography (TLC) on Sorbfil plates. The obtained compounds were isolated and purified using preparative TLC on Kieselgel (Merck) 60 F254 plates and column chromatography on Merck silica gel 0.040–0.063 mm. The TLC method was used to detect substances using a 3% ninhydrin solution, followed by heating to 70 °C. The structures of the obtained compounds were confirmed by hydrogen-1 nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectroscopy on a Bruker WM-300 pulse NMR spectrometer, with hexamethyldisiloxane serving as the internal standard.

Results. The HLB values of the diethanolamine derivatives were calculated, and samples were selected for subsequent synthesis. A scheme was developed for preparing amino acid derivatives based on diethanolamine diesters with symmetric and asymmetric radicals in the hydrophobic domain, and five new compounds were synthesized. The hydrophilic blocks of these compounds included residues of amino acids such as glycine, β -alanine, L-ornithine, and L-lysine.

Conclusions. The potential antimicrobial activity of the synthesized peptidomimetics was assessed by their HLB values using the ACD/Labs Log P program. New amphiphiles were synthesized using amino acids and diethanolamine, and their structures were confirmed by ¹H NMR spectroscopy data. The synthesized compounds were prepared for antibacterial activity analysis.

Keywords: antimicrobial peptides, antibacterial agents, resistance, hydrophilic-lipophilic balance, amphiphiles, amino acids, diethanolamine esters

For citation: Korotkin M.D., Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Synthesis of diethanolamine-based amino acid derivatives with symmetric and asymmetric radicals in their hydrophobic domain and potential antimicrobial activity. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(1):50–64 (Russ., Eng.). https://doi. org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-50-64

введение

Серьезную проблему для здравоохранения представляют штаммы патогенных микроорганизмов с множественной лекарственной резистентностью. Динамика распространения антибиотико-устойчивых бактерий показала насколько важно проводить разработку новых противобактериальных препаратов [1, 2]. В мире проводится множество исследований и экспериментов, связанных с поиском новых биологически активных соединений, способных поражать различные бактериальные инфекции и грибковые заболевания, однако количество новых одобренных препаратов за последние 20 лет сильно сократилось [3–5].

Антимикробные пептиды эндогенного происхождения являются важнейшей частью врожденного иммунитета [6]. Они обладают высокой эффективностью бактерицидного действия, а также противовирусными, противогрибковыми, противоопухолевыми и антиоксидантными свойствами [7, 8]. Однако низкая избирательность, высокая токсичность *in vivo*, потенциальная иммуногенность, дороговизна и сложность крупномасштабного способа получения в промышленности не позволили этому классу соединений широко применяться в медицинской практике [9]. Эти недостатки послужили стимулом для разработки синтетических стратегий получения антимикробных низкомолекулярных пептидомиметиков [10–13], которые имитируют физические свойства прототипов. Важнейшими структурными особенностями молекулы, обладающей антимикробной активностью, являются амфифильная природа, степень гидрофобности, наличие одного или нескольких положительных зарядов, небольшой размер.

Действие катионных пептидомиметиков направлено на разрушение клеточной мембраны посредством образования пор [14]. Нарушение целостности мембраны бактерий ведет к утечке внутриклеточного содержимого и последующему лизису клетки [15, 16]. Кроме того, пептидомиметики способны потенцировать действие известных антибиотиков при совместном их применении [17]. Есть данные, что для достижения высокой антибактериальной активности необходима пороговая гидрофобность, однако бесконтрольное увеличение гидрофобности приводит к усилению токсичности [12].

Новый класс катионных амфифилов имеет единообразное структурное оформление, состоящее из гидрофобного домена, чаще всего представляющего собой насыщенные или ненасыщенные алифатические цепи, ароматические соединения, гидрофильной части, несущей один или несколько положительных зарядов. В качестве гидрофильного блока используют различные природные аминокислоты или их последовательность [18, 19]. Спейсерный фрагмент, соединяющий оба этих домена, представлен амидной связью, наличие которой обуславливает высокую биодоступность молекул.

Исследования показывают, что значение минимальной ингибирующей концентрации находится в определенной зависимости от структуры и длины углеводородных радикалов в гидрофобном домене [20].

Целью данной работы является синтез ряда производных глицина, β-аланина, L-лизина и L-орни-тина на основе симметричных и асимметричных диэфиров диэтаноламина в гидрофобном блоке для последующего изучения их биологической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Диэтаноламин, гидроксид натрия, сульфат натрия, лимонная кисла, карбонат калия, иодид калия, 1-бромоктан, трифторуксусная кислота, ди-*трет*бутилдикарбонат, диметиламинопиридин (ДМАП), дициклогексилкарбодиимид (ДЦК), октановая кислота, октилбромид и тионилхлорид марки х.ч. (*Компонент Реактив*, Россия) были использованы для синтеза, выделения и очистки ряда производных глицина, β-аланина, L-лизина и L-орнитина.

Величину гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) структур рассчитывали, используя программу ACD/Labs Log Р (версия 14.0.1.11391). ¹Н-ЯМР спектры регистрировали в дейтерированном хлороформе (CDCl₂) на импульсном ЯМР-спектрометре WM-300 (Bruker, Германия) с рабочей частотой 300 МГц и гексаметилдисилоксаном в качестве внутреннего стандарта. Тонкослойную хроматографию (TCX) проводили на пластинках Sorbfil (ИМИД, Россия) с размером частиц 0.005-0.015 мм. Препаративную ТСХ осуществляли на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 Å 0.040-0.063 мм с меш 230-400 (Merck, Германия). Растворители использовались марок х.ч. и ч.д.а. (Компонент Реактив, Россия). Системы элюентов:

(А) хлороформ : метанол = 1 : 1

- (Б) толуол : этилацетат = 1 : 1
- (В) гексан : диэтиловый эфир = 4 : 3

 (Γ) толуол : этилацетат = 20 : 1

- (Д) толуол : этилацетат = 5 : 1
- (Е) гексан : диэтиловый эфир = 2 : 1
- (Ж) толуол : этилацетат = 10 : 1
- (3) хлороформ : метанол = 20 : 1
- (И) гексан : диэтиловый эфир = 15 : 1.

Обнаружение веществ при использовании метода TCX проводили 3%-ным раствором нингидрина (*Acros Organics*, Бельгия) с последующим нагреванием до 70 °C.

Растворители отгоняли на вакуумном роторном испарителе RV 3 (*IKA*, Германия).

N-трет-бутоксикарбонил-диэтаноламин (2) [21]

К раствору 0.75 г (7.14 ммоль) диэтаноламина 1 в 20 мл тетрагидрофурана (ТГФ) в течение 1 ч прикапывали раствор 2.34 г (10.7 ммоль) ди-*трет*бутилдикарбоната в 35 мл ТГФ, поддерживая 4 М раствором гидроксида натрия уровень pH ~ 8. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (А). После проведения реакции растворитель удаляли в вакууме, полученную смесь подкисляли 20% раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3 раза по 75 мл). Органическую фазу осушали безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Получали 0.77 г продукта 2 с выходом 52.6%.

¹Н-ЯМР спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 1.48 (с, 9H, C<u>H</u>₃), 3.31 (т, 4H, NHC<u>H</u>₂CH₂), 3.86 (т, 4H, NHCH₂C<u>H</u>₂).

*N-(трет-*бутоксикарбонил)-*O,O*'-диоктилдиэтаноламин (3) и *N-трет-*бутоксикарбонил-*O*-октил-диэтаноламин (13)

К раствору 0.15 г (0.73 ммоль) *N-трет*-бутоксикарбонил-диэтаноламина 2 в 20 мл ТГФ добавляли 0.42 г (2.2 ммоль) 1-бромоктана, 0.40 г (2.9 ммоль) карбоната калия и каталитическое количество йодида калия. Реакционную массу перемешивали в течение 24 ч при 80 °С. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системах элюентов (Б) и (В). Затем растворитель удаляли под вакуумом, полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 раза по 75 мл). Органическую фазу осушали безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Этилацетат выпаривали на роторном испарителе. Соединения 3 и 13 выделяли из смеси методом колоночной хроматографии, постепенно повышая полярность элюирующей системы (Г) до системы (Д). Получали 39 мг соединения 3 (12.5%) и 92 мг соединения 13 (39.7%).

¹Н-ЯМР спектр соединения **3** (CDCl₃, δ, м.д.): 0.88 (6H, т, CH₂C<u>H</u>₃); 3.40 (4H, т, ^αC<u>H</u>₂); 1.54 (4H, п, ^βC<u>H</u>₂); 1.27 (20H, м, C<u>H</u>₂); 3.40 (2H, т, NC<u>H</u>₂CH₂O); 3.51 (2H, т, NC<u>H</u>₂CH₂O); 3.51 (4H, т, NCH₂C<u>H</u>₂O); 1.48 (9H, с, C(C<u>H</u>₃)₃).

¹Н-ЯМР спектр соединения **13** (CDCl₃, δ , м.д.): 0.87 (3H, т, CH₂C<u>H</u>₃); 3.44 (2H, м, ^aC<u>H</u>₂); 1.57 (2H, п, ^βC<u>H</u>₂); 1.27 (10H, м, C<u>H</u>₂); 3.44 (4H, т, NC<u>H</u>₂CH₂O); 3.69 (4H, т, NCH₂C<u>H</u>₂O); 1.45 (9H, с, C(C<u>H</u>₃)₃); 3.57 (1H, с, O<u>H</u>).

Трифторацетат О,О'-диоктил-диэтаноламина (4)

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 39 мг (0.09 ммоль) соединения **3** в 10 мл хлороформа добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты, после чего перемешивали реакционную массу в течение 20 мин. Ход реакции контролировали методом TCX в системе элюентов состава (Е). Затем удаляли растворитель и остаток трифторуксусной кислоты под вакуумом. Получали 37 мг соединения **4** с выходом 92.3%.

N-(трет-бутоксикарбонил)-глицин (ба)

К раствору 1.00 г (13.33 ммоль) глицина 5а в 20 мл дистиллированной воды в течение 1 ч прикапывали раствор 5.81 г (26.66 ммоль) дитрет-бутилдикарбоната в 30 мл изопропилового спирта, поддерживая 4 М раствором гидроксида натрия уровень рН ~ 8. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали методом TCX в системе элюентов состава (А). После проведения реакции растворители удаляли под вакуумом. Полученную смесь подкисляли 20% раствором лимонной кислоты и проводили экстракцию этилацетатом (3 раза по 50 мл). Органическую фазу осушали безводным сульфатом натрия. Этилацетат отгоняли на роторном испарителе. Получали 2.13 г продукта **ба** с выходом 91.4%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **6a**: 1.48 (9H, с, С(С<u>Н</u>₃)₃); 12.26 (1H, с, СООН); 6.85 (1H, т, N<u>H</u>C(R)CO); 4.33 (2H, д, NC<u>H</u>₂CO).

*N-(трет-*бутоксикарбонил)-β-аланин (6b)

Получение *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-β-аланина **6b** проводили аналогично соединению **6a**. Из 1.00 г (11.24 ммоль) β-аланина **5b** получали 1.85 г продукта **6b** с выходом 87.1%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **6b**: 1.49 (9H, с, C(C<u>H</u>₃)₃); 12.21 (1H, с, COOH); 6.80 (1H, т, N<u>H</u>C(R)CO); 3.21 (2H, с, NC<u>H</u>₂CH₂CO); 2.35 (2H, с, NCH₂C<u>H</u>₂CO).

Na,Nd-бис(трет-бутоксикарбонил)-L-орнитин (10a)

Получение *N*,*N*²-ди(*трет*-бутоксикарбонил)-L-орнитина **10а** проводили аналогично соединению **6а**. Из 1.00 г (7.58 ммоль) L-орнитина **9а** получали 1.96 г (5.90 ммоль) продукта **10а** с выходом 77.8%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **10a**: 1.47 (9H, c, C(C<u>H</u>₃)₃); 12.27 (1H, c, COOH); 5.12 (1H, т, N<u>H</u>C(R)CO); 4.01 (1H, д, NC<u>H</u>(R)CO); 3.02 (2H, к, NC<u>H</u>₂CH₂CH₂C); 1.62 (2H, п, NCH₂C<u>H</u>₂CH₂C); 1.84 (2H, п, NCH₂C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂C); 4.21 (1H, к, N<u>H</u>CH(R)CO).

