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

OH

HN

HN

2



ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ Fine ТЕХНОЛОГИИ Chemical **Technologies**

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

Ł

H₂N

A

VH-

- 1 Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе
- Химия и технология неорганических материалов 1
- Аналитические методы в химии и химической технологии
- ł Математические методы и информационные системы в химической технологии

17(2) 2022

www.finechem-mirea.ru

4-M

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, № 2, 2022** Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies **Vol. 17, No. 2, 2022**

https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2 www.finechem-mirea.ru

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

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies 2022, том 17, № 2

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. В Тел.: +7(495) E-mail: sere	ернадского, 86, оф. Л-119. 246-05-55 (#2-88) edina@mirea.ru

Регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77-74580 от 14.12.2018 г. СМИ зарегистрировано 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. 2

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*

aurakov@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.

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

The registration number ΠИ № ФС 77–74580 was issued in 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(2) 2022

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Теоретические основы химической технологии

Фролкова А.К., Фролкова А.В., Раева В.М., Жучков В.И. Особенности ректификационного разделения многокомпонентных смесей

Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

Поливанова А.Г., Соловьёва И.Н., Ботев Д.О., Юрьев Д.Ю., Мыльникова А.Н., Ощепков М.С. 107 Бифункциональные хелаторы к катиону галлия

Ha A.C., Nguyen Ch.D.P., Le T.M. Screening medicinal plant extracts for xanthine **131** oxidase inhibitory activity

Theoretical Bases of Chemical Technology

Frolkova A.K., Frolkova A.V., Raeva V.M., Zhuchkov V. I.
Features of distillation separation of multicomponent mixtures

Chemistry and Technology of Medicinal Compounds and Biologically Active Substances

Polivanova A.G., Solovieva I.N., Botev D.O., Yuriev D.Y., Mylnikova A.N., Oshchepkov M.S. Bifunctional gallium cation chelators

Ha A.C., Nguyen Ch.D.P., Le T.M. Screening medicinal plant extracts for xanthine oxidase inhibitory activity

87

Биохимия и биотехнология

Пашков Е.А., Коротышева М.О., Пак А.В., Файзулоев Е.Б., Сидоров А.В., Поддубиков А.В., Быстрицкая Е.П., Дронина Ю.Е., Солнцева В.К., Зайцева Т.А., Пашков Е.П., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Исследование противогриппозной активности комплексов миРНК против клеточных генов FLT4, Nup98 и Nup205 на модели in vitro

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Дулина О.А., Еськова Е.В., Тарасенко А.Д., Котова С.В.

Влияние различных факторов на поверхностные 152 свойства эластомерных материалов на основе бутадиен-нитрильных каучуков

Киршанов К.А., Гервальд А.Ю., Томс Р.В., Лобанов А.Н.

Получение фталатзамещенного вторичного полиэтилентерефталата и изучение его изотермической кристаллизации

Химия и технология неорганических материалов

Корнилов А.Д., Григорьев М.С., Савинкина Е.В. Сравнение иодидов и полииодидов комплексов 172 редкоземельных элементов с биуретом

Biochemistry and biotechnology

Pashkov E.A., Korotysheva M.O., Pak A.V., Faizuloev E.B., Sidorov A.V., Poddubikov A.V., Bystritskaya E.P., Dronina Yu.E., Solntseva V.K., Zaiceva T.A., Pashkov E.P., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Investigation of the anti-influenza activity of siRNA complexes against the cellular genes FLT4, Nup98, and Nup205 in vitro

Synthesis and Processing of Polymers and Polymeric Composites

Dulina O.A., Eskova E.V., Tarasenko A.D., Kotova S.V.

Influence of various factors on surface properties of elastomeric materials based on nitrile butadiene rubbers

Kirshanov K.A., Gervald A.Yu., Toms R.V., Lobanov A.N.

164 Obtaining phthalate substituted post-consumer polyethylene terephthalate and its isothermal crystallization

Chemistry and Technology of Inorganic Materials

Kornilov A.D., Grigoriev M.S., Savinkina E.V. Comparison of the rare earth complexes iodides and polyiodides with biuret

140

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-87-106 УДК 554.015+661.7

(cc) BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Особенности ректификационного разделения многокомпонентных смесей

А.К. Фролкова[∞], А.В. Фролкова, В.М. Раева, В.И. Жучков

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

Аннотация

Цели. Совершенствование процесса разработки энергоэффективных схем ректификационного разделения многокомпонентных водных и органических смесей на основе комплексного исследования структуры фазовой диаграммы, в том числе в присутствии селективных дополнительных веществ.

Методы. Термодинамико-топологический анализ фазовых диаграмм; моделирование фазовых равновесий в программном комплексе AspenTech с использованием уравнений локальных составов Non-Random Two Liquid, Вильсона; вычислительный эксперимент по определению параметров работы колонн схем разделения модельных и реальных смесей разной природы.

Результаты. Выявлены условия фракционирования исходной многокомпонентной смеси за счет использования промежуточного заданного разделения, предварительного расслаивания, экстрактивной ректификации с индивидуальными и бинарными разделяющими агентами. Определены параметры работы колонн и энергозатраты схем разделения, обеспечивающие достижение требуемого качества продуктов при минимальных энергозатратах.

Выводы. С использованием разработанных ранее авторами оригинальных методик и на основе обобщения полученных результатов предложены новые подходы к синтезу энергоэффективных схем разделения многокомпонентных смесей. Сформулированы положения, которые составляют методологическую основу разработки принципиальных схем разделения многокомпонентных смесей и дополняют типовой план синтеза схем новыми процедурами.

Ключевые слова: ректификация, технологическая схема, структура фазовой диаграммы, сепаратрическое многообразие, экстрактивная ректификация

Для цитирования: Фролкова А.К., Фролкова А.В., Раева В.М., Жучков В.И. Особенности ректификационного разделения многокомпонентных смесей. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(2):87–106. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-87-106

RESEARCH ARTICLE

Features of distillation separation of multicomponent mixtures

Alla K. Frolkova^{\simeq}, Anastasiya V. Frolkova, Valentina M. Raeva, Valery I. Zhuchkov

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

[™]Corresponding author, e-mail: frolkova@gmail.com

Abstract

Objectives. To improve the process of developing energy-efficient flowsheets for the distillation separation of multicomponent aqueous and organic mixtures based on a comprehensive study of the phase diagram structures, including those in the presence of additional selective substances. **Methods.** Thermodynamic-topological analysis of phase diagrams; modeling of phase equilibria in the AspenTech software package using the equations of local compositions: Non-Random Two Liquid and Wilson; computational experiment to determine the column parameters for separation flowsheets of model and real mixtures of various nature.

Results. The fractionation conditions of the origin multicomponent mixture due to the use of sharp distillation, pre-splitting process, extractive distillation with individual and binary separating agents were revealed. The columns operation parameters and the energy consumption of the separation flowsheets ensuring the achievement of the required product quality with minimal energy consumption were determined.

Conclusions. Using the original methods developed by the authors earlier and based on the generalization of the results obtained, new approaches to the synthesis of energy-efficient multicomponent mixtures separation flowsheets were proposed. The provisions that form the methodological basis for the development of flowsheets for the separation of multicomponent mixtures and supplement the standard flowsheet synthesis plan with new procedures were formulated.

Keywords: distillation, technological flowsheet, phase diagram structure, separatrix manifold, extractive distillation

For citation: Frolkova A.K., Frolkova A.V., Raeva V.M., Zhuchkov V.I. Features of distillation separation of multicomponent mixtures. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(2):87–106 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-87-106

введение

Разработка технологии получения и выделения органических веществ представляет собой сложную научно-техническую задачу. Специфика ее решения обусловлена многокомпонентностью образующихся смесей, нелинейностью зависимостей свойств смесей от состава, наличием альтернативных вариантов организации процессов. Одной из ключевых проблем является поливариантность технологических решений на каждом из этапов (стадия химического превращения, стадия разделения) создания технологии (рис. 1) [1–4]. Наиболее энергозатратными в технологиях органического, нефтехимического синтеза и в смежных отраслях являются процессы ректификационного разделения смесей, направленные на выделение продуктов требуемого качества, непрореагировавшего сырья, дополнительных веществ и т.п.

На рис. 2 приведена блок-схема, описывающая взаимосвязь различных этапов процедуры синтеза схем разделения.

Определяющая роль отводится исследованию физико-химических свойств смеси, которые определяют структуру диаграммы фазового равновесия (СДФР) (жидкость-пар, жидкость-жидкость,



Рис. 1. Основные стадии разработки технологии получения органических веществ. **Fig.1.** Main stages of the organic compound production technology development.

жидкость-жидкость-пар). Данные о структуре диаграммы, о поведении системы при изменении внешних параметров (например, давления) лежат в основе выбора методов разделения, которые потенциально могут быть использованы в схемах. Далее синтезируются возможные схемы разделения, причем структура последних напрямую зависит от принадлежности точки состава смеси конкретной подобласти ректификации (или области расслаивания) на диаграмме. В первую очередь выбирается процесс, с которого начинается разделение (обычная ректификация, расслаивание, добавление разделяющих агентов (РА) и др.). Для многокомпонентных смесей, по существу, речь идет о приемах ее фракционирования – разбиения на составляющие, содержащие меньшее число компонентов, что позволяет задействовать большой объем накопленной информации о закономерностях разделения бинарных и тройных систем.

На следующем этапе возможна дискриминация отдельных вариантов, например, по числу аппаратов в схеме, ограничениям, присущим конкретному методу или режиму разделения. В этом случае используются качественные критерии, эвристические



Рис. 2. Блок-схема процедуры синтеза принципиальных TCP. **Fig. 2.** Flowchart of the procedure for the synthesis of technological distillation flowsheets.

правила формирования множества альтернативных схем, которые подлежат сравнению по выбранному критерию. Данные схемы могут иметь линейную структуру (прямую последовательность аппаратов) или содержать в качестве элементов разделительные комплексы [5-7]. Характерный признак разделительных комплексов — наличие обратных (рецикловых) потоков. Качественных критериев, позволяющих проводить отсев схем на данном этапе, практически нет. Согласно результатам работы [6] предпочтение следует отдавать более простому по структуре варианту (без обратных связей или с минимальным числом рецикловых потоков). Окончательный выбор схемы разделения осуществляется только после расчета процессов, определения конструктивных и режимных параметров функционирования аппаратов (этап параметрической оптимизации).

Данный алгоритм в укрупненном виде отражает типовой план синтеза принципиальных технологических схем ректификации (ТСР) [3], составляет основу инжиниринговых исследований, имеет мощное информационное обеспечение в виде современных программных комплексов, построенных на методах математического моделирования фазовых равновесий и процессов, использовании обширных баз физико-химических, термодинамических данных и параметров моделей. В научно-технической литературе преимущественно представлены исследования бинарных и тройных смесей [8-16], реже — четырехкомпонентных [17-21]. Обзорные работы [22, 23] также посвящены вопросам разделения бинарных и тройных смесей, в частности, экстрактивной ректификации (ЭР). В то же время, многокомпонентных систем с внутренним азеотропом обнаружено достаточно много [24-30].

Информация, представленная в приложениях к работе [5], отчасти отражает сложившуюся картину исследования систем, содержащих разное число компонентов (табл. 1).

Обычно предлагается один метод разделения смеси конкретного состава и схема закрепленной структуры, которая подлежит параметрической оптимизации. В редких случаях рассматриваются альтернативные методы разделения и все возможные структуры схем разделения. Поскольку основным методом разделения в крупнотоннажных производствах основного органического и нефтехимического синтеза в смежных отраслях является ректификация, то будем рассматривать в дальнейшем именно этот метод, который, несмотря на свою энергоемкость, занимает лидирующие позиции в современных химических технологиях. Разработка принципиальных ТСР базируется на достижениях научной школы профессора Л.А. Серафимова, созданной в МИТХТ им. М.В. Ломоносова в 1960-1970-ых годах и не потерявшей актуальности своих исследований в настоящее время.

В основе синтеза множества ТСР лежит термодинамико-топологический анализ СДФР [1, 3], принцип перераспределения полей концентраций между областями разделения [3, 5], уже упоминавшийся типовой план, содержащий этапы и процедуры разработки возможных ТСР. Настоящая работа посвящена совершенствованию процедур разработки и созданию энергоэффективных схем ректификационного разделения многокомпонентных водных и органических смесей на основе комплексного исследования структуры фазовой диаграммы исходной системы, а также свойств производных систем, содержащих селективные дополнительные вещества (РА). Выбор в качестве объектов сложных *n*-компонентных (где *n* принимает значения 4 и выше) систем диктует необходимость создания новых методик изучения многомерных фазовых диаграмм и применения схем сложной структуры, представляющих сочетание линейной части и комплексов с рецикловыми потоками, нескольких функциональных комплексов, комплексов в комплексе.

Таблица 1. Соотношения числа публикаций, посвященных разделению смесей с разным числом компонентов (по материалам [5]) **Table 1.** Paties of the number of publications devoted to the separation of mixtures.

Table 1. Ratios of the number of publications devoted to the separation of mixtures with different numbers of components (based on materials [5])

Число компонентов в смеси Number of components in mixture	Число изученных систем Number of systems studied	Число предложенных вариантов разделения Number of separation variants suggested
2	70 (48.3%)	187 (72.5%)
3	43 (29.7%)	37 (14.3%)
≥ 4	32 (22.0%)	34 (13.2%)
Bcero / Total	145 (100%)	258 (100%)

Многокомпонентные системы (МКС), с одной стороны, ближе всего по своим свойствам к реальным смесям, образующимся на разных стадиях химического производства, что повышает практическую ценность разрабатываемых рекомендаций. С другой стороны, фазовые диаграммы МКС и их термодинамические преобразования имеют ряд особенностей, которые и выделяют их в класс многокомпонентных систем, что определяется многомерностью концентрационного пространства. Можно констатировать [31-33], что тройные смеси занимают промежуточное положение между бинарными и четырехкомпонентными и в ряде случаев нельзя распространить известные закономерности построения фазовых диаграмм тройных систем на системы с большим числом компонентов. Подтверждением этому являются разработанные нами новые подходы к исследованию внутреннего пространства концентрационных симплексов четырех- и пятикомпонентных систем [32]. Создана методика исследования внутреннего пространства фазовых диаграмм *n*-компонентных систем, базирующаяся на анализе структуры двухмерного граничного пространства симплекса. Данная методика успешно апробирована на примере пятнадцати четырехкомпонентных и четырех пятикомпонентных систем, содержащих вещества разных классов и характеризующихся различной сложностью фазового поведения: наличием азеотропов разных составов и типов, в том числе имеющих пять внутренних особых точек. В частности, в системах этилацетат-этанол-гексанвода, этанол-хлороформ-циклогексан-вода предсказаны ранее неизвестные четырехкомпонентные азеотропы. В последней наличие азеотропа подтверждено собственным натурным экспериментом. На примере системы ацетон-метилацетат-хлороформ-иис-дихлорэтилен показана специфика формирования двухмерной сепаратрисы в тетраэдре в отсутствие замкнутого контура на двухмерной развертке симплекса: часть граничных элементов сепаратрисы совпадают с ребрами тетраэдра.

Исследование эволюции диаграмм парожидкостного равновесия (ПЖР) систем ацетонхлороформ-этанол-вода (появление/исчезновение четырехкомпонентного седловидного азеотропа, тройного азеотропа узлового типа), хлороформэтанол-циклогексан-вода (появление/исчезновение четырехкомпонентного узлового азеотропа) [34] демонстрирует возможности направленного преобразования структур фазовых диаграмм при варьировании давления и создания более благоприятных условий для разделения сложных смесей.

В настоящей статье приведен обзор современных работ авторов, а также представлены новые

результаты, которые иллюстрируют отдельные положения методологии синтеза принципиальных TCP смесей, содержащих четыре и более компонентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проблемы разделения сложных химически инертных многокомпонентных смесей позволяет выделить ряд принципиальных моментов, которые в разной степени дополняют алгоритм синтеза принципиальных схем, описанный в работе [3]. Большинство рассматриваемых нами систем содержат компоненты, в том числе, гомологи, относящиеся к разным классам органических соединений, и воду. Эти системы характеризуются наличием азеотропов разного состава, сепаратрических многообразий разной структуры (симплекс, комплекс), областей двух- и трехфазного расслаивания. При сложной структуре фазовой диаграммы элементами ТСР чаще всего выступают не одиночные колонны, а разделительные функциональные комплексы, основанные на одном или разных специальных приемах разделения [1, 3, 5].

Для разделения смесей разного состава, принадлежащего разным областям дистилляции (ректификации), перспективным приемом является фракционирование исходной многокомпонентной смеси уже на первой стадии (в первом аппарате схемы). Нами рассмотрены следующие приемы фракционирования исходных смесей: 1) организация промежуточного четкого заданного разделения (отсутствие компонентов, распределенных между дистиллятным и кубовым продуктами) [35-39]; 2) предварительное расслаивание смеси (в случае благоприятного расположения нод жидкость-жидкость, позволяющего получить составы равновесных слоев в разных областях ректификации); 3) использование ЭР в присутствии РА, селективного по отношению к группе исходных компонентов [40, 41].

Возможность реализации перечисленных приемов фракционирования МКС зависит от специфики фазового поведения системы и состава исходной смеси. Использование на первом этапе ректификации в режиме промежуточного заданного разделения ограничено классами систем, в которых отсутствуют внутренние разделяющие поверхности, а также областями составов исходной смеси, благоприятных для такого разделения [35]. Данный вид фракционирования показал свое преимущество по сравнению с режимами первого и второго заданных разделений в схемах разделения промышленных смесей производства

циклогексанона [42, 43], метилизобутилкетона [36], уксусного ангидрида [37, 38], а также в процессах регенерации различных растворителей [36, 37].

Использование предварительного фракционирования за счет расслаивания смеси связано с особенностями равновесия жидкость-жидкость и жидкость-пар. Применение данного приема целесообразно, если в результате разделения один или несколько компонентов практически в полном количестве находятся в одном из равновесных слоев. Важную роль играет взаимное расположение разделяющих многообразий и симплексов расслаивания. В качестве примера здесь можно привести разделение смеси растворителей вода-циклогексанон-дихлорэтан-бутанол-1-диметилформамид [20]. Вода образует азеотропы практически со всеми компонентами, однако при расслаивании смеси состава, подаваемого на разделение, данный компонент присутствует в органическом слое в примесных количествах, не влияющих на дальнейшее разделение. Разделение смеси происходит в обычных ректификационных колоннах, за исключением пары циклогексанон-диметилформамид, образующей положительный азеотроп.

Применение РА, селективных по отношению к группе компонентов в процессе ЭР или формирующих гетероазеотроп с группой компонентов в гетероазеотропной (экстрактивно-гетероазеотропной) ректификации, также является эффективным методом фракционирования смеси. Данный прием целесообразно использовать, когда ни один из вышеперечисленных методов реализовать нельзя. Чаще всего такая ситуация наблюдается для систем, характеризующихся сложной структурой диаграммы ПЖР. Присутствие воды в исходной смеси, повышающей летучесть одних компонентов по отношению к другим, позволяет использовать ее в качестве растворителя для процесса (авто) экстрактивной, гетероазеотропной или экстрактивно-гетероазеотропной ректификации [44-47]. Рис. 3 показывает схемы разделения ряда смесей, приведенных выше, а табл. 2 – статические параметры работы колонн и энергозатраты в колоннах и схемах.

Если размер и локализация области расслаивания в четырехкомпонентной системе не позволяют выделить все компоненты в схемах, сочетающих ректификацию и расслаивание жидкости,





Рис. 3. Схемы разделения смесей: (а) ацетон (А)–хлороформ (ХЛФ)–этанол (Э) (изопропанол (ИПС))–вода (В); (b) хлороформ (ХЛФ)–этанол (Э)–циклогексан (ЦГ)–вода (В);

(с)–(d) этилацетат (ЭА)–метилэтилкетон (МЭК)–циклогексан (ЦГ)–изопропанол (ИПС) (ЭГ – этиленгликоль, ДМСО – диметилсульфоксид, NМП – *N*-метилпирролидон. К1–К6 — ректификационные колонны;

 $R_{\pm 1}, R_{\pm}$ — потоки равновесных жидких фаз из флорентийского сосуда).

Fig. 3. Separation flowsheets for mixtures: (a) acetone (A)-chloroform (CHL)-ethanol (E) (isopropanol (IPA))-water (W); (b) chloroform (CHL)-ethanol (E)-cyclohexane (CH)-water (W);

(c)-(d) ethyl acetate (EA)-methyl ethyl ketone (MEK)-cyclohexane (CH)-isopropanol (IPA) (EG is ethylene glycol,

DMSO is dimethyl sulfoxide, NMP is *N*-methylpyrrolidone. K1–K6 are distillation columns;

 $R_{\rm fl}$ and $R_{\rm f}$ are flows of equilibrium liquid phases from the decanter).

то можно применить ЭР водной смеси со специально подобранным РА. Данный РА должен быть селективным в отношении азеотропобразующих компонентов, причем его введение не увеличивает область расслаивания в производной системе «разделяемая смесь + РА» [40]. Примером является ЭР смеси метанол (М)-*трет*-бутиловый спирт (ТБС)-метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ)-вода (В), фазовая диаграмма которой характеризуется наличием трех азеотропов и сепаратрического многообразия (рис. 4). Разделение смеси М-ТБС-МТБЭ-В предложено проводить в схеме, состоящей из двухколонных комплексов ЭР и ректификационной колонны (рис. 5).

При разделении четырехкомпонентных систем, содержащих больше трех бинарных азеотропов, возможно использование разных агентов на разных этапах разделения ЭР [40, 41]. Для ЭР трехкомпонентных водных смесей органических растворителей обычно рекомендуют использовать диметилсульфоксид (ДМСО), глицерин или диолы [48–53]. Для разделения смеси метанол (М)-*трет*бутиловый спирт (ТБС)-метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ)-вода (В) рассмотрены промышленные

Таблица 2. Параметры работы и энергозатраты (Q) ректификационных колонн и схем, приведенных на рис. 3 (количество исходной смеси 100 кмоль/ч, исходный состав смеси отвечает азеотропному,

для системы хлороформ-этанол-циклогексан-вода анализировался эквимолярный состав)

Table 2. Operation parameters and energy consumption (Q) of the distillation columns for the flowsheets presented in Fig. 3 (the amount of the original mixture is 100 kmol/h, the original composition of the mixture corresponds to the azeotropic, for the chloroform–ethanol–cyclohexane –water system, an equimolar composition was analyzed)

Колонна (<i>P</i> *, кПа) Column (<i>P</i> *, kPa)	Число тарелок Stages number	${\operatorname{TII}}_{\operatorname{ucx}(P\lambda)}^{**}_{**}$ FS $_{\operatorname{orig}(S\lambda)}^{**}$	R***	Q, ĸBT Q, kW	Колонна (<i>Р</i> *, кИа) Соlumn (<i>P</i> *, кРа)	Число тарелок Stages number	$\operatorname{TII}_{\operatorname{ucx}(P\lambda)}^{**}_{\operatorname{Soluc}(S\lambda)}$	R***	Q, kBT Q, kW
---	--------------------------------	--	------	-----------------	---	--------------------------------	---	------	-----------------

С: ко Flow the	кема (a) рис личество F в K2 (этил sheet (a) in e SA amour in K2 (eth	c. 3 для систем A в K1 (вода) - ieнгликоль) – 1 Fig. 3 for a sys nt in K1 (water) ylene glycol) –	ны с этаноло – 180 кмолн 00 кмоль/ч stem with etl is 180 kmo 100 kmol/h	ом: "/ч; hanol, l/h;	Cxema KO Flowsheet the	а (а) рис. 3, личество Р. в К2 (этил (а) in Fig. 3 e SA amoun in K2 (ethy	для системы A в K1 (вода) енгликоль) – 3 for a system t in K1 (water vlene glycol) –	с изопропа – 180 кмолл 100 кмоль/ч with isoprop) is 180 kmo - 100 kmol/h	нолом: ь/ч; r byl alcohol, l/h;
K1	30	19 (9)	0.9	488.6	K1	30	16 (10)	0.8	489.4
K2	20	12 (3)	0.5	1172.3	K2	20	17 (5)	2.8	2081.3
K3	35	23	8.6	4262.7	K3	25	16	6.6	2403.0
K4 7 4 0.1 2849.1				2849.1	K4	7	4	0.2	2848.5
C	уммарные Total energ	энергозатраты y consumption	I	8772.7	C	уммарные з Fotal energy	onsumption	J	7821.9

Схема (b) рис. 3: количество РА в K1 (вода) – 110 кмоль/ч; в K2 (ДМСО) – 70 кмоль/ч; в K4 (этиленгликоль) – 170 кмоль/ч Flowsheet (b) in Fig. 3: the SA amount in K1 (water) is 110 kmol/h; in K2 (DMSO) – 70 kmol/h; in K4 (ethylene glycol) – 170 kmol/h

				· · · ·	• /				
K1	10	7 (3)	0.2	512.1	K4	16	10 (3)	0.6	869.9
K2	14	8 (4)	0.4	469.5	K5	13	6	0.4	2704.2
K3	11	5	0.4	466.2	С	уммарные Fotal energy	энергозатрати consumption	Ы	5021.9
Схема (в K1 – 3 Flowsheet in K1 is	(с) рис. 3: ко 600 кмоль/ч в (с) in Fig. 3 5 300 kmol/h in	оличество РА (Λ ; в K3 – 194 кмо K5 – 57.93 кмол ; the SA amoun 1; in K3 – 194 km 1 K5 – 57.93 kmo	⁷ -метилпирр ль/ч (циклог њ/ч t (<i>N</i> -methyl nol/h (cycloł bl/h	ролидон) ексанол); pyrrolidone) nexanol);	Схема (в K1 – 20 Flowsheet in K1 is 2	(d) рис. 3, ко 00 кмоль/ч; е в 1 (d) in Fig. 3 200 kmol/h; in	личество РА (N-метилпирр оль/ч (циклол ль/ч int (N-methy kmol/h (cyclo nol/h	юлидон) гексанол); lpyrrolidone) phexanol);
K1 (50)	30	19 (5)	1.4	2327.6	K1	29	16 (5)	1.6	2685.4
K2	16	5	0.8	2050.5	К2	15	6	1.0	962.7
K3 (50)	20	11 (3)	3.9	1793.5	K3 (50) 37 26 (5) 1.2 1791.0				1791.0
K4	13	5	0.7	1199.8	K4 12 5 0.8 1173.9				
K5 (50)	29	14 (6)	0.4	324.6	K5 (50) 29 14 (6) 0.4 324.6				
K6	17	8	0.6	408.5	K6	17	8	0.6	408.5
(^С уммарные Total energ	энергозатрать y consumption	I	8104.5	С	уммарные Fotal energy	энергозатрати consumption	Ы	6046.1

* Давление в колоннах 101.32 кПа, кроме значений, приведенных в скобках / The pressure in the columns is 101.32 kPa, except for the values given in parentheses;

** ТП_{исх(PA)} – тарелка питания исходной смеси (PA) / FS_{orig(SA)} is a feed stage of original mixture (separating agent); *** Флегмовое число / Reflux ratio.



Рис. 4. Фазовая диаграмма системы метанол
(М)-*трет*-бутиловый спирт (ТБС)-метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ)-вода (В)
при атмосферном давлении.
Fig. 4. Phase diagram of methanol (М)-*tert*-butyl alcohol



растворители – ДМСО и этиленгликоль (ЭГ). В схеме, представленной на рис. 5, предусмотрено введение в колонны ЭР (колонны 1, 4) как единственного агента ДМСО или ЭГ, так и использование этих агентов в разных колоннах ЭР.

Последовательность выделения компонентов в схеме определяется характером влияния селективного агента на относительные летучести веществ в производной пятикомпонентной системе. По данным ПЖР систем М(1)–МТБЭ(2)–ТБС(3)–В(4)–РА при 101.32 кПа рассчитаны относительные летучести компонентов α_{ii} в зависимости от количеств

вводимых РА. В присутствии обоих агентов прогнозируется концентрирование в дистиллате колонны ЭР смеси органических растворителей. Например, при расходе *F*:*F*_{PA}=1:1 (кмоль/кмоль) имеем соотношение величин α_{*ii*} для ЭГ: α₁₂ (0.95) < α₃₄ (1.2) < α₁₃ (3.0) < $\alpha_{_{23}}(3.2) < \dot{\alpha}_{_{14}}(3.8) < \alpha_{_{24}}(4.0),$ для ДМСО: $\alpha_{_{12}}(0.55) <$ $\alpha_{13}(1.2) < \alpha_{34}(2.5) < \alpha_{23}(2.8) < \alpha_{14}(3.0) < \alpha_{24}(6.8)$. VBeличение расхода агентов влияет на α_{ii} различно: в случае ЭГ возрастают α_{12}, α_{34} и уменьшаются α_{23}, α_{34} , а значения α_{13} и α_{14} возрастают до $F:F_{PA} \approx 1:1$ и затем понижаются. В случае ДМСО аналогичное влияние наблюдается для других пар компонентов: возрастают α_{12} , α_{14} и α_{34} , уменьшаются α_{13} и α_{23} , а α_{24} сначала возрастает, затем понижается. Сложный характер влияния агентов на а;; приводит к инверсиям относительных летучестей компонентов при изменении расхода агентов. Цель ЭР четырехкомпонентной смеси - обезвоживание органических растворителей, достигается при разных расходах ЭГ и ДМСО (табл. 3-6).

ЭР используется затем для разделения азеотропной смеси М-МТБЭ (колонна 4, рис. 5). При введении ЭГ прогнозируется получение в дистиллате колонны ЭР метанола, а в случае ДМСО – МТБЭ. Для соотношения $F:F_{\rm PA} = 1:1$ (кмоль/кмоль) значения относительных летучестей составляют: $\alpha_{12} = 1.4$ для ЭГ и $\alpha_{21} = 2.3$ для ДМСО.

Поскольку в ЭР могут использоваться как ЭГ, так и ДМСО, возможно сравнение четырех вариантов ЭР, различающихся наборами агентов для колонн 1 и 4: 1) ЭГ, ЭГ; 2) ДМСО, ДМСО; 3) ЭГ, ДМСО; 4) ДМСО, ЭГ. Необходимые для этого сравнения результаты расчетов статических параметров работы колонн схем приведены в табл. 3-6. Принятые обозначения параметров работы колонн: N – общая эффективность, теоретические



Рис. 5. Принципиальная технологическая схема разделения смеси М (1)–МТБЭ (2)–ТБС (3)–В (4)
с ДМСО или ЭГ (РА): К1, К4 – колонны ЭР; К2, К5 – колонны регенерации РА; К3 – колонна выделения ТБС.
Fig. 5. Principal technological flowsheet for the M (1)–МТВЕ (2)–ТВА (3)–W (4) mixture separation with dimethylsulfoxide or ethylene glycol as SA: K1 and K4 are the ED columns, K2 and K5 are the SA recovery columns, and K3 is the TBA isolation column.

аблиі able 3	ta 3. Ilapa . Column e	Merphi operatic	pa6o1 on par	The function and the function of the function	нн и рез and sep	wintard paration res	азделения ults for ED	B cxeme 5 I flowshee	ЭР с этиле t with ethy	энглико. ylene gl	лем ycol							
Кол.	Р, кШа	L.	*	N	2		Состав ди Distillate co	ютроsition	, мол. д. 1, mol. fr.			Coc Bottom	raв куба, м composition	ол. д. , mol. fr.		Q, MBr		Co r
Col.	P, kPa	$r_{\rm PA}$	2	$N_{ m PA}$	×	M	≰ B	MTG9 MTBE	TBC TBA	PA SA	MM	€ B	MTB9 MTBE	TBC TBA	PA SA	Q, MW	τ _υ , ζ	<i>L</i> ^w , C
-1	101.32	375	50	41/4	1.35	0.50	0.0005	0.25	0.2495	1	I	0.05	I	0.0001	0.949	3.57	60.3	178.3
7	101.32		20		2.8		0.998		0.002		0.0001	I	I		6666.0	1.20	97.6	197.1
ŝ	101.32		40		4	0.666	0.002	0.33	0.002		0.0025	0.0005	I	0.997		2.79	53.15	82.45
4	101.32	350	52	29/4	4.9	0.9967	1	0.0033			I	I	0.054		0.946	4.28	64.3	170.2
S.	101.32		20		5	0.0046	0.0018	0.993	0.0006		I	0.0001			6666.0	1.27	54.7	197.1
Габлиг Гable 4	(a 4. ∏apa	метры	paбот n para	ы колон ameters ;	ін и рез and sept	yльтаты pé aration resu	азделения ults for ED	B cxeme 3	ЭР с димел t with dim	гилсуль ethylsul	фоксидом Ifoxide							
Кол.	P, ĸIIa	L.	ž	N	2		Cocraв дис Vistillate cor	тиллата, mposition,	мол. д. mol. fr.			Cocra Bottom c	ab kyбa, mo. omposition,	т. д. mol. fr.		Q, MBr	S	Uo T
Col.	P, kPa	r _{PA}	2	NPA	×	MM	₿ B	MTE3 MTBE	TBC TBA	PA SA	MM	a a	MTB3 MTBE	TBC TBA	PA SA	Q, MW		<i>w</i> , <i>C</i>
1	101.32	50	49	31/4	1.15	0.5		0.25	0.25		следы traces	0.286	I	I	0.714	1.24	60.35	148.6
5	80		15		ŝ	0.0004	9666.0	I	I		I	I	I	I	6666.0	0.99	93.4	151.8
6	101.32		40		4	0.6664	0.0001	0.333	0.0005		0.0015	I	I	0.9985		2.79	53.15	82.8
4	101.32	130	37	28/3	4. 4.	0.006		0.994			0.0002	0.0001	0.0537	I	0.946	1.33	54.8	123.3
5	80		14		1	0.0043	0.0018	0.993	0.0009	I	0.0001	I	I	I	0.9999	1.13	58.4	181.8

Габлиц Гable 5.	(a 5. Ilapa . Column e	Merphi operatic	pa6ori on para	bi koлof. umeters	нн и рез and sep;	yльтаты p; aration resu	азделения ults for ED	B cxeme 3	Р с этилеі t with ethy	нгликол lene gly	tem и димет col and dim	гилсульф(rethylsulf(оксидом oxide					
Кол.	Р, кШа	ŗ		N,	۲ 		Cocraв ди Distillate co	стиллата, mposition,	мол. д. , mol. fr.			Cocran Bottom coi	в куба, мол mposition,	ь. д. mol. fr.		0, MBT		(c
Col.	P, kPa	F PA	2	N ^{PA}	×	MM	≪ B	MTB3 MTBE	TBC TBA	PA SA	MM	a ≽	MTB3 MTBE	TBC TBA	PA SA	<u>0</u> , MW	1 ⁰ , 1	
1	101.32	375	50	41/4	1.35	0.5	0.0005	0.25	0.2495			0.05	0	0.001	0.949	3.57	60.3	178.3
7	101.32		20		2.8		866.0	I	0.002						6666.0	1.20	97.6	197.1
ŝ	101.32		40		4	0.666	0.0006	0.3332	0.0002	I	0.0025 (0.0001	I	0.997	I	2.79	53.15	82.45
4	101.32	130	37	28/3	4.4	0.006		0.994	I		0.234		0.0007	0.0002	0.7651	1.33	54.8	123.3
Ś	80		14			0.996	0.0001	0.0032	0.0007	I	0.0001	1	1	1	6666.0	1.13	58.4	151.8
Таблин Table 6	(a 6. Πapa . Column	иметры operatic	pa6or: on para	ы колон umeters	нн и рез and sep	yльтаты p; aration resu	азделения ults for EC	B cxeme 3	Рсдимет t with dime	илсулы ethylsul	фоксидом 1 foxide and 6	и этиленг. ethylene g	ликолем Jycol					
Koll.	Р, кПа	4	¥,	Ň	£		Состав д Distillate c	астиллата, omposition	, мол. д. 1, mol. fr.			Cocr Bottom c	aв куба, м ompositior	ол. д. 1, mol. fr.		Q,MBT	Ç	Ç
Col.	P, kPa	r _{PA}	<	N ^{PA}	×	M	& B	MTBЭ MTBE	TBC TBA	PA SA	MM	€ B	MTE9 MTBE	TBC TBA	PA SA	Q, MW	<i>t</i> ₀ , C	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
	101.32	50	49	34/4	1.15	0.5		0.25	0.25	I	0.0001	0.2859	1	I	0.714	1.24	60.35	148.6
7	80		15		ю	0.0004	0.9996	I						0.0001	0.9999	0.99	93.4	151.8
n	101.32		40		4	0.666	0.0001	0.333	0.0005		0.0010			0666.0		2.79	53.15	82.5
4	101.32	350	52	29/4	4.9	0.9966		0.0034			0.0002		0.0537		0.946	4.28	64.3	170.2
5	101.32		20		S	0.004	0.001	0.993	0.0015		0.0001			I	0.9999	1.27	54.7	197.1

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies. 2022;17(2):87–106

тарелки (т.т.); $N_{\rm F}/N_{\rm PA}$ – номера тарелок подачи исходной смеси и PA, соответственно, т.т.; *R* – флегмовое число; $F_{\rm PA}$ – количество PA, кмоль/ч; *Q* – энергозатраты в кипятильниках колонн, MBT; $t_{\rm D}$, $t_{\rm w}$ – температуры дистиллата и кубового продукта, соответственно, °С. Приведенные в табл. 7 суммарные энергозатраты на разделение (нагрузка кипятильников колонн) и суммарное число теоретических тарелок в ректификационных колоннах схемы ЭР показывают, что разделение смеси М–ТБС–МТБЭ–В можно проводить с единственным агентом – ДМСО.