*Na,N*ɛ-бис(*трет*-бутоксикарбонил)-L-лизин (10b)

Получение *N*,*N*'-ди(*трет*-бутоксикарбонил)-Lлизина **10b** проводили аналогично соединению **6a**. Из 1.00 г (6.85 ммоль) L-лизина **9b** получали 1.99 г (5.75 ммоль) продукта **10b** с выходом 83.9%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **10b**: 1.48 (9H, с, C(C<u>H</u>₃)₃); 12.25 (1H, с, COOH); 5.14 (1H, т, N<u>H</u>C(R)CO); 4.03 (1H, д, NC<u>H</u>(R)CO); 3.09 (2H, к, NC<u>H</u>₂CH₂CH₂CH₂CH₂C); 1.63 (2H, п, NCH₂C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂CH₂CH₂C); 1.32 (2H, п, NCH₂C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂CH₂C); 1.32 (2H, п, NCH₂C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂C); 1.83 (2H, м, NCH₂C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂C); 4.76 (1H, к, N<u>H</u>CH(R)CO).

N-((*трет*-бутоксикарбонил)-глицил)-*О*,*O*'-диоктил-диэтаноламин (7а)

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 37 мг (0.08 ммоль) соединения 4 в 20 мл хлороформа добавляли каталитическое количество ДМАП, 28 мг (0.16 ммоль) N-(*трет*-бутокси-карбонил)-глицина 6а и 49 мг (0.24 ммоль) ДЦК. Реакционную массу перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (Е). Полученную смесь центрифугировали с последующей декантацией раствора. Осадок промывали хлороформом, повторно центрифугировали и декантировали раствор. Полученные растворы объединяли, после чего отгоняли хлороформ на роторном испарителе. Соединение 7а выделяли из смеси методом препаративной ТСХ в системе элюентов состава (Ж). Получали 22 мг промежуточного продукта 7а с выходом 53.6%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **7a**: 0.86 (6H, т, CH₂C<u>H</u>₃); 3.74 (4H, т, ^{α}C<u>H</u>₂); 1.65 (4H, п, ^{β}C<u>H</u>₂); 1.26 (20H, м, C<u>H</u>₂); 3.74 (4H, т, NC<u>H</u>₂CH₂O); 4.17 (4H, т, NCH₂C<u>H</u>₂O); 1.50 (9H, с, C(C<u>H</u>₃)₃); 4.48 (2H, с, NC<u>H</u>₂CO); 5.23 (1H, с, CON<u>H</u>CH₂CO).

Трифторацетат глицил-*0,0*'-диоктил-диэтаноламина (8а)

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 22 мг (0.05 ммоль) соединения **7а** в 10 мл хлористого метилена добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 20 мин. Растворитель и остаток трифторуксусной кислоты удаляли под вакуумом. Получали 21 мг соединения **8а** с выходом 93.3%.

*N-(трет-*бутоксикарбонил)-*О*-октил-*О*'октаноил-диэтаноламин (14)

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 92 мг (0.29 ммоль) соединения **13** в 20 мл хлороформа добавляли каталитическое количество ДМАП, 0.13 г (0.87 ммоль) октановой кислоты и 0.12 г (0.58 ммоль) ДЦК. Реакционную массу перемешивали в течение 48 ч. Затем полученную смесь фильтровали, отгоняли растворитель под вакуумом и проводили экстракцию этилацетатом (3 раза по 50 мл). Органическую фазу осушали безводным

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(1):50-64

сульфатом натрия. Этилацетат отгоняли на роторном испарителе. Соединение 14 выделяли из смеси методом препаративной ТСХ в системе элюентов состава (Е). Получали 103 мг промежуточного продукта 14 с выходом 80.3%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **14**: 0.89 (6Н, т, CH₂C<u>H</u>₃); 3.42 (2H, т, $^{\alpha}$ C<u>H</u>₂); 1.56 (2H, п, $^{\beta}$ C<u>H</u>₂); 2.31 (2H, т, $^{\alpha}$ C<u>H</u>₂); 1.63 (2H, п, $^{\beta}$ C<u>H</u>₂); 1.28 (18H, м, C<u>H</u>₂); 3.42 (2H, т, NC<u>H</u>₂CH₂O); 3.51 (2H, т, NC<u>H</u>₂CH₂O); 3.51 (4H, т, NCH,C<u>H</u>₃O); 1.48 (9H, с, C(C<u>H</u>₃)₃).

Трифторацетат *О*-октил-*О*'-октаноил-диэтаноламина (15)

К предварительно охлажденному до 0 °C раствору 103 мг (0.23 ммоль) соединения 14 в 25 мл хлористого метилена добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 20 мин. Растворитель и остаток трифторуксусной кислоты удаляли под вакуумом. Получали 99 мг соединения 15 с выходом 93.1%.

*N-((трет-*бутоксикарбонил)-глицил)-*О*октил-*О*'-октаноил-диэтаноламин (16)

К охлажденному до 0 °С раствору 99 мг (0.22 ммоль) соединения 15 в 25 мл хлороформа добавляли каталитическое количество ДМАП, 77 мг (0.44 ммоль) *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-глицина ба и 136 мг (0.66 ммоль) ДЦК. Реакционную массу перемешивали в течение 48 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (В). Полученную смесь центрифугировали с последующей декантацией раствора. Осадок промывали хлороформом и повторно центрифугировали. Полученные растворы объединяли, после чего выпаривали хлороформ на роторном испарителе. Соединение 16 выделяли из смеси методом колоночной хроматографии в системе элюентов состава (Ж). Получали 72 мг промежуточного продукта 16 с выходом 66.4%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **16**: 0.87 (6Н, т, CH₂C<u>H</u>₃); 3.78 (2H, т, "C<u>H</u>₂); 1.53 (2H, п, ^βC<u>H</u>₂); 2.35 (2H, т, "C<u>H</u>₂); 1.63 (2H, п, ^βC<u>H</u>₂); 1.25 (18H, м, C<u>H</u>₂); 3.78 (4H, м, NC<u>H</u>₂CH₂O); 4.11 (4H, м, NCH₂C<u>H</u>₂O); 1.51 (9H, c, C(C<u>H</u>₃)₃); 4.34 (2H, c, NC<u>H</u>₂CO); 5.23 (1H, c, CON<u>H</u>CH₂CO).

Трифторацетат глицил-*О*-октил-*О*'-октаноилдиэтаноламина (17)

К предварительно охлажденному до 0 °C раствору 72 мг (0.14 ммоль) соединения **16** в 20 мл хлористого метилена добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 20 мин. Ход реакции контролировали методом TCX в системе элюентов состава (В). Растворитель и остаток трифторуксусной

кислоты удаляли под вакуумом. Получали 67 мг соединения 17 с выходом 90.3%.

N,*N*-ди(2-хлорэтил)амин (18)

К раствору 5.10 г (42.9 ммоль) тионилхлорида в 10 мл хлористого метилена прикапывали в течение 1 ч раствор 1.50 г (14.29 ммоль) соединения 1 в 40 мл хлористого метилена при 0 °С. Затем реакционную массу продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 48 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (А). Растворитель и остаток тионилхлорида удаляли вакуумом. Полученную под смесь подщелачивали 15% раствором карбоната калия до значения рН 7-8, после чего проводили экстракцию этилацетатом (3 раза по 50 мл). Органическую фазу осушали безводным сульфатом натрия, фильтровали, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Получали 1.30 г соединения 18 с выходом 64.0%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **18**: 1.7 (1H, c, N<u>H</u>); 2.92 (4H, м, NHC<u>H</u>₂); 3.55 (4H, м, NHCH₂C<u>H</u>₂).

О,О'-диоктил-диэтаноламин (19)

К раствору 1.00 г (7.04 ммоль) *N*,*N*-ди(2-хлорэтил)амина **18** в 40 мл ацетонитрила добавляли 4.5 мл октанола-1, 3.89 г (28.16 моль) карбоната калия и каталитическое количество йодида калия. Реакционную массу перемешивали в течение 24 ч при 80 °С. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (3). Раствор фильтровали, после чего удаляли ацетонитрил под вакуумом. Остаток экстрагировали этилацетатом (3 раза по 50 мл). Органическую фазу осушали безводным сульфатом натрия, фильтровали, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Получали 1.60 г соединения **19** с выходом 69.1%.

¹Н ЯМР спектр соединения **19**: 0.99 (6Н, т, CH₂C<u>H</u>₃); 0.99 (1Н, с, N<u>H</u>); 1.32 (20H, м, C<u>H</u>₂CH₃); 1.53 (4H, м, OCH₂C<u>H</u>₂); 2.81 (4H, т, NHC<u>H</u>₂CH₂); 3.40 (4H, т, OC<u>H</u>₂CH₂); 3.52 (4H, м, NHCH₂C<u>H</u>₂).

N-((*трет-*бутоксикарбонил)-глицил)-*O,O*'диоктил-диэтаноламин (20а)

К предварительно охлажденному до 0 $\,\,^{\circ}\mathrm{C}$ раствору 0.24 г (0.73 ммоль) соединения 19 в 30 мл хлористого метилена добавляли каталитическое количество ДМАП, 0.26 г (1.46 ммоль) N-(трет-бутоксикарбонил)-глицина ба и 0.45 г (2.19 ммоль) ДЦК. Реакционную массу перемешивали в течение 24 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (В). Затем хлористый метилен удаляли под вакуумом. Полученную смесь промывали 20 мл гексана, после чего раствор центрифугировали и декантировали. Осадок повторно промывали гексаном с последующими центрифугированием и декантацией раствора. Полученные растворы объединяли,

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies. 2022;17(1):50-64

после чего выпаривали растворитель на роторном испарителе. Соединение **20а** выделяли из смеси методом колоночной хроматографии, постепенно повышая полярность системы (И) до системы (Е). Получали 0.31 г промежуточного продукта **20а** с выходом 87.4%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **20a**: 0.87 (6H, т, CH₂C<u>H</u>₃); 3.62 (4H, т, $^{\alpha}$ C<u>H</u>₂); 1.55 (4H, п, $^{\beta}$ C<u>H</u>₂); 1.26 (20H, м, C<u>H</u>₂); 3.62 (4H, т, NC<u>H</u>₂CH₂O); 4.11 (4H, т, NCH₂C<u>H</u>₂O); 1.49 (9H, с, C(C<u>H</u>₃)₃); 4.48 (2H, с, NC<u>H</u>₂CO); 5.23 (1H, с, CON<u>H</u>CH₂CO).

N-((*трет*-бутоксикарбонил)-β-аланил)-*O*,*O*'-диоктил-диэтаноламин (20b)

Из 0.240 г (0.73 ммоль) соединения **19** аналогичным образом получали 0.267 г промежуточного продукта **20b** с выходом 73.2%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **20b**: 0.87 (6H, т, CH₂C<u>H</u>₃); 3.62 (4H, т, ^aC<u>H</u>₂); 1.60 (4H, п, ^βC<u>H</u>₂); 1.25 (20H, м, C<u>H</u>₂); 3.62 (4H, т, NC<u>H</u>₂CH₂O); 4.06 (4H, т, NCH₂C<u>H</u>₂O); 1.41 (9H, с, C(C<u>H</u>₃)₃); 2.49 (2H, т, NCH₂C<u>H</u>₂CO); 3.35 (2H, к, NC<u>H</u>₂CH₂CO); 5.02 (1H, с, CON<u>H</u>CH₃CH₃CO).

Na,*N*δ-(бис(*mpem*-бутоксикарбонил)-Lорнитил)-*O*,*O*'-диоктил-диэтаноламин (22а)

Из 0.240 г (0.73 ммоль) соединения **19** аналогичным образом получали 0.340 г промежуточного продукта **22а** с выходом 72.5%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **22а**: 0.84 (6Н, т, CH₂C<u>H</u>₃); 3.42 (4H, т, ^αC<u>H</u>₂); 1.50 (4H, п, ^βC<u>H</u>₂); 1.26 (20H, м, C<u>H</u>₂); 3.42 (4H, т, NC<u>H</u>₂CH₂O); 4.08 (4H, т, NCH₂C<u>H</u>₂O); 1.40 (18H, с, C(C<u>H</u>₃)₃); 4.23 (1H, к, NC<u>H</u>(R)CO); 5.07 (1H, с, CON<u>H</u>CH(R)CO); 3.10 (2H, к, NC<u>H</u>₂CH₂CH₂C₁C); 1.60 (2H, м, NCH₂C<u>H</u>₂CH₂C); 1.79 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂C); 4.61 (1H, с, N<u>H</u>(CH₂)₃C).