В целом, на основе анализа СДФР четырех- и пятикомпонентных систем и оценки влияния РА на относительную летучесть азеотропных составляющих МКС разработаны принципиальные технологические схемы разделения смесей и определены статические параметры работы аппаратов (эффективность колонн, флегмовые числа, уровень подачи исходной смеси и РА, расход агента), обеспечивающие экономию энергозатрат до 30% при обеспечении требуемого качества продуктов. Табл. 8 обобщает исследованные системы и методы, на которых базируется схема разделения смесей разного состава.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные закономерности формирования диаграмм фазового равновесия и особенности ректификационного разделения смесей разной

Таблица 7. Сравнение схем ЭР с разными наборами агентов Table 7. Comparison of ED flowsheets with different sets of agents

РА, кмоль/ч $\sum_{i=1-5, \text{ MBT}} \Sigma Q_i,$ Separating agent, kmol/h Вариант ЭР ΣΝ, т.т. **ED** mode ΣQ_{i} Колонна 1 Колонна 4 i = 1-5, MWColumn 1 Column 4 375 350 Вариант 1 182 ЭГ ЭГ 13.11 Mode 1 EG EG 50 130 Вариант 2 7.47 ДМСО ДМСО 155 Mode 2 DMSO DMSO 50 350 Вариант 3 ДМСО ЭГ 176 10.58 Mode 3 DMSO EG 375 130 Вариант 4 ЭГ ДМСО 161 10.01 Mode 4 EG DMSO

Примечание: 100 кмоль/ч смеси М–МТБЭ–ТБС–В; ДМСО – диметилсульфоксид, ЭГ – этиленгликоль. *Note*: 100 kmol/h of M–TBA–MTBE–W mixture; DMSO is dimethyl sulfoxide, EG is ethylene glycol.

сложности использованы для совершенствования методологии синтеза схем разделения и выбора энергоэффективных режимов разделения многокомпонентных смесей.

Основные положения методологии касаются следующих вопросов:

 определение границ исследуемой системы и формирование экспериментальной базы (сбор справочной информации, проведение натурного эксперимента), необходимой для решения поставленной задачи;

– обоснованный выбор модели фазового равновесия и получение набора параметров модели, воспроизводящих свойства системы с относительной ошибкой, не превышающей 3–5%. В ряде случаев данный диапазон может быть изменен: при исследовании системы, содержащей близкие по свойствам компоненты, точность описания следует повысить до 1–1.5%; при моделировании системы с числом жидких фаз больше двух, значения относительных ошибок могут составлять 6–7%;

– исследование концентрационного пространства фазовой диаграммы (анализ граничного пространства размерности 2 с определением числа узловых точек (устойчивых, неустойчивых), седловидных точек (с ненулевым индексом Пуанкаре), числа областей дистилляции, замкнутых контуров, формирующих одномерные границы разделяющего многообразия размерности (n-2), одномерных бинодалей; определение внутренней структуры симплекса (предсказание наличия внутренней особой точки, структуры внутренних

Габлі Гable	1110 8. Исследованные многокомпонентные системы и приемы 8. Investigated multicomponent systems and methods of different	разделения смесей разного состава composition mixtures separation		
№ ШП	Система / System	Производство / Production	Схемы (прием) разделения Separation flowsheet (method)	Лип. Lit.
	Этилацетат-Бензол-Толуол-Бутилацетат Ethyl acetate-Benzene-Toluene-Butyl acetate	Смесь растворителей производства био- разлагаемых полимеров / Mixture of solvents for biodegradable polymer production	Альтернативные варианты (І, ІІ, промежуточное заданные разделения) / Alternative variants (direct, indirect, sharp separation sequence)	[35, 37]
7	Ацетон–Толуол–Бутилацетат–о-Ксилол Acetone–Toluene–Butyl acetate–o-Xylene	Смесь растворителей производства эпок- сидных грунтовок / Mixture of solvents for epoxy primer production		[35, 37]
б	Ацетон–Метанол–Этанол-Пропанол-2 Acetone–Methanol–Ethanol–Propanol-2	Mодельная смесь / Model mixture	Плеимущество ппомежуточного заланного	[37]
4	Meтанол-Meтилацетат-Уксусная кислога-Уксусный ангидрид Methanol-Methyl acetate-Acetic acid-Acetic anhydride	Реакционная смесь (производство ук- сусного ангидрида) / Reaction mixture for acetic anhydride production	тратили на перемом тали и разделения разделения на первой стадии разделения The advantage of sharp separation sequence in the first stage of separation	[37, 38]
5	Mетил-2-гидроксибутират-Метоксипропилацетат-Этиллактат- Этилэтоксипропионат Methyl-2-hydroxybutyrate-Methoxypropyl acetate-Ethyl lactate- Ethylethoxypropionate	Смесь растворителей (производство жид- кокристаллических дисплеев) / Mixture of solvents for liquid crystal display production		I
9	Ацетон-Хлороформ-Этанол-Вода Асеtone-Chloroform-Ethanol-Water	Смесь растворителей производства вита-	Автоэкстрактивно-гетероазеотропная ректификация,	
7	Ацетон-Хлороформ-Пропанол-2-Вода Acetone-Chloroform-Propanol-2-Water	MRHA «C»/ MIXUTE OF SOIVENTS TOF VITATION C production	(FA – BOJA) / Autoextractive-neteroazeotropic distillation, (SA – water)	[4/]
∞	Этанол-Вода-Толуол-Бутилацетат-Этилцеллозольв Ethanol-Water-Toluene-Butyl acetate-Ethylcellosol	Растворители в процессе флексографии Solvents in the flexography process	ЭР с использованием сульфолана, ЭГ, ДМСО Extractive distillation using sulfolane, EG, DMSO	[33]
6	Ацетон-Вода-Изопропилбензол-Альфа-метилстирол-Фенол Acetone-Water-Isopropylbenzene-Alpha-methylstyrol-Phenol	Производство фенола кумольным методом Phenol production by cumulus method	Оптимизация узла ЭР (РА – ДЭГ) / Орtimization	
10	1,2-Дихлорэтан–Хлороформ–цис-Дихлорэтилен 1,2-Dichloroethane–Chloroform–cis-Dichloroethylene	Производство хлороформа / Chloroform production	of the extractive distillation block (SA – DEG)	I
=	Диэтиловый эфир-Гексан-Этилацетат-Этанол (Вода) Diethyl ether-Hexane-Ethyl acetate-Ethanol (Water)	Растворители производства дигидро- кверцетина / Solvents for dihydroquercetin production	Рекомендован состав растворителей (смесь oprанических веществ в отсутствии воды) The composition of solvents is recommended (a mixture of organic substances in the absence of water)	[39]

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies. 2022;17(2):87–106

41

Лит. Lit. 40]

	Схемы (прием) разделения Separation flowsheet (method)		Альтернативные варианты схем, содержащие	два комплекса ЭР с разными РА Alternative variants of flowsheets containing two ED complexes with different SA		Альтернативные схемы ЭР разной структуры Alternative ED flowsheets of different structures
	Производство / Production	Moдельная смесь / Model mixture	Производство тетрагидрофурана Теtrahydrofuran production	Производство метилтретбутилового эфира Methyltretbutyl ether production	Модельная смесь / Model mixture	Модельная смесь / Model mixture
8. Continued	Система / System	Mетанол-Этанол-Ацетонитрил-Вода (РА – глицерин, ДМСО) Methanol-Ethanol-Acetonitrile-Water (SA – glycerin, DMSO)	Meraнor-Terparидофуран-Ацегонитриг-Вода (РА – ДМСО, плицерин) Methanol-Tetrahydrofturan-Acetonitrile-Water (SA – DMSO, glycerin)	Meraнол-Tperбуганол-Метилтрегбугиловый эфир-Вода (РА – ДМСО) Methanol-Tretbutanol-Methyltretbutyl ether-Water (SA – DMSO)	Ацетон-Метанол-Тетрагидрофуран-Хлороформ (PA – ДМСО, NMII, TБА) / Acetone-Methanol-Tetrahydrofuran-Chloroforn (SA–DMSO, NMP, TBA)	Этилацетат–Метилэтилкетон–Циклогексан–Пропанол-2 (PA – NMIT) Ethyl A cetate–Methylethyl ketone–Cyclohexane–Propanol-2 (SA – NMP)
Table	∭ IIII	12	13	14	15	16

сепаратрических гипер(поверхностей), структуры областей расслаивания);

– оценка возможности использования на первом этапе четких режимов ректификации (I / II заданное разделение) или фракционирования МКС за счет промежуточного заданного разделения при благоприятных соотношениях коэффициентов распределения компонентов между фазами (первый аппарат – колонна) или за счет расслаивания (первый аппарат – флорентийский сосуд). Реализация данных приемов возможна при отсутствии внутренних сепаратрических поверхностей или благоприятного взаимного расположения бинодальных и сепаратрических многообразий;

 при невозможности реализации одного из указанных выше приемов использование специальных методов, основанных на добавлении селективных РА; выбор селективных РА (индивидуальных, бинарных) и прогноз продуктов разделения на основе новых методик, разработанных авторами [31];

 синтез и структурная оптимизация схем, представляющих комбинацию различных функциональных комплексов, в частности, нескольких комплексов ЭР с одним или разными агентами;

 проведение локального натурного эксперимента с целью проверки отдельных результатов (особенностей фазового равновесия, в том числе в присутствии РА, режимов работы колонн ректификации).

В основу совершенствования процедуры синтеза принципиальных схем ректификационного разделения многокомпонентных смесей легли оригинальные методики исследования структур фазовых диаграмм МКС, выбора дополнительных веществ (оптимизация на уровне физико-химической подсистемы разработки технологий), множества структур схем разделения (структурная оптимизация схем): новые результаты вычислительного эксперимента, полученные при варьировании различных параметров работы аппаратов, в частности, эффективности колонн, уровней подачи питания, флегмовых чисел (параметрическая оптимизация); новые результаты натурного эксперимента, позволившие установить наличие ранее неизвестных тройных, четырехкомпонентных азеотропов, подтвердить адекватность математического моделирования фазовых равновесий жидкость-пар, жидкость-жидкость, рассчитать селективности РА в ЭР МКС.

Рассмотрены различные приемы фракционирования исходной МКС, которые позволяют уже на первом этапе разделить смесь на составляющие меньшей компонентности, особенности разделения которых хорошо известны. Таким образом, появляется возможность использования для ре-

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(2):87-106

Note:]

Примечание: ЭГ – этиленгликоль, ДМСО – диметилсульфоксил, NMII – N-метилпирролидон, ТБА – трибутиламин, ДЭГ – диэтиленгликоль

EG is ethylene glycol, DMSO is dimethyl sulfoxide, NMP is N-methylpyrrolidone, TBA is tributylamine, DEG is diethylene glycol

Габлица 8. Окончание

шения поставленных задач известных закономерностей и конкретных параметров работы схем разделения бинарных и тройных смесей, которые представлены в литературе, в том числе, в работах авторов статьи. Показано, что снижение энергозатрат схем (до 30% при обеспечении требуемого качества продуктов) связано с реализацией режима четкого промежуточного заданного разделения как альтернативы предельным режимам (I и II заданным разделениям); использованием предварительного расслаивания исходной смеси; выбором селективных РА в процессах гетероазеотропной ЭР, в том числе бинарных, проявляющих в ряде случаев положительный синергетический эффект увеличения селективности РА.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (грант № 19-19-00620).

Acknowledgments

The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 19-19-00620).

Вклад авторов

А.К. Фролкова – разработка подходов к синтезу энергоэффективных схем разделения многокомпонентных смесей, подготовка статьи;

А.В. Фролкова – расчет фазового равновесия, разработка схем разделения, параметрическая оптимизация схем;

В.М. Раева – расчет фазового равновесия, разработка схем разделения, параметрическая оптимизация схем;

В.И. Жучков – проведение экспериментальных исследований по выбору экстрактивных агентов.

Authors' contributions

A.K. *Frolkova* – development of approaches to the synthesis of energy-efficient flowsheets of multicomponent mixtures separation, and writing the paper;

A.V. *Frolkova* – calculation of phase equilibrium, development of separation flowsheets, and parametric optimization of flowsheets;

V.M. Raeva – calculation of phase equilibrium, development of separation flowsheets, and parametric optimization of flowsheets;

V.I. Zhuchkov – conducting experimental studies on the selection of extractive agents.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тимофеев В.С., Серафимов Л.А., Тимошенко А.В. Принципы технологии основного органического и нефтехимического синтеза. М.: Высшая школа; 2010. 408 с. ISBN 978-5-06-006067-6

2. Серафимов Л.А., Тимофеев В.С., Фролкова А.К. Качественные исследования технологических процессов и производств как этап их интенсификации на основе математического моделирования с помощью ЭВМ. Интенсификация технологий: материалы, технологии, оборудование. 2009:(6):9–32.

3. Жаров В.Т., Серафимов Л.А. *Физико-химические* основы дистилляции и ректификации. Л.: Химия, 1975. 240 с.

4. Frolkova A.V., Mayevskii M.A., Frolkova A.K., Pletnev D.B. Developing Energy-Efficient Technologies for Obtaining Organic Substances Based on a Comprehensive Study of the Reaction and Separation Constituents. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2020;54(6):1215–1222. https://doi.org/10.1134/ S0040579520060159

5. Фролкова А.К. *Разделение азеотропных смесей.* Физико-химические основы и технологические приемы. М.: ВЛАДОС; 2010. 192 с. ISBN 978-5-691-01743-8

REFERENCES

1. Timofeyev V.S., Serafimov L.A., Timoshenko A.V. Principy tehnologii osnovnogo organicheskogo i neftehimicheskogo sinteza (The principles of the technology of basic organic and petrochemical synthesis). Moscow: Vysshaya shkola; 2010. 408 p. (in Russ.). ISBN 978-5-06-006067-6

2. Serafimov L.A., Timofeev V.S., Frolkova A.K. Qualitative research of technological processes and industries as a stage of their intensification based on mathematical modeling with the help of a computer. *Intensifikatsiya tekhnologii:* materialy, tekhnologii, oborudovanie = Intensification Technological Processes: Materials, Technologies, Equipment. 2009:(6):9–32 (in Russ.).

3. Zharov V.T., Serafimov L.A. *Fiziko-himicheskie osnovy* distilljacii i rektifikacii (*Physico-chemical principles of distillation* and rectification). Leningrad: Khimiya; 1975. 240 p. (in Russ.).

4. Frolkova A.V., Mayevskii M.A., Frolkova A.K., Pletnev D.B. Developing Energy-Efficient Technologies for Obtaining Organic Substances Based on a Comprehensive Study of the Reaction and Separation Constituents. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2020;54(6):1215–1222. https://doi.org/10.1134/S0040579520060159 6. Frolkova A.V., Akishina A.A., Maevskii M.A., Ablizin M.A. Flowsheets of multicomponent multiphase systems separation and material balance calculation features. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2017;51(3):313–319. https://doi. org/10.1134/S0040579517030034

7. Фролкова А.К., Себякин А.Ю., Серафимов Л.А. Особенности ректификационного разделения многокомпонентных расслаивающихся смесей. *Теоретические и* практические аспекты разработки инновационных ресурсосберегающих технологий разделения жидких смесей: Материалы всероссийской научно-практической конференции. Барнаул. 2016. С. 28–31.

8. Lei Z., Xi X., Dai C., Zhu J., Chen B. Extractive Distillation with the Mixture of Ionic Liquid and Solid Inorganic Salt as Entrainers. *AIChE J.* 2014;60(8):2994–3004. https://doi.org/10.1002/aic.14478

9. You X.Q., Rodriguez-Donis I., Gerbaud V. Improved design and efficiency of the extractive distillation process for acetone–methanol with water. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015;54(1):491–501. https://doi.org/10.1021/ie503973a

10. Wu Y., Chien I. Design and control of heterogeneous azeotropic column system for the separation of pyridine and water. *Ind. & Eng. Chem. Res.* 2009;48(23):10564–10576. https://doi.org/10.1021/ie901231s

11. Skiborowski M., Harwardt A., Marquardt W. Efficient optimization-based design for the separation of heterogeneous azeotropic mixtures. *Comp. & Chem. Eng.* 2015;72:34–51. https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.03.012

12. Denes F., Lang P., Joulia X. Generalized closed double-column system for batch heteroazeotropic distillation. *Sep. Purif. Technol.* 2012;89:297–308. https://doi. org/10.1016/j.seppur.2012.01.042

13. Hegely L., Gerbaud V., Lang P. Generalized model for heteroazeotropic batch distillation with variable decanter hold-up. *Sep. Purif. Technol.* 2013;115:9–19. https://doi.org/10.1016/j. seppur.2013.04.031

14. Modla G.P., Lang B.K., Molnar K. Batch heteroazeotropic rectification under continuous entrainer feeding: I. Feasibility studies. *Comp. Aided Chem. Eng.* 2003;15:974–977. https://doi.org/10.1016/S1570-7946(03)80434-0

15. Tóth A.J., Szanyi A., Haaze E., Mizsey P. Separation of process wastewater with extractive heterogeneious – azeotropic distillation. *Hungarian J. Ind. & Chem.* 2016;44(1):29–32. https://doi.org/10.1515/hjic-2016-0003

16. Szanyi A., Mizsey P., Fonyo Z. Novel hybrid separation processes for solvent recovery based on positioning the extractive heterogeneous azeotropic distillation. *Chem. Eng. Proc.* 2004;43(3):327–338. https://doi.org/10.1016/s0255-2701(03)00132-6

17. Benyounes H., Shen W., Gerbaud V. Entropy flow and energy efficiency analysis of extractive distillation with a heavy entrainer *Ind. Eng. Chem. Res.* 2014;53(12):4778–4791. https://doi.org/10.1021/ie402872n

18. Kraemer K., Harwardt A., Skiborowski M., Mitra S., Marquardt W. Shortcut-based design of multicomponent heteroazeotropic distillation. *Chem. Eng. Res. & Design.* 2011;89(8):1168–1189. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2011.02.026

19. Szanyi A., Mizsey P., Fonyó Z. Separation of highly non-ideal quaternary mixtures with extractive heterogeneousazeotropic distillation. *Chem. Biochem. Eng. Q.* 2005:19(2):111–121.

20. Клейменова М.Н., Комарова Л.Ф., Лазуткина Ю.С. Создание ресурсосберегающих технологий в производстве кремнийорганических эмалей на основе ректификации. *Химия в интересах устойчивого развития*. 2013;21(2):211–218. 5. Frolkova A.K. Razdelenie azeotropnykh smesei. Fizikokhimicheskie osnovy i tekhnologicheskie priemy (Separation of azeotropic mixtures. Physico-chemical fundamentals and technological methods). Moscow: VLADOS; 2010. 192 p. (in Russ.). ISBN 978-5-691-01743-8

6. Frolkova A.V., Akishina A.A., Maevskii M.A., Ablizin M.A. Flowsheets of multicomponent multiphase systems separation and material balance calculation features. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2017;51(3):313–319. https://doi. org/10.1134/S0040579517030034

7. Frolkova A.K., Sebyakin A.Yu., Serafimov L.A. Peculiarities of distillation separation of multicomponent separating mixtures. In: *Teoreticheskie i prakticheskie* aspekty razrabotki innovatsionnykh resursosberegayushchikh tekhnologii razdeleniya zhidkikh smesei: Materialy vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (*Theoretical* and practical aspects of the development of innovative resource-saving technologies for the separation of liquid mixtures: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference). Barnaul. 2016. P. 28–31 in Russ.).

8. Lei Z., Xi X., Dai C., Zhu J., Chen B. Extractive Distillation with the Mixture of Ionic Liquid and Solid Inorganic Salt as Entrainers. *AIChE J.* 2014;60(8):2994–3004. https://doi.org/10.1002/aic.14478

9. You X.Q., Rodriguez-Donis I., Gerbaud V. Improved design and efficiency of the extractive distillation process for acetone-methanol with water. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015;54(1):491–501. https://doi.org/10.1021/ie503973a

10. Wu Y., Chien I. Design and control of heterogeneous azeotropic column system for the separation of pyridine and water. *Ind. & Eng. Chem. Res.* 2009;48(23):10564–10576. https://doi.org/10.1021/ie901231s

11. Skiborowski M., Harwardt A., Marquardt W. Efficient optimization-based design for the separation of heterogeneous azeotropic mixtures. *Comp. & Chem. Eng.* 2015;72:34–51. https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.03.012

12. Denes F., Lang P., Joulia X. Generalized closed double-column system for batch heteroazeotropic distillation. *Sep. Purif. Technol.* 2012;89:297–308. https://doi.org/10.1016/j.seppur.2012.01.042

13. Hegely L., Gerbaud V., Lang P. Generalized model for heteroazeotropic batch distillation with variable decanter hold-up. *Sep. Purif. Technol.* 2013;115:9–19. https://doi.org/10.1016/j.seppur.2013.04.031

14. Modla G.P., Lang B.K., Molnar K. Batch heteroazeotropic rectification under continuous entrainer feeding: I. Feasibility studies. *Comp. Aided Chem. Eng.* 2003;15:974–977. https://doi.org/10.1016/S1570-7946(03)80434-0

15. Tóth A.J., Szanyi A., Haaze E., Mizsey P. Separation of process wastewater with extractive heterogeneious – azeotropic distillation. *Hungarian J. Ind. & Chem.* 2016;44(1):29–32. https://doi.org/10.1515/hjic-2016-0003

16. Szanyi A., Mizsey P., Fonyo Z. Novel hybrid separation processes for solvent recovery based on positioning the extractive heterogeneous azeotropic distillation. *Chem. Eng. Proc.* 2004;43(3):327–338. https://doi.org/10.1016/ s0255-2701(03)00132-6

17. Benyounes H., Shen W., Gerbaud V. Entropy flow and energy efficiency analysis of extractive distillation with a heavy entrainer. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2014;53(12):4778–4791. https://doi.org/10.1021/ie402872n

18. Kraemer K., Harwardt A., Skiborowski M., Mitra S., Marquardt W. Shortcut-based design of multicomponent heteroazeotropic distillation. *Chem. Eng. Res. & Design*. 2011;89(8):1168–1189. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2011.02.026 21. Yus D., Moonyong L. Distillation design and optimization of quaternary azeotropic mixtures for waste solvent recovery. *J. Ind. Eng. Chem.* 2018;67:255–265. https://doi. org/10.1016/j.jiec.2018.06.036

22. Gerbaud V., Rodríguez-Donis I. Distillation: Equipment and Processes. Charter 6. In: Gorak A., Oluji Z. (Eds.). *Extractive Distillation*. Academic Press; 2014. P. 201–245. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386878-7.00006-1

23. Huang H.-H., Ramaswamy S., Tschirner U.W., Ramarao B.V. A review of separation technologies in current and future biorefinerirs. *Sep. Purif. Technol.* 2008;62(1):1–21. https://doi.org/10.1016/j.seppur.2007.12.011

24. Zieborak K. On the quaternary azeotropes formed by paraffinic and naphthenic hydrocarbons with benzene, ethanol and water. *Rocz. Chem.* 1951;25(3):388–391.

25. Zieborak K., Galska A. A method for determining the composition of quaternary azeotropes and the position of heteroazeotropic lines. *Bull. Acad. Pol. Sci.* 1955;3(7):379.

26. Kominek-Szczepanik M. Four-component azeotropes. *Rocz. Chem.* 1959;33(2):553.

27. Imamura I., Kutsuwa Y., Matsuyama H. Reduction of the existing region of a quaternary azeotrope by use of a topological condition. *Kagaku Kogaku Ronbunshu*. 1992;18(4):535–538. https://doi.org/10.1252/kakoronbunshu.18.535

28. Wang Q., Yan X.-H., Chen G.-H., Han S.-J. Measurement and prediction of quaternary azeotropes for cyclohexane + 2-propanol + ethyl acetate + butanone system at elevated pressures. *J. Chem. Eng. Data.* 2003;48(1):66–70. https://doi.org/10.1021/je020091a

29. Galska-Krajewska A., Zieborak K. Quaternary positive-negative azeotrope. *Rocz. Chem.* 1962;36(1):119.

30. Zieborak K., Galska-Krajewska A. Quaternary positive-negative azeotrope. *Bull. Acad. Pol. Sci.* 1959;7(4):253.

31. Serafimov L.A., Frolkova A.K., Frolkova A.V. Poincaré integral invariants and separating manifolds of equilibrium open evaporation diagrams. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2013;47(2):124–127. https://doi.org/10.1134/ S0040579512060218

32. Охлопкова Е.А., Фролкова А.В., Фролкова А.К. Термодинамико-топологический анализ структуры фазовой диаграммы пятикомпонентной системы и синтез схемы разделения смеси органических продуктов. *Химия и технология органических веществ.* 2020;4(16):15–23. https://doi.org/10.54468/25876724_2020_4_15

33. Frolkova A.V., Makhnarilova E.G. Determination of separatric manifold structure of five-component system phase diagram. In: 22nd International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT-2019): Book of Abstracts. Saint Petersburg, Russia, June 19-23; 2019. P. 250.

34. Frolkova A.V., Frolkova A.K., Ososkova T.E. Topological transformations of phase diagrams of quaternary systems through the boundary tangential azeotrope stage. *Russ. Chem. Bull.* 2020;69(11):2059–2066. https://doi.org/10.1007/s11172-020-3000-7

35. Пешехонцева М.Е., Маевский М.А., Гаганов И.С., Фролкова А.В. Области энергетического преимущества схем разделения смесей, содержащих компоненты с близкими летучестями. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(3):7–20. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-3-7-20

36. Фролкова А.В., Маевский М.А., Фролкова А.К., Плетнев Д.Б. Разработка энергоэффективных технологий получения органических веществ на основе комплексного исследования реакционной и разделительной составляющей. *Теор. основы хим. технологии.* 2020;54(6):706–713. https://doi.org/10.31857/S0040357120060159 19. Szanyi A., Mizsey P., Fonyó Z. Separation of highly non-ideal quaternary mixtures with extractive heterogeneous-azeotropic distillation. *Chem. Biochem. Eng. Q*. 2005:19(2):111–121.

20. Kleimenova M.N., Komarova L.F., Lazutkina Yu.S. Development of resource-saving technologies in the production of organosilicon enamels basing on rectification. *Khimiya v interesakh ustoichivogo razvitiya = Chemistry for Sustainable Development*. 2013;(21):201–208. URL: https:// sibran.ru/upload/iblock/4e1/development_of_resource_ saving_technologies_in_the_production_of_organosilicon_ enamels_basing_on_rec.pdf

21. Yus D., Moonyong L. Distillation design and optimization of quaternary azeotropic mixtures for waste solvent recovery. *J. Ind. Eng. Chem.* 2018;67:255–265. https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.06.036

22. Gerbaud V., Rodríguez-Donis I. Distillation: Equipment and Processes. Charter 6. In: Gorak A., Oluji Z. (Eds.). *Extractive Distillation*. Academic Press; 2014. P. 201–245. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386878-7.00006-1

23. Huang H.-H., Ramaswamy S., Tschirner U.W., Ramarao B.V. A review of separation technologies in current and future biorefinerirs. *Sep. Purif. Technol.* 2008;62(1):1–21. https://doi.org/10.1016/j.seppur.2007.12.011

24. Zieborak K. On the quaternary azeotropes formed by paraffinic and naphthenic hydrocarbons with benzene, ethanol and water. *Rocz. Chem.* 1951;25(3):388–391.

25. Zieborak K., Galska A. A method for determining the composition of quaternary azeotropes and the position of heteroazeotropic lines. *Bull. Acad. Pol. Sci.* 1955;3(7):379.

26. Kominek-Szczepanik M. Four-component azeotropes. *Rocz. Chem.* 1959;33(2):553.

27. Imamura I., Kutsuwa Y., Matsuyama H. Reduction of the existing region of a quaternary azeotrope by use of a topological condition. *Kagaku Kogaku Ronbunshu*. 1992;18(4):535–538. https://doi.org/10.1252/kakoronbunshu.18.535

28. Wang Q., Yan X.-H., Chen G.-H., Han S.-J. Measurement and prediction of quaternary azeotropes for cyclohexane + 2-propanol + ethyl acetate + butanone system at elevated pressures. *J. Chem. Eng. Data.* 2003;48(1):66–70. https://doi.org/10.1021/je020091a

29. Galska-Krajewska A., Zieborak K. Quaternary positive-negative azeotrope. *Rocz. Chem.* 1962;36(1):119.

30. Zieborak K., Galska-Krajewska A. Quaternary positive-negative azeotrope. *Bull. Acad. Pol. Sci.* 1959;7(4):253.

31. Serafimov L.A., Frolkova A.K., Frolkova A.V. Poincaré integral invariants and separating manifolds of equilibrium open evaporation diagrams. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2013;47(2):124–127. https://doi.org/10.1134/ S0040579512060218

32. Okhlopkova E.A., Frolkova A.V., Frolkova A.K. Thermodynamic-topological analysis of the of the phase diagram structure of a five-component system and separation scheme synthesis for a mixture of organic products. *Khimiya i tekhnologiya* organicheskikh veshchestv = Chemistry and Technology of Organic Substances. 2020;4(16):15–23 (in Russ.). https://doi.org/10.54468/25876724 2020 4 15

33. Frolkova A.V., Makhnarilova E.G. Determination of separatric manifold structure of five-component system phase diagram. In: 22nd International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT-2019): Book of Abstracts. Saint Petersburg, Russia, June 19-23; 2019. P. 250.

Особенности ректификационного разделения многокомпонентных смесей

37. Фролкова А.В., Пешехонцева М.С., Гаганов И.С. Промежуточное заданное разделение при ректификации четырёхкомпонентных смесей. *Тонкие химические технологии*. 2018;13(3):41–48. https://doi.org/10.32362/24106593-2018-13-3-41-48

38. Frolkova A.V., Shashkova Y.I., Frolkova A.K., Mayevskiy M.A. Comparison of alternative methods for methyl acetate + methanol + acetic acid + acetic anhydride mixture separation. *Fine Chem. Technol.* 2019;14(5):51–60. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-51-60

39. Frolkova A.V., Logachev, Ososkova T.E. Separation of diethyl ether + hexane + ethyl acetate + ethanol quaternary system via extractive distillation. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2020;63(10):59–63. https://doi. org/10.6060/ivkkt.20206310.6228

40. Рыжкин Д.А., Раева В.М. Анализ энергопотребления схем экстрактивной ректификации четырехкомпонентной смеси растворителей. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021;64(6):47-55. https://doi.org/10.6060/ivkkt.20216406.6326

41. Raeva V.M., Stoyakina I.E. Selecting Extractive Agents on the Basis of Composition–Excess Gibbs Energy Data. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2021;95(9):1779–1790. https://doi.org/10.1134/S003602442109020X

42. Frolkova A.V., Mayevskiy M.A., Smirnov A.Yu. Phase Equilibrium of Systems Cyclohexene + Water + Cyclohexanone + *N*-Methyl-2-pyrrolidone (+Acetonitrile). *J. Chem. Eng. Data.* 2019;64(6):2888–2893. https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b00245

43. Frolkova A.V., Mayevskiy M.A., Frolkova A.K. Analysis of Phase Equilibrium Diagrams of Cyclohexene + Water + Cyclohexanone + Solvent System. *J. Chem. Eng. Data.* 2018;63(3):679–683. https://doi.org/10.1021/acs.jced.7b00870

44. Serafimov L.A. Thermodynamical and topological analysis of liquid-vapor phase equilibrium diagrams and problems rectification of multicomponent mixtures. In: S.I. Kuchanov (Ed.). *Mathematical Method in Contemporary Chemistry*. Amsterdam: Gordon and Breach Publishers; 1996. Chapter 10. P. 557–605.

45. Frolkova A., Frolkova A., Gaganov I. The study of the extractive and auto-extractive distillation of azeotropic mixtures. *Chem. Eng. Technol.* 2021;44(2):1397–1402. https://doi.org/10.1002/ceat.202100024

46. Okhlopkova E.A., Frolkova A.V. Comparative Analysis of Separation Schemes of Reaction Mixtures of Epichlorohydrin Production in the Presence of Various Solvents. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2019;53(6):1028–1034. https://doi.org/10.1134/S0040579519060101

47. Фролкова А.В., Ососкова Т.Е., Фролкова А.К. Термодинамико-топологический анализ фазовых диаграмм четырехкомпонетных систем с внутренними особыми точками. *Теор. основы хим. технологии.* 2020;54(3):286–298. https://doi. org/10.31857/S0040357120020049

48. Raeva V.M., Sazonova A.Yu. Separation of ternary mixtures by extractive distillation with 1,2-ethandiol and glycerol. *Chem. Eng. Res. Des.* 2015;99:125–131. https://doi. org/10.1016/j.cherd.2015.04.032

49. Zhao L., Lyu X., Wang W., Shan J., Qiu T. Comparison of heterogeneous azeotropic distillation and extractive distillation methods for ternary azeotrope ethanol/toluene/water separation. *Comp. Chem. Engineering.* 2017;100:27–37. https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2017.02.007

50. Zhao Y., Jia H., Geng X., Wen G., Zhu Z., Wang Y. Comparison of Conventional Extractive Distillation and Heat Integrated Extractive Distillation for Separating Tetrahydrofuran/Ethanol/Water. *Chem. Eng. Transactions.* 2017; 61:751–756. https://doi.org/10.3303/CET1761123 34. Frolkova A.V., Frolkova A.K., Ososkova T.E. Topological transformations of phase diagrams of quaternary systems through the boundary tangential azeotrope stage. *Russ. Chem. Bull.* 2020;69(11):2059–2066. https://doi.org/10.1007/s11172-020-3000-7

35. Peshekhontseva M.E., Maevskiy M.A., Gaganov I.S., Frolkova A.V. Areas of energy advantage for flowsheets of separation modes for mixtures containing components with similar volatilities. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2020;15(3):7–20 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-3-7-20

36. Frolkova A.V., Maevskii M.A., Frolkova A.K., Pletnev D.B. Developing of energy-efficient technologies for obtaining organic substances based on a comprehensive study of the reaction and separation components. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2020;54(6):1215–1222. https://doi.org/10.1134/ S0040579520060159

[Original Russian Text: Frolkova A.V., Maevskii M.A., Frolkova A.K., Pletnev D.B. Developing of energy-efficient technologies for obtaining organic substances based on a comprehensive study of the reaction and separation components. *Teoreticheskie osnovy khimicheskoi tekhnologii*. 2020;54(6):706–713 (in Russ.). https://doi.org/10.31857/ S0040357120060159]

37. Frolkova A.V., Peshekhontseva M.S., Gaganov I.S. Sharp distillation for quaternary systems. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2018;13(3):41–48 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/24106593-2018-13-3-41-48

38. Frolkova A.V., Shashkova Y.I., Frolkova A.K., Mayevskiy M.A. Comparison of alternative methods for methyl acetate + methanol + acetic acid + acetic anhydride mixture separation. *Fine Chem. Technol.* 2019;14(5):51–60. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-51-60

39. Frolkova A.V., Logachev, Ososkova T.E. Separation of diethyl ether + hexane + ethyl acetate + ethanol quaternary system via extractive distillation. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2020;63(10):59–63. https://doi.org/10.6060/ivkkt.20206310.6228

40. Ryzhkin D.A., Raeva V.M. Analysis of energy consumption of extractive distillation flowsheets of fourcomponent solvent mixture. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* = *ChemChemTech.* 2021;64(6):47–55 (in Russ.). https://doi.org/10.6060/ivkkt.20216406.6326

41. Raeva V.M., Stoyakina I.E. Selecting Extractive Agents on the Basis of Composition–Excess Gibbs Energy Data. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2021;95(9):1779–1790. https://doi.org/10.1134/S003602442109020X

42. Frolkova A.V., Mayevskiy M.A., Smirnov A.Yu. Phase Equilibrium of Systems Cyclohexene + Water + Cyclohexanone + *N*-Methyl-2-pyrrolidone (+Acetonitrile). *J. Chem. Eng. Data.* 2019;64(6):2888–2893. https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b00245

43. Frolkova A.V., Mayevskiy M.A., Frolkova A.K. Analysis of Phase Equilibrium Diagrams of Cyclohexene + Water + Cyclohexanone + Solvent System. *J. Chem. Eng. Data.* 2018;63(3):679–683. https://doi.org/10.1021/acs.jced.7b00870

44. Serafimov L.A. Thermodynamical and topological analysis of liquid-vapor phase equilibrium diagrams and problems rectification of multicomponent mixtures. In: S.I. Kuchanov (Ed.). *Mathematical Method in Contemporary Chemistry*. Amsterdam: Gordon and Breach Publishers; 1996. Chapter 10. P. 557–605.