*N*α,*N*δ-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)-Lлизил)-*O*,*O*'-диоктил-диэтаноламин (22b)

Из 0.240 г (0.73 ммоль) соединения **19** аналогичным образом получали 0.282 г промежуточного продукта **22b** с выходом 58.8%.

¹Н-ЯМР спектр соединения **22b**: 0.87 (6Н, т, CH₂C<u>H</u>₃); 3.46 (4H, т, ^aC<u>H</u>₂); 1.48 (4H, м, ^βC<u>H</u>₂); 1.25 (20H, м, C<u>H</u>₂); 3.46 (4H, т, NC<u>H</u>₂CH₂O); 4.10 (4H, т, NCH₂C<u>H</u>₂O); 1.42 (18H, с, C(C<u>H</u>₃)₃); 4.24 (1H, к, NC<u>H</u>(R)CO); 5.08 (1H, с, CON<u>H</u>CH(R)CO); 3.09 (2H, к, NC<u>H</u>₂CH₂CH₂CH₂CH₂C); 1.61 (2H, м, NCH₂C<u>H</u>₂CH₂CH₂CH₂C); 1.36 (2H, п, NCH₂C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂C); 1.78 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂C<u>H</u>₂C); 4.58 (1H, с, N<u>H</u>(CH₂)₄C).

Трифторацетат глицил-*О,О*'-диоктил-диэтаноламина (21а)

К предварительно охлажденному до 0 °C раствору 0.310 г (0.64 ммоль) соединения **20а** в 30 мл хлористого метилена добавляли 1 мл

трифторуксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 20 мин. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (В). Растворитель и остаток трифторуксусной кислоты удаляли под вакуумом. Получали 0.296 г целевого продукта **21а** с выходом 92.8%.

Трифторацетат β-аланил-*O*,*O*'-диоктилдиэтаноламина (21b)

Из 0.267 г (0.53 ммоль) соединения **20b** аналогичным образом получали 0.248 г целевого продукта **21b** с выходом 90.3%.

Трифторацетат L-орнитил-*O*,*O*'-диоктилдиэтаноламина (23а)

Из 0.340 г (0.53 ммоль) соединения **22а** аналогичным образом получали 0.316 г целевого продукта **23а** с выходом 89.0%.

Трифторацетат L-лизил-*0,0*'-диоктилдиэтаноламина (23b)

Из 0.282 г (0.429 ммоль) соединения **22b** аналогичным образом получали 0.259 г целевого продукта **23b** с выходом 88.1%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Потенциальную антимикробную активность пептидомиметиков предварительно можно оценить по величине их ГЛБ [22]. Этот параметр во многом определяет возможные электростатические взаимодействиями и образование водородных связей молекулы с компонентами клеточной стенки бактерий.

Для выбора наиболее эффективных структур был произведен расчет величин ГЛБ производных диэтаноламина (DEA) и ряда аминокислот, таких как глицин (Gly), β -аланин (β Ala), L-фенилаланин (Phe), L-тирозин (Tyr), γ -аминомасляная кислота (GABA), L-триптофан (Trp), L-лизин (Lys) и L-орнитин (Orn), с длиной алкильных радикалов C₆-C₁₂ углеродных атомов (рисунок).

В нужный диапазон ГЛБ 5–8 попал ряд производных аминокислот на основе диэфиров диэтаноламина. Структуры целевых соединений приведены в таблице.

Производные глицина и β-аланина выбраны с целью изучения зависимости антибактериальной активности от длины углеродного скелета, тогда как производные L-орнитина и L-лизина для оценки влияния количества метиленовых групп бокового радикала аминокислот.

Для осуществления синтеза выбранных соединений разработана схема 1.

Для формирования гидрофобного блока соединение 2 обрабатывали октилбромидом в присутствии



Рисунок. Зависимость значений ГЛБ от структуры амфифила с симметричными алкильными заместителями в неполярном блоке. Сокращения в названиях: DEA – диэтаноламин; 6, 8, 10, 12 – количество атомов углерода в насыщенной алифатической цепи.

Figure. Dependence of HLB values on the structure of amphiphiles with symmetrical alkyl substituents in the nonpolar block. DEA stands for diethanolamine, while 6, 8, 10, and 12 represent the number of carbon atoms in the saturated aliphatic chains.

Соединение Compound	Структура Structure	Значение ГЛБ HLB value
8a (21a)		6.56
8b (21b)	H_2N N O	6.73
12a (23a)	H_2N N O	6.62
12b (23b)	H ₂ N NH ₂	6.65

Таблица. Значение ГЛБ выбранных соединений **Table.** HLB value of the selected compounds



DCC – *N*,*N*-дициклогексилкарбодиимид, DMAP – 4-диметиламинопиридин, Boc – *трет*-бутоксикарбонильная защитная группировка. **Scheme 1.** Preparation of the diethanolamine diester-based amino acid derivatives.

DCC – N,N-dicyclohexylcarbodiimide, DMAP – 4-dimethylaminopyridine, Boc – tert-butoxycarbonyl protecting group.

карбоната калия и каталитического количества йодида калия в среде ТГФ. Анализ продуктов методами тонкослойной хроматографии и ¹Н-ЯМР спектроскопии показал, что по данной методике преимущественно образуется моноэфир **13**, содержащий свободную гидроксильную группу и один алкильный радикал. Соединения **3** и **13**, выход которых составил 12.5 и 39.7%, соответственно, выделяли из смеси методом колоночной хроматографии.

Защитную группировку соединения **3** удаляли действием трифторуксусной кислоты. После проведения реакции растворитель и остаток кислоты удаляли под вакуумом, получая соль **4** с выходом 92.3%.

Конъюгацию полярной части **6a** и гидрофобного блока **4** проводили по карбодиимидному методу в присутствии ДМАП. После удаления защитной группировки получали целевой амфифил **7a**, выход которого составил 53.6%.

Структуры промежуточных и целевых соединений подтверждали данными ¹Н-ЯМР спектроскопии.

Побочный продукт **13**, полученный в ходе данного синтеза, который составлял 39.7% от общей реакционной массы, было решено использовать для получения амфифильного производного диэтаноламина **17**, содержащего гибридные алкилацильные радикалы в гидрофобном блоке, по схеме 2. Реакцию взаимодействия соединения 13 с октановой кислотой проводили в присутствии ДЦК и ДМАП в среде хлороформа. Промежуточный продукт 14 с выходом 80.3% выделяли из смеси методом препаративной ТСХ. Структуру соединения 14 подтверждали данными ¹Н-ЯМР спектроскопии.

Действием трифторуксусной кислоты в среде хлористого метилена удаляли *трет*-бутоксикарбонильную группу алкил-ацильного производного диэтаноламина 14. Выход соединения 15 составил 93.1%.

Амфифил 16 получали с использованием карбодиимидного метода в присутствии ДМАП в среде хлороформа в течение 48 ч аналогично реакции конъюгации, проводимой по схеме 1. По окончании взаимодействия растворитель удаляли под вакуумом. Продукт 16 выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с выходом 66.4%. Структуру подтверждали данными ¹Н-ЯМР спектроскопии.

После удаления *трет*-бутоксикарбонильной группы получали трифторуксусную соль **17** с выходом 90.3%.

Получение целевых производных диэфиров диэтаноламина **8а-b** и **12а-b** по схеме 1 оказалось неэффективным вследствие преимущественного



Схема 2. Получение соединения 17 с ассиметричными радикалами в гидрофобном блоке. DCC – *N*,*N*-дициклогексилкарбодиимид, DMAP – 4-диметиламинопиридин, Boc – *трет*-бутоксикарбонильная защитная группировка. Scheme 2. Preparation of compound 17 with asymmetric radicals in the hydrophobic block.

DCC-N,N- dicyclohexylcarbodiimide, DMAP-4-dimethylaminopyridine, Boc-tert-butoxycarbonyl protecting group.

образования побочного продукта – моноэфира 13. Для решения данной проблемы была разработана схема 3, отличающаяся сравнительно более высокими выходами промежуточных соединений за счет увеличения реакционной способности диэтаноламина, а также отсутствием необходимости использования *трет*-бутоксикарбонильной защитной группировки, что значительно упрощает синтез.



DCC – N,N-dicyclohexylcarbodiimide, DMAP – 4-dimethylaminopyridine, Boc – *tert*-butoxycarbonyl protecting group.

Раствор диэтаноламина 1 в хлороформе добавляли по каплям к тионилхлориду. Выход *N*,*N*-ди(2-хлорэтил)амина 18 составил 64.0%. К ди-(2-хлорэтил)-амину 18 добавляли октанол-1 в присутствии карбоната калия и иодида калия при 80 °C в среде ацетонитрила. После очистки получали продукт 19 с выходом 69.1%.

Конъюгацию *трет*-бутоксикарбонил-защищенных аминокислот **6а-b** и **10а-b** и соединения **19** проводили аналогично превращению по схеме 1 и 2. Продукты реакций **20а-b** и **22а-b**, выходы которых составили соответственно 87.4, 73.2, 72.5 и 58.8%, выделяли из смесей методом колоночной хроматографии на силикагеле. Структуры промежуточных и целевых соединений подтверждали данными ¹H-ЯМР спектроскопии.

Катионные амфифилы **21а-b** и **23а-b** с выходами соответственно 92.8, 90.3, 89.0 и 88.1% получали обработкой соединений **20а-b** и **22а-b** трифторуксусной кислотой с последующим удалением растворителя под вакуумом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана схема получения производных аминокислот на основе диэфиров диэтаноламина. Проведен синтез пяти новых соединений, в состав гидрофильных блоков которых входят остатки таких аминокислот, как глицин, β-аланин, L-орнитин и L-лизин. Структуры полученных соединений подтверждены данными ¹Н-ЯМР спектроскопии. Синтезированные соединения подготовлены для передачи на анализ антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов. Для соединенийлидеров с максимальной антибактериальной активностью планируется изучить их безопасность в отношении общей и гемолитической токсичности.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Министерство науки и высшего образования Российской Федерации. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-04-00672).

Acknowledgments

This work was performed using the equipment of the Shared Science and Training Center for Collective Use of RTU MIREA and supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 20-04-00672.

Вклад авторов

М.Д. Короткин – проведение исследований, сбор и предоставление материала, написание статьи;

С.М. Филатова – проведение исследований, сбор и предоставление материала, написание статьи;

З.Г. Дениева – проведение исследований, сбор и предоставление материала, написание статьи;

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

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

Authors' contribution

M.D. Korotkin – conducting the study, collection and provision of the material, writing the article;

S.M. *Filatova* – conducting the study, collection and provision of the material, writing the article;

Z.G. Denieva – conducting the study, collection and provision of the material, writing the article;

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

Y.L. Sebyakin – development of the research idea and literature analysis.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tacconelli E., Magrini N., Kahlmeter G., Singh N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *World Health Organization*. 2017;27:318–327.

2. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Carmeli Y., *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 1018;18(3):318–327. https://doi. org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3

REFERENCES

1. Tacconelli E., Magrini N., Kahlmeter G., Singh N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *World Health Organization*. 2017;27:318–327.

2. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Carmeli Y., *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 1018;18(3):318–327. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(17)30753-3 3. Tincho M.B., Morris T., Mey M., Pretorius A. Antibacterial Activity of Rationally Designed Antimicrobial Peptides. *Int. J. Microbiol.* 2020;2020:2131535. https:// doi.org/10.1155/2020/2131535

4. Semenov V.V., Raihstat M.M., Konyushkin L.D., Semenov R.V., Blaskovich M.A.T., Zuegg J., Elliott A.G., Hansford K.A., Cooper M.A. Antimicrobial screening of a historical collection of over 140000 small molecules. *Mend. Comm.* 2021;31(4):484–487. https://doi.org/10.1016/j. mencom.2021.07.015

5. Antipin I.S., Alfimov M.V., Arslanov V.V. Burilov V.A., Vatsadze S.Z., *et al.* Functional supramolecular systems: design and applications. *Russ. Chem. Rev.* 2021;90(8):895–1107. http://dx.doi.org/10.1070/RCR5011

6. Giuliani A., Pirri G., Nicoletto S. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Open Life Sciences*. 2007;2(1):1–33. https://doi.org/10.2478/s11535-007-0010-5

7. Amerikova M., Pencheva El-Tibi I., Maslarska V., Bozhanov S., Tachkov K. Antimicrobial activity, mechanism of action, and methods for stabilisation of defensins as new therapeutic agents. *Biotechnol. Biotechnolog. Equip.* 2019;33(1):671–682. https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1611385

8. Seyfi R., Kahaki F.A., Ebrahimi T., Montazersaheb S., Eyvazi S., Babaeipour V., Tarhriz V. Antimicrobial Peptides (AMPs): Roles, Functions and Mechanism of Action. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2019;26:1451–1463. https://doi.org/10.1007/ s10989-019-09946-9

9. Lenci E., Trabocchi A. Peptidomimetic toolbox for drug discovery. *Chem. Soc. Rev.* 2020;49(11):3262–3277. https://doi.org/10.1039/d0cs00102c

10. Qvit N., Rubin S.J.S., Urban T.J., Mochly-Rosen D., Gross E.R. Peptidomimetic therapeutics: scientific approaches and opportunities. *Drug Discov. Today.* 2017;22(2):454–462. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.11.003

11. Dias C., Rauter A.P. Membrane-targeting antibiotics: recent developments outside the peptide space. *Fut. Med. Chem.* 2019;11(3):211–228. https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0254

12. Green R.M., Bicker K.L. Evaluation of peptoid mimics of short, lipophilic peptide antimicrobials. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;56(2):106048. https://doi. org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106048

13. Kim E.Y., Han S.H., Kim J.M., Kim S.M., Shin S.Y. Short antimicrobial peptidomimetic SAMP-5 effective against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J. Anal. Sci. Technol.* 2021;12(1):29. https://doi.org/10.1186/s40543-021-00281-7

14. Chen Y., Li H., Liu J., Zhong R., Li H., Fang S., Liu S., Lin S. Synthesis and biological evaluation of indole-based peptidomimetics as antibacterial agents against Gram-positive bacteria. *Eur. J. Med. Chem.* 2021;226:113813. https://doi. org/10.1016/j.ejmech.2021.113813

15. Kumar P., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility *in vivo. Biomolecules.* 2018;8(1):4. https://doi.org/10.3390/biom8010004

16. Zhang E., Bai P.-Y., Cui D.-Y., Chu W.-C., Hua Y.-G., Liu Q., *et al.* Synthesis and bioactivities study of new antibacterial peptide mimics: The dialkyl cationic amphiphiles. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;143:1489–1509. https://doi.org/10.1016/j. ejmech.2017.10.044

17. Mood E.H., Goltermann L., Brolin C., Cavaco L.M., Nejad A.J., Yavari N., Frederiksen N., Franzyk H., Nielsen P.E. Antibiotic Potentiation in Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogenic Bacteria by a Synthetic Peptidomimetic. *ACS Infect. Dis.* 2021;7(8):2152–2163. https://doi. org/10.1021/acsinfecdis.1c00147 3. Tincho M.B., Morris T., Mey M., Pretorius A. Antibacterial Activity of Rationally Designed Antimicrobial Peptides. *Int. J. Microbiol.* 2020;2020:2131535. https://doi. org/10.1155/2020/2131535

4. Semenov V.V., Raihstat M.M., Konyushkin L.D., Semenov R.V., Blaskovich M.A.T., Zuegg J., Elliott A.G., Hansford K.A., Cooper M.A. Antimicrobial screening of a historical collection of over 140000 small molecules. *Mend. Comm.* 2021;31(4):484–487. https://doi.org/10.1016/j. mencom.2021.07.015

5. Antipin I.S., Alfimov M.V., Arslanov V.V. Burilov V.A., Vatsadze S.Z., *et al.* Functional supramolecular systems: design and applications. *Russ. Chem. Rev.* 2021;90(8):895–1107. http://dx.doi.org/10.1070/RCR5011

6. Giuliani A., Pirri G., Nicoletto S. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Open Life Sciences*. 2007;2(1):1–33. https://doi.org/10.2478/s11535-007-0010-5

7. Amerikova M., Pencheva El-Tibi I., Maslarska V., Bozhanov S., Tachkov K. Antimicrobial activity, mechanism of action, and methods for stabilisation of defensins as new therapeutic agents. *Biotechnol. Biotechnolog. Equip.* 2019;33(1):671–682. https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1611385

8. Seyfi R., Kahaki F.A., Ebrahimi T., Montazersaheb S., Eyvazi S., Babaeipour V., Tarhriz V. Antimicrobial Peptides (AMPs): Roles, Functions and Mechanism of Action. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2019;26:1451–1463. https://doi.org/10.1007/ s10989-019-09946-9

9. Lenci E., Trabocchi A. Peptidomimetic toolbox for drug discovery. *Chem. Soc. Rev.* 2020;49(11):3262–3277. https://doi.org/10.1039/d0cs00102c

10. Qvit N., Rubin S.J.S., Urban T.J., Mochly-Rosen D., Gross E.R. Peptidomimetic therapeutics: scientific approaches and opportunities. *Drug Discov. Today.* 2017;22(2):454–462. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.11.003

11. Dias C., Rauter A.P. Membrane-targeting antibiotics: recent developments outside the peptide space. *Fut. Med. Chem.* 2019;11(3):211–228. https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0254

12. Green R.M., Bicker K.L. Evaluation of peptoid mimics of short, lipophilic peptide antimicrobials. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;56(2):106048. https://doi.org/10.1016/j. ijantimicag.2020.106048

13. Kim E.Y., Han S.H., Kim J.M., Kim S.M., Shin S.Y. Short antimicrobial peptidomimetic SAMP-5 effective against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J. Anal. Sci. Technol.* 2021;12(1):29. https://doi.org/10.1186/s40543-021-00281-7

14. Chen Y., Li H., Liu J., Zhong R., Li H., Fang S., Liu S., Lin S. Synthesis and biological evaluation of indole-based peptidomimetics as antibacterial agents against Gram-positive bacteria. *Eur. J. Med. Chem.* 2021;226:113813. https://doi. org/10.1016/j.ejmech.2021.113813

15. Kumar P., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility *in vivo. Biomolecules.* 2018;8(1):4. https://doi.org/10.3390/biom8010004

16. Zhang E., Bai P.-Y., Cui D.-Y., Chu W.-C., Hua Y.-G., Liu Q., *et al.* Synthesis and bioactivities study of new antibacterial peptide mimics: The dialkyl cationic amphiphiles. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;143:1489–1509. https://doi. org/10.1016/j.ejmech.2017.10.044

17. Mood E.H., Goltermann L., Brolin C., Cavaco L.M., Nejad A.J., Yavari N., Frederiksen N., Franzyk H., Nielsen P.E. Antibiotic Potentiation in Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogenic Bacteria by a Synthetic Peptidomimetic. *ACS Infect. Dis.* 2021;7(8):2152–2163. https://doi.org/10.1021/ acsinfecdis.1c00147 18. Li H., Fu S., Wang Y., Yuan X., Liu L., Dong H., Wang Q., Zhang Z. Antimicrobial and antitumor activity of peptidomimetics synthesized from amino acids. *Bioorg. Chem.* 2021;106:104506. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104506

19. Филатова С.М., Дениева З.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез низкомолекулярных антибактериальных пептидных миметиков на основе диалкил- и диациламинов. *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия.* 2020;61(6):405–413.

20. Дениева З.Г., Романова Н.А., Бодрова Т.А., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез амфифильных пептидомиметиков на основе алифатических производных природных аминокислот. Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2019;60(6):397–404.

21. Дениева З.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез катионных и ионизируемых амфифилов на основе геминального аминодиола как потенциальных транспортных систем миРНК. *Тонкие химические технологии.* 2019;14(3):42–49. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-3-42-49

22. Марусова (Соловьева) В.В., Загитова Р.И., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Мультифункциональные производные липоаминокислот с потенциальной биологической активностью. Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2018;59(2):157–163. 18. Li H., Fu S., Wang Y., Yuan X., Liu L., Dong H., Wang Q., Zhang Z. Antimicrobial and antitumor activity of peptidomimetics synthesized from amino acids. *Bioorg. Chem.* 2021;106:104506. https://doi.org/10.1016/j. bioorg.2020.104506

19. Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Synthesis of low-molecular-weight antibacterial peptide mimetics based on dialkyl- and diacylamines, *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2020;75(6):320–327. https://doi.org/10.3103/S0027131420060048

[Original Russian Text: Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Synthesis of low-molecularweight antibacterial peptide mimetics based on dialkyl- and diacylamines, *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Khimiya = Moscow Univ. Chem. Bull.*2020;61(6):405–413 (in Russ.).]

20. Denieva Z.G., Romanova N.A., Bodrova T.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Synthesis of Amphiphilic Peptidomimetics Based on the Aliphatic Derivatives of Natural Amino Acids. *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2019;74(6):300–305. https://doi.org/10.3103/S0027131419060087

21. Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Synthesis of Cationic and Ionizable Amphiphiles Based on Heminal Aminodiol as Potential siRNA Delivery Systems. *Fine Chemical Technologies*. 2019;14(3):42–49 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-3-42-49

22. Marusova (Soloveva) V.V., Zagitova R.I., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Multifunctional lipoamino acid derivatives with potential biological activity. *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2018;73(2):74–79. https://doi.org/10.3103/ S0027131418020098

Об авторах:

Короткин Максим Дмитриевич, магистрант кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: maks.korotkin.99@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-4730-1244

Филатова Светлана Михайловна, магистрант кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: svetochka9806@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5066-9074

Дениева Зарет Гезимахмаевна, инженер 1 категории лаборатории «Биоэлектрохимия» Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук (ИФХЭ РАН) (119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 31/4). E-mail: zaret03@mail.ru. Scopus Author ID 57203550055, ResearcherID T-5756-2019, https://orcid.org/0000-0001-5388-9323

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

Себякин Юрий Львович, д.х.н., профессор, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 6701455145, ResearcherID T-2835-2019, https://orcid.org/0000-0002-7027-378X

About the authors:

Maxim D. Korotkin, Master Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: maks.korotkin.99@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-4730-1244

Svetlana M. Filatova, Master Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: svetochka9806@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5066-9074

Zaret G. Denieva, Engineer of the 1st category, Laboratory of Bioelectrochemistry, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences (IPCE RAS) (31/4, Leninsky pr., Moscow, 119071, Russia). E-mail: zaret03@mail.ru. Scopus Author ID 57203550055, ResearcherID T-5756-2019, https://orcid.org/0000-0001-5388-9323

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

Yury L. Sebyakin, Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 6701455145, ResearcherID T-2835-2019, https://orcid.org/0000-0002-7027-378X

Поступила: 22.11.2021; получена после доработки: 21.01.2022; принята к опубликованию: 17.02.2022. The article was submitted: November 22, 2021; approved after reviewing: January 21, 2022; accepted for publication: February 17, 2022.

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/10.32362/2410-6593-2022-17-1-65-75 УДК 678.5.046

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Оценка напряженного состояния поликарбонатных монолитных листов оптико-поляризационными методами

А.В. Марков[∞], В.Н. Лобанов

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

Аннотация

Цели. Работа посвящена изучению возможности использования оптико-поляризационных методов для количественной оценки напряженного состояния и остаточных напряжений в поликарбонатных монолитных листах. Эти напряжения являются основными причинами растрескивания листов поликарбоната и изделий из них.

Методы. Объектами исследования являлись образцы поликарбонатных монолитных листов различных производителей («Monogal» и «Novattro»). Для исследования напряженного состояния образцов использовали методы двойного лучепреломления и анализ интерференционных изображений образцов, полученных в поляризованном свете в скрещенных поляроидах.