45. Frolkova A., Frolkova A., Gaganov I. The study of the extractive and auto-extractive distillation of azeotropic mixtures. *Chem. Eng. Technol.* 2021;44(2):1397–1402. https://doi.org/10.1002/ceat.202100024

51. Yang A., Zou H., Chien I.L., Wang D., Shun'an W., Jingzheng R., Weifeng S. Optimal Design and Effective Control of Triple-Column Extractive Distillation for Separating Ethyl Acetate/Ethanol/Water with Multi-Azeotrope. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2019;58(17):7265–7283. https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b00466

52. Shi X., Zhu X., Zhao X., Zhang Z. Performance evaluation of different extractive distillation processes for separating ethanol/tert-butanol/water mixture. Process Safety and Environmental Protection. 2020;137:246–260. https://doi.org/10.1016/j.psep.2020.02.015

53. Zhaoyuan M., Dong Y., Jiangang Z., Huiyuan L., Chen Zhengrun C., Peizhe C., Zhaoyou Z., Lei W., Yinglong W., Yixin M., Jun G. Efficient recovery of benzene and *n*-propanol from wastewater via vapor recompression assisted extractive distillation based on techno-economic and environmental analysis. Process Safety and Environmental Protection. 2021;148:462–472. https://doi.org/10.1016/j. psep.2020.10.033 46. Okhlopkova E.A., Frolkova A.V. Comparative Analysis of Separation Schemes of Reaction Mixtures of Epichlorohydrin Production in the Presence of Various Solvents. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2019;53(6):1028–1034. https://doi.org/10.1134/S0040579519060101

47. Frolkova A.V., Ososkova T.E., Frolkova A.K. Thermodynamic and Topological Analysis of Phase Diagrams of Quaternary Systems with Internal Singular Points. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2020;54(3):407–419. https://doi.org/10.1134/S0040579520020049

[Original Russian Text: Frolkova A.V., Ososkova T.E., Frolkova A.K. Thermodynamic and topological analysis of phase diagrams of quaternary systems with internal singular points. *Teoreticheskie osnovy khimicheskoi tekhnologii*. 2020; 54(3):286–298. https://doi.org/10.31857/ S0040357120020049]

48. Raeva, V.M., Sazonova, A.Yu. Separation of ternary mixtures by extractive distillation with 1,2-ethandiol and glycerol. *Chem. Eng. Res. Des.* 2015;99:125–131. https://doi. org/10.1016/j.cherd.2015.04.032

49. Zhao L., Lyu X., Wang W., Shan J., Qiu T. Comparison of heterogeneous azeotropic distillation and extractive distillation methods for ternary azeotrope ethanol/toluene/ water separation. *Comp. Chem. Engineering*. 2017;100:27–37. https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2017.02.007

50. Zhao Y., Jia H., Geng X., Wen G., Zhu Z., Wang Y. Comparison of Conventional Extractive Distillation and Heat Integrated Extractive Distillation for Separating Tetrahydrofuran/Ethanol/Water. *Chem. Eng. Transactions.* 2017; 61:751–756. https://doi.org/10.3303/CET1761123

51. Yang A., Zou H., Chien I.L., Wang D., Shun'an W., Jingzheng R., Weifeng S. Optimal Design and Effective Control of Triple-Column Extractive Distillation for Separating Ethyl Acetate/Ethanol/Water with Multi-Azeotrope. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2019;58(17):7265–7283. https://doi.org/10.1021/acs. iecr.9b00466

52. Shi X., Zhu X., Zhao X., Zhang Z. Performance evaluation of different extractive distillation processes for separating ethanol/tert-butanol/water mixture. *Process Safety and Environmental Protection*. 2020;137:246–260. https://doi.org/10.1016/j.psep.2020.02.015

53. Zhaoyuan M., Dong Y., Jiangang Z., Huiyuan L., Chen Zhengrun C., Peizhe C., Zhaoyou Z., Lei W., Yinglong W., Yixin M., Jun G. Efficient recovery of benzene and n-propanol from wastewater via vapor recompression assisted extractive distillation based on techno-economic and environmental analysis. *Process Safety and Environmental Protection*. 2021;148:462–472. https://doi.org/10.1016/j. psep.2020.10.033

Об авторах:

Фролкова Алла Константиновна, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: frolkova@gmail.com. ResearcherID G-7001-2018, Scopus Author ID 35617659200, https://orcid.org/0000-0002-9763-4717

Фролкова Анастасия Валериевна, к.т.н., доцент, кафедра химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: frolkova_nastya@mail.ru. Scopus Author ID 12782832700, ResearcherID N-4517-2014, https://orcid.org/0000-0001-5675-5777

Раева Валентина Михайловна, к.т.н., доцент кафедры химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Email: raevalentina1@gmail.com. Scopus Author ID 6602836975, Researcher ID C-8812-2014, https://orcid.org/0000-0002-5664-4409

Жучков Валерий Иванович, к.т.н., старший научный сотрудник, доцент кафедры химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: v-zhuchkov@yandex.ru. Scopus Author ID 57198290642, Researcher ID AAA-3117-2020, https://orcid.org/0000-0002-5729-3356

About the authors:

Alla K. Frolkova, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: frolkova@gmail.com. ScopusAuthor ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018, https://orcid.org/0000-0002-9763-4717

Anastasiya V. Frolkova, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: frolkova_nastya@mail.ru. Scopus Author ID 12782832700, ResearcherID N-4517-2014, https://orcid.org/0000-0001-5675-5777

Valentina M. Raeva, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). Email: raevalentina1@gmail.com. Scopus Author ID 6602836975, Researcher ID C-8812-2014, https://orcid.org/0000-0002-5664-4409

Valery I. Zhuchkov, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: v-zhuchkov@yandex.ru. Scopus Author ID 57198290642, Researcher ID AAA-3117-2020, https://orcid.org/0000-0002-5729-3356

Поступила: 25.02.2022; получена после доработки: 29.03.2022; принята к опубликованию: 11.04.2022. The article was submitted: February 25, 2022; approved after reviewing: March 29, 2022; accepted for publication: April 11, 2022.

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/10.32362/2410-6593-2022-17-2-107-130 УДК 547.1

CC BY

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Бифункциональные хелаторы к катиону галлия

А.Г. Поливанова[⊠], И.Н. Соловьёва, Д.О. Ботев, Д.Ю. Юрьев, А.Н. Мыльникова, М.С. Ощепков

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

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

Аннотация

Цели. Химия радионуклидов ⁶⁷Ga и ⁶⁸Ga играет одну из ключевых ролей в ядерной медицине для применения в радиофармпрепаратах, в частности, в неинвазивных методах молекулярной визуализации in vivo. Использование радиометаллов для мечения биомолекул обычно требует использования бифункциональных хелаторов, которые, кроме полидентатного фрагмента, координирующего металл, содержат функциональную группу для ковалентного связывания с вектором-мишенью. Цели данного обзора – проанализировать накопленный к настоящему времени экспериментальный материал, касающийся разработки и применения в медицинских исследованиях бифункциональных хелаторов к катиону галлия, а также выявить и проанализировать основные требования, предъявляемые к структуре хелатора и его комплексов с ⁶⁸Ga, необходимые для создания эффективных фармакологических препаратов на его основе.

Результаты. Рассмотрены макроциклические бифункциональные хелаторы, образующие стабильные in vivo комплексы с ⁶⁸Ga, а также ациклические хелаторы, преимущество которых заключается в более быстрой кинетике комплексообразования, что является ключевым фактором, учитывающим короткий период полураспада ⁶⁸Ga. Проведена оценка достоинств и недостатков обоих типов лигандов. Кроме того, осуществлен критический анализ констант связывания и условий образования комплексов. Рассмотрены примеры влияния природы металлического комплекса (геометрия, липофильность, общий заряд) на биораспределение целевых радиофармацевтических препаратов. **Выводы.** Несмотря на достигнутые успехи в рассмотренных направлениях создания бифунциональных хелаторов, по-прежнему важной остается проблема корреляции химической структуры радиофармпрепаратов на основе металлов с их поведением in vivo. В этом отношении сравнительные исследования препаратов, имеющих идентичный вектор нацеливания, но включающих разные бифункциональные хелатируюшие агенты, могут помочь в дальнейшем выявлении влияния металл-хелатного фрагмента на фармакокинетику. В целом можно отметить, что для создания эффективного бифункционального хелатирующего агента нужно принимать во внимание целую совокупность факторов, включающую стабильность и инертность хелатора и его комплексов в физиологических условиях, липофильность, кинетику комплексообразования, селективность хеланирования, комбинаторность базовой структуры, а также экономические аспекты: доступность сырья, сложность схемы синтеза.

Ключевые слова: бифункциональный хелатор, лиганд, галлий, радиофармпрепарат

Для цитирования: Поливанова А.Г., Соловьёва И.Н., Ботев Д.О., Юрьев Д.Ю., Мыльникова А.Н., Ощепков М.С. Бифункциональные хелаторы к катиону галлия. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(2):107–130. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-107-130

REVIEW ARTICLE

Bifunctional gallium cation chelators

Anna G. Polivanova[⊠], Inna N. Solovieva, Dmitrii O. Botev, Danil Y. Yuriev, Alyona N. Mylnikova, Maxim S. Oshchepkov

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

Abstract

Objectives. The chemistry of ⁶⁷Ga and ⁶⁸Ga radionuclides plays a key role in nuclear medicine for applications in radiopharmaceuticals, in particular, in noninvasive in vivo molecular imaging techniques. The use of radiometals for labeling biomolecules typically requires the use of bifunctional chelators, which contain a functional group for covalent bonding with the targeting vector in addition to the polydentate fragment coordinating the metal. The aim of the present review article is to analyze the currently accumulated experimental material on the development and application of bifunctional chelators of gallium cations in medical research, as well as to identify the main requirements for the structure of the chelator and its complexes with ⁶⁸Ga, which are used to create effective Ga-based pharmaceutical preparations.

Results. The review analyzed macrocyclic bifunctional chelators forming stable in vivo complexes with ⁶⁸Ga and acyclic chelators, whose main advantage is faster complexation kinetics due to the short half-life of ⁶⁸Ga. The advantages and disadvantages of both types of ligands were evaluated. In addition, a critical analysis of the binding constants and the conditions for the formation of complexes was presented. Examples of the influence of the geometry, lipophilicity, and total charge of the metal complex on the biodistribution of target radiopharmaceuticals were also given.

Conclusions. Despite the progress made in the considered areas of bifunctional chelators, the problem of correlating the chemical structure of a metal-based radiopharmaceutical with its behavior in vivo remains important. Comparative studies of drugs having an identical targeting vector but containing different bifunctional chelating agents could help further elucidate the effect

of metal chelate moiety on pharmacokinetics. In order to create effective bifunctional chelating agents, it is necessary to take into account such factors as the stability and inertness of the chelator and its complexes under physiological conditions, lipophilicity, complexation kinetics, chelation selectivity, combinatoriality of the basic structure, along with economic aspects, e.g., the availability of raw materials and the complexity of the synthesis scheme.

Keywords: bifunctional chelator, ligand, gallium, radiopharmaceutical

For citation: Polivanova A.G., Solovieva I.N., Botev D.O., Yuriev D.Y., Mylnikova A.N., Oshchepkov M.S. Bifunctional gallium cation chelators. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem.* Technol. 2022;17(2):107–130 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-107-130

введение

Неинвазивные методы молекулярной визуализации, реализующие принцип мультидисциплинарного подхода к диагностике живых организмов *in vivo*, представляют большой интерес и практическую значимость в современных биомедицинских исследованиях. В отличие от других диагностических методов, таких как рентгеновские лучи, компьютерная томография (КТ) и ультразвук, которые преимущественно предоставляют анатомическую информацию, молекулярная визуализация позволяет измерять и наглядно отображать химические и биологические процессы непосредственно в живых системах на молекулярном и клеточном уровне.

Ядерная медицинская визуализация включает методы, в которых используются агенты визуализации и зонды, включающие радиоактивный изотоп – радиоактивные индикаторы. В ядерной медицине реализуются два основных метода визуализации: однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

В отличие от ОФЭКТ, ПЭТ имеет определенные преимущества, включающие высокие разрешение и чувствительность, а также возможность количественной оценки благодаря стандартизированному методу коррекции затухания. Однако широкое использование ПЭТ было ограничено из-за коротких периодов полураспада четырех традиционных стандартных изотопов: ¹¹С ($t_{1/2} = 20$ мин), ¹³N ($t_{1/2} = 10$ мин), ¹⁵О ($t_{1/2} = 2$ мин) и ¹⁸F ($t_{1/2} = 110$ мин), которые требуют, за исключением ¹⁸F, обслуживания циклотрона для производства в непосредственной близости от устройства формирования изображения. Несмотря на высокие затраты на обслуживание оборудования, рост использования ПЭТ-изображений за последние десятилетия в основном был вызван успехом ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ), которая стала незаменимым инструментом для диагностики различных типов злокачественных новообразований. Как следствие, ПЭТ превратилась из инструмента исследования в практичный, высокоэффективный метод клинической визуализации, который за последние десятилетия оказал огромное влияние на клиническую медицину и фармацевтические разработки. Этот прогресс также стимулировал развитие других методов визуализации, таких как ПЭТ-КТ и ПЭТ-магнитнорезонансная томография, а также флуоресцентная визуализация.

Однако использование традиционных короткоживущих изотопов ограничивается исследованием быстропротекающих биологических процессов, в то время как исследование более продолжительных процессов затруднено. В связи с этим были произведены и исследованы нестандартные радиоизотопы ПЭТ, которые имеют более широкий диапазон физических периодов полураспада и которые более совместимы с биологическим периодом полураспада определенных векторов-мишеней, использующихся для создания новых радиофармацевтических препаратов. В качестве таких нестандартных изотопов рассматриваются радиоактивные металлы – цирконий, иттрий, индий, галлий и медь [1].

Галлий-68 (⁶⁸Ga) имеет период полураспада 1.13 ч и распадается при испускании позитронов и захвате электронов (11%). Повышенный интерес к ⁶⁸Ga основан на его доступности из системы генератора ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga, которая позволяет экономически эффективно использовать радиофармпрепараты на его основе в клинических центрах без местного циклотрона, что является основным преимуществом по сравнению с радиоизотопами ПЭТ, производимыми на циклотроне. Хотя генераторы ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga были внедрены более 50 лет назад, наиболее важным фактором недавнего роста числа радиофармпрепаратов на основе ⁶⁸Ga послужил прогресс в их проектировании. Новое поколение генераторов, производящих ⁶⁸Ga как [⁶⁸Ga]GaCl₃, решило критические проблемы

с примесями и обеспечила их коммерческую доступность. Изотоп ⁶⁸Ge распадается до ⁶⁸Ga с периодом полураспада 270.8 дней, что позволяет получать долгоживущие системы генераторов (теоретически на срок 1–2 года) для радиофармацевтических применений.

Использование радиометаллов для мечения биомолекул обычно требует использования бифункциональных хелаторов (БФХ), которые помимо полидентатного фрагмента, координирующего металл, содержат функциональную группу для ковалентной связи с вектором нацеливания (Таблица).

Таблица. Константы стабильности бифункциональных хелатирующих комплексов (log β_1) к ^{67/68}Ga и условия их получения

-	•								
Table.	Stability constants	$(\log \beta)$) and s	ynthesis	conditions	of 67/68Ga	bifunctional	chelating	complexes

Хелатор* Chelating agent*	$\log \beta_1$	Условия связывания с ^{67/68} Ga ^{67/68} Ga binding conditions	RCY** (%)	Ссылка Reference
DOTA (1)	21.3	рН = 4.8, 5 мин, 95 °C pH = 4.8, 5 min, 95 °C	>90	[2]
NOTA (3)	30.7	pH = 3.5, 10 мин, 95 °C pH = 3.5, 10 min, 95 °C	>95	[3]
NODASA (3 a)	_***	0.5 M CH ₃ COONH ₄ , 25 мин, 90 °C 0.5 M CH ₃ COONH ₄ , 25 min, 90 °C	_	[4]
NODAGA (3b)	_	25 мин, 95 °C 25 min, 95 °C	95	[5]
p-SCN-Bn-NOTA (3c)	_	рН = 6.0, 10 мин, 25 °C pH = 6.0, 10 min, 25 °C	89	[5]
NODAPA-OH (3d)	_	рН = 2.8, 3 мин, 85 °C pH = 2.8, 3 min, 85 °C	85	[5]
NODAPA-NCS (3e)	_	рН = 2.8, 3 мин, 75 °C pH = 2.8, 3 min, 75 °C	85	[5]
NODAPA- $(NCS)_2(3f)$	_	рН = 2.8, 3 мин, 75 °C pH = 2.8, 3 min, 75 °C	_	[5]
TRAP (3 g)	26.24	рН = 3.0, 3 мин, 40 °C pH = 3.0, 3 min, 40 °C	95	[6]
NOPO (3h)	25.01	2.7 M HEPES, 5 мин, 25 °C 2.7 M HEPES, 5 min, 25 °C	99	[7]
H ₅ NOA2P (3i)	34.44	рН = 7.4, 30 мин, 95 °C pH = 7.4, 30 min, 95 °C	_	[8]
H ₃ NOKA	_	pH = 6.0, 60 мин, 25 °C pH = 6.0, 60 min, 25 °C	35	[9]
DATA ^p (4a)	_	рН = 4.7, 1–10 мин, 25 °C pH = 4.7, 1–10 min, 25 °C	93	[10]
DATA ^m (4b)	21.7	рН = 4.7, 1 мин, 25 °C pH = 4.7, 1 min, 25 °C	97	[10]
PhDATA ^{pph} (4c)	_	рН = 4.7, 1–10 мин, 25 °C pH = 4.7, 1–10 min, 25 °C	93	[10]

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(2):107-130

Таблица. Окончание **Table.** Continued

Хелатор* Chelating agent*	$\log \beta_1$	Условия связывания с ^{67/68} Ga ^{67/68} Ga binding conditions	RCY** (%)	Ссылка Reference
$DATA^{ph}(4d)$	_	рН = 4.7, 1–10 мин, 25 °C pH = 4.7, 1–10 min, 25 °C	84	[10]
NO ₂ Bn-PCTA (5)	19.37	pH = 3–5, 25 °C	96	[10]
Diamsar (6a)	_	0.1 M CH ₃ COONa, 35 мин, 85 °C 0.1 M CH ₃ COONa, 35 min, 85 °C	98	[11]
DiamsarDGA (6b)	_	30 мин, 85 °C 30 min, 85 °C	98	[11]
H ₂ dedpa (8)	28.11	0.1 M CH ₃ COONa, 10 мин, 25 °C 0.1 M CH ₃ COONa, 10 min, 25 °C	97	[12]
HBED (7)	38.51	рН = 4.2, 4 мин, 95 °C pH = 4.2, 4 min, 95 °C	99	[13]
HBED-CC (7a)	_	рH = 4.2, 4 мин, 25 °C pH = 4.2, 4 min, 25 °C pH = 4.8, 10 мин, 25 °C pH = 4.8, 10 мин, 25 °C	99 96	[14,15]
KP46 (11)	36.79	pH < 2.0, 25 °C	_	[16]
EHP	27.52	рН = 7.4, 15 мин, 25 °C pH = 7.4, 15 min, 25 °C	_	[17]
ЕНМР	29.55	pH = 7.4, 15 мин, 25 °C pH = 7.4, 15 min, 25 °C	_	[17]
CP256 (14a)	_	рН = 6.5, 5 мин, 25 °C pH = 6.5, 5 min, 25 °C	95	[18]
$NTP(PrHP)_{3}(14c)$	33.34	pH = 7.4, 25 °C	98	[19]
DFO (15)	28.6	рН = 4.5, 5 мин, 25 °C pH = 4.5, 5 min, 25 °C	96	[20]
Df-Bz-NCS (15a)	_	рН = 7.2, 5 мин, 25 °C pH = 7.2, 5 min, 25 °C	>90	[21]

* Все сокращения описаны ниже в тексте статьи / All abbreviations are described below in the text of the article.

** RCY – радиохимический выход / RCY is a radiochemical yield.

*** Данные не найдены / No data.

Выбор БФХ определяется природой и степенью окисления металлического радионуклида. Оптимальный БФХ должен удовлетворять следующим основным требованиям:

- Стабильность и инертность в физиологических условиях: БФХ должен образовывать термодинамически стабильные и кинетически инертные комплексы для предотвращения любых реакций обмена лигандов или гидролиза *in vivo*.
- Кинетика быстрого комплексообразования: радиомечение БФХ должно быть эффективным и быстрым при низких температурах и низком pH, подходящем для биологических векторов нацеливания.
- Селективность: БФХ должен избирательно связывать интересующий радиометалл, чтобы избежать низкой специфической активности во время радиоактивного мечения, например, из-за наличия других продуктов распада.

- Универсальная химия конъюгирования: гибкость конъюгирования БФХ с функциональными группами нацеленных векторов позволяет оптимизировать фармакокинетику путем регулирования полярности всего конъюгата.
- Доступность: процесс получения БФХ должен быть относительно простым, быстрым и рентабельным, а также масштабируемым для приготовления в количестве нескольких граммов продукта.

Однако успех БФХ не гарантируется выполнением всех вышеперечисленных требований. Не менее важными факторами, которые влияют на свойства радиофармпрепаратов *in vivo*, являются общий заряд и липофильность соответствующего металлического комплекса БФХ. Эти показатели определяются геометрией и набором доноров БФХ, а также координированным радиометаллом. Так, например, некоторые пептидные нацеливающие векторы, конъюгированные с идентичным БФХ, но меченные разными радиометаллами, различаются по связыванию с рецептором и поведению *in vivo* [22].

В последние годы для использования в области *in vivo* диагностики были предложены различные структурные типы хелатирующих агентов, обладающих высокой стабильностью и селективностью в отношении Ga(III).

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ХЕЛАТИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ К ГАЛЛИЮ

Последние разработки Б Φ X, а также хелаторов к Ga(III), в основном сосредоточены на лигандах на основе полиаза-макроциклов (рис. 1). Такие системы





сводят к минимуму трансхелирование или потерю металла *in vivo*, что благоприятно для их применения в качестве радиофармацевтических препаратов.

Чтобы насытить все координационные сайты на шестикоординированном катионе Ga(III), были разработаны несколько мультидентатных производных TACN (1,4,7-триазациклононан) и циклена (1,4,7,10-третраазациклододекан) с дополнительными тиол-S, карбоксилат-O и фосфонат-O донорными группами путем введения боковых ответвлений на вторичные амины соответствующего макроцикла [23–29]. Наиболее ярким представителем этой категории является лиганд DOTA (1) (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота) рис. 1). Термодинамическая константа образования комплекса Ga-DOTA log $\beta_1 = 21.3$ несколько выше, чем у комплекса Ga(III)-трансферрин [2].

Металлический центр в комплексе Ga-DOTA инкапсулирован донорным набором N₄O₂ цикленового фрагмента И двух карбоксилатных групп цис-псевдооктаэдрическим способом (рис. 1) [30, 31]. Как следствие, комплексы Ga-DOTA имеют отрицательный общий заряд в физиологических условиях. Из-за кинетической инертности макроцикла кинетика комплексообразования DOTA медленная. Радиомечение DOTA (1) требует обычного или микроволнового нагрева для достижения адекватных выходов и специфической активности, что ограничивает его применение только термостойкими нацеленными векторами [32-34].

Были исследованы настраиваемые DO2A-подобные макроциклы, меченные ⁶⁸Ga, для визуализации перфузии миокарда (рис. 2). Хелатор DO2A (2) был снабжен двумя триарилфосфониевыми или ароматическими боковыми ответвлениями, тем самым влияя на липофильность и заряд, сохраняя при этом шестикоординационный сайт для Ga³⁺ (рис. 2). Радиомечение происходило при 100 °С и pH 4.93 в течение 30 мин в буфере NaOAc [0.2 M, 0.5 мл]. Соединения с наивысшей липофильностью $[^{68}$ Ga]GaDO2A-(xy-TXP)₂ (logD_{7,4} - 0.28 ± 0.01) и $[^{68}$ Ga]GaDO2A- $(xy)_2$ (logD_{7.4} - 0.31 ± 0.01) оценивались ex vivo на изолированной перфузированной модели сердца по Лангендорфу. Было обнаружено, что поглощение в пораженном сердце было значительно ниже для обоих комплексов, меченных ⁶⁸Ga, чем в здоровом сердце [35].

Лиганд NOTA (3) (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота) (рис. 1) быстро и эффективно подвергается радиоактивному мечению при комнатной температуре и отличается высокой стабильностью *in vivo* [36–38]. Триазациклононановые лиганды демонстрируют высокую конформационную и размерную селективность по отношению к Ga(III) из-за меньших размеров соответствующей полости по сравнению с DOTA. Лиганд NOTA (3)



Рис. 2. Структурные аналоги DO2A (2). Fig. 2. DO2A (2) structural analogues.

и его производные связывают Ga(III) в псевдооктаэдрической координации – N₂O₂ с низкой деформацией, что приводит к комплексам с нейтральным общим зарядом при физиологическом значении рН (рис. 1) [39, 40].

Термодинамическая стабильность комплекса Ga-NOTA (log $\beta_1 = 30.7$) примерно на девять порядков выше, чем Ga-DOTA [3]. Это является следствием отличного вписывания небольшого катиона Ga(III) в полость девятичленного триазамакроцикла NOTA (3). Что касается конъюгации с нацеливающими векторами, использование одной боковой функциональной группы карбоновой кислоты DOTA (1) не влияет на ее способность связывать металл, поскольку только две из четырех доступных групп карбоновой кислоты участвуют в координации металла. В случае NOTA (3) конъюгация может быть достигнута либо с использованием бифункциональных производных NOTA, либо с использованием одной из трех доступных функциональных групп карбоновой кислоты. Однако, если одна из боковых групп карбоновой кислоты используется для конъюгации, координационные свойства NOTA (3) потенциально нарушаются, поскольку предпочтительная стабильная октаэдрическая координация больше не может быть достигнута.



Другие лиганды – NODAPA-OH (3d) и NODAPA-(NCS), (3e, 3f) (n = 1-2) – доступны благодаря экономичной и рентабельной схеме синтеза, при этом они демонстрируют сравнимую с NOTA (3) эффективность радиоактивного мечения. При pH 2.8 85% всех исследованных лигандов были помечены радиоактивной меткой в течение 3 мин при 45 °C для NOTA (3) и NODAPA-OH (3d) и при 75 °С для NODAPA-(NCS), (3e, 3f). Стабильность соответствующих ⁶⁸Ga-комплексов находилась в том же диапазоне, что и родственный NOTA, с потерей активности менее чем 2% через 3 ч в исследовании на плазме крыс. Возможность использования NODAPA-NCS (3e) была также продемонстрирована путем конъюгации с L-лизином и глюкозамином с выходом 65-73% [5].

NODASA (3a) 3

NODAGA (3b) p-SCN-Bn-NOTA (3c) NODAPA-OH (3d) NODAPA-NCS (3e) NODAPA-(NCS), (3f)

 $R = CH_2COOH, R_1 = R_2 = R_3 = H$ $R = CH_2CH_2COOH$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$ $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_3 = p-Ph-NCS$ $R = p-Ph-OH, R_1 = R_2 = R_3 = H$ $R = p-Ph-NCS, R_1 = R_2 = R_3 = H$ $R = R_1 = p$ -Ph-NCS, $R_2 = R_3 = H$

Рис. 3. Структурные аналоги NOTA (3). Fig. 3. Structural analogues of NOTA (3).

Другой подход к созданию мультимерных радиофармпрепаратов на основе TACN – это *N*,*N*["],*N*["]-тризамещенный БФХ PrP9 (TRAP) (**3g**) (рис. 4) (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-трис[метил-(2-карбоксиэтил)фосфиновая кислота) с использованием метил(2-карбоксиэтил)фосфи-новой кислоты [6].

В соответствии с кристаллической структурой лиганд PrP9 (3g) инкапсулирует катион ⁶⁸Ga(III) донором N₂O₂, искаженным антипризматическим образом за счет аминогрупп макроцикла и боковых плеч депротонированной фосфиновой кислоты. Тщательный анализ валентных углов Ga-PrP9, которые близки к идеальному октаэдру, показывает, что комплекс Ga-PrP9 менее ограничен, чем его структурно связанные аналоги Ga-NOTA и Ga-NODASA, в результате чего полость, образованная PrP9 (3g), хорошо подходит для координации Ga(III) [32, 39]. Соседние функциональные группы карбоновой кислоты не координируются с металлическим центром и, таким образом, могут служить точками соединения с векторами нацеливания. Константа термодинамической устойчивости (log β_1) равная 26.24, достаточно высока для радиофармацевтического применения. Лиганд PrP9 (3g), кроме того, проявляет селективность в отношении небольших катионов, аналогичную селективности NOTA (3), при этом константы образования комплексов с Cu(II) и Zn(II) на 10 порядков ниже, чем у соответствующего комплекса Ga(III). Выходы радиомечения ⁶⁸Ga для PrP9 составляли более 95% и достигались в течение 5 мин при 60°С в диапазоне рН 1-5. Функционализация боковых цепей карбоновых кислот не оказала значительного влияния на эффективность мечения. Уникальной особенностью PrP9 является способность давать высокие выходы мечения при очень низком pH.

Другой фосфорилированный аналог NOTA – NOPO (рис. 4a, **3h**) также проявляет исключительную селективность к Ga(III), показывая высокий процент инкорпорирования галлия даже в среде, содержащей большое количество примесей других металлов [7]. Кроме того, этот хелатор отличается эффективным комплексообразованием уже при комнатной температуре и низких концентрациях (1–10 µM).

Еще одно производное фосфоновой кислоты и относящееся к классу триазациклических лигандов H₅NOA2P (**3i**) (1,4,7-триазациклононан-*N*,*N*'-бис-(метиленфосфоновая кислота)-Л"-метиленкарбоновая кислота) (рис. 4а) с достаточно высокой константой связывания с ⁶⁹Ga log $\beta_1 = 34.44$ превосходит NOTA (3) и DOTA (1). Однако радиомечение такой структуры происходит достаточно медленно при 95 °С в течение 30 мин. Стабильность такого комплекса при pH = 7.4 несколько выше, чем у Ga(III) с трансферрином. Относительно биологической активности установлено, что несмотря на довольно высокую стабильность H_sNOA2P (3i) in vivo, он достаточно быстро выводится из организма почками. Тем не менее отмечено, что для похожих структур, содержащих две метиленфосфоновые группы, возможно более эффективное связывание с пептидами или октреотидом, что дает потенциал к более подробному изучению биоконъюкации таких комплексов в живых системах [8].

Гексадентантные хелаторы на основе триацетата 6-амино-1,4-диазепина (DATA, 4) образуют октаэдрические комплексы с Ga(III) (рис. 5).



(b) crystal structure of PrP9 (TRAP) (**3g**) with gallium [6].



$$\begin{split} &\mathsf{R}_{1}=\mathsf{H},\,\mathsf{R}_{2,3}=\mathsf{CH}_{3}\,\mathsf{DATA}^{\mathsf{P}}\,(\textbf{4a}),\\ &\mathsf{R}_{1,3}=\mathsf{CH}_{3},\,\mathsf{R}_{2}=\mathsf{H}\,\mathsf{DATA}^{\mathsf{M}}\,(\textbf{4b}),\\ &\mathsf{R}_{1}=\mathsf{H},\,\mathsf{R}_{2}=\mathsf{CH}_{3},\,\mathsf{R}_{3}=\mathsf{Ph}\,\mathsf{DATA}^{\mathsf{Ph}}\,(\textbf{4c}),\\ &\mathsf{R}_{1,2}=\mathsf{H},\,\mathsf{R}_{3}=\mathsf{Ph}\,\mathsf{DATA}^{\mathsf{Ph}}\,(\textbf{4d}) \end{split}$$

Рис. 5. DATA (4) и его аналоги. Fig. 5. DATA (4) and its analogues.

Для всех четырех хелаторов радиохимический выход оказался достаточно высоким в течение 10 мин. Для DATA^P (**4a**) и DATA^M (**4b**) они достигают 97% и 93% через 1 и 10 мин, а для DATA^{PPh} (**4c**) и DATA^{Ph} (**4d**) – 93% и 84% при 1 и 10 мин соответственно. Такие комплексы существуют в достаточно в широком диапазоне температур и pH (4–7), что делает эти структуры достаточно лабильными и широко применимыми для различных биоконъюгатов, особенно, если они чувствительны к условиям биологической среды. Также достаточно широкий разброс липофильности для всех четырех комплексов имеет большое значение при индивидуальном распределении *in vivo*, что позволяет более точно подобрать хелатор к вектору [10, 43, 44].

Макроциклический хелатор на основе хелатирующего агента, разработанный два десятилетия назад, недавно прошел испытания для радиофармацевтических целей [45]. Лиганд p-NO₂-Bn-PCTA (5) (PCTA (5а) = 3,6,9,15-тетраазабицикло[9.3.1]пентадека-1,11,13-триен-3,6,9-триуксусная кислота) (рис. 6) основан на 12-членном макроцикле тетрааза, содержащем пиридиновую группу с *n*-нитробензильным заместителем, который может быть преобразован в изоцианид для присоединения к нацеливающему вектору [46].

Комплексы РСТА (**5a**) с металлами термодинамически обладают меньшей стабильностью (log $\beta_1 = 19.37$), чем соответствующие комплексы DOTA (**1**), что можно отнести к более низкой общей основности РСТА (**5a**). Как следствие, конкуренция между протонами и ионами металлов для РСТА (**5a**) ниже, чем для DOTA (**1**), что делает РСТА (**5a**) лучшим лигандом во всем диапазоне pH. Кроме того, было обнаружено, что РСТА имеет гораздо более быстрое комплексообразование, чем DOTA (**1**) [46]. Лиганд *p*-NO₂-Bn-PCTA (**5**) продемонстрировал более высокую эффективность мечения по сравнению с *p*-NO₂-Bn-DOTA (**1a**) и достиг радиохимического выхода более 96% при pH от 3 до 5 и температуре окружающей среды.

Комплексы ^{67/68}Ga-*p*-NO₂-Bn-PCTA обладали высокой кинетической стабильностью с незначительной деградацией или потерей ⁶⁷Ga после инкубации в течение 24 ч при pH 2. В присутствии избытка апотрансферрина при 37 °C, ⁶⁸Ga-*p*-NO₂-Bn-PCTA показал трансхелирование примерно 10% в белок в течение 4 ч.

БФХ саркофагинового типа (саркофагин = sar = = 3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло [6.6.6]икозан) были первоначально разработаны для радиофармпрепаратов ⁶⁴Cu, но недавно были оценены для маркировки ⁶⁸Ga (рис. 7а).



Рис. 6. *p*-NO₂-Bn-PCTA (5). Fig. 6. *p*-NO₂-Bn-PCTA (5).


Puc. 7. (a) Структура БФХ саркафагиноваго типа, (b) результаты РСА комплекса диамсара (6a) с галлием [11].
Fig. 7. (a) The sarcaphagin-type BFC structure, (b) X-ray diffraction analysis results of diamsar (6a)

complex with gallium [11].

Комплексы металлов этого типа хелаторов обладают крайне высокой стабильностью в результате жесткости и инкапсулирующей природы основной цепи амино-лиганда клетки. В кристаллической структуре комплекса Ga(III)-(1-NH₃-8-NH₂)-sar катион Ga(III) является шестикоординированным с донором N₆, установленным в тригонально искаженной октаэдрической геометрии [11].

Для конъюгации двух циклических пептидов RGD с целью нацеливания на рецептор интегрина α, β, было исследовано производное диамсара с двумя остатками глутаминовой кислоты, конъюгированными с первичными аминогруппами через амидные связи [11]. В отличие от мечения ⁶⁴Cu, которое обычно дает высокие выходы при комнатной температуре, для мечения биоконъюгата ⁶⁸Ga димерный комплекс диамсар-RGD нагревали при 85 °С в течение 30 мин. Однако таким образом была достигнута количественная маркировка с выходом более 98%. Конъюгат, меченный ⁶⁸Ga, не показал переноса на апотрансферрин в течение периода до 2 ч в исследовании in vitro, но показал специфическое связывание с рецептором in vitro и продемонстрировал высокий избирательный захват опухолью с клиренсом преимущественно через почки в исследованиях биораспределения и визуализации microPET.

АЦИКЛИЧЕСКИЕ ХЕЛАТОРЫ

Макроциклический эффект обычно приводит к кинетически более инертным и термодинамически более стабильным комплексам металлов макроциклических хелаторов по сравнению с ациклическими лигандами, что делает БФХ на основе макроциклов более привлекательными для радиофармацевтических применений. Однако существуют ациклические хелаторы, которые довольно успешно действуют *in vivo* и превосходят макроциклические аналоги. Существенным преимуществом ациклических лигандов, особенно в случае более короткоживущих радиометаллов, таких как ⁶⁸Ga, является быстрое связывание металлов, что приводит к более быстрому радиоактивному мечению [47, 48].

Одним из представителей этого класса лигандов является ациклический хелатор HBED (N,N'-бис-(2-гидроксибензил)-этилендиамин-N,N'диуксусная кислота) (7) на основе каркаса типа EDTA с двумя подвесными фенольными ответвлениями, который недавно привлек повышенное внимание при разработке БФХ для радиофармацевтических применений (рис. 8) [14, 49].

Еще при разработке в 1950-х годах было обнаружено, что данный лиганд образует высокостабильные комплексы с Ga(III) (log $\beta_1 = 38.51$) [13]. Ациклический бифункциональный лиганд НВЕD-СС (*N*,*N*'-бис-[2-гидрокси-5-(карбоксиэтил)бензил] этилендиамин-*N*,*N*'-диуксусная кислота) (7а) характеризуется быстрым и эффективным радиоактивным мечением при комнатной температуре и обладает высокой стабильностью in vivo и поэтому используется для мечения термочувствительных биомолекул [14, 15, 49]. Интактное моноклональное антитело (mAb) в качестве молельного белка И рекомбинантное диатело последовательно связывали с НВЕД-СС (7a) [49]. Связывание ⁶⁸Ga с биоконъюгатом HBED-CC-mAb давало высокие значения радиохимического выхода в мягких условиях. Комплексообразование при рН 4.1 в течение 5 мин при 40 °С давало выход в 89% радиоактивно меченого биоконъюгата. Мечение диатела давало несколько более низкий выход в 85% в буфере HEPES при рН 4.5 и 40 °С. Анализы связывания показали, что меченный ⁶⁸Ga-HBED-CC существенно не влияет на рецепторное связывание антитела и диатела. Кроме того, ациклический БФУ HBED-CC был оценен во втором сравнительном исследовании с NOTA (3) [14]. HBED-CC (7a) конъюгировали с белком через активированный



Рис. 8. (a) HBED (7) и HBED-CC (7a), (b) комплекс HBED (7) с галлием. **Fig. 8.** (a) HBED (7) and HBED-CC (7a), (b) HBED complex (7) with gallium.

N-гидроксисукцинимид. Белок, использованный в этом исследовании, представлял собой одноцепочечный фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), экспрессируемый с цистеин-содержащей меткой слияния (Cystag) для сайт-специфической конъюгации ПЭГилированных бифункциональных хелатообразующих агентов. Мечение соответствующих биоконъюгатов НВЕD-СС (7а) и NOTA (3) проводили при рН 4.2 и комнатной температуре. В этих условиях конъюгат НВЕD-СС (7а) связывался количественно (98.7%) в течение 4 мин, тогда как связывание с NOTA (3) составило 50%. Для достижения сопоставимого результата мечения для NOTA (3) была необходима инкубация более 10 мин.

Конъюгаты HBED-CC (7а) и NOTA (3) обладали высокой стабильностью, что было продемонстрировано долгосрочным радиохимическим исследованием сыворотки крови человека, при котором декомплексирование не наблюдалось через 72 ч. В исследованиях связывания клеток с клетками 293/KDR оба радиоактивно меченных биоконъюгата продемонстрировали сопоставимое связывание с почти идентичными значениями K_D (0.67 для HBED-CC (7а) против 0.59 для NOTA (3)), которые превосходно согласуются с другими радиоактивно меченными индикаторами scVEGF. Исследования биораспределения обоих индикаторов с помощью изображений *ex vivo* и ПЭТ на мышах с опухолью показали схожий характер распределения для обоих индикаторов, однако поглощение печенью конъюгата HBED-CC (7а) было заметно ниже, чем для аналога NOTA (3). С другой стороны, поглощение NOTA (3) почками было ниже, чем HBED-CC (7а).

Возможная модификация HBED-CC (7а) по остаткам пропионовой кислоты привела к созданию продуктов моно- и бисконденсации с 4-амино-N-(4-((3-бромфенил)амино)хиназолин-6-ил)бутанамидом. МТТ-анализ моно- и бисконденсированных продуктов и их соответствующих комплексов показал в линии раковых клеток A431 значение IC₅₀ ниже 70 мкМ, что сделало их первыми в литературе комплексами Ga(III) с производными хиназолина, демонстрирующими антипролиферативную активность в микромолярном диапазоне. Предыдущие исследования аналогов хиназолина, связанных с хелатором DOTA (1) и меченными ⁶⁷Ga, не показали какой-либо цитотоксичности даже при более высоких концентрациях [15].

Активно ведется разработка ациклических пиридиновых хелаторов, одним из ярких представителей которых является H₂dedpa (8) (6,6'-(этан-1,2-диилбис-(азандиил)-бис(метилен) дипиколиновая кислота) (R = H) и его соответствующий предшественник (R = 1-метил-4-нигробензол) (8a) (рис. 9) также относятся к ациклическим хелаторам [12].





Лиганд H_2 dedpa (8) связывает Ga(III) искаженным октаэдрическим образом двумя донорными атомами карбоксилата, двумя азотами пиридиновых колец и двумя вторичными аминными *N*-донорными атомами как в растворе, так и в твердом состоянии, и образует комплексы Ga(III) с высокой термодинамической стабильностью (log $\beta_1 = 28.11$). Связывание H_2 dedpa (8) и его предшественника биоконъюгата с ⁶⁸Ga дает количественные выходы в течение 10 мин при комнатной температуре. После образования комплекс остается интактным до 97% в течение 2 ч в эксперименте с заражением трансферрином *in vitro*.

преорганизации Увеличение степени путем добавления 1,2-транс-циклогександиаминовой основной цепи, как, например, в H₂hox (9) и H₂CHXhox (10), приводит к увеличению кинетической инертности комплекса (рис. 10). Данная модификация привела также к более высокой термодинамической стабильности [natGa]H₂CHXhox, чем у [natGa]H₂hox, и превосходной стабильности [natGa]H₂CHXhox при pH 1. Радиомечение как H₂hox (9) (5 мин, RT, 1.0·10⁻⁷ М, pH 8.5), так и H₂CHXhox (**10**) (~1 мин, Δ, 2.1·10⁻⁵ M, pH 5) хлоридом галлия-68 протекало за короткий промежуток времени и показало хорошую стабильность *in vivo* наряду с ограниченной токсичностью in vitro. Благодаря более мягким условиям радиомечения эти хелаторы являются перспективными в качестве БФХ для биологических векторов [35].

Трис(8-хинолинолато)галлий(III) (КР46) (11) был разработан для обеспечения высокой пероральной биодоступности галлия при лечении рака. В отличие от хлорида галлия(III), КР46 (11) демонстрирует более высокое клеточное поглощение на клетках глиобластомы крысы, вызывая значительное снижение внутриклеточных уровней дезоксирибонуклеозид-трифосфата [16].

КР46 (11) в 10 раз более активен против клеток злокачественной аденокарциномы легких человека А549, чем хлорид галлия, который проявлял цитотоксичность, зависящую от дозы и времени, в то время как цитотоксическая активность КР46 (11) оказалась только дозозависимой. Эти результаты позволили предположить, что механизмы действия хлорида галлия и КР46 (11) различны [50]. Чтобы оценить безопасность, профиль токсичности и фармакокинетику препарата, в 2004 г. была проведена I фаза испытаний КР46 (11). Семь пациентов с запущенными злокачественными солидными опухолями, локализованными в почках, яичниках, желудке и околоушной железе, лечились КР46 (11). Наблюдаемый пероральный прием КР46 (11) оказался эффективным у трех из четырех пациентов с почечноклеточной карциномой. Исследования показали, что фармакокинетика галлия характеризуется длительным конечным периодом полувыведения, высоким общим клиренсом и большим кажущимся объемом распределения [16, 51].

Его аналог 5-хлор-8-хинолинол (12) способен также образовывать трискоординированную структуру, где атом галлия скоординирован за счет атомов азота и кислорода (рис. 11).

Этот комплекс был исследован на цитотоксичность в отношении клеток рака яичников А2780, карциномы молочной железы MDA-MB-231 (полученной из места метастазирования), линии клеток эпителиального колоректального рака НСТ116, а также незлокачественных клеток легочной ткани человека MRC5pd30. Комплекс показал хорошую активность против всей панели линий раковых клеток со значениями IC₅₀ в диапазоне низких микромолярных концентраций. Он проявлял эффективность, сравнимую с клинически используемым цисплатином в чувствительных к цисплатину клетках А2780, однако он был значительно более активен в клетках рака толстой кишки и молочной железы, изначально устойчивых к цисплатину, включая трудно поддающуюся лечению высоко метастатическую линию клеток MDA-MB-231. Кроме того, он показал отчетливую селективность в отношении малигнизированных опухолевых клеток по сравнению с доброкачественной фибробластомой легких (MRC5pd30) [52].

Диметоксипиридин-3-карбоновая кислота также способна образовывать комплекс с $Ga^{t}Bu_{3}$ — [$Ga^{t}Bu_{2}(\mu - DMP - kO:kO')$]₂ (**13**), образуя



H₂hox (**9**)



 $H_2CHXhox$ (10)

Рис. 10. Структурные формулы H_2 hox (9) и H_2 CHXhox (10). Fig. 10. Structural formulas of H_2 hox (9) and H_2 CHXhox (10).



Рис. 11. (а) 5-Хлор-8-хинолинон (**12**), (b) его кристаллическая структура с галлием [52]. **Fig. 11.** (а) 5-Chloro-8-quinolinone (**12**), (b) its crystal structure with gallium [52].

тетракоординированную структуру с искаженной тетраэдрической конфигурацией, с двумя *трет*бутильными группами и двумя разными атомами кислорода двух разных карбоксилатных лигандов, связанных с металлом (рис. 12).

Цитотоксичность $[Ga^{t}Bu_{n}(\mu-DMP-kO:kO')]_{n}$ (13) in vitro против аденокарциномы человека HeLa, злокачественной меланомы человека Fem-x. миелогенного лейкоза человека К562 и карциномы молочной железы человека MDA-MB-361 проявила дозозависимый антипролиферативный эффект. Комплекс обладает более высокой цитотоксической активностью против К562 по сравнению с другими линиями клеток, что указывает на некоторую предпочтительную активность в этих условиях [53].

В серии лигандов на основе 3-гидрокси-4пиридинон (ГПО), гексадентатный хелатор СР256 (R = ацил) (14а) и его бифункциональная версия YM103 (R = N-(3-амино-3-оксопропил)-3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)пропан) (14b), показали очень высокую эффективность мечения при комнатной температуре с радиохимическим выходом более 98% в течение 5 мин при pH 6.5 (рис. 13) [18].

В исследованиях стабильности комплекса ⁶⁸Ga-CP256 в сыворотке крови человека при условии контрольного заражения апотрансферрином не наблюдалась ни декомплексация, ни трансхелляция, что указывает на его высокую стабильность и инертность. Стабильность была дополнительно подтверждена *in vivo* исследованиями с помощью ПЭТ-визуализации с использованием в качестве таргетного вектора белка C2Ac, являющегося аналогом фосфатидилсерин-связывающего домена синаптотагмина I.



Рис. 12. (a) [GaⁱBu₂(µ-DMP-kO:kO')]₂(13), (b) его кристаллическая структура с GaⁱBu₂ [53]. **Fig. 12.** (a) [GaⁱBu₂(µ-DMP-kO:kO')]₂ (13), (b) its crystal structure with GaⁱBu₂ [53].



R = H DPO (**14**),

R = ацил CP256 (14а),

R = acyl CP256 (**14a**),

- R = N-(3-амино-3-осксопропил)-3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)пропан YM103 (14b).
- R = N-(3-amino-3-oxopropyl)-3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propane YM103 (14b).

Другой хелатор на основе гексадентатного $\Gamma\Pi O - NTP(PrHP)_{2}$ (14c) – используется в качестве связывающего металл агента для хелатной терапии и может быть подходящим для мечения биомолекул ⁶⁸Ga (рис. 14) [54, 55]. Лиганд NTP(PrHP)₃ (14c) образует гексакоординатный комплекс с Ga(III) высокой термодинамической стабильности (log $\beta_1 = 33.34$), однако в экспериментах по титрованию было показано, что при pH > 6 он переходит в нерастворимую в воде форму, чего для радиофармацевтических применений следует явно избегать. Однако следует также отметить, что терапевтические концентрации, в которых может использоваться этот препарат, на порядок ниже, чем концентрации, оказывающие существенное влияние на его растворимость.

Радиохимическая чистота комплекса ⁶⁷Ga-NTP(PrHP)₃ составляла больше 98%. В связи с возможностью NTP(PrHP)₂ (14c) координировать ⁶⁷Ga in vivo, его активность была исследована путем совместного введения лиганда после инъекции ⁶⁷Gа-цитрата, вызывающего быстрый клиренс ⁶⁷Ga из крови, мышц и костей. В дополнительном исследовании биораспределения комплекса ⁶⁷Ga-NTP(PrHP), не было отмечено значительных различий в захвате и клиренсе. В исследовании комплекса ⁶⁷Ga-NTP(PrHP)₃, проведенном на крысах линии Wistar, было показано, что он в основном локализовался в крови, почках и печени через 30 и 60 мин практически без поглощения другими органами. ⁶⁷Ga-NTP(PrHP)₃ быстро выводился из крови, и только 2% введенной дозы присутствовало через 60 мин. Через 24 ч комплекс в основном выводился из всех тканей, за исключением почек, где все еще присутствовало около 10% исходной концентрации.

Хелатор дефероксамин (DFO) (15) хорошо известен своим применением в терапии хелатирования железа (рис. 15). Сходство высокоспинового



Рис. 14. (a) Структура NTP(PrHP)₃ (**14c**), (b) результаты PCA его комплекса с галлием [54]. **Fig. 14.** (a) Structure of NTP(PrHP)₃ (**14c**), (b) XRD results of its complex with gallium [54].



Рис. 15. DFO (15) и Df-Bz-NCS (15a) Fig. 15. DFO (15) and Df-Bz-NCS (15a)

железа(III) с галлием(III) обуславливает способность DFO (15) образовывать комплексы с Ga(III), которые также обладают высокой термодинамической стабильностью. Возможность его применения в качестве БФХ для радиоизотопов галлия была доказана в сочетании с пептидами и небольшими молекулами [20, 56, 57].

Мечение ⁶⁷Ga было эффективным, но комплекс плохо удерживался в клетках после интернализации антител и, вероятно, после биотрансформации. Эта проблема была рассмотрена в работе van Dongen et al. с использованием БФХ Df-Bz-NCS (*n*-изотиоцианатобензил-десферриоксамин) (15a),который конъюгировали с нанотелом 7D12 против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (рис. 15) [21]. Мечение 68/67Ga достигалось путем инкубации Df-биоконъюгата при pH 7.2 в течение 5 мин с последующей очисткой на колонке. Конъюгат ^{68/67}Ga-Df-Bz-NCS-7D12 был стабильным в сыворотке крови человека с потерей радиоактивности менее 2% через 2 ч и 7% через 24 ч. В исследованиях биораспределения меченное ⁶⁸Ga нанотело 7D12 показало высокое поглощение в опухолях А431. Не было отмечено значительного накопления в других органах, за исключением почек. В исследованиях по ПЭТ-визуализации опухоль четко визуализировались с помощью ⁶⁸Ga-Df-Bz-NCS-7D12.

Биспидины (соединения на основе ядра 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана) (16) – широко используемые хелаторы с хорошо организованным координационным сайтом (рис. 16). Они использовались для образования комплексов с целым рядом металлов, в том числе радиоактивными, такими как медь-64, комплексы которой оказались чрезвычайно инертными. Однако применение биспидинов для хелатирования Ga(III) и, в частности, ⁶⁸Ga, до недавних пор оставалось относительно неисследованным [58].

Биспидиновый лиганд (16) впервые был применен для комплексообразования с Ga(III) и был мечен ⁶⁸Ga. Несмотря на свою 5-координатную природу, полученный комплекс стабилен в сыворотке более двух часов, демонстрируя систему лигандов, хорошо согласованную с окном визуализации ПЭТ ⁶⁸Ga. Чтобы показать универсальность биспидинового лиганда (16) и его потенциальное использование в ПЭТ, бифункциональный хелатор был конъюгирован с порфирином. Полученное соединение показало такой же уровень стабильности в сыворотке, что и неконъюгированный комплекс ⁶⁸Ga.

Комплексообразование Ga(III) с биспидином (16) проводили при pH 4-4.5 и кипячении с обратным холодильником. Радиохимический выход 89% был достигнут при концентрации лиганда 100 мкМ, тогда как при 200 мкМ выход составил 94% (рис. 17).



Рис. 16. (а) Биспидин (16), (b) комплекс биспидина с галлием (17) [58]. **Fig. 16.** (a) Bispidine (16), (b) complex of bispidine with gallium (17) [58].



Puc. 17. DUPA-β-Ala-KC18 (**18**). **Fig. 17.** DUPA-β-Ala-KC18 (**18**).

С точки зрения кинетики комплексообразования и эффективности радиомечения биспидин (16) не так эффективен, как NOTA (3) и фосфиновый аналог TRAP (3g), который может быть помечен радиоактивным изотопом в гораздо более низких концентрациях при 95 °С или при комнатной температуре при использовании большого избытка лиганда. Аналогичная тенденция наблюдается при сравнении с ациклическими лигандами, такими как H₂dedpa (8) и H₃dpa (8b). Эти различия не удивительны, так как биспидин представляет собой пентадентатный лиганд, что не является оптимальным для комплексообразования Ga(III) с точки зрения кинетики, селективности и термодинамической стабильности.

Однако, основываясь на наблюдениях поведения аналогичных соединений ⁶⁴Cu, можно ожидать положительных результатов с точки зрения кинетической инертности при использовании биспидинового каркаса. При оценке радиохимической стабильности декомплексирование не наблюдалось в течение 2 ч при 37 °C, что доказывает пригодность данного лиганда для ⁶⁸Ga-ПЭТ *in vivo*. Кроме того, предполагается, что радиохимические выходы и условия радиомечения могут быть дополнительно улучшены путем использования других производных биспидина, в частности, с гексадентатным координационным сайтом [58].

Недавно появившийся класс хелаторов основан на трис-(гидроксипиридиноне) (ТНР) (17). Биоконьюгаты ТНР-пептид быстро и количественно образуют

комплекс с ⁶⁸Ga при комнатной температуре, нейтральном рН и микромолярных концентрациях лиганда, что делает их пригодными для синтеза радиофармацевтических препаратов лля ПЭТ. Данный класс соединений представлен бифункциональным хелатором, названным THP-PSMA (17а). В THP-PSMA (17а) присутствует три группы 1,6диметил-3-гидрокси-4-пиридинона и глутамат-мочевина-лизин. Помимо вышеупомянутых преимуществ, на процесс хелатирования этим лигандом ⁶⁸Ga не влияет присутствие ионов других металлов, таких как Fe³⁺. Однако ⁶⁸Ga-THP-PSMA показал более низкое абсолютное поглощение опухолью по сравнению с ⁶⁸Ga-PSMA-11 [59].

В связи с этим был синтезирован новый конъюгат, содержащий 3-гидроксипиридин-4-он (17) и фрагмент DUPA (18a) (2-[3-(1,3-дикарбоксипропил)-уреидо]пентандиоевую кислоту), названный DUPA-β-Ala-KC18 (рис. 17). В DUPA-β-Ala-KC18 (18), DUPA (18a) действует как нацеленный на PSMA (простатоспецифический мембранный антиген) фрагмент, а КС18 (18с) действует как фрагмент хелатирования галлия(III); β-Ala для (18b)использовали в качестве линкера для разделения этих фрагментов. В результате проведенных исследований было выявлено, что DUPA-β-Ala-KC18 (18) может быстро образовывать стабильный комплекс с ^{nat}Ga³⁺, что подразумевает, что DUPA-β-Ala-KC18 (18) может быть эффективно помечен ⁶⁸Ga [60].

Еще один перспективный класс лигандов для галлия представляют собой производные тиосемикарбазона, обладающие потенциально высокой противоопухолевой активностью. Было показано, что тиосемикарбазоны в комплексе с Ga(III) подавляют активность рибонуклеозиддифосфатредуктазы (RDR) и обладают антипролиферативными свойствами. Из-за сходства с железом(III) галлий(III) влияет на доступность внутриклеточного железа, но также напрямую взаимодействует с RDR, конкурируя с железом за его сайт связывания в субъединице R2 фермента. Комбинация центрального металла и лиганда, которые направлены на одну и ту же молекулярную мишень с использованием различных механизмов действия, может составлять стратегию для получения сильнодействующих ингибиторов RDR, в которых два структурных компонента проявляют синергический эффект [61].

Реакция 2-ацетилпиридин ${}^{4}N$ -диметилтиосемикарбазона с GaCl₃ приводит к образованию комплекса [GaL₂][GaCl₄] (КР1089) (рис. 18). Атом галлия в этом соединении координируется с двумя почти плоскими тридентантными лигандами. Координационный полиэдр приближается к октаэдру, где два лиганда связаны с атомом галлия через атом азота пиридинового кольца, атом азота и атом серы тиосемикарбазида [62]. Комплекс исследовали на цитотоксичность в отношении линий опухолевых клеток человека SW480 (аденома толстой кишки), SK-BR-3 (аденокарцинома молочной железы) и 41М (карцинома яичников) [62].

[GaL₂][GaCl₄] оказывал сильное антипролиферативное действие при наномолярных концентрациях в клетках 41М, SK-BR-3 и SW480, причем в отношении клеток 41М цитотоксичность комплекса была несколько выше, чем для свободного тиосемикарбазона. Аналогичные результаты были получены с клетками SK-BR-3 и SW480.

Алкилтиосемикарбазоны (**20а-d**) (рис. 19а), модифицированные в положении N4, и их комплексы с металлами также проявляют значительную противораковую активность. При модификации метильной, фенильной и пиридильной групп в положении R₁ α-*N*-гетероциклических пиперидилтиосемикарбазонов активность последовательно увеличивается. Для α-*N*-гетероциклических пиперидилтиосемикарбазонов (**21а-c**) (рис. 19, b) наблюдается снижение активности при модификации заместителя R₂ в ряду Н-метил-этил в положении пиразинового фрагмента.

Важно также отметить, что α -*N*-гетероциклические пиперидилтиосемикарбазоны (**21а-с**) и их комплексы с галлием проявляют низкую токсичность (IC_{so} > 30 мкм) для нормальных клеток (MRC-5).

Результаты исследования клеточного поглощения галлия, проведенного на клеточной линии МСF-7, показали, что комплексы тиосемикарбазоновых лигандов с галлием легко усваиваются клетками и обладают, таким образом, потенциально высокой биодоступностью. Относительно механизма противораковой активности было установлено, что эти комплексы обладают способностью повышать экспрессию рецептора трансферрина-1 (TfR1) и, в тоже время, подавлять экспрессию ферритина, что приводит, с одной стороны, к увеличению внутриклеточной концентрации железа, с другой – снижению возможности



Puc. 18. (a) Структура 2-ацетилпиридин ⁴*N*-диметилтиосемикарбазона (19), (b) кристаллическая структура [GaL₂][GaCl₄] [62].
 Fig. 18. (a) 2-acetylpyridine ⁴*N*-dimethylthiosemicarbazone (19) structure, (b) crystal structure of [GaL₂][GaCl₄] [62].



Рис. 19. (а) Структуры комплексов алкилтиосемикарбазонов (20),
 (b) структуры комплексов пиперидилтиосемикарбазонов с хлоридом галлия (21).
 Fig. 19. (a) Structures of complexes of alkylthiosemicarbazones (20),
 (b) structures of complexes of piperidylthiosemicarbazones with gallium chloride (21).

его депонирования и обуславливает токсические эффекты. Кроме того, комплексы тиосемикарбазоновых лигандов с галлием проявили довольно высокую способность активировать апоптоз посредством воздействия сразу на несколько белков, задействованных в механизме его внутриклеточной активации. Было показано, что и исходные тиосемикарбазоновые лиганды и, в большей степени, их комплексы с галлием способны увеличивать экспрессию каспаз-3, -7 и -9, наряду с увеличением экспрессии цитохрома с (суt-с) и фактора активации апоптотической протеазы-1 (apaf-1), что в совокупности вызывает необратимый апоптоз клеток. Эти экспериментальные результаты указывают на большой потенциал в использовании комплексов Ga(III) с тиосемикарбазоновыми лигандами в качестве эффективных противораковых препаратов [63, 64].

2-Ацетилпиридин- и 2-пиридинформамидизоникотиноилгидразоны НАРІН (22) и НРАМІН (23) образуют комплекс с Ga(III) в виде цвиттериона (рис. 20). Гексадентантная структура образуется благодаря координации Ga(III) с атомами азота пиридиниевых колец, свободными гидроксилами и атомами азота енаминового фрагмента, образуя тем самым цвиттерионную структуру.

НАРІН (22) и НРАтІН (23) были протестированы против клеток HL-60 (лейкоз), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), HCT-116 (колоректальный рак), PC3 (рак простаты) и HEK-293 (незлокачественные эмбриональные клетки почки человека). НАРІН (22) был наиболее цитотоксичным по отношению к клеткам колоректального рака $IC_{50} = 1.6$ мкМ. Также для HEK-293 оба лиганда оказались в 25 раз менее токсичными по сравнению с другими клетками злокачественных новообразований [65].

2-Ацетилпиридин-7-изохинолиновый тиосемикарбазоновый аналог (24) (рис. 21) оказался достаточно эффективен в комплексе с Ga(III) в качестве противомалярийного препарата в отношении *P. falciparum*.



Рис. 20. (а) Структура НАРІН (22) и НРАтІН (23), (b) их комплексы с нитратом галлия [65]. **Fig. 20.** (a) Structure of HAPIH (22) and HPAmIH (23), (b) their complexes with gallium nitrate [65].



а



Рис. 21. (а) *N*-(2-((7-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-2-(1-(пиридин-2-ил)этилиден) гидразинкарботиоамид (24), (b) его комплекс с нитратом галлия.

Fig. 21. (a) *N*-(2-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)ethyl)-2-(1-(pyridin-2-yl)ethylidene) hydrazinecarbothioamide (**24**), (b) its complex with gallium nitrate.

Кроме того, этот комплекс оказался в 31 раз более активным в отношении клеток HCT-116 (карцинома), в четыре раза более эффективным для Caco-2 (аденокарцинома) и в два с половиной раза более эффективным для HT-29 (аденокарцинома) по сравнению с этопозидом через 72 ч. Комплекс оказался нецитотоксичным по сравнению с клеточной линией доброкачественных фибробластов толстой кишки (CCD-18Co), показывающей $IC_{50} = 11.81 \pm 1.42$ мМ через 72 ч [66].

В одном из последних исследований, посвященных БФХ к галлию, метастатические очаги рака простаты были успешно визуализированы с помощью [⁶⁸Ga]Ga-P15-041 (**25**) (рис. 22), при этом поглощение в очагах поражения постоянно превышало фоновое.





Рис. 22. Химическая структура метиленового дифосфоната [⁶⁸Ga]Ga-P15-041 (25).
 Fig. 22. Chemical structure of methylene diphosphonate [⁶⁸Ga]Ga-P15-041 (25).

Динамический анализ изображений поглощения [68Ga]Ga-P15-041 свидетельствует об улучшении сигнала относительно постоянного фона с течением времени для опухолей с самым высоким поглощением, но анализ соотношения сигнал/шум показывает, что оптимальным является визуализация в период от 60 до 90 мин после инъекции. Динамический И дозиметрический анализы показывают, что визуализация костных метастазов предстательной железы у людей с помощью [68Ga] Ga-P15-041-ПЭТ-сканирования возможна, но необходимы дальнейшие исследования для уточнения первичных результатов [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно сказать, что за последние десятилетия был достигнут огромный прогресс в разработке радиофармпрепаратов на основе металлов для ПЭТ, что позволяет использовать их при раннем обнаружении заболеваний. Также был достигнут значительный прогресс в разработке бифункциональных хелаторов для ⁶⁸Ga, которые надежно связывают соответствующий металлический центр in vivo. Однако новые БФХ следует разрабатывать с осторожностью, поскольку повышенная жесткость может снизить кинетику мечения, так что для достижения достаточных выходов мечения требуются повышенные температуры и увеличенное время реакции. Помимо макроциклических БФХ, стабильные in vivo комплексы ⁶⁸Ga также образуются и с ациклическими хелаторами, преимущество которых заключается в более быстрой кинетике мечения, что является ключевым фактором, учитывающим короткий период полураспада ⁶⁸Ga. Несмотря на достигнутые успехи, по-прежнему остается важной проблема корреляции химической структуры радиофармпрепаратов на основе металлов с их поведением in vivo. В этом отношении сравнительные исследования препаратов, имеющих идентичный вектор нацеливания, но включающих разные БФХ, могут помочь в дальнейшем выявлении влияния металл-хелатного фрагмента на фармакокинетику. В то же время выбор хелатирующего фрагмента БФХ зависит от природы и степени окисления радиометалла. В литературе существует множество примеров, показывающих, что природа металлического комплекса БФХ (геометрия, липофильность, общий заряд) играет ключевую роль в определении биораспределения целевых радиофармацевтических препаратов.

Сегодня основной целью при разработке радиофармпрепаратов на основе металлов является выбор эффективных бифункциональных хелатирующих агентов, система которых образует радиометаллический хелат с высокой термодинамической стабильностью и кинетической инертностью для сохранения метки на векторе нацеливания. Важна не только минимизация накопления радиометалла в нецелевых тканях для оптимизации контраста изображения, но и минимизация лучевой нагрузки на пациентов, что особенно важно для радиотерапевтических применений.

Эффективное и количественное радиоактивное мечение, позволяющее готовить радиофармацевтические препараты без необходимости дополнительной очистки, также упрощает внедрение новых индикаторов в клиническую практику.

Другим важным шагом для клинической трансляции является выбор БФХ для регулировки полярности и заряда всего конъюгата в качестве средства оптимизации пути клиренса и фармакокинетики. Например, клиренс радиофармпрепарата с кровью должен быть достаточно продолжительным, чтобы обеспечить оптимальную доставку в целевой участок, но также достаточно коротким, чтобы избежать ненужного радиационного воздействия. Таким образом, для создания БФХ с высокой стабильностью, эффективной кинетикой радиоактивного мечения и благоприятной фармакокинетикой необходимо глубокое понимание координационной химии интересующего радиометалла.

Благодарности

Представленная работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (проект FSSM-2020-0004) «Разработка основ получения и изучение взаимодействия с организмом новых мультифункциональных наноразмерных макромолекулярных систем адресной доставки лекарственных веществ, диагностических и радиофармпрепаратов для борьбы с основными социально значимыми заболеваниями, в том числе методами тераностики».

Acknowledgments

The presented work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the state task (project FSSM-2020-0004) "Development of the basics for obtaining and studying the interaction with the body of new multifunctional nanosized macromolecular systems for the targeted delivery of drugs, diagnostics and radiopharmaceuticals to combat the main socially significant diseases, including theranostics."

Вклад авторов

А.Г. Полиеанова – обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование;

И.Н. Соловьёва – обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ и систематизация материала;

Д.О. Ботев – обзор публикаций по теме статьи, написание текста, техническое редактирование;

Д.Ю. Юрьев – обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии;

А.Н. Мыльникова – обзор публикаций по теме статьи, написание текста;

М.С. Ощепков-научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

A.G. Polivanova – review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific editing;

I.N. Solovieva – review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, analysis and systematization of the material;

D.O. Botev – review of publications on the topic of the article, writing the text, technical editing;

D.Y. Yuriev – review of publications on the topic of the article, technical editing, bibliography design;

A.N. Mylnikova – review of publications on the topic of the article, writing the text;

M.S. Oshchepkov – scientific editing, critical revision with valuable intellectual content.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bartholomä M. Recent developments in the design of bifunctional chelators for metal-based radiopharmaceuticals used in Positron Emission Tomography. *Inorganica Chim. Acta.* 2012;389:36–51. https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.01.061

2. Clarke E.T., Martell A.E. Stabilities of trivalent metal ion complexes of the tetraacetate derivatives of 12-, 13- and 14-membered tetraazamacrocycles. *Inorganica Chim. Acta.* 1991;190(1):37–46. https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)80229-7

3. Clarke E.T., Martell A.E. Stabilities of the Fe(III), Ga(III) and In(III) chelates of *N*,*N*["],*N*["]-triazacyclononanetriacetic acid. *Inorganica Chim. Acta.* 1991;181(2):273–280. https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)86821-8

4. Velikyan I., Beyer G.J., Bergstrom-Pettermann E. The importance of high specific radioactivity in the performance of ⁶⁸Ga-labeled peptide. *Nucl. Med. Biol.* 2008;35(5):529–536. https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2008.03.002 5. Riss P.J., *et al.* NODAPA-OH and NODAPA-(NCS)_n: Synthesis, ⁶⁸Ga-radiolabelling and *in vitro* characterisation of novel versatile bifunctional chelators for molecular imaging. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008;18(2):5364–5367. https://doi. org/10.1016/j.bmcl.2008.09.054

6. Notni J., Hermann P., Havlíčková J., *et al.* A Triazacyclononane-Based Bifunctional Phosphinate Ligand for the Preparation of Multimeric ⁶⁸Ga Tracers for Positron Emission Tomography. *Chem. Eur. J.* 2010;16(24):7174–7185. https://doi.org/10.1002/chem.200903281

7. Simeček J., *et al.* A monoreactive bifunctional triazacyclononane phosphinate chelator with high selectivity for gallium-68. *ChemMedChem*. 2012;8(7):1375–1378. https://doi.org/10.1002/cmdc.201200261

8. Prata M.I.M., *et al.* Gallium(III) chelates of mixed phosphonate-carboxylate triazamacrocyclic ligands relevant to nuclear medicine: Structural, stability and *in vivo* studies. *J. Inorg. Biochem.* 2017;177:8–16. https://doi.org/10.1016/j. jinorgbio.2017.08.015

9. Yang C.-T., Sreerama S.G., Hsieh W.-Y. Synthesis and Characterization of a Novel Macrocyclic Chelator with 3-Hydroxy-4-Pyrone Chelating Arms and Its Complexes with Medicinally Important Metals. *Inorg. Chem.* 2008;47(7):2719–2727. https://doi.org/10.1021/ic7022506

10. Seemann J., Waldron B.P., Roesch F. Approaching 'Kit-Type' Labelling with ⁶⁸Ga: The DATA Chelators. *ChemMedChem*. 2015;10(6):1019–1026. https://doi. org/10.1002/cmdc.201500092

11. Ma M.T., Neels O.C., Denoyer D., Roselt P., *et al.* Gallium-68 Complex of a Macrobicyclic Cage Amine Chelator Tethered to Two Integrin-Targeting Peptides for Diagnostic Tumor Imaging. *Bioconjugate Chem.* 2011;22(10):2093–2103. https://doi.org/10.1021/bc200319q

12. Boros E., *et al.* Acyclic chelate with ideal properties for ⁶⁸Ga PET imaging agent elaboration. *J. Am. Chem. Soc.* 2010;132(44):15726–15733. https://doi.org/10.1021/ ja106399h

13. Sun Y., *et al.* Indium(III) and gallium(III) complexes of bis(aminoethanethiol) ligands with different denticities: stabilities, molecular modeling, and *in vivo* behavior. *J. Med. Chem.* 1996;39(2):458–470. https://doi.org/10.1021/jm9505977

14. Eder M., Krivoshein A.V., Backer M., Backer J.M. ScVEGF-PEG-HBED-CC and scVEGF-PEG-NOTA conjugates: comparison of easy-to-label recombinant proteins for [⁶⁸Ga]PET imaging of VEGF receptors in angiogenic vasculature. *Nucl. Med. Biol.* 2010;37(4):405–412. https://doi. org/10.1016/j.nucmedbio.2010.02.001

15. Liolios C., *et al.* Synthesis, characterization and evaluation of ⁶⁸Ga labelled monomeric and dimeric quinazoline derivatives of the HBED-CC chelator targeting the epidermal growth factor receptor. *Bioorg. Chem.* 2020;100:103855. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103855

16. Timerbaev A.R. Advances in developing tris(8quinolinolato)gallium(III) as an anticancer drug: critical appraisal and prospects. *Metallomics*. 2009;1(3):193–198. https://doi.org/10.1039/b902861g

17. Enyedy É.A., Mészáros J.P., Spengler G., Hanif M. Comparative solution studies and cytotoxicity of gallium(III) and iron(III) complexes of 3-hydroxy-2(1H)-pyridinones. *Polyhedron*. 2019;172:141–147. https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.04.010

18. Berry D.J., Ma Y., Ballinger J.R., Tavaré R. Efficient bifunctional gallium-68 chelators for positron emission tomography: tris(hydroxypyridinone) ligands. *ChemComm*. 2011;47(25):7068. https://doi.org/10.1039/C1CC12123E

19. Chaves S., Marques S.M., Matos A.M.F., Nunes A. New Tris(hydroxypyridinones) as Iron and Aluminium Sequestering Agents: Synthesis, Complexation and *in Vivo* Studies. *Chem. Eur. J.* 201;16(34):10535–10545. https://doi.org/10.1002/chem.201001335

20. Mathias C.J., Lewis M.R., Reichert D.E., Laforest R., *et al.* Preparation of ⁶⁶Ga- and ⁶⁸Ga-labeled Ga(III)-deferoxaminefolate as potential folate-receptor-targeted PET radiopharmaceuticals. *Nucl. Med. Biol.* 2003;30(7):725–731. https://doi. org/10.1016/s0969-8051(03)00080-5

21. Vosjan M.J.W.D., Perk L.R., Roovers R.C., Visser G.W.M., *et al.* Facile labelling of an anti-epidermal growth factor receptor Nanobody with ⁶⁸Ga via a novel bifunctional desferal chelate for immuno-PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011;38(4):753–763. https://doi. org/10.1007/s00259-010-1700-1

22. Fani M., *et al.* PET of somatostatin receptor-positive tumors using ⁶⁴Cu- and ⁶⁸Ga-somatostatin antagonists: the chelate makes the difference. *J. Nuc.l Med.* 2011;52(7):1110–1118. https://doi.org/10.2967/jnumed.111.087999

23. Martell A.E., Motekaitis R.J., Clarke E.T., Delgado R., *et al.* Stability constants of metal complexes of macrocyclic ligands with pendant donor groups. *Supramol. Chem.* 1996;6(3–4):353–363. https://doi.org/10.1080/10610279608032555

24. Ma R., Welch M.J., Reibenspies J. Stability of metal ion complexes of 1,4,7-tris(2-mercaptoethyl)-1,4,7-triazacylclonane (TACN-TM) and molecular structure of $In(C_{12}H_{24}N_3S_3)$. *Inorg. Chim. Acta.* 1995;236(1–2):75–82. https://doi.org/10.1016/0020-1693(95)04617-I

25. Craig A.S., Parker D., Adams H. Stability, ⁷¹Ga NMR, and crystal structure of a neutral gallium(III) complex of 1,4,7-triazacyclononanetriacetate: a potential radiopharmaceutical? *J. Chem. Soc., Chem. commun.* 1989;(23):1793–1794. https://doi.org/10.1039/C39890001793

26. Broan C.J., Cox J.P.L., Craig A.S., Kataky R., *et al.* Structure and solution stability of indium and gallium complexes of 1,4,7-triazacyclononanetriacetate and of yttrium complexes of 1,4,7,10-tetraazacyclododecanetetraacetate and related ligands: kinetically stable complexes for use in imaging and radioimmunotherapy. X-Ray molecular structure of the indium and gallium complexes of 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2.* 1991;2(1):87–99. https://doi.org/10.1039/P29910000087

27. Kruper W.J., Rudolf P.R., Langhoff C.A. Unexpected selectivity in the alkylation of polyazamacrocycles. *J. Org. Chem.* 1993;58(15):3869–3876. https://doi.org/10.1021/jo00067a018

28. Chappell L.L., Rogers B.E., Khazaeli M.B., Mayo M.S. Improved synthesis of the bifunctional chelating agent 1,4,7,10-tetraaza- N -(1-carboxy-3-(4-nitrophenyl)propyl)- N', N", N"''- tris(acetic acid)cyclododecane (PA-DOTA). Bioorg. Med. Chem. 1999;7(11):2313–2320. https://doi.org/10.1016/ s0968-0896(99)00171-6

29. Prata M.I.M., Santos A.C., Geraldes C.F.G.C. Characterisation of ⁶⁷Ga³⁺ complexes of triaza macrocyclic ligands: biodistribution and clearance studies. *Nucl. Med. Biol.* 1999;26(6):707–710. https://doi.org/10.1016/s0969-8051(99)00041-4

30. Heppeler A., Froidevaux S., Mäcke H.R., Jermann E., *et al.* Radiometal-Labelled Macrocyclic Chelator-Derivatised Somatostatin Analogue with Superb Tumour-Targeting Properties and Potential for Receptor-Mediated Internal Radiotherapy. *Chem. Eur. J.* 1999;5(7):1974–1981. https://doi. org/10.1002/(SICI)1521-3765(19990702)5:7%3C1974::AID-CHEM1974%3E3.0.CO;2-X

31. Viola N.A., Rarig R.S., Ouellette W., Doyle R.P. Synthesis, structure and thermal analysis of the gallium complex of 1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecane-*N*,*N'*,*N''*,*N'''*-tetraacetic acid (DOTA). *Polyhedron*. 2006;25(18):3457–3462. https:// doi.org/10.1016/j.poly.2006.06.039

32. Velikyan I., Beyer G.J., Långström B. Microwave-Supported Preparation of ⁶⁸Ga Bioconjugates with High Specific Radioactivity. *Bioconjugate Chem.* 2004;15(3):554–560. https://doi.org/10.1021/bc030078f

33. Decristoforo C., Hernandez Gonzalez I., Carlsen J., Rupprich M., *et al.* ⁶⁸Ga- and ^{III}In-labelled DOTA-RGD peptides for imaging of $\alpha\nu\beta3$ integrin expression. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008;35(8):1507–1515. https://doi. org/10.1007/s00259-008-0757-6

34. Griffiths G.L., *et al.* Reagents and methods for PET using bispecific antibody pretargeting and ⁶⁸Ga-radiolabeled bivalent hapten-peptide-chelate conjugates. *J. Nucl. Med.* 2004;45(1):30–39.