Результаты. Показана эффективность использования оптико-поляризационных методов исследования: двойного лучепреломления и анализа характеристик объединенного спектра интерференционных изображений напряженных образцов поликарбоната. Проведена оценка остаточных напряжений в монолитных поликарбонатных листах различных производителей.

Выводы. Установлена количественная связь между натяжениями, действующими на образцы поликарбоната, их двойного лучепреломления и характеристиками объединенного спектра интерференционных изображений нагруженных образцов, полученных в поляризованном свете в скрещенных поляроидах. Показана возможность количественной

оценки значений остаточных напряжений в монолитных листах поликарбоната на основе анализа их спектров интерференционных изображений. Измеренные остаточные напряжения не превысили 1 МПа.

Ключевые слова: листовой монолитный поликарбонат, остаточные напряжения, трещиностойкость, двойное лучепреломление, интерференционное изображение

Для цитирования: Марков А.В., Лобанов В.Н. Оценка напряженного состояния поликарбонатных монолитных листов оптико-поляризационными методами. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(1):65–75. https://doi. org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-65-75

RESEARCH ARTICLE Study of the stress state of polycarbonate monolithic sheets using optical-polarization methods

Anatoly V. Markov[∞], Valery A. Lobanov

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

[™]Corresponding author, e-mail: markovan@bk.ru

Abstract

Objectives. The study assessed the possibility of using optical-polarization methods to test quantitatively the stress state and residual stress in polycarbonate (PC) monolithic sheets. This stress is the leading cause of the cracking of PC sheets and the products made of them.

Methods. The objects were samples of monolithic PC sheets made by various manufacturers (Monogal and Novattro). The birefringence method was used to study the stress state of the samples, and the interference images obtained in polarized light in crossed polaroids were analyzed.

Results. The efficiency of optical-polarization research methods, such as the birefringence and the analysis of the interference images of stretched PC samples combined into an additive spectrum, was shown. The residual stress in the monolithic PC sheets made by various manufacturers was estimated.

Conclusions. The quantitative relationship between the stress acting on the PC samples, their birefringence, and the characteristics of their additive spectrum of interference images of stressed samples obtained in polarized light in crossed polaroids was established. The possibility of a quantitative assessment of the residual stress in monolithic PC sheets based on an analysis of their additive spectrum of interference images was shown. The measured residual stress did not exceed 1 MPa.

Keywords: monolithic polycarbonate sheets, stretching, residual stress, crack resistance, birefringence, interference image

For citation: Markov A.V., Lobanov V.A. Study of the stress state of polycarbonate monolithic sheets using optical-polarization methods. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(1):65–75 (Russ., Eng.). https://doi. org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-65-75

введение

Исследование напряженного состояния органических стекол и изделий из них необходимо для более точного прогнозирования их срока службы [1, 2]. Помимо внешних напряжений, ускоряющих растрескивание стекол, которые возникают при их эксплуатации, например, механических (при монтаже остекления) или термических (при его неоднородном нагревании), «вредными» являются также внутренние остаточные напряжения, например, возникающие в процессе формования оргстекол [3]. Можно выделить следующие технологические условиями возникновения повышенных остаточных напряжений при изготовлении экструзионного монолитного поликарбонатного (ПК) листа:

- высокая вязкость полимерного расплава ПК при формовании заготовки;
- низкие температуры при калибровании ПК листа;
- высокие деформации заготовки при калибровании ПК листа;
- высокие скорости калибрования ПК листа;
- высокие скорости охлаждения ПК листа;
- неоднородность нагрева и охлаждения ПК листа;
- некачественная резка ПК листа;
- неправильное хранение ПК листа.

Физико-химическая природа влияния внешних и внутренних напряжений на ускорение растрескивания органических стекол и изделий из них одинакова – это деформационное воздействие на молекулярные связи полимера. Процесс растрескивания может рассматриваться в рамках теории долговечности Журкова [2, 4]:

$$\tau_{\rm p} = \tau_0 exp(\frac{U - \nu\sigma}{RT}) \tag{1}$$

где τ_p – время до начала растрескивания поликарбоната (с); U – энергия активации разрушения макромолекул полимера, связанная с прочностью химических связей поликарбоната, равная 150–160 кДж/(моль·К), [5]; σ – приложенное напряжение (Па); T – температура (К); τ_0 – постоянная, связанная с частотой колебаний атомов молекул при их тепловом движении ($\tau_0 = 10^{-12}$ – 10^{-14} с); ν – активационный объем разрушения или структурно-чувствительный параметр, (м³); R (8.314 Дж·К⁻¹·моль⁻¹) – универсальная газовая постоянная. Существуют методики оценки напряженного состояния в оргстеклах и изделиях из них¹, основанные на выводах теории Журкова (уравнение 1) и связанные с ускорением растрескивания оргстекол при повышенных температурах [6] и напряжениях [1, 2], а также при контакте их поверхности с адсорбционно активными тестовыми жидкостями [7, 8]. Известны попытки количественно связать времена ускоренного растрескивания с величинами остаточных напряжений в ПК листах. Однако использование описанных выше методик приводит к разрушению изделий. Тестовые жидкости² могут быть применены только для выходного контроля готовых изделий, указывающего на допустимый уровень напряжений в ПК листах [8].

Неразрушающими методами оценки напряженного состояния в оргстеклах могут являться оптико-поляризационные методы, а именно метод измерения двойного лучепреломления (ДЛП), а также анализ интерференционных изображений образцов в скрещенных поляроидах (ИИСП), полученных в поляризованном свете [9, 10]. Суть последнего метода заключается в том, что при нагружении вследствие возникновения ДЛП в материале наблюдается циклическое изменение интенсивности проходящего поляризованного белого света, приводящее к появлениям интерференционного изображения с чередующимися цветными полосами - изохромами [9-17]. Точки на этих изохромах соответствуют определенным значениям ДЛП и напряжений. Для одноосного нагружения эти напряжение могут быть рассчитаны следующим образом [13]:

$$N = C\sigma \frac{\delta}{\lambda} \tag{2}$$

где σ – действующее напряжение (Па); N – порядок (число) полос изохром на ИИСП; δ – толщина (м), λ – длина волны света (м); C – оптическая чувствительность материала по напряжению (1/Па).

¹ ГОСТ Р 51372-99. Государственный стандарт Российской Федерации. Методы ускоренных испытаний на долговечность и сохраняемость при воздействии агрессивных и других специальных сред для технических изделий, материалов и систем материалов. М.: Госстандарт; 2000. [GOST P 51372-99. State standard of the Russian Federation. Accelerated life and storable life test methods in special aggresive and other special media for technical products, materials and systems of materials. Moscow: Gosstandart; 2000 (in Russ.).]

² Склеивание и общие данные по клеям. Руководство по практической работе компании EVONIK-RÖHM GmbH; 2011. URL: https://orgsteklo-shop.ru/articles/ [Bonding and general data on adhesives. Practice Guide of the EVONIK-RÖHM GmbH company; 2011 (in Russ.). URL: https://orgsteklo-shop.ru/articles/] В настоящее время эти методики используют в промышленности для оценки качества поликарбонатных болванок для лазерных дисков [13]. Однако они могут быть использованы более широко, в том числе для оценки остаточных напряжений в ПК листах и изделиях из них [14–20].

Целью данной работы являлось изучение возможности использования оптико-поляризационных методов для количественной оценки напряженного состояния и остаточных напряжений в поликарбонатных монолитных листах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектами исследования являлись образцы листового монолитного бесцветного светостабилизированного поликарбоната толщиной 3 мм «Novattro» (СафПласт, Казань, Россия, ТУ 2246-03-81057157-2008), а также листового монолитного бесцветного светостабилизированного поликарбоната толщиной 3 мм «Monogal» (Полигаль Восток, Куровское, Россия, ТУ 2246-02-93726592-2008). Образцы для испытаний представляли собой пластины длиной 100 ± 1 мм, толщиной 3.0 ± 0.1 мм и шириной 30 ± 1 мм.

Эксперименты по нагружению образцов ПК проводили на универсальной испытательной машине AI-7000-LA5 (Instron) (GOTECH Testing Machines Inc., Тайвань). Крепление образцов в зажимах испытательной машины осуществляли с помощью динамометрического ключа, что обеспечило постоянство и равномерность давления на тянущих зажимов на концы испытуемых образцов [2]. Нагружение образцов сопровождалось непрерывной фиксацией текущих значений удлинений (L, м) и нагрузок (P₁, H). Длина рабочего участка до нагружения (L₀) составляла 60 мм. Относительные деформации (ε) и напряжения (σ, МПа) рассчитывали автоматически (напряжение σ-с учетом уменьшения начального поперечного сечения (s_0 , M^2) образца при его деформировании):

$$\sigma_{\tau} = P_{\tau} (1 - \varepsilon_{\tau}) / s_0 , \qquad (3)$$

$$\varepsilon_{\tau} = (L_{\tau} - L_0) / L_0 . \tag{4}$$

Для оценки напряженного состояния образцов методом ДЛП по ГОСТ 3519-69³ использовали

поляризационный микроскоп МИН-10 (Геологоразведка, Россия) с поворотным компенсатором [3]. Измерив компенсирующие углы поворота этого компенсатора (α и β), рассчитывали параметр *F*, пропорциональный величине двойного лучепреломления (Δn) образца:

$$F = d\left(\frac{\alpha - \beta}{2}\right)^e \tag{5}$$

где F – параметр двойного лучепреломления образца (нм); α и β – углы поворота компенсатора относительно нейтрального положения (град); d и e – константы прибора (d = 3.085 нм, e = 1.985) [2, 3]. Затем рассчитывали величину Δn с учетом толщины испытуемого образца (δ) по следующей формуле [3]:

$$\Delta n = F/\delta \,. \tag{6}$$

Испытуемые образцы нагружали при 20 °C до достижения заданного напряжения, как и ранее [1, 2], и выдерживали до измерения величин α и β в нагруженном состоянии 600 с. Затем проводили измерение с использованием поляризационного микроскопа МИН-10.

Для фиксации ИИСП нагруженных образцов в проходящем поляризованным свете использовали цифровую фотокамеру с микрообъективом, настроенную на периодическую фиксацию изображения через заданные промежутки времени (5 с).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБУЖДЕНИЕ

Исследования были начаты с оценки ДЛП исходных ненагруженных монолитных ПК листов. Предварительно по всей ширине листа (2000 мм) были вырезаны поперечные полосы, перпендикулярные направлению экструзии. Величины Δn измеряли по ширине листов (H) центральной части полос через каждые 20 мм, чтобы избежать влияния краевых эффектов, связанных с резкой.

Результаты этих испытаний представлены на рис. 1. Следует отметить, что исходные образцы обладают оптической анизотропией, связанной с экструзионным и каландровым эффектами, с величиной Δn_0 . Однако эти данные о неоднородности ДЛП разных монолитных ПК листов не свидетельствуют о «плохом» качестве исследованных материалов, так как величины этой неоднородности малы по сравнению с предельно возможной величиной для поликарбоната, которая составляет 0.106 [3].

³ ГОСТ 3519-69. Государственный стандарт СССР. Стекло оптическое. Метод измерения двойного лучепреломления на поляриметре. М.: Издательство стандартов, 1969. [GOST 3519-69. USSR State Standard. Optical glass. Method for determination of stress birefringence on polarimeter. Moscow: Izd. Standartov, 1969 (in Russ.).]





Особо отметим, что зафиксированные изменения ДЛП напрямую не связаны с разнотолщинностью образцов, так как величина толщины (δ) учитывается при расчете величины Δn (уравнение 6). Однако и сама разнотолщинность может косвенно являться причиной возникновения термической и деформационной напряженности. Явные краевые эффекты связаны с особыми условиями формования краев листа и их механической обработкой, в том числе резкой.

Были проведены исследования напряженного состояния образцов ПК монолитных листов, подвергнутых внешнему одноосному нагружению, оптико-поляризационными методами. На начальном этапе была исследована зависимость $\sigma = f(\varepsilon)$ ПК образцов в широком диапазоне напряжений и деформаций. На рис. 2 приведена диаграмма одноосного нагружения (кривая 1), описывающая зависимость $\sigma = f(\varepsilon) \Pi K$ образцов. Характер нарастания напряжения типичен для диаграмм нагружения жесткого аморфного поликарбоната: упругое деформирование при σ до 20-30 МПа дополняется заметными пластическими деформациями при о более 30 МПа, которые заканчиваются разрушением образцов при напряжении при $\sigma_p = 61.5$ МПа.