35. Sneddon D., Cornelissen B. Emerging chelators for nuclear imaging. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2021;63:152–162. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.03.001

36. Al-Nahhas A., *et al.* Gallium-68 PET: a new frontier in receptor cancer imaging. *Anticancer Res.* 2007;27(6B):4087–4094.

37. AL-Nahhas A., Win Z., Szyszko T., Singh A. What can gallium-68 PET add to receptor and molecular imaging? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007;34(12):1897–1901. https://doi.org/10.1007/s00259-007-0568-1

38. Velikyan I., Maecke H., Langstrom B. Convenient preparation of ⁶⁸Ga-based PET-radiopharmaceuticals at room temperature. *Bioconjugate Chem.* 2008;19(2):569–573. https://doi.org/10.1021/bc700341x

39. André J. P., Maecke H. R., Zehnder M., Macko L. 1,4,7-Triazacyclononane-1-succinic acid-4,7-diacetic acid (NODASA): a new bifunctional chelator for radio gallium-labelling of biomolecules. *Chem. Commun.* 1998;(12):1301–1302. https://doi.org/10.1039/A801294F

40. André J.P., Mäcke H., Kaspar A., Künnecke B. In vivo and in vitro 27Al NMR studies of aluminum(III) chelates of triazacyclononane polycarboxylate ligands. J. Inorg. Biochem. 2002;88(1):1–6. https://doi.org/10.1016/ s0162-0134(01)00340-3

41. Eisenwiener K.-P., *et al.* NODAGATOC, a new chelator-coupled somatostatin analogue labeled with [^{67/68}Ga] and [^{III}In] for SPECT, PET, and targeted therapeutic applications of somatostatin receptor (hsst2) expressing tumors. *Bioconjugate Chem.* 2002;13(3):530–541. https://doi. org/10.1021/bc010074f

42. Jeong J.M., *et al.* Preparation of a promising angiogenesis PET imaging agent: ⁶⁸Ga-labeled c(RGDyK)-isothiocyanatobenzyl-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid and feasibility studies in mice. *J. Nucl. Med.* 2008;49(5):830–836. https://doi.org/10.2967/jnumed.107.047423

43. Waldron B.P., Parker D., Burchardt C., Yufit D.S. Structure and stability of hexadentate complexes of ligands based on AAZTA for efficient PET labelling with gallium-68. *Chem. Commun.* 2017;49(6):579–581. https://doi.org/10.1039/C2CC37544C

44. Parker D., Waldron B.P. Conformational analysis and synthetic approaches to polydentate perhydro-diazepine ligands for the complexation of gallium(III). *Org. Biomol. Chem.* 2013;11(17):2827. https://doi.org/10.1039/C3OB40287H

45. Costa J., Delgado R. Metal complexes of macrocyclic ligands containing pyridine. *Inorg. Chem.* 1993;32(23):5257–5265. https://doi.org/10.1021/ic00075a052

46. Ferreira C.L., Lamsa E., Woods M., Duan Y. Evaluation of Bifunctional Chelates for the Development of Gallium-Based Radiopharmaceuticals. *Bioconjugate Chem.* 2010;21(3):531–536. https://doi.org/10.1021/bc900443a

47. Liu S., Edwards D.S. Bifunctional chelators for therapeutic lanthanide radiopharmaceuticals. *Bioconjugate Chem.* 2001;12(1):7–34. https://doi.org/10.1021/bc000070v

48. Moreau J., Guillon E., Pierrard J.-C., Rimbault J. Complexing Mechanism of the Lanthanide Cations Eu³⁺, Gd³⁺, and Tb³⁺ with 1,4,7,10-Tetrakis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecane (dota)—Characterization of Three Successive Complexing Phases: Study of the Thermodynamic and Structural Properties of the Complexes by Potentiometry, Luminescence Spectroscopy, and EXAFS. *Chem. Eur. J.* 2004;10(20):5218–5232. https://doi.org/10.1002/chem.200400006

49. Eder M., *et al.* Tetrafluorophenolate of HBED-CC: a versatile conjugation agent for ⁶⁸Ga-labeled small recombinant antibodies. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008;35(10):1878–1886. https://doi.org/10.1007/s00259-008-0816-z

50. Collery P., Lechenault F., Cazabat A. Juvin E., *et al.* Inhibitory effects of gallium chloride and tris (8-quinolinolato) gallium(III) on A549 human malignant cell line. *Anticancer Res.* 2000;20(2A):955–8.

51. Lessa J.A., Parrilha G.L., Beraldo H. Gallium complexes as new promising metallodrug candidates. *Inorg. Chim. Acta.* 2012;393:53–63. https://doi.org/10.1016/j. ica.2012.06.003

52. Litecká M., Hreusová M., Kašpárková J., Gyepes R., *et al.* Low-dimensional compounds containing bioactive ligands. Part XIV: High selective antiproliferative activity of tris(5-chloro-8-quinolinolato)gallium(III) complex against human cancer cell lines. *Bioorg. Med. Chem Lett.* 2020;30(13):127206. https://doi.org/10.1016/j. bmcl.2020.127206

53. Gómez-Ruiz S., Ceballos-Torres J., Prashar S., Fajardo M. One ligand different metal complexes: Biological studies of titanium(IV), tin(IV) and gallium(III) derivatives with the 2,6-dimethoxypyridine-3-carboxylato ligand. *J. Organometallic Chem.* 2011;696(20):3206–3213. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2011.06.036

54. Chaves S., Marques S. M., Matos A. M. F., Nunes A., et al. New Tris(hydroxypyridinones) as Iron and Aluminium Sequestering Agents: Synthesis, Complexation and *in Vivo* Studies. *Chem. Eur. J.* 2010;16(34):10535–10545. https://doi.org/10.1002/chem.201001335

55. Chaves S., Mendonça A.C., Marques S.M., Prata M.I. A gallium complex with a new tripodal tris-hydroxypyridinone for potential nuclear diagnostic imaging: solution and *in vivo* studies of ⁶⁷Ga-labeled species. *J. Inorg. Biochem.* 2011;105(1):31–38. https://doi.org/10.1016/j. jinorgbio.2010.09.012

56. Smith-Jones P. M., Stolz B., Bruns C., *et al.* Gallium-67/gallium-68-[DFO]-octreotide—a potential radio-pharmaceutical for PET imaging of somatostatin receptor-positive tumors: synthesis and radiolabeling *in vitro* and preliminary *in vivo* studies. *J. Nucl. Med.* 1994;35(2):317–325.

57. Mathias C.J., *et al.* Receptor-mediated targeting of ⁶⁷Ga-deferoxamine-folate to folate-receptor-positive human KB tumor xenografts. *Nucl. Med. Biol.* 1999;26(1):23–25. https://doi.org/10.1016/S0969-8051(98)00076-6

58. Thomas W. Price, *et al.* Evaluation of a bispidinebased chelator for gallium-68 and of the porphyrin conjugate as PET/PDT theranostic agent. *Chem. Eur. J.* 2020;26(34):7602–7608. https://doi.org/10.1002/chem.201905776

59. Imberti C., *et al.* Manipulating the *in Vivo* Behaviour of ⁶⁸Ga with Tris(Hydroxypyridinone) Chelators: Pretargeting and Blood Clearance. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(4):1496. https://doi.org/10.3390/ijms21041496

60. Zhou X., *et al.* Design and synthesis of a new conjugate of a tris(3-hydroxy-4-pyridinone) chelator (KC18) for potential use as gallium-68-labeled prostate-specific membrane antigen (PSMA) radiopharmaceutical. *Results in Chemistry.* 2021;3:100240. https://doi.org/10.1016/j. rechem.2021.100240

61. Kowol C.R., Berger R., Eichinger R., Roller A., *et al.* Gallium(III) and Iron(III) Complexes of α -*N*-Heterocyclic Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterization, Cytotoxicity, and Interaction with Ribonucleotide Reductase. *J. Med. Chem.* 2007;50(6):1254–1265. https://doi.org/10.1021/jm0612618

62. Arion V.B., *et al.* Synthesis, structure, spectroscopic and *in vitro* antitumour studies of a novel gallium(III) complex with 2-acetylpyridine (4)*N*-dimethylthiosemicarbazone. *J. Inorg. Biochem.* 2002;91(1):298–305. https://doi.org/10.1016/S0162-0134(02)00419-1

63. Qi J., Yao Q., Qian K., Tian L., *et al.* Gallium(III) complexes of α -*N*-heterocyclic piperidylthiosemicarbazones: Synthesis, structure-activity relationship, cellular uptake and activation of caspases-3/7/9. *J. Inorg. Biochem.* 2018;186:42–50. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.05.005

64. Qi J., *et al.* Synthesis, antiproliferative activity and mechanism of gallium(III)-thiosemicarbazone complexes as potential anti-breast cancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;154:91–100. https://doi.org/10.1016/j. ejmech.2018.05.016

65. Firmino G. dos S.S., André S.C., Hastenreiter Z., Campos V.K., *et al. In vitro* assessment of the cytotoxicity of Gallium(III) complexes with Isoniazid-Derived Hydrazones: Effects on clonogenic survival of HCT-116 cells. *Inorganica Chim. Acta.* 2019;497:119079. https://doi.org/10.1016/j. ica.2019.119079

66. Kumar K., *et al.* Highly potent anti-proliferative effects of a gallium(III) complex with 7-chloroquinoline thiosemicarbazone as a ligand: synthesis, cytotoxic and antimalarial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2014;86:81–86. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.054

67. Doot R.K., Young A.J., Daube-Witherspoon M.E., Alexoff D., Labban K.J., Lee H., Wu Z., Zha Z., Choi S.R., Ploessl K.H. Biodistribution, dosimetry, and temporal signal-to-noise ratio analyses of normal and cancer uptake of [⁶⁸Ga] Ga-P15-041, a gallium-68 labeled bisphosphonate, from first-in-human studies. *Nucl. Med. Biol.* 2020;86:1–8. https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.04.002

Об авторах:

Поливанова Анна Геннадьевна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9). E-mail: zagchem@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-4502-0745

Соловьёва Инна Николаевна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9). E-mail: solandsol@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-0079-6710

Ботев Дмитрий Олегович, магистрант, кафедра химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9). E-mail: botev.dm@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-4954-6779

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

Мыльникова Алёна Николаевна, ведущий инженер, ассистент, кафедра химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9). E-mail: pobeg_is_raya@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-8297-8322

Ощепков Максим Сергеевич, д.х.н., заведующий кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9). E-mail: maxim.os@mail.ru. Scopus Author ID 50262866400, ResearcherID AAA-6443-2022, https://orcid. org/0000-0002-2892-4884

About the authors:

Anna G. Polivanova, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of Biomedical Preparations, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: zagchem@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-4502-0745

Inna N. Solovieva, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of Biomedical Preparations, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: solandsol@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-0079-6710

Dmitrii O. Botev, Master Student, Department of Chemistry and Technology of Biomedical Preparations, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: botev.dm@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-4954-6779

Бифункциональные хелаторы к катиону галлия

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

Alyona N. Mylnikova, Leading Engineer, Assistant, Department of Chemistry and Technology of Biomedical Preparations, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: pobeg_is_raya@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-8297-8322

Maxim S. Oshchepkov, Dr. Sci. (Chem.), Head of the Department of Chemistry and Technology of Biomedical Preparations, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: maxim.os@mail.ru. Scopus Author ID 50262866400, ResearcherID AAA-6443-2022, https://orcid.org/0000-0002-2892-4884

Поступила: 22.03.2022; получена после доработки: 18.04.2022; принята к опубликованию: 22.04.2022. The article was submitted: March 22, 2022; approved after reviewing: April 18, 2022; accepted for publication: April 22, 2022.

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/10.32362/2410-6593-2022-17-2-131-139 УДК 615.28

CC BY

RESEARCH ARTICLE

Screening medicinal plant extracts for xanthine oxidase inhibitory activity

Anh C. Ha^{1,2, \boxtimes}, Chinh D.P. Nguyen^{1,2}, Tan M. Le^{1,2}

¹Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh City University of Technology (HCMUT), 268 Ly Thuong Kiet Street, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Vietnam National University Ho Chi Minh City (VNU-HCM), Linh Trung Ward, Thu Duc District, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>
Corresponding author, e-mail: hcanh@hcmut.edu.vn
</sup>

Abstract

Objectives. The study aimed to test the ethanol extracts of ten medicinal plants for xanthine oxidase inhibitory activity.

Methods. The degree of xanthine oxidase inhibitory activity was determined by measuring the absorbance spectrophotometrically at 290 nm, which is associated with uric acid formation. The selected medicinal plants included Piper lolot C.DC. (Piperaceae), Pandanus amaryllifolius R.(Pandanaceae), Brassica juncea L. (Brassicaceae), Piper betle L. (Piperaceae), Perilla frutescens L. (Lamiaceae), Anacardium occidentale L. (Anacardiaceae), Polygonum barbatum L. (Polygonaceae), Artocarpus Altilis P. (Moraceae), Vitex negundo L. (Verbenaceae), Annona squamosal L. (Annonaceae), which were selected based on folk medicine.

Results. The results showed that the Piper betle L. has a strong ability to inhibit xanthine oxidase with an IC_{50} value of up to 1.18 µg/mL, compared to allopurinol 1.57 µg/mL. Different parts of Piper betle L. were compared and the leaves of Piper betle L. showed the best value for xanthine oxidase inhibitory and antioxidant activity.

Conclusions. Piper betle L. showed the best potential for inhibition of xanthine oxidase among ten medicinal plants. Piper betle L. leaf extract showed strong xanthine oxidase inhibitory and antioxidant activity, compared to the whole plant, and the stem extract, which promises to be applied in the treatment of gout.

Keywords: anti-gout, xanthine oxidase inhibitors, medicinal plants

For citation: Ha A.C., Nguyen Ch.D.P., Le T.M. Screening medicinal plant extracts for xanthine oxidase inhibitory activity. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(2):131–139. https://doi. org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-131-139

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Скрининг экстрактов лекарственных растений на ингибирующую активность ксантиноксидазы

А.К. Ха^{1,2,⊠}, Ч.Д.П. Нгуен^{1,2}, Т.М. Ле^{1,2}

¹Химико-технологический факультет, Технологический университет Хошимина, 268 Ли Тхыонг Кьет ул., г. Хошимин, Вьетнам

²Вьетнамский национальный университет, Район Тхёк, г. Хошимин, Вьетнам [∞]Автор для переписки, e-mail: hcanh@hcmut.edu.vn

Аннотация

Цели. Исследование было направлено на проверку этанольных экстрактов десяти лекарственных растений на ингибиторную активность ксантиноксидазы.

Методы. Степень ингибирующей активности ксантиноксидазы определяли путем спектрофотометрического измерения поглощения при 290 нм, вызываемого образованием мочевой кислоты. В состав отобранных лекарственных растений вошли перец-лолот (Piperaceae), пандан (Pandanaceae), горчица сарептская (Brassicaceae), бетель (Piperaceae), перилла обыкновенная (Lamiaceae), кешью (Anacardiaceae), конопля (Polygonaceae), хлебное дерево (Moraceae), прутняк китайский (Verbenaceae), сахарное яблоко (Annonaceae), отобранные на основе их применения в народной медицине.

Результаты. Результаты показали, что бетель обладает сильной способностью ингибировать ксантиноксидазу со значением IC₅₀ до 1.18 мкг/мл по сравнению с аллопуринолом 1.57 мкг/мл. Были проведены сравнения различных частей бетеля, и листья бетеля показали наилучшие показатели ингибирования ксантиноксидазы и антиоксидантной активности.

Выводы. Бетель показал лучший потенциал ингибирования ксантиноксидазы среди десяти лекарственных растений. Экстракт листьев бетеля показал сильное подавление ксантиноксидазы и антиоксидантную активность по сравнению с целым растением и экстрактом стебля, которые применяются при лечении подагры.

Ключевые слова: антиподагра, ингибиторы ксантиноксидазы, лекарственные растения

Для цитирования: Ha A.C., Nguyen Ch.D.P., Le T.M. Screening medicinal plant extracts for xanthine oxidase inhibitory activity. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(2):131–139. https://doi. org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-131-139

INTRODUCTION

Gout is the most common inflammatory arthritis characterized by hyperuricemia, arthritis, tophaceous deposits, and renal calculi associated with a high serum uric acid level [1]. The prevalence and incidence of gout disease have increased annually due to changes in diet and lifestyle, such as fast food, lack of exercise, etc. [2]. Globally, the reported prevalence of gout ranges from 0.1% to approximately 10%, and the incidence from 0.3 to 6 cases per 1000 people per year [3]. Xanthine oxidase (XO) inhibitors are the mainstay of the therapy to reduce serum urate levels in patients with gout [4]. XO is an enzyme involved in the purine metabolism of purine which catalyzes the oxidation of hypoxanthine to xanthine and of xanthine to the uric acid [5]. Inhibition of XO helps to increase uric acid excretion and reduce uric acid production, which reduces the risk of gout [6]. Allopurinol, a clinically available drug is widely

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(2):131–139

used for the management of hyperuricemia in patients with gout, was proved to have some adverse effects consisting of hypersensitivity reactions, skin rash, and gastrointestinal distress [7, 8]. For these reasons, the search for alternative therapeutic strategies, particularly those that involve the use of natural products with low side effects, is gaining interest. There is an increase in research, which investigate medicinal plants that contain chemical constituents with potential biological activity for the treatment of diseases, including gout treatment [9].

Vietnam is home of about 12000 species of greatly appreciated plants and about 36% of which have medicinal properties [10]. Some plants and their phytochemicals are worth investigating as possible inhibitors, of XO inhibition as they have been used as food or food supplements for many years and found to be safe for human bodies [11]. Many medicinal plants have traditionally been used in folk medicine to treat a variety of complications such as gout. In fact, several plants have been reported in pharmacopeia as antigout products, and most of them have demonstrated this activity experimentally. However, these plants are underutilized and require additional research to confirm this effect. Therefore, this work aimed to identify medical plants with antigout potential of Piper lolot C.DC., Pandanus amaryllifolius R., Brassica juncea L., Piper betle L., Perilla frutescens L., Anacardium occidentale L., Polygonum barbatum L., Artocarpus Altilis P., Vitex negundo L., Annona squamosal L. by evaluation of the in vitro XO inhibitory activity of them. The total phenolic and flavonoid content of the tested extracts was also determined, identifying the importance of these compounds as XO inhibitors.

MATERIALS AND METHODS

Materials and Chemicals

The leaves or whole plants samples of ten plants (Table 1) were collected in An Giang province, Vietnam, in February 2020, during dry season which is appropriated for harvesting these plants. They were washed for removing residue of some plant and dust, then dried under natural air flow in shadow until the moisture content diminished to 12% and then grounded and stored in a sealed bag for further use. The plants were authenticated by the Department of Ecology and Evolutionary Biology, Faculty of Biology and Biotechnology, Ho Chi Minh City University of Science, Vietnam National University.

Absolute ethanol (C_2H_5OH), methanol (CH_3OH), sodium nitrite (NaNO₂), sodium carbonate (Na₂CO₃), sodium hydroxide (NaOH), aluminum chloride (AlCl₃), dimethyl sulfoxide (DMSO), ferric chloride (AlCl₃), diclofenac sodium and other reagents of analytical grade were obtained from *Merck* (Darmstadt, FR, Germany). Folin-Ciocalteu's reagent, quercetin, xanthine oxidase (XO) (4.5 U/mL, from bovine milk), xanthine, ascorbic acid, allopurinol, 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH), and gallic acid (GA) were provided by *Sigma-Aldrich* (Singapore).

Preparation of plant extract

The dried plant powder (20 g) was extracted at 45 °C in absolute ethanol for 45 min with the 10:1 mL/g solvent-to-sample ratio. Subsequently, the extract was filtered by vacuum filtration, and the filtrate was concentrated by a vacuum rotary evaporator (*BUCHI*, USA) to remove excess solvent.

Qualitative phytochemical screening

Phytochemical screening of the of medicinal plant extracts was used to determine the presence of bioactive compounds: polyphenols, flavonoids, alkaloids, and tannins [12–14].

Determination of total polyphenol content

The polyphenol concentration in the extracts was determined by the Folin-Ciocalteu's assay with slight modification [15]. In summary, 40 µL of the diluted extract at different concentrations was thoroughly mixed with 200 µL of Folin-Ciocalteu's reagent. The mixture was kept for reaction for 5 min at 25 °C, followed by the addition of 600 μ L of Na₂CO₃ 20 w/v % and 3160 µL of distilled water. The mixture absorbance was measured at the 760 nm wavelength using a Genesys 10S UV-vis Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, USA). Total polyphenol content was determined in milligram of gallic acid equivalent per gram of sample (mg GAE/g). The calibration curve for gallic acid was created to calculate the phenolic content as the following equation: y = 0.0013x - 0.0262 ($R^2 = 0.994$) where y is the absorbance and x is the concentration as gallic acid equivalents (mg GAE/mL).

Determination of total flavonoid content

The concentration of polyphenols the in extracts was quantified using the aluminium chloride colorimetric assay method [16]. Briefly, 0.5 mL of the extract dissolved in methanol was mixed with 2 mL of distilled water and then 0.15 mL of NaNO, 5%. The mixture was incubated for reaction in 5 min, followed by the addition of 0.15 mL of 10% AlCl₂. Then, 1.0 mL of NaOH 1M and 1.2 mL of distilled water were added. The absorbance of the mixture was measured at the 425 nm wavelength. The number of total flavonoids was shown as milligrams of Quercetin equivalents per gram of sample (mg QUE/g), using quercetin to perform the calibration curve: y = 0.001x - 0.0048 ($R^2 = 0.9986$) where y is the absorbance and x is concentration as quercetin equivalents ($\mu g/mL$).

Diant next used	Bioactive compounds			
Plant part used	Polyphenols	Flavonoids	Alkaloids	Tannins
Whole plant	+	+	_	+
Leaves	+	+	++	+
Whole plant	+	+	+	+
Whole plant	++	+	_	++
Leaves	++	+	+	++
Leaves	++	++	_	++
Leaves	++	++	_	++
Leaves	++	++	+	++
Leaves	+	+	+	+
Leaves	++	++	++	++
	Whole plant Leaves Whole plant Whole plant Leaves Leaves Leaves Leaves Leaves Leaves	PolyphenolsWhole plant+Leaves+Whole plant+Whole plant++Leaves++	PolyphenolsFlavonoidsWhole plant++Leaves++Whole plant++Whole plant+++Leaves+++Leaves++++<	PolyphenolsFlavonoidsAlkaloidsWhole plant++-Leaves++++Whole plant+++Whole plant+++-Leaves+++-Leaves+++-Leaves+++++Leaves+++++Leaves+++++Leaves+++++Leaves+++++Leaves+++++Leaves+++++Leaves+++++Leaves++++++Leaves++++++Leaves++++++Leaves++++++Leaves++++++

Table 1. Phytochemical screening results from leaf extract of ten plants

- Not detected, + Slightly positive reaction, and ++ Strong positive reaction

In vitro XO inhibitory activity assay

XO enzyme catalyzes the conversion of hypoxanthine and xanthine into uric acid, a direct cause of gout [5]. XO inhibitory activity assay is widely used to determine the anti-gout activity of the plant extracts [17]. In this study, XO inhibitory activity of the extract was determined using an *in vitro* assay with slight modification to the Abd El-Rahman and Abd-ELHak method [18].

The assay was carried out on a 48-well plate. The reaction mixture included 250 μ L extract in DMSO, 5% 175 μ L sodium phosphate buffer (pH 7.5) and 150 μ L enzyme (0.2 units/mL of XO in phosphate buffer). The mixture was incubated for 15 min at 37 °C. Afterward, 300 μ L of xanthine (mM) and incubated for 30 min at 37 °C. The reaction was stopped with the addition of 125 μ L HCl 1M. The absorbance was measured at 290 nm by Genesys 10S UV-Vis Spectrophotometer (*Thermo Fisher Scientific*, USA). Allopurinol was used as a positive control. The assay mixture without a sample was used as a negative control. XO inhibitory activity was expressed as the percentage inhibition of XO and calculated by Eq. 1:

XO inhibition =
$$\frac{A_{\text{blank}} - A_{\text{sample}}}{A_{\text{blank}}} \times 100\%$$
 (1)

with A_{blank} is the absorbance at 290 nm of blank, A_{sample} is the absorbance at 290 nm of the sample.

DPPH radical scavenging activity

The free radical scavenging activity of the extracts was determined using the DPPH radical in methanol. The assay was carried out with a slight modification to the Sharma and Bhat method [19]. In the methanol solution, DPPH had a purple color that gradually changed to a yellow color in reaction with antioxidants. Briefly, 180 µL of DPPH in methanol was mixed with 120 µL of sample in the methanol at different concentrations. The reaction mixture was homogenized thoroughly by a vortex machine and kept in the dark at 25 °C for 30 min. Ascorbic acid (Vitamin C) and methanol were used as the positive control and negative control, respectively. The absorbance of the mixture was measured at 517 nm using a Genesys 10S UV-Vis Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, USA) to calculate the percentage of inhibition as follows:

DPPH radical scavenging activity =

$$=\frac{A_{\rm control} - A_{\rm sample}}{A_{\rm control}} \times 100\%$$
(2)

where A_{control} is the absorbance of the negative control, and A_{sample} is the absorbance of the test solution.

Statistical analysis

All experiments were carried out in triplicate and the data were expressed as mean±standard deviation (SD).

RESULTS AND DISCUSSION

Phytochemical screening of medicinal plant extracts

Many natural compounds have shown the anti-XO enzyme ability such as polyphenols, flavonoids, alkaloids, tannins, etc [20]. The phytochemical screening of ten plants was carried out to identify the bioactive compounds, and the result is shown in Table 1. All extracts have the presence of flavonoids, polyphenols, and tannins with different quantities. All plants have the presence of alkaloids except Piper lolot C.DC., Piper betle L., Ancardium occidentale L., and Polygonum barbatum L. The presence of these diverse bioactive compounds indicated the potential for various biological activities. Polyphenols, which are secondary metabolites produced by higher plants, have a variety of biological effects, including antioxidant, anti-inflammatory, anticarcinogenic, and anti-gout [21]. Flavonoids have the inhibitory activity of various enzymes, such as XO, peroxidase, and nitric oxide synthase, which are involved in the production of free radicals, resulting in less oxidative damage to macromolecules [22]. Tannins, water-soluble polyphenols, have a variety of in vitro bioactivities, the most well studied of which are antimicrobial and antioxidant properties [23]. Alkaloids show strong biological effects on human organisms, especially anti-inflammatory while inflammatory is the most popular gout symptom [24]. Preliminary phytochemical screening shows the potential of medicinal plants for gout treatment.

Total polyphenol content, total flavonoid content, and XO inhibitory activity of plant extracts

Polyphenols and flavonoids are considered the main bioactive chemical constituents and are found ubiquitously in plants [25]. Therefore, the total polyphenol content (TPC) and total flavonoid content (TFC) of the extracts were determined and the results are described in Table 2. The TPC of the three sample extracts ranged from 32.13 to 427.89 mg GAE/g, while the TFC ranged from 50.34 to 605.81 mg QUE/g. The Piper betle L. had the highest value of both TPC (427.89 mg GAE/g) and TFC (605.81 mg QUE/g). The significant value of TPC, and TFC which higher around 13-19 times than the lowest values. Therefore, *Piper betle* L. was predicted to show high potential in inhibiting XO inhibition because XO inhibition of plant extract may be related to TPC, TFC, and the chemical structures of individual phenolic.

The XO inhibitory activity of ten plants was also presented by their IC_{50} values, shown in Table 2. Most medicinal plants have XO inhibitory activity, ranging from 1.18 µg/mL to 280 µg/mL. As expected, *Piper betle* L. with the highest TPC and TFC showed the best inhibitory activity of the XO inhibitory activity with the lowest value of IC_{50} (1.18 µg/mL) which was lower than allopurinol (1.57 µg/mL). The results agree with one study reported on the XO that the IC_{50} value of *Piper betle* L. was 16.5 µg/mL compared to the value of allopurinol, 6.16 µg/mL [26]. *Artocarpus Altilis* P. showed a value of IC_{50} of 32.31 µg/mL which

Medicinal plants	TPC (mg GAE/g)	TFC (mg QUE/g)	IC ₅₀ (μg/mL)
Piper lolot C.DC.	73.56 ± 3.98	69.59 ± 1.82	${<}10\%\times300~\mu M^{a}$
Pandanus amaryllifolius R.	41.15 ± 0.54	50.34 ± 0.63	${<}50\%\times300~\mu M^a$
Brassica juncea L.	32.13 ± 0.49	78.68 ± 2.10	$<\!\!20\% \times 300 \ \mu M^a$
Piper betle L.	427.89 ± 3.52	605.81 ± 11.60	1.18 ± 0.02
Perilla frutescens L.	104.62 ± 0.20	137.75 ± 3.01	88.04 ± 2.83
Anacardium occidentale L.	122.78 ± 0.89	150.52 ± 3.99	81.21 ± 1.55
Polygonum barbatum L.	70.45 ± 0.71	85.52 ± 2.93	113.94 ± 7.99
Artocarpus altilis P.	140.60 ± 0.42	309.53 ± 1.58	32.31 ± 1.08
Vitex negundo L.	75.80 ± 0.62	82.11 ± 2.90	280.00 ± 10.78
Annona squamosal L.	100.20 ± 0.94	223.06 ± 4.75	72.03 ± 1.58
Allopurinol	_	_	1.57 ± 0.01

Table 2. TPC, TFC, and XO inhibitory activity of ten plants

^aInhibitory activity (%) at the highest tested concentration

was about 30 times higher than Piper betle L. one when the TPC and TFC values were approximately 2.7 and 1.7 times, respectively, lower than those of the Piper betle L. In addition, Annona squamosal L., Perilla frutescens L., Anacardium occidentale L., had IC₅₀ values ranging from 72.03 to 88.04 µg/mL. Polygonum *Barbatum* L. and *Vitex negundo* L. had a value of IC_{50} greater than 100 µg/mL, which was in accordance with their low TPC and TFC (<100 mg/g). Piper lolot C.DC., Pandanus amaryllifolius R., and Brassica juncea L. showed no inhibitory activity with the inhibition percentage lower than 50% at 0.3 mg/mL. The strong inhibitory activity of Piper betle L. XO was predicted to be related to hydroxychavicol, which was a phenolic compound identified in *Piper betle* L. and found to be a more potent XO inhibitor than allopurinol [27]. Out of ten plants, Piper betle L. was selected as the most promising medicinal plant in XO inhibitory activity, and the different parts of Piper betle L. were surveyed for more details.

Study on the Piper betle L. different parts

In this study, the TPC, TFC, XO inhibitory activity, and antioxidant activity of different parts (stem, leaves, and whole plant) of the *Piper betle* L.

were determined to provide the basis for further investigation of this plant (see Figure). The TPC and TFC of leaf extract were the highest values of 437.12 mg GAE/g and 668.18 mg QUE/g, respectively, and the stem extract had the lowest values of TPC and TFC. Thus, the leaf extract showed the best ability to inhibit XO with an IC_{50} value of 0.82 µg/mL when compared to the value of the stem extract and the whole plant extract, 2.62 µg/mL and 1.18 µg/mL, respectively, and compared to allopurinol (1.57 µg/mL). Moreover, the leaf extract also showed the most potent antioxidant activity with the lowest value of IC_{50} of 4.21 µg/mL, which is lower than that of ascorbic acid (5.92 µg/mL). In addition, several studies showed similar results that the total amounts of polyphenols and flavonoids of leaf extract were higher than those of stem extract, and the antioxidant activity of leaf extract was also better [28, 29]. Clinical evidence suggests that hyperuricemia could be a significant risk factor for diabetes in gout patients and therefore the pathogenesis of both acute and chronic pancreatitis can be related to oxidative stress [30, 31]. From these results, the leaf extract of Piper betle L. promises to be a potential anti-gout agent and used for the treatment of gout and its complications.



Figure. (a) TPC and TFC, (b) XO inhibitory activity, and (c) antioxidant activity of different parts of Piper betle L.

CONCLUSIONS

The present work evaluated and screened medicinal plants for XO inhibitory activity. The extract of *Piper betle* L. showed strong XO inhibitory activity with an IC₅₀ value lower than allopurinol (1.57 µg/mL) with high TPC and TFC. The *Piper betle* L. leaf was the part of the *Piper betle* L. that showed the best inhibitory activity and also antioxidant activity with an IC₅₀ value of 0.82 µg/mL and 4.21 µg/mL, respectively. In summary, *Piper betle* L. leaf could be a good candidate for future studies of this plant on the treatment of gout and its complications.

Acknowledgments

We acknowledge the support of time and facilities from Ho Chi Minh City University of Technology (HCMUT), VNU-HCM, for this study.

Благодарности

Мы выражаем признательность за время и средства, предоставленные Технологическим университетом Хошимина (HCMUT) и Вьетнамским национальным университетом Хошимина (VNU-HCM) для этого исследования.

Author's contributions

Anh C. Ha – developing the concept and methodology of the study, supervising, writing and editing the text of the article.

Chinh D.P. Nguyen – conducting research, writing the literature review, and editing the text of the article;

Tan M. Le – developing the concept, formal analysis, conducting research, and writing the text of the article.

Вклад авторов

А.К. Ха – разработка концепции, формальный анализ, проведение исследования и написание текста статьи;

Ч.Д.П. Нгуен – проведение исследования, написание обзора литературы и редактирование текста статьи;

Т.М. *Ае* — разработка концепции и методики исследования, контроль, написание и редактирование текста статьи.