При анализе напряженного состояния нагружаемых образцов следует учитывать характерное для полимеров релаксационное снижение достигнутого при деформировании напряжения при выдержке образца в течение некоторого времени при постоянной достигнутой деформации. В связи с этим в дальнейших расчетах были использованы равновесные напряжения (кривая 2 на рис. 2),



Рис. 2. Диаграммы напряжение – деформация поликарбоната (скорости деформирования 50 мм/мин):

(1) измерение в процессе нагружения,
(2) измерение после релаксации в течение 600 с.
Fig. 2. Stress-strain diagrams for polycarbonate (strain rate 50 mm/min): (1) measurement during deformation and (2) measurement after relaxation for 600 s.

установившиеся после выдержки нагруженных образцов при постоянной деформации (ползучести) в течение 600 с (рис. 3). Отметим, что при интересующих нас напряжениях менее 30 МПа это релаксационное снижение о невелико, кривые 1 и 2 на рис. 2 при этих напряжениях совпадают. превышающих При напряжениях, 30 MΠa, релаксационный характер зависимостей $\sigma = f(\tau)$ на рис. 3 становится более выраженным, а при напряжениях более 50 МПа образцы разрушаются за время менее 600 с (на рис. 2 этим значениям напряжений соответствует пунктирный участок на кривой 2).

При дальнейших оптико-поляризационных испытаниях образцов напряжения не превышали 30 МПа. В процессе проведения данных экспериментов скорость деформирования была уменьшена до 1 мм/мин, чтобы устранить неопределенность, связанную с протеканием релаксационных процессов (значения зафиксированных при этом напряжений (кривая 2 на рис. 2) совпали с величинами напряжений на кривой 1. Деформации є не превышали 0.5%, что минимизировало влияние ползучести. В таких условиях скорость нагружения практически не влияла на величины напряжений.

Выше указывалось, что наиболее отработанной и часто используемой оптической методикой исследования фотоупругости полимерных материалов является метод двойного лучепреломления. На рис. 4 представлены результаты измерения стандартной величины Δn образцов (ГОСТ 3519-69), находящихся под действием различных по величине заданных внешних напряжений. В процессе этих





Fig. 3. Stress (σ)–relaxation time (τ) dependences at constant deformation of samples ε: (1) 0.0015, (2) 0.003, (3) 0.005, (4) 0.007, (5) 0.010, (6) 0.015, (7) 0.020, (8) 0.028, (9) 0.039, (10) 0.050, and (11) 0.063.





Fig. 4. Diagram describing the relationship between the birefringence value in the loaded polycarbonate specimens

(conditions as in Fig. 2) and the stress applied to them (σ , MPa). The dashed line indicates the Δn values reduced to $\Delta n_{\rm res} = 0$.

испытаний исходный образец (с остаточным двойным лучепреломлением $\Delta n_{ocr} = 0.00039$) ступенчато нагружался до заданных внешних напряжений. Нагружение останавливали при заданном σ_i и проводили измерение величины Δn_i .

Затем нагружение продолжали до σ_{i+1} и определяли значение Δn_{i+1} , и так далее до 30 МПа.

Анализ зависимости фотоупругости позволяет сделать вывод о линейной взаимосвязи величины Δn образца и напряжения, приложенного к нему, в исследованной области напряжений. Штриховая прямая линия на рис. 4 описывает связь внешнего напряжения и Δn при $\Delta n_{occ} = 0$.

$$\sigma' = a_1 \Delta n \tag{7}$$

где σ' – напряжение в образце при $\Delta n_{oct} = 0$ в МПа; a_1 – константа ($a_1 = 11000$ МПа). Формула (7) может быть использована в качестве тарировочной при оценке напряженного состояния в исследованных ПК монолитных листов. С учетом дополнительного остаточного напряжения исходного образца (σ_{oct}), которое добавляется к приложенному внешнему напряжению можно записать:

$$\sigma - \sigma_{\rm oct} = a_1 (\Delta n - \Delta n_{\rm oct}) \tag{8}$$

где σ – напряжение, приложенное к образцу; σ_{oct} и Δn_{oct} – величины остаточного напряжения (МПа) и исходного значения ДЛП в ненагруженном исходном образце ($\Delta n_{oct} = 0.00039$).

В соответствии с уравнением (8) на рис. 4 точка, соответствующая ДЛП ненагруженного образца, размещается на линии тренда, описывающей линейную функцию $\Delta n = f(\sigma)$ и экстраполированной отрицательных в область напряжений. Это объясняется тем, что остаточное напряжение в образце является сжимающим, в отличие от растягивающего напряжения, приложенного к образцу. В соответствии с уравнением (8) для исследованного образца в точке измерения ДЛП величина σ_{ост} составляет приблизительно 0.9 МПа (деформация образца менее 0.05%).

Таким образом, данная методика оценки напряженного состояния позволяет количественно охарактеризовать качество изделия, однако у этого метода есть недостатки:

 – дискретность измерения ДЛП и сложность оценки неоднородности на очень малых и больших площадях изделия (диаметр луча проходящего через образец света составляет от 1 до 3 мм);

 испытания на больших площадях трудоемки и длительны, а также возникают сложности оценки этим методом изменений напряженности изделия в процессе его нагружения;

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(1):65-75

 необходимость вырезания образцов из изделия;

 чувствительность этого метода в области малых напряжений невысока.

Явление фотоупругости, вызываемое ДЛП в полимерных изделиях под действием напряжения, можно использовать не только для измерения Δn . Применение неразрушающего метода анализа ИИСП образцов, основано на тех же физических принципах, но при этом анализируемая данным методом площадь образца ограничивается только размером поляризатора (как указывалось выше, в нашем случае источником поляризованного света служил монитор компьютера, настроенный на белый свет). Это позволяет в реальном времени непрерывно на больших площадях фиксировать изменение напряженного состояния, в том числе в процессе внешнего механического или термического воздействия на изделие. При этом не требуется разрезать изделие на образцы для таких испытаний.

На рис. 5 представлено ИИСП ненагруженного образца ПК монолитного листа. Наличие цвета на ИИСП исходного образца при $\sigma = 0$, обусловлено существование в нем двойного лучепреломления и, следовательно, остаточных напряжений σ_{ocr} . Отметим, что этот цвет зависит не только от величины σ_{ocr} , но и от толщины ПК листа. При полном отсутствии ДЛП у образца поляризованный свет не должен проходить через анализатор, расположенный перпендикулярно к поляризатору, поэтому образцы должны быть черными, как и фон вокруг ИИСП исходного образца на рис. 5.





Неоднородность окрашивания исходного образца при $\sigma = 0$ МПа (появление желтого оттенка в правой части ИИСП ненагруженного исходного образца), указывает на неоднородность его Δn_{oct} и σ_{oct} . Кроме этой «сантиметровой» неоднородности окрашивания ИИСП можно заметить «миллиметровую» неоднородность, а именно изменение цвета (от зеленого к синему и далее к розовому цвету) на боковых краях образца. Это выявляет остаточные напряжения, возникшие при резке листа на полосы, которые невозможно зафиксировать при измерении ДЛП, что следует учитывать при исследовании ИИСП.

Далее было проведено ступенчатое нагружение образцов с одновременной фиксацией значений напряжений (σ_i) и интерференционных изображений образца (аналогично описанному выше ступенчатому нагружению при определении Δn_i). В основе оценки изменения фотоупругости в процессе нагружения принято проводить измерение количества изохроматических полос (N) возникающих на ИИСП образцов. Напряжение σ в рабочей части образца рассчитывается по формуле [13]:

$$\frac{\sigma}{\sigma_0} = \frac{N}{\delta} \tag{9}$$

где δ — толщина листа; σ_0 — масштабная цена деления полосы на ИИСП, которая определяется в тарировочных опытах при сравнении вычисленных напряжений с наблюдаемым оптическим эффектом. Затем были разработаны математические программы, которые могут быть использованы для интерпретации ИИСП образцов [13].

В нашей работе мы использовали методику совмещения одинаковых изохромных линий множества фотографий ИИСП нагружаемого образца, сделанных при различных приложенных к нему напряжениях в наиболее интересующей нас области от 0.3 до 5 МПа. Все точки на изохромах ИИСП имеют одинаковые значение Δn . Это позволило объединить все полученные при различных напряжениях ИИСП исследованного образца в его единый спектр изохром. На рис. 5 приведена обобщенная картина окрашенных полос (спектр ИИСП). В качестве примера в спектре ИИСП белым контуром выделена наложенная часть ИИСП образца при напряжении 4.5 МПа. Однако этот процесс может быть автоматизирован. Отметим, что похожий спектр ИИСП при различных напряжениях можно получить в образце достаточной толщины при поперечном изгибе.
При нагружении четко выраженные окрашенные изохромные полосы появляются при внешнем напряжении 1 МПа и выше (у исходных образцов они не выражены). На рис. 5 указаны реальные размеры образца и получившегося спектра ИИСП. Полосы ориентированы вдоль направления растяжения нагружаемых образцов, с увеличением напряжения изохромы «перемещаются» перпендикулярно этому направлению, а также появляются новые изохромные линии. Также на рис. 5 приведены значения приложенных внешних напряжений σ_i (в МПа) и соответствующие им величины Δn_i .

Было установлено, что расстояния (периоды) между изохромными линиям разного порядка Δ_i (где *i* указывает на величину напряжения 1, 2, 3, 4 и 5 МПа) на спектре ИИСП (рис. 5) сужаются с увеличением действующих напряжений в соответствии с уравнением (9). На рис. 6 приведена зависимость размера этих расстояний от действующих на образец напряжений. Она закономерна и адекватно описывается гиперболической функцией $\sigma_i = f(1/\Delta_i)$.

Это позволило использовать зависимости, аналогичные уравнению (8) для ДЛП, и экстраполировать их значения в область отрицательных значений остаточных напряжений. При этом функцию $\sigma = f(1/\Delta)$ можно описать следующим образом:



Fig. 6. Relationship between the Δ values in mm on spectrum of interference images of samples in crossed polaroids of the loaded polycarbonate samples and the stress applied to them (σ , MPa). The dashed line indicates the hypothetical 1/ Δ values reduced to 1/ Δ_{res} .

$$\sigma - \sigma_{\rm ocr} = a_2 (1/\Delta - 1/\Delta_{\rm ocr}) \tag{10}$$

где σ – напряжение, приложенное к образцу; σ_{oct} и Δ_{oct} – величина остаточного напряжения (МПа) и периоды Δ в исходном образце; k_2 – коэффициент, зависящий от масштаба изображения (в нашем случае $a_2 = 0.014$ МПа). В рассматриваемом случае на рис. 6 при наличии σ_{oct} величина $1/\Delta_{oct} \neq 0$. Для универсализации этой зависимости можно использовать относительные единицы, например, Δ_i/Δ :

$$\sigma - \sigma_{\rm ocr} = a_3 (\Delta_1 / \Delta - \Delta_1 / \Delta_{\rm ocr}) \tag{11}$$

где Δ_1 – расчетное значение $\Delta = 78$ мм от 0 до $\sigma_1 = 1$ МПа на рис. 6, $a_3 = a_2 \Delta_1$ приблизительно равен 1 ($a_3 = 1.1$ МПа). В этом случае при $\sigma_1 = 1$ МПа в уравнении (1) величина Δ_1 / Δ равна 1. Однако результат анализа при этом не изменится.

Линейность этой зависимости позволяет оценить величину остаточного напряжения в образце, как и ранее при анализе зависимости $\Delta n = f(\sigma)$, экстраполяцией в область отрицательных значений σ (напряжений сжатия). При этом величина σ_{oct} составила 0.7 МПа, что близко к величине σ_{oct} , полученной при анализе напряженного состояния с использованием ДЛП величины $\Delta n_{\text{ост}}$ (0.9 МПа). Средняя величина этих напряжений 0.8 ± 0.1 МПа невелика и соответствует упругой деформации поликарбонатного листа менее 0.05%. Это не превышает обычных термических деформаций ПК листов при их эксплуатации, которые можно считать безопасными. Ранее [1, 2] было показано, что безопасные напряжения, обеспечивающие длительную эксплуатацию поликарбонатных листов и изделий из них, составляют менее 10 МПа.

Полученный спектр ИИСП можно использовать для определения напряжений в исследуемых образцах ПК по их интерференционным изображениям. Для этого достаточно совместить одинаковые изохромные линии ИИСП образца и спектра ИИСП и определить координату центра испытуемого образца по длине спектра ИИСП, которая равна сумме:

$$x_k = \sum \Delta_i = \sum_{n=1}^k \left(\frac{1}{n^a}\right) \tag{12}$$

где x – координата испытуемого образца на спектре ИИСП n = 1, 2, 3 и т.д., что соответствует σ в МПа на рис. 6; a – показатель степени, приблизительно равный 1 (a = 1.1). Возможно, отличие показателя *a* от 1 связано с наличием в образце остаточных напряжений. На рис. 7 приведена диаграмма, графически описывающая уравнение (12). Ее можно использовать для определения напряжений при анализе спектра ИИСП, приведенного на рис. 5. Уравнение (12) позволяет экстраполировать эту диаграмму до более высоких напряжений в области упругих деформации. На рис. 7 зависимость экстраполирована до 10 МПа. Ранее было показано [1, 2], что напряжения менее этой величины можно считать допустимыми в течение гарантийного срока службы поликарбонатных листов.



Рис. 7. Диаграмма, графически описывающая уравнение (12) (точки – экспериментальные значения). Fig. 7. Graphic depiction of Eq. (12). The dots are the experimental values.

Однако следует учитывать, что картина изохром ИИСП зависит не только от напряжений в нем, но и от других факторов, например, от толщины листа и его разнотолщинности, наклона участков изделия и так далее. Это может снижать достоверность количественной оценки его напряженного состояния. Но эта проблема для исходных листов или конкретных идентичных друг другу изделий из них может быть решена разработкой базы эталонных спектров ИИСП качественных изделий, как это уже было сделано для автоматизированной оценки напряженного состояния литьевых ПК болванок компакт-дисков [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марков А.В., Семеняк П.А. Растрескивание листового монолитного поликарбоната в напряженном состоянии. *Тонкие химические технологии.* 2018;13(3):72–78. https://doi.org/10.32362/24106593-2018-13-3-72-78

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований была показана эффективность использования оптикополяризационных методов при оценке напряженного состояния поликарбонатных монолитных листов различных производителей Российской Федерации.

Установлена количественная связь между напряжениями, действующими на образцы поликарбоната, величинами их двойного лучепреломления и характеристиками объединенного спектра интерференционных изображений нагруженных образцов, полученных в поляризованном свете в скрещенных поляроидах.

Показана возможность количественной оценки значений остаточных напряжений в монолитных листах поликарбоната на основе анализа спектров их интерференционных изображений. Измеренные остаточные напряжения не превысили 1 МПа.

Благодарности

Работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской инициативной темой 150-ИТХТ.

Acknowledgments

This work was supported by the research initiative theme 150-ITHT.

Вклад авторов

А.В. Марков – разработка концепции исследования, постановка эксперимента, обсуждение и анализ результатов, написание текста статьи;

В.Н. Лобанов – изучение свойств образцов, обработка и анализ полученных результатов.

Authors' contribution

A.V. Markov – design of the research concept, development of the experiment, discussion and analysis of the results, writing the text of the article;

V.N. Lobanov – studying the properties of samples, processing and analysis of the data obtained, discussion of the results.

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

REFERENCES

1. Markov A.V., Semenyak P.A. Cracking of monolithic polycarbonate sheets in a stressed state. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2018;13(3):72–78 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/24106593-2018-13-3-72-78

Оценка напряженного состояния поликарбонатных монолитных листов ...

2. Марков А.В., Дериволков Д.И., Дуванов Д.С. Исследование напряженного состояния и оценка остаточных напряжений в термодеформированном листовом поликарбонате. *Пластические массы*. 2019;(3–4):21–24. https://doi.org/10.35164/0554-2901-2019-3-4-21-24

3. Власов С.В., Марков А.В. Ориентационные явления в процессах переработки полимерных материалов. М.: Изд. МИТХТ; 2014. 138 с. ISBN 978-5-904742-29-4

4. Гудимов М.М. Образование неориентированных трещин серебра в органическом стекле под действием внутренних растягивающих напряжений. *Авиационная промышленность*. 1997;(5–6):43–47.

5. Тагер А.А. *Физико-химия полимеров*. М.: Изд. Научный мир; 2007. 576 с. ISBN 978-589-176-437-8

6. Смирнова О.В., Ерофеева С.Б. *Поликарбонаты*. М.: Изд. Химия; 1975. 288 с.

7. Сентюрин Е.Г., Гудимов М.М., Руднев В.П., Тригуб Т.С., Куклина Л.С. Старение органического стекла. *Авиационная промышленность*. 1993;(5–6):50–52.

8. Марков А.В., Дериволков Д.И., Дуванов Д.С. Исследование растрескивания листового поликабоната методом воздействия на его поверхность адсорбционно активных жидких сред. *Пластические массы.* 2020;(9–10):23–27. https://doi.org/10.35164/0554-2901-2020-9-10-23-27

9. Александров А.Я., Ахметзянов М.Х. Поляризационнооптические методы механики деформируемого тела. М.: Наука; 1973. 576 с.

10. Чернышев Г.Н., Попов А.Л., Козинцев В.М., Пономарев И.И. Остаточные напряжения в деформируемых твердых телах. М.: Наука; 1996. 231 с. ISBN 5-02-015223-4. URL: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o 17893#1

11. Разумовский И.А., Чернятин А.С. Методология и программа для исследования напряженно-деформированного состояния с использованием интерференционно-оптических и численных методов. *Машиностроение и инженерное образование*. 2009;(4):42–51.

12. Луценко А.Н., Одинцев И.Н., Гриневич, А.В., Северов П.Б., Плугатарь Т.П. Исследование процесса деформации материалов оптико-корреляционными методами. Авиационные материалы и технологии. 2014;(4):70–86.

13. Gerasimov S.I. Photoelastic method for analyzing residual stresses in compact disks. *J. Appl. Mech. Tech. Phys.* 2004;45(3):453–456. https://doi.org/10.1023/b:jamt.0000025029.23849.b0

14. Шарафутдинов Г.З., Мартынова Е.Д. Поляризационнооптический метод исследования напряжений. М.: МГУ; 2011. 28 с.

15. Чернышев Г.Н., Попов А.Л., Козинцев В.М. Полезные и опасные остаточные напряжения. *Природа*. 2002;10(1046):17–24.

16. Schajer G.S., Steinzig M. Full-field Calculation of Hole Drilling Residual Stresses from Electronic Speckle Pattern Interferometry Data. *Experimental Mechanics*. 2005;45(6):526–532. https://doi.org/10.1007/BF02427906

17. Schajer G.S., Rickert T.J. Incremental Computation Technique for Residual Stress Calculations Using the Integral Method. *Experimental Mechanics*. 2011;51(7):1217–1222. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9792-0 35

18. Nelson D. Residual Stress Determination Using Full-Field Optical Methods *J. Phys. Photonics.* 2021;3(4):044003. https://doi.org/10.1088/2515-7647/ac1ceb

19. Diaz F.V., Kaufmann G.H. and Möller O. Residual Stress Determination Using Blind-hole Drilling and Digital Speckle Pattern Interferometry with Automated Data Processing. *Experimental Mechanics*. 2001;41(4):319–323. https://doi.org/10.1007/BF02323925 2. Markov A.V., Derivolkov D.I., Duvahov D.S. Stress state investigation and evoluation of residual stresses in thermoformed polycarbonate sheet. *Plasticheskie massy*. 2019;(3–4):21–24 (in Russ.). https://doi.org/10.35164/0554-2901-2019-3-4-21-24

3. Vlasov S.V., Markov A.V. Orientatsionnye yavleniya v protsessakh pererabotki polimernykh materialov (Orientation phenomena in the processing of polymeric materials). Moscow: MITHT; 2014. 138 p. (in Russ.). ISBN 978-5-904742-29-4

4. Gudimov M.M. Formation of unoriented silver cracks in organic glass under the action of internal tensile stresses. Aviatsionnaya promyshlennost' = Aviation Industry. 1997;(5-6):43-47 (in Russ.).

5. Tager A.A Fiziko-khimiya polimerov (Physicochemistry of polymers). Moscow: Nauchnyi mir; 2007. 576 p. (in Russ.). ISBN 978-589-176-437-8

6. Smirnova O.V., Erofeeva S.B. *Polikarbonaty* (*Polycarbonates*). Moscow: Khimiya; 1975. 288 p. (in Russ.).

7. Sentyurin E.G., Gudimov M.M., Rudnev V.P., Trigub T.S., Kuklina L.S. Aging organic glass. Aviatsionnaya promyshlennost' = Aviation Industry. 1993;(5-6):50-52 (in Russ.).

8. Markov A.V., Derivolkov D.I., Duvahov D.S. The study of cracking of sheet polycarbonate by the method of exposure to its surface of adsorption active liquid media. *Plasticheskie Massy*. 2020;(9–10):23–27 (in Russ.). https://doi.org/10.35164/0554-2901-2020-9-10-23-27

9. Aleksandrov A.Ya., Akhmetzyanov M.Kh. Polyarizatsionno-opticheskie metody mekhaniki deformiruemogo tela (Polarization-optical methods of deformable solid mechanics). Moscow: Nauka; 1973. 576 p. (in Russ.).

10. Chernyshev G.N., Popov A.L., Kozintsev V.M., Ponomarev I.I. Ostatochnye napryazheniya v deformiruemykh tverdykh telakh (Residual stresses in deformable solids). Moscow: Nauka; 1996. 231 p. ISBN 5-02-015223-4 (in Russ.). https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_17893#1

11. Razumovskii I.A., Chernyatin A.S. Methodology and software for analysis of stress-strain state by means of interference optical and numerical techniques. *Mashinostroenie i inzhenernoe obrazovanie = Mechanical Engineering and Engineering Education*. 2009;(4):42–51 (in Russ.).

12. Lutsenko A.N., Odintsev I.N., Grinevich, A.V., Severov P.B., Plugatar' T.P. Study of material deformation by optical-correlation methods. *Aviatsionnyye materialy i tekhnologii = Aviation Materials and Technologies*. 2014;(4):70–86 (in Russ.).

13. Gerasimov S.I. Photoelastic method for analyzing residual stresses in compact disks. *J. Appl. Mech. Tech. Phys.* 2004;45(3):453–456. https://doi.org/10.1023/b:jamt.0000025029.23849.b0

14. Sharafutdinov G.Z., Martynova E.D. Polyarizatsionnoopticheskii metod issledovaniya napryazhenii (Polarizationoptical voltage research method). Moscow: MGU; 2011. 28 p. (in Russ.).

15. Chernyshev G.N., Popov A.L., Kozintsev V.M. Useful and hazardous residual stresses. Priroda. 2002;10(1046):17–24 (in Russ.).