The authors declare no conflicts of interest.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Ragab G., Elshahaly M., Bardin T. Gout: An old disease in new perspective–A review. *J. Adv. Res.* 2017;8(5):495–511. https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008

2. Safiri S., Kolahi A.A., Cross M., Carson-Chahhoud K., Hoy D., Almasi-Hashiani A., *et al.* Prevalence, incidence, and years lived with disability due to gout and its attributable risk factors for 195 countries and territories 1990–2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Arthritis & Rheumatology.* 2020;72(11):1916–27. https://doi. org/10.1002/art.41404

3. Kuo C.-F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015;11(11):649–662. https://doi. org/10.1038/nrrheum.2015.91

4. Borges F., Fernandes E., Roleira F. Progress towards the discovery of xanthine oxidase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* 2002;9(2):195–217.https://doi.org/10.2174/0929867023371229

5. Kostić D.A., Dimitrijević D.S., Stojanović G.S., Palić I.R., Dorđević A.S., Ickovski J.D. Xanthine oxidase: isolation, assays of activity, and inhibition. *J. Chem.* 2015;2015:294858. https://doi.org/10.1155/2015/294858 6. Theoduloz C., Franco L., Ferro E., Rarschmann G.S. Xanthine oxidase inhibitory activity of Paraguayan Myrtaceae. *J. Ethnopharmacol.* 1988;24(2-3):179–183. https://doi. org/10.1016/0378-8741(88)90149-3

7. McKendrick M., Geddes A. Allopurinol hypersensitivity. *British Medical J.* 1979;1(6169):988. https://doi.org/10.1136/bmj.1.6169.988

8. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacolog. Rev.* 2006;58(1):87–114. https://doi.org/10.1124/pr.58.1.6

9. Salmerón-Manzano E., Garrido-Cardenas J.A., Manzano-Agugliaro F. Worldwide research trends on medicinal plants. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(10):3376. https://doi.org/10.3390/ijerph17103376

10. Duong-Trung N., Quach L.-D., Nguyen C.-N. Learning deep transferability for several agricultural classification problems. *Int. J. Adv. Comput. Sci. Appl.* 2019;10(1). http://doi.org/10.14569/IJACSA.2019.0100107

11. Azmi S., Jamal P., Amid A. Xanthine oxidase inhibitory activity from potential Malaysian medicinal plant as remedies for gout. *Int. Food Res. J.* 2012;19(1):159–165.

Screening medicinal plant extracts for xanthine oxidase inhibitory activity

12. De Silva G.O., Abeysundara A.T., Aponso M.M.W. Extraction methods, qualitative and quantitative techniques for screening of phytochemicals from plants. *Am. J. Essent. Oils Nat. Prod.* 2017;5(2):29–32.

13. Kerrouri S., Lrhorfi L., Amal S., Ouafae E., abdellahi Lella O., Bahia B, *et al.* Qualitative study of bioactive components of dill (*Anethum graveolens* L.) from Northern Morocco. *Eur. Sci. J.* 2016;12(27). https://doi.org/10.19044/ esj.2016.v12n27p335

14. Nagalingam S., Sasikumar C.S., Cherian K.M. Extraction and preliminary phytochemical screening of active compounds in Morinda citrifolia fruit. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2012;5(2):179–81.

15. Sánchez-Rangel J.C., Benavides J., Heredia J.B., Cisneros-Zevallos L., Jacobo-Velázquez D.A. The Folin–Ciocalteu assay revisited: improvement of its specificity for total phenolic content determination. *Anal. Methods.* 2013;5(21):5990–5999. https://doi.org/10.1039/C3AY41125G

16. Baba S.A., Malik S.A. Determination of total phenolic and flavonoid content, antimicrobial and antioxidant activity of a root extract of *Arisaema jacquemontii* Blume. *Journal of Taibah University for Science (JTUSCI)*. 2015;9(4):449–454. https://doi.org/10.1016/j.jtusci.2014.11.001

17. Do N.H., Le T.M., Nguyen C.D., Ha A.C. Optimization of total flavonoid content of ethanolic extract of *Persicaria pulchra* (Bl.) Soják for the inhibition of α -glucosidase enzyme. *Fine Chem. Technol.* 2020;15(4):39–50. https://doi. org/10.32362/2410-6593-2020-15-4-39-50

18. Abd El-Rahman H.S., Abd-ELHak N.A. Xanthine oxidase inhibitory activity and antigout of celery leek parsley and molokhia. *Adv. Biochem*. 2015;3(4):40–50. https://doi. org/10.11648/j.ab.20150304.11

19. Sharma O.P., Bhat T.K. DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chem.* 2009;113(4):1202–1205. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.08.008

20. Mehmood A., Ishaq M., Zhao L., Safdar B., Rehman Au, Munir M., *et al.* Natural compounds with xanthine oxidase inhibitory activity: A review. *Chem. Biol. Drug Des.* 2019;93(4):387–418. https://doi.org/10.1111/cbdd.13437

21. Han X., Shen T., Lou H. Dietary polyphenols and their biological significance. *Int. J. Mol. Sci.* 2007;8(9):950–988. https://doi.org/10.3390/i8090950

22. Rashid M., Fareed M., Rashid H., Aziz H., Ehsan N., Khalid S., *et al.* Flavonoids and their biological secrets. In: Ozturk M., Hakeem K. (Eds.). *Plant and Human Health.* 2019;2:579–605. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03344-6_24

23. Sieniawska E., Baj T. Tannins. In: *Pharmacognosy*: Elsevier; 2017. P. 199–232. https://doi.org/10.1016/ B978-0-12-802104-0.00010-X

24. Barbosa-Filho J.M., Piuvezam M.R., Moura M.D., Silva M.S., Lima K.V.B., da-Cunha E.V.L., *et al.* Antiinflammatory activity of alkaloids: A twenty-century review. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2006;16(1):109–139. https://doi. org/10.1590/S0102-695X2006000100020

25. Zulkifli S.A., Abd Gani S.S., Zaidan U.H., Halmi M.I.E. Optimization of total phenolic and flavonoid contents of defatted pitaya (*Hylocereus polyrhizus*) seed extract and its antioxidant properties. *Molecules*. 2020;25(4):787. https://doi. org/10.3390/molecules25040787

26. Vikrama Chakravarthi P., Murugesan S., Arivuchelvan A., Sukumar K., Arulmozhi A., Jagadeeswaran A. *In vitro* xanthine oxidase inhibitory activity of *Piper betle* and *Phyllanthus niruri. J. Pharmacogn. Phytochem.* 2018;7(5):959–961.

27. Murata K., Nakao K., Hirata N., Namba K., Nomi T., Kitamura Y., *et al.* Hydroxychavicol: a potent xanthine oxidase inhibitor obtained from the leaves of betel, *Piper betle. J. Nat. Med.* 2009;63(3):355–359. https://doi.org/10.1007/s11418-009-0331-y

28. Ghasemzadeh A., Jaafar H.Z., Rahmat A. Antioxidant activities, total phenolics and flavonoids content in two varieties of Malaysia young ginger (*Zingiber officinale Roscoe*). *Molecules*. 2010;15(6):4324–4333. https://doi. org/10.3390/molecules15064324

29. Pyo Y.-H., Lee T.-C., Logendra L., Rosen R.T. Antioxidant activity and phenolic compounds of Swiss chard (*Beta vulgaris subspecies cycla*) extracts. *Food Chem*. 2004;85(1):19–26. https://doi.org/10.1016/ S0308-8146(03)00294-2

30. Krishnan E., Akhras K., Sharma H., Marynchenko M., Wu E., Tawk R., *et al.* Relative and attributable diabetes risk associated with hyperuricemia in US veterans with gout. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2013;106(8):721–729. https://doi.org/10.1093/qjmed/hct093

31. Monfared S.S.M.S., Vahidi H., Abdolghaffari A.H., Nikfar S., Abdollahi M. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review. *World J. Gastroenterol: WJG.* 2009;15(36):4481–4490. https://doi.org/10.3748/wjg.15.4481

About the authors:

Anh C. Ha, PhD., Doctor of Medicinal Chemistry, Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh City University of Technology (268 Ly Thuong Kiet Street, District 10, Ho Chi Minh City, Vietnam); Vietnam National University Ho Chi Minh City (Linh Trung Ward, Thu Duc District, Ho Chi Minh City, Vietnam). E-mail: hcanh@hcmut.edu.vn. https://orcid.org/0000-0001-7919-4028

Chinh D.P. Nguyen, BEng., Postgraduate Student, Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh City University of Technology (268 Ly Thuong Kiet Street, District 10, Ho Chi Minh City, Vietnam); Vietnam National University Ho Chi Minh City (Linh Trung Ward, Thu Duc District, Ho Chi Minh City, Vietnam). Email: npdchinh.sdh19@hcmut.edu.vn. https://orcid.org/0000-0002-2820-3913

Tan M. Le, MSc., Master of Chemical Engineering, Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh City University of Technology (268 Ly Thuong Kiet Street, District 10, Ho Chi Minh City, Vietnam); Vietnam National University Ho Chi Minh City (Linh Trung Ward, Thu Duc District, Ho Chi Minh City, Vietnam). Email: lmtan.sdh20@hcmut.edu.vn. https://orcid.org/0000-0002-7956-1067

Об авторах:

Ань К. Ха, PhD, к.м.н., Химико-технологический факультет, Технологический университет Хошимина (268 Ли Тхыонг Кьет ул., Район 10, г. Хошимин, Вьетнам); Вьетнамский национальный университет Хошимина (Линь Чунг Уорд, Район Тхёк, г. Хошимин, Вьетнам). E-mail: hcanh@hcmut.edu.vn. https://orcid.org/0000-0001-7919-4028

Чин Д.П. Нгуен, аспирант, Химико-технологический факультет, Технологический университет Хошимина (268 Ли Тхыонг Кьет ул., Район 10, г. Хошимин, Вьетнам); Вьетнамский национальный университет Хошимина (Линь Чунг Уорд, Район Тхёк, г. Хошимин, Вьетнам). Е-mail:npdchinh.sdh19@hcmut.edu.vn.https://orcid.org/0000-0002-2820-3913

Тан М. Ле, аспирант, Химико-технологический факультет, Технологический университет Хошимина (268 Ли Тхыонг Кьет ул., Район 10, г. Хошимин, Вьетнам); Вьетнамский национальный университет Хошимина (Линь Чунг Уорд, Район Тхёк, г. Хошимин, Вьетнам). E-mail: lmtan.sdh20@hcmut.edu.vn. https://orcid.org/0000-0002-7956-1067

Поступила: 29.10.2021; получена после доработки: 15.12.2021; принята к опубликованию: 14.04.2022. The article was submitted: October 29, 2021; approved after reviewing: December 15, 2021; accepted for publication: April 14, 2022.

The text was submitted by the authors in English Edited for English language and spelling by Quinton Scribner, Awatera.

БИОХИМИЯ И БИОТЕХНОЛОГИЯ

BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-140-151 УДК 615.275.2

(cc) BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Исследование противогриппозной активности комплексов миРНК против клеточных генов *FLT4*, *Nup98* и *Nup205* на модели *in vitro*

Е.А. Пашков^{1,2,⊠}, М.О. Коротышева¹, А.В. Пак¹, Е.Б. Файзулоев², А.В. Сидоров², А.В. Поддубиков², Е.П. Быстрицкая², Ю.Е. Дронина^{1,3}, В.К. Солнцева¹, Т.А. Зайцева¹, Е.П. Пашков¹, А.С. Быков¹, О.А. Свитич^{1,2}, В.В. Зверев^{1,2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, 119991 Россия

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова Минздрава России, Москва, 105064 Россия

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, 123098 Россия [∞] Автор для переписки, e-mail: pashckov.j@yandex.ru

Аннотация

Цели. Оценка изменения вирусной активности гриппа A/WSN/33 после комплексного нокдауна комбинаций клеточных генов FLT4, Nup98 и Nup205 в культуре легочных клеток человека A549.

Методы. Работа выполнена с использованием оборудования центра коллективного пользования Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им И.И. Мечникова (Россия). Авторами выполнялась трансфекция комбинаций комплексов миРНК, вызывающих одновременное нарушение экспрессии клеточных генов FLT4, Nup98 и Nup205. В течение трех дней с момента трансфекции и заражения проводился отбор надосадочной жидкости и клеточного лизата для последующего определения интенсивности вирусной репродукции по методу титрования по цитопатическому действию. Динамику изменения концентрации вирусной рибонуклеиновой кислоты (вРНК) определяли методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). Для вычисления статистически значимых различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

© Пашков Е.А., Коротышева М.О., Пак А.В., Файзулоев Е.Б., Сидоров А.В., Поддубиков А.В., Быстрицкая Е.П., Дронина Ю.Е., Солнцева В.К., Зайцева Т.А., Пашков Е.П., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В., 2022 140 Результаты. При использовании всех комбинаций комплексов малых интерферирующих РНК (миРНК) жизнеспособность клеток не снижалась ниже порогового уровня в 70%. В клетках, обработанных комплексом FLT4.2 + Nup98.1 + Nup205 при множественности заражения (Multiplicity of infection, MOI) 0.1 достоверное снижение вирусной репродукции на 1.5 lg отмечалось на первые сутки по отношению к неспецифическому и вирусному контролям. Использование комплексов миРНК при МОІ 0.01 приводило к более выраженному противовирусному эффекту. Вирусный титр в клетках, обработанных комплексами миРНК FLT4.2 + Nup98.1 и Nup98.1 + Nup205 снижался на первые сутки на 1.5 lg. В клетках, обработанных комплексами FLT4.2 + Nup205 и FLT4.2 + Nup205 1 + Nup205 снижался на 1.8 и 2 lg на первые сутки и на 1.8 и 2.5 lg на вторые сутки соответственно по отношению к неспецифическому и вирусному контролям. При проведении ОТ-ПЦР-РВ отмечено достоверное снижение концентрации вирусной РНК. При МОІ 0.1 снижение вирусной в 295, 55 и 63 раза отмечался при использовании комплексов миРНК FLT4.2 + Nup98.1, Nup98.1 + Nup205 и FLT4.2 + Nup98.1 + Nup205 соответственно. На вторые сутки снижение вирусной РНК также отмечалось в клетках, обработанных комплексом FLT4.2 + Nup98.1. Снижение вРНК на третьи сутки в 415 раз отмечалось в клетках, обработанных комплексом FLT4.2 + Nup205. При MOI 0.01 концентрация вРНК снизилась в 9.5 раз при использовании комплекса Nup98.1 + Nup205 относительно неспецифического и вирусного контроля.

Выводы. В ходе исследования был показан выраженный противовирусный эффект комбинаций миРНК при одновременном подавлении активности клеточных генов (FLT4, Nup98 и Nup205), чьи продукты экспрессии играют важное участие в процессе вирусной репродукции, а также получены оригинальные конструкции комплексов миРНК. Полученные результаты имеют важное значение для создания препаратов для экстренной профилактики и терапии, чье действие основано на механизме РНК-интерференции.

Ключевые слова: РНК-интерференция, вирус гриппа А, экспрессия генов, матричная РНК, малые интерферирующие РНК, вирусная РНК

Для цитирования: Пашков Е.А., Коротышева М.О., Пак А.В., Файзулоев Е.Б., Сидоров А.В., Поддубиков А.В., Быстрицкая Е.П., Дронина Ю.Е., Солнцева В.К., Зайцева Т.А., Пашков Е.П., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Исследование противогриппозной активности комплексов миРНК против клеточных генов *FLT4*, *Nup98* и *Nup205* на модели *in vitro. Тонкие химические технологии*. 2022;17(2):140–151. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-140-151

RESEARCH ARTICLE

Investigation of the anti-influenza activity of siRNA complexes against the cellular genes *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205 in vitro*

Evgeny A. Pashkov^{1,2,\vee}}, Maria O. Korotysheva¹, Anastasia V. Pak¹, Evgeny B. Faizuloev², Alexander V. Sidorov², Alexander V. Poddubikov², Elizaveta P. Bystritskaya², Yuliya E. Dronina^{1,3}, Viktoriia K. Solntseva¹, Tatiana A. Zaiceva¹, Evgeny P. Pashkov¹, Anatoly S. Bykov¹, Oxana A. Svitich^{1,2}, Vitaliy V. Zverev^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991 Russia
 ²I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, 105064 Russia
 ³N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, 123098 Russia
 ^{\vee} Corresponding author, e-mail: pashckov.j@yandex.ru

Abstract

Objectives. Evaluation of changes in the viral activity of influenza A/WSN/33 after complex knockdown of combinations of cellular genes FLT4, Nup98 and Nup205 in human lung cell culture A549.

Methods. The work was carried out using the equipment of the Center for Collective Use of the I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russia. The authors performed transfection of combinations of small interfering ribonucleic acid (siRNA) complexes that cause simultaneous disruption of the expression of cellular genes FLT4, Nup98, and Nup205. Within three days from the moment of transfection and infection, the supernatant fluid and cell lysate were taken for subsequent viral reproduction intensity determination using the titration method for cytopathic action. The dynamics of changes in the concentration of viral ribonucleic acid (vRNA) was determined by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (real-time RT-PCR). The nonparametric Mann–Whitney test was used to calculate statistically significant differences between groups.

Results. Using all of the combinations of siRNA complexes, cell viability did not decrease below the threshold level of 70%. In cells treated with complex FLT4.2 + Nup98.1 + Nup205 at the multiplicity of infection (MOI) equal to 0.1, a significant decrease in viral reproduction by 1.5 lg was noted on the first day in relation to nonspecific and viral controls. The use of siRNA complexes at MOI 0.01 resulted in a more pronounced antiviral effect. The viral titer in cells treated with siRNA complexes FLT4.2 + Nup98.1 and Nup98.1 + Nup205 decreased by 1.5 lg on the first day. In cells treated with complexes FLT4.2 + Nup205 and FLT4.2 + Nup98.1 + Nup205, it decreased by 1.8 and 2.0 lg on the first day and by 1.8 and 2.5 lg on the second day, respectively, in relation to nonspecific and viral controls. When conducting real-time RT-PCR, a significant decrease in the concentration of vRNA was noted. At MOI 0.1, a 295, 55, and 63-fold decrease in the viral load was observed with the use of siRNA complexes FLT4.2 + Nup98.1, Nup98.1 + Nup205, and FLT4.2 + Nup98.1 + Nup205, respectively. On the second day, a decrease in vRNA was also observed in cells treated with complex A. A 415-fold decrease in vRNA on the third day was noted in cells treated with complex FLT4.2 + Nup205. At MOI 0.01, the concentration of vRNA decreased 9.5 times when using complex B relative to nonspecific and viral control.

Conclusions. The study showed a pronounced antiviral effect of siRNA combinations while simultaneously suppressing the activity of cellular genes (FLT4, Nup98, and Nup205), whose expression products are playing important role in the viral reproduction process, and obtained original designs of siRNA complexes. The results obtained are of great importance for the creation of emergence prophylactic and therapeutic drugs, whose action is based on the mechanism of RNA interference.

Keywords: RNA interference, influenza A virus, gene expression, mRNA, small interfering RNA, viral RNA

For citation: Pashkov E.A., Korotysheva M.O., Pak A.V., Faizuloev E.B., Sidorov A.V., Poddubikov A.V., Bystritskaya E.P., Dronina Yu.E., Solntseva V.K., Zaiceva T.A., Pashkov E.P., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Investigation of the anti-influenza activity of siRNA complexes against the cellular genes *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205 in vitro*. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol*. 2022;17(2):140–151 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-140-151

введение

Вирус гриппа является причиной одной из самых распространенных антропонозных инфекций, поражающих верхние дыхательные пути. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 г. отмечалось до 1.2 млрд новых случаев гриппозной инфекции, до 5 млн случаев тяжелого течения заболевания и до 65 0000 смертей в мире¹. Повышенную опасность для мирового здравоохранения несет вирус гриппа А, имеющий высокую клиническую значимость и значительный пандемический потенциал [1]. Дополнительно, осложнения гриппа способны повлиять на такие системы органов, как центральная нервная, мочеполовая и сердечно-сосудистая. Не является так же ¹ https://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/

events/2021/10/flu-awareness-campaign-2021

исключением риск развития бактериальных и гриб-ковых постгриппозных осложнений [2–5].

Сохранение угрозы развития новых эпидемий и пандемий демонстрирует, что достигнутый прогресс в развитии инфраструктуры здравоохранения даже в наиболее развитых странах мира не гарантирует защиты населения от вновь возникающих случаев инфекций [6]. Известно, что при вспышках бактериальных инфекций ответ на подобные вызовы ищут в разработке новых вариантов антибактериальных препаратов. В случае же вирусных инфекций, на сегодняшний день практически отсутствуют подходы для экстренной разработки и создания лекарственных препаратов. Отдельные примеры успешного решения этой задачи (ингибитор протеазы вируса иммунодефицита человека Лопинавир (Lopinavir) для лечения вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)-инфекции; ингибиторы неструктурного белка 5В (NS5B) - Софосбувир (Sofosbuvir), Дасабувир (Dasabuvir) для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С) показывают, что разработка экстренных таргетных противовирусных препаратов занимает долгое время, а высокая стоимость разработок делает их недоступными для повсеместного применения [7-9].

Параллельно с этим, применение многих противогриппозных препаратов, направленных на терапию и профилактику данной инфекции не приносит необходимого результата ввиду того, что ежегодно выявляются новые вирусные штаммы, резистентные к этим препаратам [10]. Современные вакцины так же не гарантируют полной защиты от болезни, поскольку не всегда вызывают достаточный иммунный ответ, на фоне чего приобретенный иммунитет сохраняет длительность всего на 6 месяцев [11]. Следует учитывать, что противогриппозные вакцины ежегодно должны перерабатываться, поскольку каждый год появляются новые штаммы вируса гриппа, что снижает эффективность уже ранее созданных вакцин. Помимо этого, вакцинопрофилактика является затруднительной для людей, страдающих аллергией на яичный белок, а также для лиц с иммунодефицитом [12–15]. Резюмируя все вышесказанное, создание универсальной платформы для быстрой разработки экономически эффективных и безопасных средств терапии вирусных инфекций имеет очевидную актуальность для обеспечения безопасности людей, поскольку это позволит создать подходы к контролю циркуляции вирусов гриппа, патогенных для человека.

РНК-интерференция (РНКи) – последовательность регуляторных реакций в эукариотических клетках, вызванных чужеродной двухцепочечной молекулой рибонуклеиновой кислоты (РНК). Механизм РНК-интерференции состоит в разделении экзогенной двухцепочечной РНК на небольшие

последовательности эндонуклеазой *Dicer*, которые являются малыми интерферирующими PHK (миPHK). После этого, миPHK связывается с PHK-индуцируемый комплексом выключения гена (RNA-induced silencing complex или *RISC*), включающим в себя три белка: Аргонавт-2 (*Ago2*), клеточный белковый активатор протеинкиназы R (protein activator of the interferon-induced protein kinase, *PACT*) и связывающий реакцию трансактивации PHK белок (transactivation response element RNA-binding protein, *TRBP*). Образовавшийся комплекс подвергает целевую матричную PHK-мишень (мPHK) деградации [16, 17].

На сегодняшний день намечается тенденция к созданию лекарственных препаратов, основанных на механизме РНК-интерференции. Допуск к клиническому применению уже получили препараты Патисиран (*Patisiran*) и Гивосиран (*Givosiran*), применяемые в терапии генетически-обусловленных заболеваний – амилоидной полинейропатии и острой печеночной порфирии [18, 19]. Также известен ряд находящихся на разных стадиях клинических испытаний противовирусных препаратов для терапии гепатита С, респираторно-синцитиальный вирус (PCB)-инфекции и ВИЧ-инфекции [20, 22].

Следует иметь ввиду, что одним из основных факторов, снижающим противовирусную активность РНК-интерференции, является способность к «ускользанию» от миРНК, специфичных к вирусным генам [23]. Ввиду этого, наиболее важной особенностью применяемого подхода на основе индукторов РНК-интерференции, позволяющего избежать возникновения устойчивости вируса к терапии, является одновременность терапевтического воздействия и множественность мишеней разрушающего воздействия синтетическими олигонуклеотидами на транскрипты клетки-хозяина, жизненно важные для репродукции вируса.

Поскольку ранее был показан противовирусный эффект от одиночного нокдауна клеточных генов с помощью миРНК [24, 25], целью настоящего исследования является экспериментальное обоснование и оценка эффективности одновременного нокдауна двух и более клеточных генов (*FLT4*, *Nup98* и *Nup205*) с целью снижения репродукции вируса гриппа A/WSN/33 (H1N1) в культуре клеток A549.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

миРНК

Подбор миРНК осуществляли с помощью ресурса siDirect 2.0². Олигорибонуклеотиды (Синтол, Россия) разводили водой до концентрации 100 пмоль/мкл. Далее комплементарные

² siDirect (rnai.jp)

олигонуклеотиды (Синтол, Россия) смешивали, инкубировали в термостате при 60 °С в течение 1 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Готовые РНК-дуплексы хранили при температуре -80 °С. Все работы с готовыми дуплексами проводились с использованием холодового штатива. Последовательности используемых миРНК представлены в табл. 1. В качестве неспецифического контроля использовалась миРНК siL2, специфичная к гену светляковой люциферазы и не влияющая на жизненный цикл клеток A549.

Вирус

В работе использован вирус гриппа A/WSN/33 (H1N1) (*St. Jude's Children's Research Hospital*, США). Культивирование и определение титра вируса проводилось на культуре клеток Madin-Darby Canine Kidney (MDCK).

Культуры клеток

В работе использовались клетки почек кокер-спаниеля MDCK (*Institut Pasteur*, Франция) и клетки аденокарциномы человеческого легкого А549 (*ATCC*, США). Клетки MDCK выращивали в среде MEM (*ПанЭко*, Россия), содержащей 5% эмбриональной сыворотки коров (ЭСК) Gibco (*Fisher Scientific*, Новая Зеландия), 40 мкг/мл гентамицина (*ПанЭко*, Россия), и 300 мкг/мл L-глутамина (*ПанЭко*, Россия) при 37 °С в СО₂-инкубаторе. Клетки А549 выращивали в среде DMEM (*ПанЭко*, Россия), содержащей 5% ЭСК, 40 мкг/мл гентамицина и 300 мкг/мл L-глутамина при 37 °С в СО₂-инкубаторе.

МТТ-тест

Выживаемость клеток А549, обработанных комплексами миРНК, оценивали с помощью метилтиазолилтетразолий бромид (МТТ) теста. На первые, вторые и третьи сутки после трансфекции в лунки с клетками 96-луночного планшета добавляли по 20 мкл раствора МТТ с концентрацией 5 мг/мл (ПанЭко, Россия) и инкубировали при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 2 ч. Далее культуральную жидкость отбирали и добавляли в лунки по 100 мкл изопропанола (*Sigma-Aldrich*, США) в каждую лунку. С помощью планшетного спектрофотометра (*Varioscan*, *Thermo Fisher Scientific*, США) определяли оптическую плотность каждой лунки при 530 нм с учетом фоновых значений при 620 нм.

Трансфекция клеток миРНК с последующим заражением

Для трансфекции комплексов миРНК, клетки А549 высевали на 24-луночные планшеты в посевной концентрации 1:3. После образования 80% клеточного монослоя, клетки промывались раствором фосфатно-солевого буфера и бессывороточной средой Opti-MEM (Thermo Fisher Scientific). Далее смесь Lipofectamin 2000 (Thermo Fisher Scientific) и Opti-MEM добавляли к раствору миРНК в среде Opti-MEM и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Суммарная концентрация каждого из четырех комплексов миРНК, необходимая для нокдауна генов, составила 20 пмоль/мкл на лунку. Составы комплексов миРНК и их последовательности указаны в табл. 2 и 3 соответственно. После инкубации комплексы добавляли к клеткам. миРНК siL2 была использована в качестве неспецифического контроля. Затем клетки инкубировали при 37 °С в СО₂-инкубаторе. Спустя 4 ч культуральную среду удаляли из всех лунок, кроме отрицательного контроля и добавляли по 0.5 мл вируссодержащей жидкости с множественностью заражения (MOI) 0.1, 0.01, состоящей из среды DMEM, 0.001% тозилфенилаланилхлорметилкетона (Tosyl phenylalanyl chloromethyl ketone, TPCK) (Sigma-Aldrich, Германия), 40 мкг/мл гентамицина. После этого клетки вновь помещали в СО₂-инкубатор. В течение трех последующих суток отбирались образцы супернатанта для последующего титрования и клеточный

Таблица 1. Последовательности миРНК, использованные в работе Table 1. siRNA sequences used in the work

миРНК / siRNA	Последовательность / Sequence
FLT4.2	UGAAGUUCUGUUGAAAAAG dAdC CUUUUUCAACAGAACUUCA dCdA
Nup98.1	AGUCUUUGUUUCAGAAAGC dGdC GCUUUCUGAAACAAAGACU dCdA
Nup205	UCAAAAUCUUAUCAAGAAG dGdT CUUCUUGAUAAGAUUUUGA dAdG
<i>siL2</i> (неспецифическая миРНК) <i>siL2</i> (nonspecific siRNA)	UUUCCGUCAUCGUCUUUCC dTdT GGAAAGACGAUGACGGAAA dTdT

Комплекс миРНК Complex siRNA	Состав комплекса миРНК Composition of complex siRNA	
Комплекс A / Complex A	FLT4.2 + Nup98.1	
Комплекс Б / Complex В	Nup98.1 + Nup205	
Комплекс В / Complex C	FLT4.2 + Nup205	
Комплекс Г / Complex D	FLT4.2 + Nup98.1 + Nup205	

Таблица 2. Комплексы миРНК, использованные в работе **Table 2.** Complex siRNA used in the work

Таблица 3. Праймеры для выявления в ОТ-ПЦР-РВ М-гена ВГА **Table 3.** Primers for real-time RT-PCR of the influenza A virus (IAV) M-gene

Праймер Primer	Последовательность Sequence	
IAV M F:	GGAATGGCTAAAGACAAGACCAAT	
IAV M R:	GGGCATTTTGGACAAAGCGTCTAC	
IAV M Pr: FAM	AGTCCTCGCTCACTGGGCACGGTG-BHQ1	

лизат для оценки динамики концентрации вирусной РНК методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ).

Выявление вРНК

Вирусную РНК выделяли из клеточного лизата набором Рибо-сорб (Helicon, Россия). Для постановки реакции обратной транскрипции применяли набор реагентов ОТ-1 (Синтол, Россия). Изменение концентрации вирусной РНК контролировали с помощью количественной ОТ-ПЦР-РВ с набором праймеров и зондов к М-гену вируса гриппа А (ВГА) [26]. Для полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) использовали набор реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя EVA Green и референсного красителя ROX (Синтол, Россия). Рабочая концентрация праймеров и зондов составила 10 пмоль/мкл и 5 пмоль/мкл соответственно. Реакция ПЦР-РВ проводилась в амплификаторе ДТ-96 (ДНК-технология, Россия). Температурно-временной режим составил 95 °С — 5 мин (1 цикл); 62 °С — 40 с, 95 °С — 15 с (40 циклов). Праймеры и зонды (Синтол, Россия) представлены в табл. 3.

Титрование вируса по конечной точке цитопатогенного действия

Вирусный титр определялся по крайней точке визуального проявления цитопатического эффекта в культуре клеток MDCK. Клетки MDCK сеяли в 96-луночные планшеты с посевной концентрацией 1·10⁴/см². Через двое суток питательная среда удалялась из лунок, вносились 10-кратные последовательные разведения вирусного материала в поддерживающей среде без трипсина и инкубировали на протяжении четырех суток в CO₂-инкубаторе при 37 °C. На четвертые сутки проводили визуальный учет результатов титрования под микроскопом на наличие специфического цитопатического эффекта для вируса гриппа (изменение, деформация, открепление мертвых клеток со дна лунки). Вирусный титр рассчитывался по [27] и выражался как логарифм тканевых цитопатогенных доз (lg TЦД_{50/мл}).

Статистическая обработка данных

Статистическую значимость полученных результатов определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Разница считалась достоверной при $p \le 0.01$ и $p \le 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние комплексов миРНК на выживаемость трансфицированных клеток

Выживаемость клеток А549, трансфицированных миРНК, оценивали в течение трех суток. По аналогии с работой [28], пороговое значение выживаемости было установлено на уровне 70%. Через 24 ч жизнеспособность клеток, обработанных комплексами С и D снизилась на 15–17%. На вторые сутки выживаемость клеток, обработанных этими же комплексами, практически не изменилась, однако токсичность комплексов А и В для клеток составила 24% и 21%, соответственно. На третьи сутки показатели выживаемости клеток практически не изменились. За 100% была принята выживаемость нетрансфицированных клеток. Значения выживаемости нормализованы по отношению к средней оптической плотности нетрансфицированных клеток в каждый соответствующий временной интервал после трансфекции. Полученные данные представлены в табл. 4.

Влияние комплексов миРНК на титр вируса

С целью оценки динамики вирусной активности, на клетках MDCK проводилось титрование вируссодержащей жидкости, отбиравшейся в течение трех суток с момента внесения комплексов миРНК в культуры клеток А549. Данные, приведенные на рис. 1, указывают на способность комплексов миРНК снижать репродукцию вируса гриппа in vitro. На рис. 1а показано снижение вирусного титра при MOI = 0.1. Было установлено, что при таком значении МОІ применение комплекса миРНК, направленного к генам FLT4, Nup98 и Nup205, приводило к достоверному снижению вирусной репродукции на 1.5 lg ТЦД_{50/мл} в первые сутки по сравнению с миРНК siL2. В нетрансфицированной культуре клеток титры вируса со временем увеличивались, достигая пиковых значений на 48 и 72 ч. То же самое было отмечено и в клетках, трансфицированных неспецифической миРНК siL2. На рис. 16 приведены данные о том, что при MOI = 0.01, вирусный титр в клетках, обработанных комплексами А и В, достоверно снижался на первые сутки на 1.5 lg ТЦД_{50/мп} по отношению к контролю (p < 0.05). Применение комплексов С и D приводило к достоверному снижению вирусного титра на 1.8 и 2 lg ТЦД_{50/мп} на первые и на 1.8 и 2.5 lg ТЦД_{50/мл} на вторые сутки (p < 0.05) соответственно по сравнению с контролями.

Влияние миРНК на концентрацию вирусной РНК

2 отображено влияние миРНК На рис. на концентрацию вирусной РНК in vitro. Для оценки изменения концентрации вирусной РНК выполнялось ОТ-ПЦР-РВ. На рис. 2а показано, что при MOI = 0.1 применение комплексов A, B и C приводило к достоверному снижению вРНК на первые сутки по сравнению с миРНК siL2 в 295, 55 и 63 раза, соответственно (p < 0.05). На вторые сутки снижение вРНК в 205 раз отмечалось в клетках, трансфицированных комплексом A (p < 0.05). При использовании комплекса С отмечалось снижение вРНК в 415 раз на третьи сутки (*p* < 0.05). На рис. 26 приведены данные о том, что концентрация вРНК в клетках с MOI = 0.01, достоверно снижалась на первые сутки в 9.5 раз при использовании комплекса Б (p < 0.05) по сравнении с неспецифическим контролем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа является продолжением исследований по оценке противовирусной активности одиночных нокдаунов вышеуказанных клеточных генов посредством миРНК, выполненных авторами ранее [21, 22]. Была проведена серия экспериментов по оценке эффективности одновременного нокдауна нескольких клеточных генов

Таблица 4. Выживаемость клеток после трансфекции миРНИ	ζ, %
Table 4. Cell survival after siRNA transfection in %	

Комплекс МиРНК siRNA complex	1-е сутки 1 st day	2-е сутки 2 nd day	3-и сутки 3 rd day
Комплекс A Complex A	98	76	75
Комплекс В Complex B	97	79	73
Комплекс C Complex C	85	84	86
Комплекс D Complex D	83	78	81
<i>siL2</i> (неспецифич.) <i>siL2</i> (nonspecific)	98	84	95
K-(нетрансфиц.) K-(nontransfect.)	100	100	100

Е.А. Пашков, М.О. Коротышева, А.В. Пак и др.





Fig. 1. (a) Multiplicity of infection (MOI) = 0.1; (b) MOI = 0.01. Influence of siRNAs complexes (A - FLT4.2 + Nup98.1; B - Nup98.1 + Nup205; C - FLT4.2 + Nup205; D - FLT4.1 + Nup98.1 + Nup205) directed to the FLT4, Nup98, and Nup205 genes on the reproduction of the influenza virus (on the graph, the data are given in log₁₀).



Рис. 2. (а) Множественность заражения (мн.з.) = 0.1; (б) мн.з. = 0.01. Влияние комплексов миРНК (А, В, С и D) на концентрацию вирусной РНК (на графике данные приведены в log₁₀).

Fig. 2. (a) Multiplicity of infection (MOI) = 0.1; (b) MOI = 0.01. The effect of siRNA complexes (A, B, C, and D) on the concentration of vRNA (on the graph, the data are given in \log_{10}).

с использованием комплексов миРНК, направленных к генам FLT4, Nup98 и Nup205. Был показан выраженный противовирусный эффект миРНК, направленных одновременно к нескольким мРНК этих генов и получены данные, свидетельствующие о корреляции между снижением экспрессии клеточных снижением вирусной репродукции. генов и Для оценки эффективности комплексов миРНК использовалось два методических подхода: титрование вируса по цитопатогенному действию и ОТ-ПЦР-РВ, которые согласовывались между собой. Помимо эффективного снижения экспрессии генов, важным критерием использования миРНК или их комплексов является их низкое влияние на

жизнедеятельность клеток в результате нокдауна одного или нескольких целевых генов.

Было установлено, что композиции миРНК, направленные одномоментно к генам FLT4, Nup98 и Nup205 не снижали жизнеспособность клеток ниже порогового уровня в 70% по аналогии с [28]. При титровании вируса по цитопатогенному действию отмечалось следующее снижение вирусной активности. При множественности заражения 0.1 достоверное снижение вирусной репродукции на 1.5 lg ТЦД_{50/мл} отмечалось только при использовании комплекса D в первые сутки относительно неспецифической миРНК siL2. Лучший результат отмечался при множественности заражения 0.01.

На рис. 2 приведены данные о том, что при MOI = 0.01, вирусный титр в клетках, обработанных комплексами А и В, достоверно снижался на первые сутки на 1.5 lg ТЦД_{50/мл} по отношению к контролю (p < 0.05). Применение комплексов С и D приводило к достоверному снижению вирусного титра на 1.8 и 2 lg ТЦД_{50/мл} на первые и на 1.8 и 2.5 lg ТЦД $_{\rm 50/MR}$ на вторые сутки (p < 0.05) соответственно по сравнению с контролями. По результатам ОТ-ПЦР-РВ отмечалось снижение количества вирусной РНК в обработанных комплексами клетках по сравнению с контролями. При MOI = 0.1 использование комплексов A, B и D привело к достоверному снижению вРНК на первые сутки по сравнению с миРНК siL2 в 295, 55 и 63 раза, соответственно (p < 0.05). На вторые сутки подобный эффект отмечался в клетках, обработанных комплексом А. При использовании комплекса В отмечалось снижение вРНК в 415 раз на третьи сутки. На рис. 4 приведены данные о том, что концентрация вРНК в клетках с MOI = 0.01 достоверно снижалась на первые сутки в 9.5 раз при использовании комплекса Б (*p* < 0.05) по сравнению с неспецифическим контролем. Следует отметить, что накопление вирусной РНК связано, по всей видимости, с тем, что осуществляется частичный синтез вирусной РНК, но при этом отсутствует сборка вириона. На этом фоне происходит накопление вирусной РНК in vitro. Похожие результаты были показаны в статье [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день остро стоит вопрос создания безопасных и эффективных лекарственных средств для терапии и профилактики гриппа и его осложнений. В настоящем исследовании получены данные о том, что одновременный нокдаун нескольких клеточных генов, выполняющих важные роли в процессе эндоцитоза вируса и ядерного импорта/экспорта вРНК с помощью комплексов миРНК достоверно эффективно снижал репродукцию вируса гриппа in vitro. Эффективное подавление вирусной репродукции отмечалось при использовании комплекса миРНК, направленного сразу ко всем трем генам. Это свидетельствует о том, что нарушение вирусной репродукции одномоментно на разных стадиях приводит к наиболее результативному эффекту и, как следствие, сниже-

нию вирусной активности. Полученные результаты позволяют рекомендовать миРНК, направленные к клеточным генам, для исследования в качестве потенциальных лекарственных препаратов для экстренной профилактики и терапии гриппа на животной модели инфекции. Параллельно с этим, полученные результаты способствуют разработке принципов быстрого конструирования и наработки специфических и эффективных противовирусных миРНК, которые могут быть использованы для разработки средств защиты от вирусов, относящихся к разным таксономическим группам. Данная технология должна стать в высокой степени универсальной и в перспективе может войти в систему быстрого реагирования на появление новых патогенных вирусов, возникновение пандемий и биологического терроризма.

Благодарности

Авторы выражают благодарность центру коллективного пользования НИИВС им И.И. Мечникова. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Acknowledgments

The authors are grateful to the Center for Collective Use of the I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. The study was not sponsored.

Вклад авторов

Е.А. Пашков, М.О. Коротышева, А.В. Пак, Т.А. Зайцева – выполнение экспериментов;

Е.А. Пашков, Е.П. Быстрицкая, Ю.Е. Дронина, В.К. Солнцева – написание текста статьи, анализ полученных результатов;

Е.Б. Файзулоев, А.В. Поддубиков, А.В. Сидоров – научное редактирование;

Е.П. Пашков, А.С. Быков, О.А. Свитич, В.В. Зверев – идея исследования, резюме, общее руководство.

Authors' contributions

E.A. Pashkov, M.O. Korotysheva, A.V. Pak, and Zaiceva T.A. – conducting the experiments;

E.A. Pashkov, E.P. Bystritskaya, Yu.E. Dronina, and V.K. Solntseva – writing the text of the article and the analysis of the obtained results;

E.B. Fayzuloev, A.V. Poddubikov, and A.V. Sidorov – scientific editing;

E.P. Pashkov, A.S. Bykov, O.A. Svitich, and V.V. Zverev – idea of the study, summary, and general management.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Peteranderl C., Herold S., Schmoldt C. Human Influenza Virus Infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016;37(4):487–500. https://doi.org/10.1055/s-0036-1584801

2. Sellers S.A., Hagan R.S., Hayden F.G., Fischer W.A. 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extrapulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2017;11(5):372–393. https://doi.org/10.1111/irv.12470

3. Koehler P., Bassetti M., Kochanek M., Shimabukuro-Vornhagen A., Cornely O.A. Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019;25(12):1501–1509. https://doi. org/10.1016/j.cmi.2019.04.031

4. Radzišauskienė D., Vitkauskaitė M., Žvinytė K., Mameniškienė R. Neurological complications of pandemic A(H1N1)2009pdm, postpandemic A(H1N1)v, and seasonal influenza A. *Brain Behav.* 2021;11(1):e01916. https://doi. org/10.1002/brb3.1916

5. Kalil A.C., Thomas P.G. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit. Care.* 2019;23(1):258. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2539-x

6. Webby R.J., Webster R.G. Emergence of influenza A viruses. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2001;356(1416):1817–1828. https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0997

7. Kirby B.J., Symonds W.T., Kearney B.P., Mathias A.A. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *Clin. Pharmacokinet.* 2015;54(7):677–690. https://doi.org/10.1007/s40262-015-0261-7

8. Gentile I., Buonomo A.R., Borgia G. Dasabuvir: A Non-Nucleoside Inhibitor of NS5B for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Rev. Recent Clin. Trials.* 2014;9(2):115–123. https://doi.org/10.2174/1574887109666 140529222602

9. Magro P., Zanella I., Pescarolo M., Castelli F., Quiros-Roldan E. Lopinavir/ritonavir: Repurposing an old drug for HIV infection in COVID-19 treatment. *Biomed. J.* 2021;44(1):43–53. https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.11.005

10. Han J., Perez J., Schafer A., Cheng H., Peet N., Rong L., Manicassamy B. Influenza Virus: Small Molecule Therapeutics and Mechanisms of Antiviral Resistance. *Curr. Med. Chem.* 2018;25(38):5115–5127. https://doi.org/10.2174 /0929867324666170920165926

11. Castle S.C. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin. Infect. Dis.* 2000;31(2):578–585. https://doi.org/10.1086/313947

12. Looi Q.H., Foo J.B., Lim M.T., Le C.F., Show P.L. How far have we reached in development of effective influenza vaccine? *Int. Rev. Immunol.* 2018;37(5):266–276. https://doi.org/10.1080/08830185.2018.1500570

13. Pleguezuelos O., James E., Fernandez A., Lopes V., Rosas L.A., Cervantes-Medina A., Cleath J., Edwards K., Neitzey D., Gu W, Hunsberger S., Taubenberger J.K., Stoloff G., Memoli M.J. Efficacy of FLU-v, a broad-spectrum influenza vaccine, in a randomized phase IIb human influenza challenge study. *npj Vaccines*. 2020;5(1):22. https://doi.org/10.1038/ s41541-020-0174-9

14. Wang F., Chen G., Zhao Y. Biomimetic nanoparticles as universal influenza vaccine. *Smart Mater. Med.* 2020;1:21–23. https://doi.org/10.1016/j.smaim.2020.03.001

15. Smith M. Vaccine safety: medical contraindications, myths, and risk communication. *Pediatr. Rev.* 2015;36(6):227–238. https://doi.org/10.1542/pir.36.6.227

16. McManus M.T., Sharp P.A. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. *Nat. Rev. Genet.* 2002;3(10):737–747. https://doi.org/10.1038/nrg908

17. Пашков Е.А., Файзулоев Е.Б., Свитич О.А., Сергеев О.В., Зверев В.В. Перспектива создания специфических противогриппозных препаратов на основе синтетических малых интерферирующих РНК. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(4):182–190. https://doi. org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-182-190

[Pashkov E.A., Faizuloev E.B., Svitich O.A., Sergeev O.V., Zverev V.V. The potential of synthetic small interfering RNA-based antiviral drugs for influenza treatment. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*. 2020;65(4):182–190 (in Russ.). https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-182-190]

18. Adams D., Suhr O.B. Patisiran, an investigational RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretinmediated (hATTR) amyloidosis: Results from the phase 3 APOLLO study. *Revue Neurologique*. 2018;174(S1):S37. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.01.085

19. Zhao L., Wang X., Zhang X., Liu X., Zhang Y., Zhang S. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2020;9(4):205–216. https://doi.org/10.5582/irdr.2020.03089

20. Van der Ree M.H., *et al.* Miravirsen dosing in chronic hepatitis C patients results in decreased microRNA-122 levels without affecting other microRNAs in plasma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;43(1):102–113. https://doi.org/10.1111/apt.13432

21. DeVincenzo J., *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an RNAi-based therapy directed against respiratory syncytial virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS).* 2010;107(19):8800–8805. https://doi.org/10.1073/pnas.0912186107

22. Qureshi A., Tantray V.G., Kirmani A.R., Ahangar A.G. A review on current status of antiviral siRNA. *Rev. Med. Virol.* 2018;28(4):1976. https://doi.org/10.1002/rmv.1976

23. Lesch M., Luckner M., Meyer M., Weege F., Gravenstein I., Raftery M., Sieben C., Martin-Sancho L., Imai-Matsushima A., Welke R.W., Frise R., Barclay W., Schönrich G., Herrmann A., Meyer T.F., Karlas A. RNAi-based small molecule repositioning reveals clinically approved urea-based kinase inhibitors as broadly active antivirals. *PLoS Pathog.* 201918;15(3):e1007601. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007601

24. Пашков Е.А., Файзулоев Е.Б., Корчевая Е.Р., Ртищев А.А., Черепович Б.С., Сидоров А.В., Поддубиков А.В., Быстрицкая Е.П., Дронина Ю.Е., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Нокдаун клеточных генов *FLT4*, *Nup98* и *Nup205* как супрессор вирусной активности гриппа A/WSN/33 (H1N1) в культуре клеток A549. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(6):476–489. https://doi. org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-476-489

[Pashkov E.A., Faizuloev E.B., Korchevaya E.R., Rtishchev A.A., Cherepovich B.S., Sidorov A.V., Poddubikov A.V., Bystritskaya E.P., Dronina Yu.E., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Knockdown of *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205* cellular genes as a suppressor for the viral activity of Influenza A/WSN/33 (H1N1) in A549 cell culture. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2021;16(6):476–489 (in Russ.). https://doi. org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-476-489]

25. Пашков Е.А., Корчевая Е.Р., Файзулоев Е.Б., Пашков Е.П., Зайцева Т.А., Ртищев А.А., Поддубиков А.В., Свитич О.А., Зверев В.В., Создание модели изучения противовирусного действия малых интерферирующих РНК *in vitro. Санитарный врач.* 2022;1. https://doi.org/10.33920/med-08-2201-07

Исследование противогриппозной активности комплексов миРНК ...

[Pashkov E.A., Korchevaya E.R., Faizuloev E.B., Pashkov E.P., Zvereva T.A. Rtishchev A.A., Poddubikov A.V., Svitich O.A., Zverev V.V. Creation of model for studying the antiviral effect of small interfering RNAs *in vitro*. *Sanitarnyi vrach*. 2022;1 (in Russ.). https://doi.org/10.33920/med-08-2201-07]

26. Lee H.K, Loh T.P., Lee C.K., Tang J.W., Chiu L., Koay E.S. A universal influenza A and B duplex real-time RT-PCR assay. *J. Med. Virol.* 2012;84(10):1646–1651. https://doi.org/10.1002/jmv.23375

27. Ramakrishnan M.A. Determination of 50% endpoint titer using a simple formula. *World J. Virol.* 2016;5(2):85–86. https://doi.org/10.5501/wjv.v5.i2.85

28. Estrin M.A., Hussein I.T.M., Puryear W.B., Kuan A.C., Artim S.C., Runstadler J.A. Host-directed combinatorial RNAi improves inhibition of diverse strains of influenza A virus in human respiratory epithelial cells. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197246. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197246

29. Piasecka J., Lenartowicz E., Soszynska-Jozwiak M., Szutkowska B., Kierzek R., Kierzek E. RNA Secondary Structure Motifs of the Influenza A Virus as Targets for siRNA-Mediated RNA Interference. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2020;19:627–642. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.12.018

Об авторах:

Пашков Евгений Алексеевич, аспирант, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2); младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной иммунологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: pashckov.j@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5682-4581

Коротышева Мария Олеговна, студент, Международная школа «Медицина Будущего», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: trans.mutation@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-7216-1266

Пак Анастасия Витальевна, студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: dcnnpk@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-4295-7858

Файзулоев Евгений Бахтиёрович, к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной вирусологии, Научноисследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5A). E-mail: faizuloev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7385-5083

Сидоров Александр Викторович, к.б.н., заведующий лабораторией ДНК-содержащих вирусов, Научноисследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5A). E-mail: sashasidorov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3561-8295

Поддубиков Александр Владимирович, к.б.н., заведующий лабораторией микробиологии условно-патогенных бактерий, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: poddubikov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8962-4765

Быстрицкая Елизавета Петровна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной вирусологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: lisabystritskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8430-1975

Дронина Юлия Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2); старший научный сотрудник, лаборатория легионеллеза, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи (123098, Россия, Москва, ул. Тамалеи, д. 18). Е-mail: droninayu@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6269-2108

Солнцева Виктория Константиновна, к.м.н., старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: speak_to_vika@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-3783-9232

Зайцева Татьяна Александровна, к.м.н., старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: zat25@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0001-9205-322X

Пашков Евгений Петрович, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: 9153183256@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-4963-5053

Быков Анатолий Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: bykov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8099-6201

Свитич Оксана Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., директор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А); профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). Е-mail: svitichoa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1757-8389

Зверев Виталий Васильевич, академик РАН, д.б.н., научный руководитель Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А); заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: vitalyzverev@outlook.com, https://orcid.org/0000-0002-0017-1892

About the authors:

Evgeny A. Pashkov, Postgraduate Student, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia); Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: pashckov.j@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5682-4581

Maria O. Korotysheva, Student, International School "Medicine of the Future," I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: trans.mutation@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-7216-1266

Anastasia V. Pak, Student, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: dcnnpk@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-4295-7858

Evgeny B. Faizuloev, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Virology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: faizuloev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7385-5083

Alexander V. Sidorov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of DNA viruses, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: sashasidorov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3561-8295

Alexander A. Poddubikov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Microbiology of Opportunistic Pathogenic Bacteria, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: poddubikov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8962-4765

Elizaveta P. Bystritskaya, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: lisabystritskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8430-1975

Yuliya E. Dronina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia); Senior Researcher, Laboratory of Legionellosis, N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (The Gamaleya National Center) (18, Gamaleya ul., Moscow, 123098, Russia). E-mail: droninayu@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6269-2108

Viktoriia K. Solntseva, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, A.A. Vorobiev Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: speak_to_vika@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-3783-9232

Tatyana A. Zaiceva, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, A.A. Vorobiev Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: zat25@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0001-9205-322X

Evgeny P. Pashkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, A.A. Vorobiev Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: 9153183256@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-4963-5053

Anatoly S. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: bykov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8099-6201

Oxana A. Svitich, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Head of the Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera," Head of the Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia); Professor, Department of Microbiolody, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: svitichoa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1757-8389

Vitalig V. Zverev, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biol.), Scientific Director of the Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia); Head of the Department of Microbiolody, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: vitalyzverev@outlook.com, https://orcid.org/0000-0002-0017-1892

Поступила: 15.03.2022; получена после доработки: 30.03.2022; принята к опубликованию: 20.04.2022. The article was submitted: March 15, 2022; approved after reviewing: March 30, 2022; accepted for publication: April 20, 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/10.32362/2410-6593-2022-17-2-152-163 YДK 532.696:678.07.074

(cc) BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Влияние различных факторов на поверхностные свойства эластомерных материалов на основе бутадиен-нитрильных каучуков

О.А. Дулина[∞], Е.В. Еськова, А.Д. Тарасенко, С.В. Котова

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия [⊠]Автор для переписки, e-mail: doa1503991@yandex.ru

Аннотация

Цели. Изучение влияния содержания технологических добавок и условий ускоренного старения на поверхностную энергию, упруго-прочностные и адгезионные характеристики резин на основе бутадиен-нитрильных каучуков со средним содержанием нитрила акриловой кислоты.

Методы. С помощью метода Оуэнса-Вендта-Рабеля-Каелбле была определена свободная поверхностная энергия образцов в стандартных условиях и условиях ускоренного старения.

Результаты. Было показано, что на поверхностную энергию эластомерных материалов оказывают влияние поверхностно-активные вещества, такие как канифоль и стеариновая кислота, являющиеся типичными ингредиентами резиновых смесей, а также было установлено, что влияние условий ускоренного старения на физико-механические свойства резин на основе бутадиен-нитрильных каучуков зависит от способа выделения каучука из латекса и природы поверхностно-активных компонентов, входящих в состав образцов. Предполагается, что это происходит за счет миграции на поверхность образцов низкомолекулярных компонентов и поверхностно-активных веществ.

Выводы. Анализ полученных результатов показывает, что изменение физико-механических свойств вулканизатов в зависимости от содержания технологической добавки и воздействия температуры происходит наряду с изменением критического поверхностного натяжения.

Ключевые слова: бутадиен-нитрильный каучук, свободная поверхностная энергия, поверхностное натяжение, поверхностно-активное вещество, поверхностные свойства, физико-механические свойства полимеров, термостарение

Для цитирования: Дулина О.А., Еськова Е.В., Тарасенко А.Д., Котова С.В. Влияние различных факторов на поверхностные свойства эластомерных материалов на основе бутадиен-нитрильных каучуков. Тонкие химические mexнологии. 2022;17(2):152–163. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-152-163

RESEARCH ARTICLE

Influence of various factors on surface properties of elastomeric materials based on nitrile butadiene rubbers

Olga A. Dulina[⊠], Evgeniya V. Eskova, Alina D. Tarasenko, Svetlana V. Kotova

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

[™]Corresponding author, e-mail: doa1503991@yandex.ru

Abstract

Objectives. The influence of the technological additive content and accelerated aging conditions on the surface energy and elastic-strength properties of nitrile butadiene rubbers with an average acrylic acid nitrile content and rubbers based on them were studied in the paper.

Methods. The free surface energy of the samples was determined under the standard conditions and in the accelerated aging conditions with the use of the Owens, Wendt, Rabel, and Kaelble method.

Results. It was shown that the elastomeric materials surface energy is influenced by surfactants such as rosin and stearic acid, which are typical ingredients of rubber compounds. It was also found that the thermal aging effect on the physical and mechanical properties of rubbers based on nitrile butadiene rubbers depends on the method of rubber isolation from latex and on the nature of the surfactant components in the samples.

Conclusions. The analysis of the results obtained shows that the change in the vulcanizates physical and mechanical properties, depending on the technological additive content and the temperature effect, occurs along with a change in the critical surface tension.

Keywords: nitrile butadiene rubber, free surface energy, surface tension, surfactant, surface properties, physical and mechanical properties of polymers, thermal aging

For citation: Dulina O.A., Eskova E.V., Tarasenko A.D., Kotova S.V. Influence of various factors on surface properties of elastomeric materials based on nitrile butadiene rubbers. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(2):152–163 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-152-163

введение

Резины на основе бутадиен-нитрильных каучуков (БНК) находят широкое применение при производстве резинотехнических изделий, работающих, в том числе, в агрессивных средах и при повышенных температурах и использующихся практически во всех отраслях промышленности [1].

Резина представляет собой многокомпонентный композиционный материал с многофазной структурой, в которой полимер находится в высокоэластичном состоянии с высокой сегментальной полвижностью. Поэтому поверхностные свойства изделия на ее основе определяются природой полимера, условиями его получения и формирования поверхности, а также составом полимерного материала, содержащего значительное количество порошкообразных дисперсных наполнителей и разнообразных низкомолекулярных добавок, способных мигрировать в поверхностные слои и влиять на свободную поверхностную энергию (СПЭ) [1-3]. Все это, вместе с агрессивными факторами, оказывающими существенное влияние на состояние материала изделия в целом и его поверхности в частности, влечет за собой изменение поверхностных свойств и, как следствие, эксплуатационных характеристик изделия.

В связи с вышеизложенным, целесообразно найти способ оценки состояния поверхности, подвергающейся агрессивному воздействию, с целью выявления изменения ее свойств в процессе эксплуатации.

В работах Тарасенко, Дулиной [4, 5] было изучено влияние низкомолекулярных добавок резиновой смеси на поверхностные свойства и было установлено, что поверхностные свойства эластомерных композиций существенно зависят от растворимости ингредиентов резиновой смеси и их адсорбционных свойств. Было установлено, что влияние поверхностно-активных веществ (ПАВ) на поверхностную энергию резиновых смесей различно и зависит от их природы. Сера, как частично растворимый компонент, в малых количествах не влияет на поверхностную энергию образцов, а присутствуя в системе в количествах больших предела растворимости, существенно снижает СПЭ.

В настоящем исследовании была поставлена задача изучить влияние содержания стеариновой кислоты и канифоли на поверхностную энергию и упруго-прочностные свойства образцов резин на основе БНК, со средним содержанием нитрилоакриловой кислоты, в том числе в условиях ускоренного старения резин.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объектов исследования были выбраны образцы БНК со средним содержанием нитрилоакриловой кислоты, полученных двумя различными способами выделения из латекса [6] и резин на их основе.

Каучук СКН-26 СМ (Воронежский филиал ФГУП «НИИСК», Воронеж, Россия) получен с применением алкилсульфонатного эмульгатора, практически полностью отмывающегося в процессе выделения из латекса. Каучук БНКС-28 AMH (Красноярский завод синтетического каучука, СИБУР Холдинг, Красноярск, Россия) получен с использованием жирных кислот с последующим проведением реакции нейтрализации на границе раздела фаз с получением эмульгатора калиевой или натриевой соли жирной кислоты и выделен из латекса раствором хлорида кальция или магния. В результате в полимере остались продукты взаимодействия эмульгатора и коагулятора – малорастворимые соли жирных кислот.

Образцы резин были получены с использованием следующей рецептуры: в расчете на 100 мас. ч. каучука брали оксида цинка (Эмпилс-цинк, Ростов-на-Дону, Россия) – 5 мас. ч., серы (НК «Роснефть», Москва, Россия) – 2 мас. ч., технического углерода П-514 (Омсктехуглерод, Омск, Россия) – 50 мас. ч., сульфенамида Ц (ВитаХим, Дзержинск, Россия) – 1.2 мас. ч. Время вулканизации соответствовало оптимуму вулканизации для данного типа резиновой смеси.

Для определения критического поверхностного натяжения, являющегося критерием оценки СПЭ образцов каучука, был выбран метод Оуэнса–Вендта–Рабеля–Каелбле (OBPK), основанный на определении краевых углов смачивания поверхности материала жидкостями с различным поверхности материала жидкостями с различным поверхностным натяжением [7–9]. Метод OBPK является более предпочтительным, так как метод Зисмана, широко используемый для оценки состояния поверхности, не учитывает вклад полярной составляющей поверхностной энергии. Как показали исследования [10], величины поверхностной энергии, полученные методом Зисмана, практически воспроизводят величины дисперсионной составляющей СПЭ, рассчитанной по методу OBPK.

Полученные значения краевых углов используются для расчета СПЭ с помощью математической модели, согласно которой СПЭ представляет собой сумму дисперсионной и полярной компонент [11–14].

Образцы каучуков для определения СПЭ получали путем прессования между пленками фторопласта. Образцы резин представляли собой прессованные пластины.

Поскольку в данной работе СПЭ рассматривалась как сравнительная характеристика для исследуемой серии образцов, к смачивающим жидкостям предъявлялись стандартные требования: стабильность физико-химических характеристик при хранении и известные, достаточно высокие значения поверхностного натяжения и его дисперсионной и полярной составляющих, которые обеспечивают достаточно большие, надежно измеряемые краевые углы. В результате в качестве смачивающих жидкостей были выбраны вода и нелетучие спирты: пропиленгликоль, этиленгликоль и глицерин.

Краевой угол определяли методом лежачей капли с использованием гониометра ЛК-1 (*НПК Открытая Наука*, Россия). Прибор позволяет получать изображение лежащей на подложке капли с помощью цифровой видеокамеры, экспортировать изображение в компьютер и определять краевой угол методом касательной.

Поверхность эластомерного материала очищали инертным растворителем – этанолом. После чего на очищенную поверхность образца наносили каплю с помощью микрошприца. Измерения краевых углов проводили после часовой вылежки образцов, необходимой для формирования равновесного поверхностного слоя после обработки поверхности очищающим растворителем [15].

Основные физико-механические свойства для исследуемых резин были определены в соответствии с действующими государственными стандартами (ГОСТ 263-75¹, ГОСТ 27110-86², ГОСТ 270-75³, ГОСТ 262-93⁴, ГОСТ 6768-75⁵).

² ГОСТ 27110-86. Государственный стандарт Союза ССР. Резина. Метод определения эластичности по отскоку на приборе типа Шоба. М.: Издательство стандартов, 1987 [GOST 27110-86. USSR State Standard. Rubber. Method for determination of rebound elasticity on the Shob type machine. Moscow: Izd. Standartov; 1987 (in Russ.).]

³ ГОСТ 270-75. Межгосударственный стандарт. Резина. Метод определения упругопрочностных свойств при растяжении. М.: Стандартинформ, 2008 [GOST 270-75. Interstate Standard. Rubber. Method of the determination elastic and tensile stress-strain properties. Moscow: Standartinform; 2008 (in Russ.).]

⁴ ГОСТ 262-93. Межгосударственный стандарт. Резина. Определение сопротивления раздиру (раздвоенные, угловые и серповидные образцы). М.: ИПК Издательство стандартов, 2002 [GOST 262-93. Interstate Standard. Rubber, vulcanized. Determination of tear strength (trouser, angle and crescent test pieces). Moscow: IPK Izd. Standartov; 2002 (in Russ.).]

⁵ ГОСТ 6768-75. Государственный стандарт Союза ССР. Резина и прорезиненная ткань. Метод определения прочности связи между слоями при расслоении. М.: ИПК Издательство стандартов, 1998 [GOST 6768-75. USSR State Standard. Rubber and rubberized fabric. Method for determination of bond strength at ply separation. Moscow: Izd. Standartov; 1998 (in Russ.).]

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения влияния на поверхностные свойства БНК некаучуковых компонентов, содержание и природа которых определяется способом получения каучука, было определено критическое поверхностное натяжение по методу OBPK. Результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что особенности получения каучуков оказывают влияние на их поверхностные свойства.

Таблица 1. Поверхностные свойства бутадиен-нитрильных каучуков, полученных разными способами выделения из латекса Table 1. Surface properties of nitrile butadiene rubbers obtained by different methods of isolation from latex

Марка каучука Rubber brand	СПЭ*, мДж/м ² SFE*, mJ/m ²
CKH-26 CM SKN-26 SM	28
БНКС-28 AMH BNKS-28 AMN	22.4

*СПЭ образцов, определенная по методу ОВРК.

*Surface free energy determined by Owens, Wendt, Rabel, and Kaelble method.

Более полярной поверхностью обладает каучук СКН-26 СМ, полученный с применением алкилсульфонатного эмульгатора, практически полностью отмывающегося в процессе выделения из латекса. Более низкой СПЭ обладает каучук БНКС-28 АМН, содержащий остаточный эмульгатор – малорастворимые соли жирных кислот, способные мигрировать на поверхность и снижать поверхностное натяжение образцов.

На основе данных каучуков были получены образцы резин, критическое поверхностное натяжение которых определялось через определенные промежутки времени (0, 1, 3 и 24 ч) после очистки поверхности. Как видно из представленных в табл. 2 результатов зависимость, полученная для каучуков, сохраняется и для резин на их основе. Большей полярностью обладает поверхность образцов резин на основе «чистого» каучука СКН-26 СМ. С увеличением времени, прошедшего после очистки поверхности для всех типов образцов, происходит некоторое снижение критического поверхностного натяжения, что объясняется стремлением системы к минимуму СПЭ, главным образом за счет выхода на поверхность компонентов ее понижающих.

Аналогичные исследования были проведены для образцов резин, в которых варьировалось содержание анионных ПАВ – стеариновой кислоты и канифоли (табл. 2).

¹ ГОСТ 263-75. Государственный стандарт Союза ССР. Резина. Метод определения твердости по Шору А. М.: Издательство стандартов, 1989 [GOST 263-75. USSR State Standard. Rubber. Method for determination of Shore A hardness. Moscow: Izd. Standartov; 1989 (in Russ.).]

Влияние различных факторов на поверхностные свойства эластомерных материалов ...

Таблица 2. СПЭ образцов резин на основе бутадиен-нитрильного каучука, содержащих ПАВ

в условиях ускоренного старения

 Table 2. Surface free energy of rubber samples based on nitrile butadiene rubber containing surfactants in accelerated aging conditions

Состав образцов	СПЭ*, мДж/м² SFE,* mJ/m²				Время действия температуры, ч
Samples composition	Время Тіі	после очис ne after sur	тки повер face clean	хности, ч ing, h	Temperature duration, h
	0	1	3	24	
	38.4	37.0	36.3	34.8	0
СКН-26 СМ	34.3	31.1	30.5	30.0	6
SKN-26 SM	36.7	34.0	33.8	33.3	12
	43.4	41.5	40.9	40.1	18
	33.8	31.1	30.8	28.2	0
СКН-26 СМ + 1 мас. ч. канифоли	36.5	35.8	34.1	33.4	6
SKN-26 SM + 1 mass fract. of rosin	34.6	31.7	30.8	27.3	12
	38.6	33.7	32.1	29.6	18
	32.3	29.9	29.1	28.3	0
СКН-26 CM + 2 мас. ч. канифоли	31.1	28.8	27.3	27.1	6
SKN-26 SM + 2 mass fract. of rosin	32.3	27.2	26.8	26.6	12
	31.8	25.3	24.6	23.2	18
	31.3	30.5	28.2	25.1	0
СКН-26 СМ + 1 мас. ч. стеариновой кислоты	29.5	27.6	25.6	23.1	6
SKN-26 SM + 1 mass fract. of stearic acid	29.2	26.3	25.2	23.3	12
	27.4	25.8	24.7	22.9	18
	27.3	26.2	24.7	21.4	0
СКН-26 СМ + 2 мас. ч. стеариновой кислоты	22.1	21.9	21.0	18.0	6
SKN-26 SM + 2 mass fract. of stearic acid	20.4	20.6	20.1	17.2	12
	21.1	19.5	19.1	17.0	18
	34.4	33.9	32.4	30.2	0
БНКС-28 АМН	28.5	25.1	24.8	23.5	6
BNKS-28 AMN	34.7	34.1	32.8	30.4	12
	34.5	34.2	32.4	29.9	18
	30.2	29.3	28.5	26.9	0
БНКС-28 AMH + 1 мас. ч. канифоли	32.0	31.2	29.8	27.6	6
BNKS-28 AMN + 1 mass fract. of rosin	35.6	34.0	32.4	29.4	12
	36.8	35.1	33.3	32.1	18

Таблица 2. Окончание **Table 2.** Continued

Состав образцов		СПЭ*, SFE,*	мДж/м² * mJ/m²	Время действия температуры, ч	
Samples composition	Время после очистки поверхности, ч Time after surface cleaning, h				Temperature duration, h
	0	1	3	24	
БНКС-28 AMH + 2 мас. ч. канифоли BNKS-28 AMN + 2 mass fract. of rosin	31.9	30.2	27.8	24.4	0
	32.4	31.5	30.9	30.5	6
	34.8	33.2	31.6	29.7	12
	40.9	40.3	39.4	38.4	18
	31.8	31.0	30.6	30.4	0
БНКС-28 AMH + 1 мас. ч. стеариновой	25.5	25.0	24.5	23.9	6
BNKS-28 AMN + 1 mass fract. of stearic acid	29.8	29.7	29.5	28.0	12
	28.1	27.6	25.9	24.6	18
	31.5	31.3	30.8	29.4	0
БНКС-28 AMH + 2 мас. ч. стеариновой	25.0	24.6	23.9	23.5	6
BNKS-28 AMN + 2 mass fract. of stearic acid	31.5	30.9	30.2	29.6	12
	30.3	28.6	27.1	24.4	18

*СПЭ образцов, определенная по методу ОВРК.

*Surface free energy determined by Owens, Wendt, Rabel, and Kaelble method.

Анализ представленных результатов позволяет сделать вывод о том, что для резины на основе «чистого» каучука СКН-26 СМ с увеличением содержания стеариновой кислоты и канифоли СПЭ снижается, вероятно, вследствие миграции ПАВ на поверхность образцов, причем влияние стеариновой кислоты более существенно.

Для резины на основе БНКС-28 АМН при введении ПАВ так же происходит снижение СПЭ, но в данном случае больший эффект проявляется при введении канифоли. Возможно, смоляные кислоты, входящие в состав канифоли взаимодействуют с солями двухвалентных металлов, оставшимися в системе после коагуляции, образуя соли двухвалентных металлов смоляных кислот с более ярко выраженными поверхностно-активными свойствами.

Во всех случаях через 24 ч с момента очистки указанные тенденции для соответствующих образцов сохраняются, но влияние вводимых ПАВ становится менее существенным. Для расширения представлений о роли стеариновой кислоты и канифоли в формировании свойств эластомерных материалов на основе БНК проведено исследование влияния условий ускоренного старения на поверхностную энергию образцов резин на основе БНК без ПАВ и содержащих 1 или 2 мас. ч. канифоли или стеариновой кислоты. Образцы подвергались ускоренному старению⁶ при температуре 100 °C в течение 6, 12 и 18 ч (табл. 2).

Для всех образцов резин зависимость критического поверхностного натяжения является нелинейной и проходит через экстремум. Указанная тенденция в основном сохраняется и через 24 ч после очистки поверхности.

⁶ ГОСТ ISO 188-2013. Межгосударственный стандарт резина и термоэластопласты. Испытания на ускоренное старение и теплостойкость. М.: Стандартинформ, 2014. [GOST ISO 188-2013. Interstate Standard. Vulcanized rubber and thermoplastics. Accelerated ageing and heat resistance tests. Moscow: Standartinform; 2014 (in Russ.).]

Влияние различных факторов на поверхностные свойства эластомерных материалов ...

Анализ зависимости критического поверхностного натяжения от времени термостарения для образцов резин на основе СКН-26 СМ, свидетельствует о том, что для образцов, содержащих ПАВ (канифоль или стеариновую кислоту), с ростом времени термостарения СПЭ незначительно снижается, в то время как для образца без ПАВ, она растет.

Для образцов резин на основе БНКС-28 АМН в большинстве случаев влияние термостарения на поверхностные свойства наименее выражено.

Подобные результаты можно объяснить сложными физико-химическими процессами, протекающими в эластомерном материале при действии повышенной температуры. В таких условиях активно проходят процессы окисления, сопровождающиеся образованием полярных групп, свободных радикалов, промежуточных продуктов, в частности, являющихся ингибиторами окисления. При нагревании в резинах могут образовываться вещества, несовместимые с каучуком, которые могут мигрировать на поверхность. Комплекс изменений, происходящих в полимере при нагревании, приводит к изменению структуры полимерной матрицы в целом и существенно сказывается на поверхностных свойствах. С увеличением времени, прошедшего с момента очистки, так же, как и для образцов, не подвергавшихся воздействию температуры, критическое поверхностное натяжение снижается в результате стремления системы к равновесному состоянию.

В представленных выше результатах исследований было показано, что резины на основе БНК, отличающихся способами получения и содержанием технологических добавок, обладают разными поверхностными свойствами, поэтому логично было предположить, что факторы, влияющие на поверхностные свойства, окажут влияние и на физико-механические свойства вулканизатов.