16. Schajer G. S., Steinzig M. Full-field Calculation of Hole Drilling Residual Stresses from Electronic Speckle Pattern Interferometry Data. *Experimental Mechanics*. 2005;45(6):526–532. https://doi.org/10.1007/BF02427906

20. Furgiuele F.M., Pagnotta L., Poggialini A. Measuring Residual Stresses by Hole-Drilling and Coherent Optics Techniques: A Numerical Calibration, *J. Eng. Mat. Technol.* 1991;(1):41–50. https://doi.org/10.1115/1.2903381 17. Schajer G. S., Rickert T. J. Incremental Computation Technique for Residual Stress Calculations Using the Integral Method. *Experimental Mechanics*. 2011;51(7):1217–1222. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9792-0_35

18. Nelson D. Residual Stress Determination Using Full-Field Optical Methods *J. Phys. Photonics.* 2021;3(4):044003. https://doi.org/10.1088/2515-7647/ac1ceb

19. Diaz F.V., Kaufmann G.H. and Möller O. Residual Stress Determination Using Blind-hole Drilling and Digital Speckle Pattern Interferometry with Automated Data Processing. *Experimental Mechanics*. 2001;41(4):319–323. https://doi.org/10.1007/BF02323925

20. Furgiuele F.M., Pagnotta L., Poggialini A. Measuring Residual Stresses by Hole-Drilling and Coherent Optics Techniques: A Numerical Calibration, *J. Eng. Mat. Technol.* 1991;(1):41–50. https://doi.org/10.1115/1.2903381

Об авторах:

Марков Анатолий Викторович, д.т.н., профессор кафедры химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: markovan@bk.ru. https://orcid.org/0000-0001-7952-7419

Лобанов Валерий Николаевич, ассистент кафедры физики и технической механики Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: lwnk@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-9822-973X

About the authors:

Anatoly V. Markov, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department of Chemistry and Technology of Plastic Processing and Polymer Composites, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: markovan@bk.ru. https://orcid.org/0000-0001-7952-7419

Valery N. Lobanov, Assistant, Department of Physics and Technical Mechanics, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: lwnk@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-9822-973X

Поступила: 29.10.2021; получена после доработки: 27.12.2021; принята к опубликованию: 08.02.2022. The article was submitted: October 29, 2021; approved after reviewing: December 27, 2021; accepted for publication: February 08, 2022.

Правила для авторов

Рецензируемый научно-технический журнал «Тонкие химические технологии = Fine Chemical **Technologies**» выходит 6 раз в год на русском и английском языках. Журнал публикует оригинальные экспериментальные и теоретические работы, авторские обзоры и прогнозно-аналитические статьи, а также краткие сообщения по актуальным вопросам химической технологии и смежных наук в соответствии с основными рубриками:

- Теоретические основы химической технологии;
- Химия и технология органических веществ;
- Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений;
- Биохимия и биотехнология;
- 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.

С 2021 года журнал «Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies» включен в Международную наукометрическую базу данных Scopus. Журнал реферируется в международной базе данных Chemical Abstracts, входит в ядро Российского индекса научного цитирования (РИНЦ), включен в базу данных научных журналов Russian Science Citation Index (RSCI), размещенную на платформе Web of Science; в международный каталог периодических изданий Ulrich и в Директорию открытого доступа DOAJ; входит в перечень рецензируемых научных изданий BAK, в которых публи-куются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук и доктора наук.

Все рукописи принимаются к печати на основании результатов их **рецензирования**. В журнале принято двустороннее «слепое» рецензирование двумя независимыми экспертами. Принципы, которыми должны руководствоваться авторы публикаций, в полном объеме представлены в разделе «Этика публикаций» на сайте журнала.

Правила предоставления статей в редакцию

Рукопись направляется в редакцию через веб-форму, размещенную на сайте https://www.finechemmirea.ru/jour/about/submissions, после предварительной регистрации.

Рукописи принимаются на русском или английском языках. Для статей на русском языке осуществляется перевод на английский язык квалифицированными переводчиками-химиками с последующим редактированием носителями английского языка.

Объем научных статей не должен превышать 27000 знаков с пробелами. Размер обзорной статьи не должен превышать 60000 знаков с пробелами (включая таблицы и список литературы). Краткие сообщения и письма в редакцию не должны превышать 8000 знаков с пробелами. Если ваша рукопись выходит за указанные пределы, окончательное решение о возможности ее публикации принимает Главный редактор.

Текст рукописи оформляется в соответствии с актуальной версией Правил, представленных в разделе «Правила для авторов» на сайте журнала.

Подготовка основного файла статьи

Документ должен быть подготовлен в программе Microsoft Word и сохранен в формате *.doc или *.docx. Нумерация страниц сквозная. Основной текст: шрифт 12 Times New Roman, полуторный интервал, поля по 2 см со всех сторон, выравнивание по ширине. Выделения в тексте <u>подчеркиванием</u> не допускается (кроме мест где это необходимо – например, ЯМР-спектры). Возможно выделение *курсивом* или **полужирным** шрифтом.

Файл статьи должен содержать:

- УДК;
- тип работы (научная статья, обзор и т.д.);
- название статьи (строчно-прописные, полужирный);
- фамилия, имя, отчество (при наличии) полностью (полужирный);
- аффилиации авторов наименование организации, где работают авторы, с указанием города, почтового индекса и страны. Если организаций две и более, необходимо цифровыми надстрочными индексами связать название учреждения и фамилии авторов, в нем работающих;
- e-mail автора, ведущего переписку ([⊠]Автор для переписки, e-mail);
- структурированную аннотацию в формате «Цели. Методы. Результаты. Выводы.», которая должна соответствовать структуре статьи и адекватно представлять содержание и результаты статьи (объемом от 250 до 350 слов); для обзорных статей допустим формат «Цели. Результаты. Выводы».
- ключевые слова (от 5 до 10 слов или словосочетаний).

Далее необходимо поместить на английском языке одним блоком:

- название статьи;
- имя и фамилию авторов приводят полностью, отчество сокращают до одной буквы, (в отдельных случаях до двух) (ответственность за правильность написания несут авторы);
- аффилиации авторов (название организаций, где работают авторы, с указанием города, почтового индекса и страны);
- e-mail автора для переписки ([⊠]Corresponding author, e-mail);
- структурированную аннотацию на английском языке (Abstract), соответствующую основным разделам статьи (Objectives. Methods. Results. Conclusions.), объемом от 250 до 350 слов. Перевод аннотации на английский язык должен быть полным, но не обязательно дословным переводом русскоязычной версии;
- ключевые слова (Keywords).

Далее следуют разделы:

Введение (заголовок необязателен).

Экспериментальная часть или Материалы и методы: указываются все методики экспериментов, используемое оборудование с указанием модели, марки и страны производителя, используемые реактивы и их чистота. Данные о характеристиках соединений и любые связанные ссылки на литературу должны быть указаны в экспериментальной части рукописи. Методы необходимо описать достаточно подробно, чтобы другие исследователи могли повторить эксперимент. При необходимости Экспериментальная часть может быть размещена после раздела Результаты и их обсуждение.

Результаты и их обсуждение.

Заключение или Выводы.

Благодарности: слова благодарности организациям или учреждениям, научным руководителям и другим лицам, оказавшим помощь в подготовке статьи. Также могут быть приведены сведения о проектах, научно-исследовательских работах, по результатам которых опубликована статья: сведения о грантах или других источниках финансирования, раздел дублируется на английском языке под названием под названием «Acknowledgments».

Вклад авторов: необходимо указать вклад <u>каждого</u> автора в данное исследование (если в статье более одного автора). После инициалов и фамилии автора в краткой форме описывается его личный вклад в подготовку статьи. Раздел дублируется на английском языке под названием «Authors' contributions».

Сведения о конфликте интересов: заявление о его отсутствии или детализация такого конфликта в случае его наличия. Информация дублируется на английском языке.

Список литературы: список литературы помещается в конце статьи (с новой страницы). При оформлении списка литературы используется «Ванкуверский» стиль цитирования с указанием ссылок DOI на цитируемые работы. Дополнительно приводят список источников на латинице – «References». Редакция журнала просит придерживаться следующих рекомендаций по количеству цитируемых источников: для оригинальной статьи от 20 до 40 ссылок, для обзорной статьи – от 50 до 150 ссылок. Самоцитирование не должно превышать 20% от общего количества источников. Цитируемая литература нумеруется в порядке упоминания в тексте, порядковый номер ссылки заключается в квадратные скобки. Список литературы должен быть сформирован вручную, **без использования функции «Список»**. Примеры оформления Списка литературы представлены на странице «**Правила для авторов**» на сайте журнала.

Раздел «Об авторе (Об авторах)»: приводятся дополнительные сведения о каждом авторе – членство в академиях наук, ученое звание, ученая степень, должность и официальное название организации (места работы), полный адрес организации, электронный адрес, Scopus Author ID, ResearcherID, ORCID и другие международные идентификационные номера автора. По желанию можно предоставить сведения о членстве в организациях, наградах и т. п. Раздел дублируется на английском языке («About the authors»).

Информация об авторе для переписки: на отдельной странице необходимо указать фамилию, имя, отчество, электронный адрес и контактный телефон автора, с которым следует вести переговоры по вопросу публикации.

Глоссарий: все статьи журнала переводятся на английский язык и публикуются в англоязычной версии журнала. В связи с этим для правильного научного перевода необходимо предоставить Глоссарий, содержащий все используемые в статье научные термины на русском и английском языках.

Highlights: дополнительно к основному файлу статьи необходимо предоставить Highlights – три-четыре ключевые идеи исследования на русском и английском языках с наиболее важными иллюстрациями в формате *.jpg для размещения на сайте журнала. Highlights должны раскрыть новые результаты Вашего исследования, а также новые методы, которые были использованы во время исследования (если таковые имеются).

Требования к оформлению текста, рисунков, графиков, таблиц, спектральных данных находятся в разделе «Правила для авторов» на сайте журнала. Допускается архивировать текстовые документы и рисунки (RAR, ZIP).

При оформлении рукописи рекомендуется соблюдать следующие требования:

- не использовать функцию автоматической расстановки переносов;
- не использовать функцию автоматической нумерации;
- знак «-» (тире) отбивается пробелами, знаки «минус», «интервал» или «химическая связь» пробелами не отбиваются;
- в десятичных дробях по тексту, в рисунках использовать точку для отделения целой части от дробной (0.25, а не 0,25);
- в формулах использовать буквы латинского (курсив) и греческого (прямой шрифт) алфавитов;
- при выборе единиц измерения придерживаться Международной системы единиц СИ;
- используемые в статье сокращения следует расшифровывать при первом упоминании в тексте;
- не допускается дублирование данных в тексте, таблицах и рисунках.

Кроме основного файла рукописи, ответственный за переписку автор при подаче статьи должен загрузить через электронную редакцию отдельными файлами все основные и дополнительные материалы, а также подписанные сканы следующих сопроводительных документов:

- экспертное заключение о возможности открытой публикации для статей из РФ;
- сопроводительное письмо от организации, в которой выполнена работа;
- авторы публикаций, работающие в РТУ МИРЭА, должны представить выписку из протокола заседания кафедры с рекомендацией статьи к опубликованию;
- заявление авторов о раскрытии конфликта интересов;
- авторский договор о передаче прав на использование произведения;
- доверенности от каждого члена авторского коллектива, оформленные на ответственного за переписку автора о праве подачи рукописи на публикацию.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!!!

Статья, направленная авторам на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки. К переработанной рукописи необходимо приложить **письмо от авторов**, содержащее ответы на все замечания и комментарии, поясняющие все внесенные изменения. Статьи, задержанные авторами на исправлении более двух месяцев или требующие повторной переработки, будут отклонены и потребуют повторной подачи.

После принятия рукописи к публикации редакция высылает авторам для проверки сверстанный экземпляр статьи. Автор(ы) должен(ы) в короткий срок вернуть статью в редакцию с внесенными исправлениями (при необходимости). Корректорскую правку необходимо проводить в режиме рецензирования в формате PDF. Возможно представление корректуры в виде сопроводительного письма в формате Word. Если автор по независящим от редакции причинам не прислал в указанный в сопроводительном письме срок замечания к верстке статьи, редакция оставляет за собой право направления ее в печать.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Вы всегда можете обратиться за помощью в редакцию. Дополнительную информацию можно получить у секретаря редакции Серединой Галины Дмитриевны по телефону +7 (499) 215 65 65 (доб. 288) или по электронной почте seredina@mirea.ru

Сайт журнала https://www.finechem-mirea.ru

CC BY

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом университете. 119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78. Подписано в печать 28.02.2022. Формат 60×90/8. Печать цифровая. Уч.-изд. листов 10.00. Тираж 100 экз. Заказ № 254.

Подписку на печатную версию журнала *Тонкие химические технологии* = *Fine Chemical Technologies* можно оформить через ООО «Агентство «Книга-Сервис», www.akc.ru. Подписной индекс: **36924**. Printed in MIREA – Russian Technological University. 78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation. Signed to print on *February 28, 2022*. Format 60×90/8. Digital print. C.p.l. 10.00. 100 copies. Odder no. 254.

Subscription to the *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies* printed version can be made through the *Kniga-Servis* Agency, www.akc.ru. Subscription index: **36924**.