Как показывает анализ литературных данных [6, 7, 11, 16], системы эмульгатор – коагулирующий агент, используемые при синтезе БНК, влияют на комплекс свойств резиновых смесей и резин. В работе была проведена сопоставительная оценка влияния содержания канифоли и стеариновой кислоты на физико-механические, технические и адгезионные свойства эластомерных материалов. В табл. 3 и 4 представлены результаты испытаний вулканизатов на основе двух марок БНК – БНКС-28 AMH и СКН-26 CM, обладающих близкими показателями молекулярной массы и отличающихся концентрацией некаучуковых примесей, остающихся в каучуках, промышленно выпускаемых способом эмульсионной полимеризации. Учитывая, что резины на основе БНК рекомендуются для резинотехнических изделий, эксплуатирующихся в условиях повышенных температур, были исследованы вулканизаты, подвергнутые

Таблица 3. Влияние природы и содержания технологических добавок на физико-механические и эксплуатационные характеристики резин на основе бутадиен-нитрильного каучука **Table 3.** Influence of the kind and content of technological additives on the physical, mechanical, and operational characteristics of rubbers based on nitrile butadiene rubber

	Содержание добавок Additives content							
Показатели Indicators	Без добавки With out additives	Кани Ros	фоль sin	Стеариновая кислота Stearic acid				
	without additives	1	2	1	2			
БНКС-28 AMH BNKS-28 AMN								
Условная прочность при растяжении, МПа Tensile strength, MPa	19.2 ± 2.1	18.3 ± 2.1	18.9 ± 1.9	18.6 ± 1.6	18.1 ± 1.8			
Относительное удлинение, % Elongation at break, %	335 ± 30	345 ± 30	410 ± 38	315 ± 25	310 ± 24			
Остаточное удлинение, % Residual elongation, %	8.0 ± 0.9	9.0 ± 1.0	14.0 ± 1.5	9.0 ± 0.8	12.0 ± 1.1			
Сопротивление раздиру, кН/м Tear resistance, kN/m	23.0 ± 2.2	28.0 ± 2.9	30.0 ± 3.1	31.0 ± 2.7	24.0 ± 2.4			
Эластичность по отскоку, % Rebound elasticity, %	19.0 ± 2.0	20.0 ± 2.0	21.0 ± 2.2	19.0 ± 1.8	19.0 ± 1.8			
Твердость по Шору, A Shore hardness, A	62.0 ± 5.0	59.0 ± 5.0	60.0 ± 5.2	61.0 ± 5.1	60.0 ± 5.0			
Адгезионная прочность, кН/м Adhesion strength, kN/m	2.0 ± 0.22	2.5 ± 0.23	2.8 ± 0.25	1.8 ± 0.16	1.7 ± 0.20			

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(2):152-163

Таблица 3. Окончание Table 3. Continued

_	Содержание добавок Additives content						
Показатели Indicators	Без добавки With out additives	Кани Ros	фоль sin	Стеаринов Steari	ая кислота c acid		
	without additives	1	2	1	2		
CKH-26 CM SKN-26 SM							
Условная прочность при растяжении, МПа Tensile strength, MPa	19.4 ± 2.4	19.4 ± 2.4	20.0 ± 2.7	18.9 ± 2.7	18.7 ± 2.7		
Относительное удлинение, % Elongation at break, %	300 ± 28	340 ± 33	380 ± 36	275 ± 25	285 ± 21		
Остаточное удлинение, % Residual elongation, %	8.0 ± 0.9	8.0 ± 1.0	8.0 ± 1.1	8.0 ± 0.7	8.0 ± 0.7		
Сопротивление раздиру, кН/м Tear resistance, kN/m	25.0 ± 2.8	23.0 ± 2.8	24.0 ± 2.9	23.0 ± 3.2	23.0 ± 3.0		
Эластичность по отскоку, % Rebound elasticity, %	15.0 ± 1.4	14.0 ± 1.4	14.0 ± 1.4	17.0 ± 2.0	16.0 ± 1.8		
Твердость по Шору, A Shore hardness, A	63.0 ± 4.4	62 ± 5.0	61.0 ± 5.1	62 ± 5.0	64 ± 5.8		
Адгезионная прочность, кН/м Adhesion strength, kN/m	2.5 ± 0.20	3.2 ± 0.26	3.1 ± 0.29	2.2 ± 0.20	2.2 ± 0.21		

Таблица 4. Влияние природы и содержания технологических добавок на физико-механические и эксплуатационные характеристики резин на основе бутадиен-нитрильного каучука, подвергнутых ускоренному старению **Table 4.** Influence of the kind and content of technological additives on the physical, mechanical and operational characteristics of rubbers based on nitrile butadiene rubber subjected to accelerated aging

	Содержание добавок Additives content							
Показатели Indicators	Без добавки Without addition	Кани Ro	фоль sin	Стеариновая кислота Stearic acid				
	without additive	1	2	1	2			
БНКС-28 AMH BNKS-28 AMN								
Условная прочность при растяжении, МПа Tensile strength, MPa	21.1 ± 2.0	18.9 ± 1.8	19.5 ± 1.9	20.7 ± 1.9	20.1 ± 2.0			
Относительное удлинение, % Elongation at break, %	320 ± 33	330 ± 33	390 ± 38	300 ± 31	290 ± 30			
Остаточное удлинение, % Residual elongation, %	7.0 ± 0.7	8.0 ± 0.8	12.0 ± 1.3	8.0 ± 0.7	10.0 ± 0.9			
Сопротивление раздиру, кН/м Tear resistance, MPa	21.0 ± 2.2	25.0 ± 2.7	27.0 ± 2.8	28.0 ± 2.6	22.0 ± 2.0			
Эластичность по отскоку, % Rebound elasticity, %	17.0 ± 1.7	18.0 ± 1.9	19.0 ± 1.9	17.0 ± 1.7	18.0 ± 1.7			
Твердость по Шору, А Shore hardness, А	64.0 ± 6.5	60.0 ± 6.2	61.0 ± 6.2	64.0 ± 6.3	63.0 ± 6.0			

Влияние различных факторов на поверхностные свойства эластомерных материалов ...

Таблица 4. Окончание **Table 4.** Continued

	Содержание добавок Additives content						
Показатели Indicators	Без добавки	Кани Ro	фоль sin	Стеариновая кислота Stearic acid			
	without additive	1	1 2		2		
CKH-26 CM SKN-26 SM							
Условная прочность при растяжении, МПа Tensile strength, MPa	21.8 ± 1.7	20.0 ± 1.9	20.6 ± 1.9	21.0 ± 1.9	20.8 ± 1.8		
Относительное удлинение, % Relative extension, %	290 ± 23	320 ± 29	360 ± 31	260 ± 23	270 ± 25		
Остаточное удлинение, % Elongation at break, %	7.0 ± 0.6	8.0 ± 0.7	8.0 ± 0.7	7.0 ± 0.6	7.0 ± 0.6		
Сопротивление раздиру, кН/м Tear resistance, MPa	24.0 ± 1.9	21.0 ± 1.9	22.0 ± 2.0	21.0 ± 1.5	21.0 ± 1.6		
Эластичность по отскоку, % Rebound elasticity, %	14.0 ± 1.1	13.0 ± 1.1	13.0 ± 1.2	16.0 ± 1.5	15.0 ± 1.3		
Твердость по Шору, A Shore hardness, A	66.0 ± 5.3	63.0 ± 5.5	62.0 ± 5.4	65.0 ± 4.8	67.0 ± 4.9		

процедуре ускоренного термоокислительного старения (табл. 4). Кроме того, условия ускоренного старения оказывают существенное влияние на структуру полимерного материала, в результате чего меняются как его поверхностные, так и объемные свойства.

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют, что при увеличении содержания канифоли и стеариновой кислоты до 2 мас. ч. (на 100 мас. ч. каучука) сохраняется сопоставимый с базовой композицией уровень прочностных показателей. Для вулканизатов на основе БНКС-28 AMH с ростом их концентрации наиболее значительные изменения выявлены по показателям относительного и остаточного удлинения, сопротивления раздиру; для резин на основе СКН-26 CM - в отношении относительного удлинения, что согласуется с данными [16]. Анализ показателей вулканизатов, подвергнутых процедуре ускоренного старения, демонстрирует сохранение выявленных для исходных резин тенденций изменения упруго-прочностных свойств при введении канифоли и стеариновой кислоты. При этом после старения наблюдается повышение показателей условной прочности при растяжении и твердости вулканизатов. При этом относительное и остаточное удлинения, эластичность и сопротивление раздиру снижаются, что свидетельствует о преобладании процессов структурирования в эластомерных материалах при действии повышенных температур в среде воздуха.

Адгезионные свойства резин оценивали методом расслаивания клеевых соединений, в которых субстраты – вулканизаты на основе БНКС-28 АМН и СКН-26 СМ – склеивали с использованием адгезионной композиции холодного отверждения на основе хлоропренового каучука. Согласно полученным данным (табл. 3) вулканизаты на основе парафинатного каучука во всем диапазоне содержания канифоли и стеариновой кислоты демонстрируют более низкий уровень адгезионных показателей. Является закономерным положительное влияние канифоли на показатель сопротивления расслаиванию образцов клеевых соединений, учитывая способность канифоли повышать клейкость и липкость эластомерных материалов [2]. В то же время при введении стеариновой кислоты адгезионные свойства изученных резин несколько ухудшаются. Отмеченные закономерности изменения адгезионной прочности при повышении концентрации технологических добавок и в зависимости от используемой марки БНК в эластомерных субстратах можно объяснить миграцией данных компонентов на поверхность резин и эффектами межмолекулярного взаимодействия нитрильных групп каучука с молекулами вводимой кислоты и солей жирных кислот, уже содержащихся в БНК. В результате этого снижается доля «свободных» нитрильных групп и полярность поверхности субстратов (табл. 1) и, как следствие, интенсивность физико-химических взаимодействий на границе раздела «клеевая пленка на основе полихлоропрена – резина на основе БНК».

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(2):152–163

Традиционно высшие карбоновые кислоты и их производные, обладая бифильной природой, используются в составах эластомерных композиций как ингредиенты полифункционального действия. Жирные кислоты и их соли, выступая в роли диспергаторов и мягчителей/пластификаторов, улучшают перерабатываемость композиций и качество распределения ингредиентов резиновой смеси, положительно влияя на комплекс свойств вулканизатов [2]. Как активаторы процесса вулканизации диеновых каучуков серосодержащими вулканизующими системами они влияют на кинетику процесса вулканизации и структуру вулканизационной сетки, оказывая существенное влияние на комплекс технических свойств резин [2, 3, 5]. Однако известно [17], что механизмы действия активаторов серосодержащей вулканизующей системы в БНК имеют принципиальные отличия от известных для ненасыщенных неполярных каучуков. Анализ данных (табл. 3 и 4) свидетельствует о значительной роли некаучуковых примесей – солей жирных кислот в БНК, обусловленных условиями их промышленного синтеза, в формировании комплекса свойств эластомерных материалов и требует дополнительного более глубокого изучения с привлечением современных физико-химических методов исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод оценки поверхностных свойств эластомерных материалов на основе БНК позволяет целенаправленно регулировать прочностные и адгезионные свойства вулканизатов, их стойкость к старению путем введения технологически активных добавок. Сопоставление полученных результатов показало, что изменение физико-механических свойств вулканизатов в зависимости от содержания технологических добавок и воздействия температуры сопровождается изменением критического поверхностного натяжения. Это, как и предполагалось, вызвано миграцией на поверхность низкомолекулярной добавки, что приводит к совокупному изменению как поверхностных, так и объемных свойств эластомерных материалов. В процессе эксплуатации, особенно под влиянием температуры, миграция компонентов усиливается, изменяя состояние поверхности, что можно отслеживать по изменению поверхностной энергии. Накопление определенного количества статистических данных по влиянию ускоренного старения на свойства вулканизатов на основе различных каучуков и изменению критического поверхностного натяжения позволит судить не только об изменении поверхностных свойств, но и физико-механических характеристик резинотехнического изделия и, таким образом, контролировать его состояние в условиях эксплуатации.

Вклад авторов

О.А. *Дулина* – разработка концепции исследования, постановка и обсуждение результатов эксперимента;

Е.В. Еськова – анализ и обработка полученных данных, обсуждение результатов эксперимента;

А.Д. Тарасенко – изучение поверхностных свойств образцов, сбор и обработка данных, оформление статьи;

С.В. Котова – изучение физико-механических свойств образцов, обсуждение результатов эксперимента.

Authors' contributions

O.A. Dulina – development of the research concept, formulation and discussion of the experiment results;

E.V. Eskova – analysis and processing the data obtained, discussion of the experiment results;

A.D. Tarasenko – study of surface properties of the samples, data collection and processing, and formatting the text of the article;

S.V. *Kotova* – study of the physical and mechanical properties of samples, discussion of the experiment results.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дик Дж.С. Технология резины: рецептуростроение и испытания: пер. с англ.; под ред. В.А. Шершнева. СПб.: Научные основы и технологии; 2010. 617 с. ISBN 978-5-91703-015-9

2. Каучук и резина. Наука и технология: пер. с англ.; под ред. Дж. Марка, Б. Эрмана, Ф. Эйрича. Долгопрудный: Интеллект; 2011. 768 с. ISBN 978-5-91559-018-1

3. Гришин Б.С. Растворимость и диффузия низкомолекулярных веществ в каучуках и эластомерных композитах. Казань: Изд-во КНИТУ; 2012. 142 с. ISBN 978-5-7882-1371-2

REFERENCES

1. Dick J.S. *Tekhnologiya reziny: Retsepturostroenie i ispytaniya (Rubber Technology: Compounding and Testing for Performance)*: Shershnev. V.A. (Ed.). transl. from Engl. St. Petersburg: Nauchnye osnovy i tekhnologii; 2010. 617 p. (in Russ.). ISBN 978-5-91703-015-9

[Dick J.S. Rubber Technology: Compounding and Testing for Performance. Hanser; 2009. 567 p. ISBN 978-3-44642-1554.]

2. Mark J.E., Erman B., Elrich F.R. (Eds.). *Kauchuk i rezina. Nauka i tekhnologiya (Science and Technology of Rubber)*: transl. from Engl. Dolgoprudnyi: Intellekt; 2011. 768 p. (in Russ.). ISBN 978-5-91559-018-1

Влияние различных факторов на поверхностные свойства эластомерных материалов ...

4. Тарасенко А.Д., Дулина О.А., Буканов А.М. Влияние неполимерных компонентов резиновой смеси на поверхностные свойства эластомерных композиций. *Тонкие химические технологии*. 2018;13(5):67–72. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-5-67-72

5. Дулина О.А., Тарасенко А.Д., Буканов А.М., Ильин А.А. Влияние способа выделения каучука из латекса на свойства эластомерных материалов на основе бутадиеннитрильных каучуков. *Тонкие химические технологии*. 2017;12(4):85–90. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-85-90

6. Папков В.Н., Гусев Ю.К., Блинов Е.В., Юрьев А.Н., Гадебский Г.А., Щелушкина Н.И., Чеботарева М.В., Решетникова Е.А. Разработка экологически чистых способов выделения бутадиен-нитрильных каучуков из латексов. Промышленное производство и использование эластомеров. 2010;(3):10–13.

7. Żenkiewicz M. Methods for the calculation of surface free energy of solids. *J. Achiev. Mater. Manufact. Eng.* 2007;24(1):37–145.

8. Миронюк А.В., Придатко А.В., Сиволапов П.В., Свидерский В.А. Особенности оценки смачивания полимерных поверхностей. Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 2014;1(6):23–26. https:// doi.org/10.15587/1729-4061.2014.20797

9. Rudawska A., Jacniacka E. Analysis for determining surface free energy uncertainly by the Owens–Wendt method. *Int. J. Adhes. Adhes.* 2009;29(4):451–457. https://doi. org/10.1016/j.ijadhadh.2008.09.008

10. Дулина О.А., Абрамова А.Д., Ситникова Д.В., Буканов А.М. Влияние стеариновой кислоты на поверхностные свойства эластомерных композитов на основе бутадиен-стирольных каучуков. Вестник МИТХТ (Тонкие химические технологии). 2014;9(3):1–73.

11. Фролова М.А., Тутыгин А.С., Айзенштадт А.М., Лесовик В.С., Махова Т.А., Поспелова Т.А. Критерий оценки энергетических свойств поверхности. Наносистемы: *физика. химия. математика.* 2011;2(4):120–125.

12. Старостина И.А., Стоянов О.В. Развитие методов оценки поверхностных кислотно-основных свойств полимерных материалов. Вестник Казанского технологического университета. 2010;(4):58–69.

13. Domińczuk J., Krawczuk A. Comparison of surface free energy calculation methods. *Appl. Mech. Mater.* 2015;791:259–265. https://doi.org/10.4028/www.scientific. net/AMM.791.259

14. Kłonica M., Kuczmaszewski J. Determining the value of surface free energy on the basis of the contact angle. *Adv. Sci. Technol. Res. J.* 2017;11(1):66–74. https://doi. org/10.12913/22998624/68800

15. Дулина О.А., Свиридова Е.А., Буканов А.М. Некоторые особенности смачивания резин водой. *Вестник МИТХТ (Тонкие химические технологии*). 2009;4(5):85–86.

16. Евдокимов А.О., Буканов А.М., Люсова Л.Р., Петроградский А.В. Влияние остаточных количеств эмульгатора в бутадиен-нитрильных каучуках на свойства эластомерных материалов. *Тонкие химические технологии*. 2018;13(5):58–66. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-5-58-66

17. Захаров Н.Д., Кострыкина Г.И. Некоторые особенности вулканизации бутадиен-нитрильных каучуков. *Высо*комолекулярные соединения. Серия А. 1968;10(1):107–113. [Mark J.E., Erman B., Elrich F.R. (Eds.). *Science and Technology of Rubber*. Elsevier Academic Press; 2005. 743 p. ISBN 978-0-12464-7862.]

3. Grishin B.S. Rastvorimost' i diffuziya nizkomolekulyarnykh veshchestv v kauchukakh i elastomernykh kompozitakh (Solubility and diffusion of low-molecular substances in rubbers and elastomeric composites). Kazan': KNITU; 2012. 142 p. (in Russ.). ISBN 978-5-7882-1371-2

4. Tarasenko A.D., Dulina O.A., Bukanov A.M. The effect of non-polymeric components of a rubber mixture on surface properties of elastomer compositions. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2018;3(5):67–72 (in Russ.). https://doi. org/10.32362/2410-6593-2018-13-5-67-72

5. Dulina O.A., Tarasenko A.D., Bukanov A.M., Ilyin A.A. The influence of the method of rubber isolation from latex on the properties of elastomeric materials based on butadienenitrile rubbers. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2017;12(4):85–90 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-85-90

6. Papkov V.N., Gusev Ju.K., Blinov E.V., Jur'ev A.N., Gadebskii G.A., Shhelushkina N.I., Chebotareva M.V., Reshetnikova E.A. Development of environment friendly butadiene-nitrile rubbers (NBR) separation from latex. *Promyshlennoe proizvodstvo i ispol'zovanie elastomerov* = *Industrial Production and Use Elastomers*. 2010;(3):10–13 (in Russ.).

7. Żenkiewicz M. Methods for the calculation of surface free energy of solids. *J. Achiev. Mater. Manufact. Eng.* 2007;24(1):37–145.

8. Mironyuk A.V., Pridatko A.V., Sivolapov P.V., Sviderskii V.A. Aspects of polymer surfaces wetting. Vostochno-Evropeiskii zhurnal peredovykh tekhnologii = Eastern European Journal of Enterprise Technologies. 2014;1(6):23–26 (in Russ.). https://doi.org/10.15587/1729-4061.2014.20797

9. Rudawska A., Jacniacka E. Analysis for determining surface free energy uncertainly by the Owens–Wendt method. *Int. J. Adhes. Adhes.* 2009;29(4):451–457. https://doi. org/10.1016/j.ijadhadh.2008.09.008

10. Dulina O.A., Abramova A.D., Sitnikova D.V., Bukanov A.M. The effect of stearic acid on surface properties of elastomeric compositions based on butadienestyrene rubber. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2014;9(3):71–73 (in Russ.).

11. Frolova M.A., Tutygin A.S., Aizenshtadt A.M., Lesovik V.S., Makhova T.A., Pospelova T.A. Evaluation criteria of energy properties of surface of nanomaterials. *Nanosistemy: fizika. khimiya. matematika = Nanosystems: Phys. Chem. Math.* 2011;2(4):20–125 (in Russ.).

12. Starostina I.A., Stoyanov O.V. Development of methods for assessing the surface acid-base properties of polymer materials. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta = Herald of Kazan Technological University.* 2010;(4):58–69 (in Russ.).

13. Domińczuk J., Krawczuk A. Comparison of surface free energy calculation methods. *Appl. Mech. Mater.* 2015;791:259–265. https://doi.org/10.4028/www.scientific. net/AMM.791.259

14. Kłonica M., Kuczmaszewski J. Determining the value of surface free energy on the basis of the contact angle. *Adv. Sci. Technol. Res. J.* 2017;11(1):66–74. https://doi. org/10.12913/22998624/68800

15. Dulina O.A., Sviridov E.I., Bukanov A.M. Some especially moisten rubbers of water. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2009;4(5):85–86 (in Russ.).

16. Evdokimov A.O., Bukanov A.M., Lyusova L.R., Petrogradsky A.V. The influence of residue emulsifier amounts on properties of nitrile rubbers and elastomeric materials based on them. *Fine Chemical Technologies*. 2018;13(5):58–66 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-5-58-66

17. Zakharov N.D., Kostrykina G.I. Some features of vulcanization of butadienenitrile rubbers. *Polymer Science* U.S.S.A. 1968;10(1):125–132. https://doi.org/10.1016/0032-3950(68)90142-1

Об авторах:

Дулина Ольга Анатольевна, к.х.н., доцент кафедры наноразмерных систем и поверхностных явлений им. С.С. Воюцкого Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: doa1503991@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-2990-4447

Еськова Евгения Владимировна, старший преподаватель кафедры наноразмерных систем и поверхностных явлений им. С.С. Воюцкого Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: eskovae@rambler.ru. https://orcid.org/0000-0003-2536-1884

Тарасенко Алина Дмитриевна, ассистент кафедры наноразмерных систем и поверхностных явлений им. С.С. Воюцкого Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва. пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ad_abramova@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5457-0506

Котова Светлана Владимировна, к.т.н., доцент кафедры Химии и технологии переработки эластомеров им. Ф.Ф. Кошелева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва. пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: s.v.kotova@mail.ru. https://orcid. org/0000-0002-7076-4669

About the authors:

Olga A. Dulina, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Nanoscale Systems and Surface Phenomena, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: doa1503991@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-2990-4447

Evgeniya V. Eskova, Senior Lecturer, Department of Nanoscale Systems and Surface Phenomena, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: eskovae@rambler.ru. https://orcid.org/0000-0003-2536-1884

Alina D. Tarasenko, Assistant, Department of Nanoscale Systems and Surface Phenomena, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ad_abramova@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5457-0506

Svetlana V. Kotova, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, F.F. Koshelev Department of Chemistry and Technology of Elastomers Processing, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA - Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: s.v.kotova@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7076-4669

Поступила: 29.07.2021; получена после доработки: 28.10.2021; принята к опубликованию: 08.04.2022. The article was submitted: July 29, 2021; approved after reviewing: October 28, 2021; accepted for publication: April 08, 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/10.32362/2410-6593-2022-17-2-164-171 УДК 678.6

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Получение фталатзамещенного вторичного полиэтилентерефталата и изучение его изотермической кристаллизации

К.А. Киршанов[∞], А.Ю. Гервальд, Р.В. Томс, А.Н. Лобанов

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

Аннотация

Цепи. Накопление полимерных отходов в последнее время обуславливает поиск новых подходов к их утилизации. Значительный интерес представляют химические способы вторичной переработки, которые позволяют получить исходные мономеры или изменить составы сополимеров. С точки зрения построения экономики замкнутого цикла перспективным материалом является полиэтилентерефталат (ПЭТ), из которого в процессе химического рециклинга получают аморфные сополиэфиры. Работа посвящена исследованию одновременного протекания реакций гликолиза и межцепного обмена ПЭТ в присутствии модификатора олигоэтиленфталата с гидроксильными концевыми группами и изучению изотермической кристаллизации поли(этилен фталат-со-терефталатов) с разным содержанием фталата, полученных таким способом.

Методы. Олигоэтиленфталат синтезирован поликонденсацией. Поли(этилен фталат-со-терефталаты) получены взаимодействием вторичного ПЭТ с олигоэтиленфталатом. Состав олигомера и сополимеров был подтвержден с использованием ИК-Фурье спектроскопии, термические характеристики и полупериоды кристаллизации определяли методом дифференциальной сканирующей калориметрии.

Результаты. Разработан процесс получения сополиэфиров, основанный на химическом рециклинге вторичного ПЭТ под действием малых количеств модификатора. Отличительной особенностью процесса является одновременное протекание реакций межцепного обмена и деструкции сложным олигоэфиром, отличным по природе от ПЭТ. Реакцией в расплаве вторичного ПЭТ и синтезированного олигоэтиленфталата в отсутствие катализатора были получены поли(этилен фталат-со-терефталаты). Изучено влияние концентрации фталата в полимере на температуру стеклования, температуру и теплоту плавления, изотермическую кристаллизацию фталатзамещенного ПЭТ.

Выводы. Подтверждена гипотеза о возможности использования олигоэфирного модификатора для получения сополимера на основе ПЭТ с высокой скоростью и без снижения молекулярной массы до значений, характерных для мономера или олигомера. Процесс может быть использован для получения статистических сополиэфиров на основе вторичного ПЭТ. С увеличением концентрации звеньев фталата происходит снижение температуры стеклования, температуры и теплоты плавления, увеличение полупериодов кристаллизации. Фталат обладает лучшей способностью замедлять кристаллизацию ПЭТ, чем 2-метил-1,3-пропандиол или фурандикарбоновая кислота, но уступает некоторым другим известным модификаторам.

Ключевые слова: полиэтилентерефталат, ПЭТ, ПЭТФ, сополиэфир, химический рециклинг ПЭТ, гликолиз, деструкция, межцепной обмен, изотермическая кристаллизация

Для цитирования: Киршанов К.А., Гервальд А.Ю., Томс Р.В., Лобанов А.Н. Получение фталатзамещенного вторичного полиэтилентерефталата и изучение его изотермической кристаллизации. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(2):164–171. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-164-171

RESEARCH ARTICLE

Obtaining phthalate substituted post-consumer polyethylene terephthalate and its isothermal crystallization

Kirill A. Kirshanov $^{\bowtie}$, Alexander Yu. Gervald, Roman V. Toms, Andrey N. Lobanov

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

Abstract

Objects. Due to the polymer waste accumulation, the search for new directions for their utilization is urgent. Chemical recycling methods are of considerable interest, which allow one to obtain the original monomers or change the compositions of the copolymers. From the point of view of building a circular economy, a promising material is polyethylene terephthalate (PET), on the basis of which amorphous copolyesters can be obtained. The study aimed to analyze the simultaneous glycolysis and interchain exchange reactions of PET in the presence of the oligoethylene phthalate modifier with hydroxyl end groups and the study of isothermal crystallization of poly(ethylene phthalate-co-terephthalates) with different phthalate contents obtained in this way.

Methods. Oligoethylene phthalate is synthesized by polycondensation. Poly(ethylene phthalateco-terephthalates) were obtained by the interaction of post-consumer PET with oligoethylene phthalate. The composition of the oligomer and copolymers was confirmed using Fourier-transform infrared spectroscopy, thermal characteristics and crystallization half-times were determined by differential scanning calorimetry.

Получение фталатзамещенного вторичного полиэтилентерефталата ...

Results. In this work, the use of the post-consumer PET chemical recycling process, aimed at obtaining copolyesters under the influence of small modifier amounts was proposed. The process consisted in carrying out the combined interchain exchange and degradation with a complex oligoester different from PET. Poly(ethylene phthalate-co-terephthalate) copolymers were obtained via reaction of post-consumer poly(ethylene terephthalate) flakes and synthesized oligoethylene phthalate resin in the melt phase in the absence of catalyst. The effect of phthalate concentration in polymer on the isothermal crystallization of phthalate substituted poly(ethylene terephthalate) was estimated.

Conclusions. The hypothesis about the possibility of using an oligoester modifier to obtain the PET-based copolymer at the high rate and without reducing the molecular weight to values characteristic of a monomer or oligomer has been confirmed. The process can be used to obtain random copolyesters based on post-consumer PET. The phthalate unit concentration increase is followed by decrease in the glass transition temperature, temperature and heat of fusion, and increase in crystallization half-times. Phthalate has a better ability to retard PET crystallization than 2-methyl-1,3-propanediol or furandicarboxylic acid, but is inferior to some of the other modifiers known.

Keywords: polyethylene terephthalate, PET, copolyester, chemical recycling of PET, glycolysis, degradation, interchain exchange, isothermal crystallization

For citation: Kirshanov K.A., Gervald A.Yu., Toms R.V., Lobanov A.N. Obtaining phthalate substituted post-consumer polyethylene terephthalate and its isothermal crystallization. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(2):164–171 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-164-171

введение

В настоящее время актуальной проблемой является переработка полимерных отходов, значительную часть из которых составляет крупнотоннажный полиэфир – полиэтилентерефталат (ПЭТ) (англ. polyethylene terephtalate, PET) [1].

Наиболее перспективными являются способы переработки ПЭТ, основанные на химических реакциях, при этом наиболее исследуемыми являются реакции деструкции: гликолиз, гидролиз, алкоголиз, ацидолиз и другие [2–4].

Среди них значительный интерес представляет гликолиз ПЭТ. Наиболее широко распространен гетерогенный гликолиз, однако также известны примеры проведения процесса в гомогенных условиях как в растворе [5–7], так и в расплаве [8–10]. Отдельный интерес представляет деструкция ПЭТ олигоэфирами. Возможность гликолиза ПЭТ олигоэтилентерефталатами различных молекулярных масс описана в работе [7]. Подобный процесс также исследован в работе [10], однако в этом случае гликолиз ведут с большими количествами модификатора (сложного олигоэфира, отличного по природе от ПЭТ), что приводит к получению продукта низкой молекулярной массы. При этом известно, что для получения более высокомолекулярного продукта необходимо использовать низкие концентрации агента гликолиза [6]. Так как в работе авторы получали статистический сополимер, в их исследовании гликолиз совмещен с другим химическим способом переработки – межцепным обменом.

Сегодня реакция межцепного обмена для модификации макромолекул ПЭТ в промышленности является менее значимой, чем гликолиз [11–14]. Хотя полученные этим способом полимерные материалы могут быть загрязнены добавками из первичной композиции ПЭТ или продуктами деструкции, межцепной обмен позволяет в одну стадию и при относительно низких затратах энергии получить сложные сополиэфиры. Скорость реакции межцепного обмена зависит от концентрации в реакционном пространстве концевых групп [12, 14], содержание которых будет больше в случае использования того же количества модификатора, но с низкой молекулярной массой.

Чаще всего целью такой модификации является получение аморфных полимеров [1], обладающих меньшей кристалличностью и большими полупериодами кристаллизации. Например, для получения аморфного сополимера в цепь ПЭТ вводят звенья 1,4-циклогенсандиметанола (ЦГДМ) [15-19], совместно ЦГДМ и изофталата [20], только изофталата [21], 2,5-фурандикарбоновой кислоты как альтернативы изофталату [22], 1,3-пропандиола [23], 2-метил-1,3-пропандиола [24] и трициклодекандиметанола [25]. Также известны аморфные полимеры на основе терефталата, а также ЦГДМ и изосорбида [26], ЦГДМ, 1,4-бутандиола и олиго-1-лактида [27]. Одним из малоизученных сомономеров является недорогой фталат [28, 29], причем продукты гликолиза, метанолиза и гидролиза такого сополимера легко разделимы.

Целью работы является исследование одновременно протекающих реакций гликолиза и межцепного обмена ПЭТ в присутствии малых количеств модификатора олигоэтиленфталата с гидроксильными концевыми группами, а также изучение изотермической кристаллизации поли(этилен фталат-со-терефталатов) (ПЭФТ) (англ. poly(ethylene phtalate-co-terephtalate), PEPT) c разным содержанием фталата, полученных таким способом. Использование в реакции межцепного обмена модификатора низкой молекулярной массы должно позволить достичь высокой скорости процесса [12, 14] и избежать термодеструкции, причем при исследуемых концентрациях фталата снижение молекулярной массы практически не повлияет на свойства жесткоцепных ПЭФТ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве основного сырья использовали прозрачный ПЭТ-флекс, который представляет собой промышленный продукт дробления ПЭТ-тары [7]. Для расчетов степеней поликонденсации использовали данные работы [8], в которой указано значение среднечисловой молекулярной массы, равное 26000 г/моль. Такое значение молекулярной массы ПЭТ соответствует степени поликонденсации порядка 135.

Фталевый ангидрид, х.ч. (Sigma-Aldrich, США) использовали без предварительной очистки. Этиленгликоль, х.ч. (Sigma-Aldrich, США) был предварительно очищен вакуумной дистилляцией перед использованием.

Олигоэтиленфталат (OEP-1) получали поликонденсацией фталевого ангидрида и этиленгликоля. В колбу объемом 250 мл, снабженную холодильником Либиха, к расплавленному фталевому ангидриду при 140 °C добавляли этиленгликоль в мольном соотношении 1.25:1. Смесь выдерживали в течение 1.5 ч. Температуру поддерживали с помощью колбонагревателя. После этого температуру поднимали до 190 °C в течение 3 ч, затем смесь выдерживали под вакуумом 40 мбар до окончания выделения образующейся в реакции воды.

ПЭФТ различного состава получали реакцией межцепного обмена в расплаве при отсутствии катализатора. Заранее подготовленный ПЭТ-флекс и синтезированный ОЕР-1 были совместно расплавлены в колбе. Расплав перемешивали при температуре 280 °C в токе инертного газа азота до достижения постоянной вязкости. Время достижения постоянной вязкости расплава составило для всех образцов не более 1.5 ч.

Кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) получены на калориметре DSC 204 F1 Phoenix (*NETZSCH Geratebau GmbH*, Германия) в инертной среде (аргон) при скорости сканирования 10 град/мин, а также в изотермическом режиме.

Состав продуктов подтвержден методом инфракрасной спектроскопии с Фурье преобразованием (ИК-Фурье) на спектрометре Spectrum 65 FT-IR (*Perkin Elmer*, США) с разрешением 1 см⁻¹ в области от 500 до 4000 см⁻¹ при температуре 25 °С. Среднечисловую молекулярную массу олигомера определяли по ИК-инфракрасному спектру согласно методике [6, 30].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный олигоэтилентерефталат исследовали методом ДСК. Отсутствие пиков кристаллизации, плавления и увеличения теплоемкости на кривой ДСК свидетельствует о получении полностью аморфного олигомера. Значение среднечисловой молекулярной массы олигомера, определенное по ИК-спектру (рис. 1), составило 800 г/моль. Степень поликонденсации олигомера приблизительно равна 4.

Термические свойства и изотермическая кристаллизация были исследованы методом ДСК. Термические характеристики полученных сополимеров приведены в таблице.

В научной литературе можно встретить разногласия в значениях термических характеристик таких сополимеров [28, 29]. Это может быть связано как с разницей в молекулярной массе, так и с составом исходного ПЭТ. Несмотря на это, полученные термические характеристики хорошо



Рис. 1. ИК-Фурье спектр образца OEP-1 (олигоэтиленфталат). Fig. 1. Fourier-transform infrared (FTIR) spectrum of the OEP-1 sample (oligoethylene phthalate).

Полимер Polymer	Соотношение терефталата и фталата Terephthalate to phthalate ratio	Степень поликонденсации Degree of polycondensation	Температура стеклования, °C Glass transition temperature, °C	Температура плавления, °C Melting point, °C	Теплота плавления, Дж/г Heat of fusion, J/g
PET-1	100:0	135	78.4	250.4	71.2
PEPT-5:95	95:5	53	75.3	242.4	61.1
PEPT-10:90	90:10	33	72.2	233.3	53.6
PEPT-15:85	85:15	24	69.5	220.8	45.4

Габлица.	Состав,	степень	поликонде	енсации и	термичес	ские хар	рактеристи	ки сополі	имеров
Fable. Co	mpositio	n, polyco	ndensation	degree an	nd thermal	characte	eristics of co	opolymers	5

коррелируют с известными данными как по температурам стеклования [28], так и по снижению теплот [28] и температур [29] плавления. При увеличении соотношения в образце фталата к терефталату с 0 (образец PET-1) до 15 (образец PEPT-15:85) снижение температуры плавления с 250 до 221 °C и теплоты плавления с 71 до 45 Дж/г подтверждает нарушение структуры кристаллов при изменении регулярности цепи. Также происходит снижение температуры стеклования с 78 до 70 °C при том же увеличении концентрации фталата в полимере.

Состав полученных ПЭФТ подтвержден методом ИК-спектроскопии. Положение и интенсивность пиков на спектрах образцов (рис. 2) соответствует теоретическим данным [6, 29].

Полупериоды кристаллизации были рассчитаны по изотермическим кривым ДСК сополимеров. Полупериоды кристаллизации сополимеров при разных температурах приведены на рис. 3.



Рис. 2. ИК-Фурье спектры образцов ПЭТ, ПЭФТ-5:95, ПЭФТ-10:90 и ПЭФТ-15:85. Fig. 2. FTIR spectra of PET, PEPT-5:95, PEPT-10:90, and PEPT-15:85 samples.



Рис. 3. Изотермические полупериоды кристаллизации t_{1/2}, мин, образцов РЕТ [32], PEPT-5:95, PEPT-10:90 и PEPT-15:85 при разных температурах *T*, °C.
Fig. 3. Isothermal crystallization half-times t_{1/2}, min, of PET samples [32], PEPT-5:95, PEPT-10:90, and PEPT-15:85 at different temperatures *T*, °C.

Полупериоды кристаллизации с увеличением концентрации сомономера показывают рост, типичный для сополимеров на основе ПЭТ.

С точки зрения снижения кристалличности фталевый ангидрид как модификатор уступает ЦГДМ [15] и изосорбиду [31], но превосходит 2-метил-1,3-пропандиол [24] и фурандикарбоновую кислоту [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одновременно протекающие реакции гликолиза и межцепного обмена могут быть использованы как способ получения аморфных сложных сополиэфиров на основе вторичного ПЭТ. Подтверждена гипотеза о возможности использования малого количества олигоэфирного модификатора для получения сополимера на основе ПЭТ с высокой скоростью и без снижения молекулярной массы до значений, характерных для мономера или олигомера.

Введение фталата в макромолекулы ПЭТ позволяет снизить температуру стеклования, температуру и теплоту плавления сополимера. Также можно наблюдать замедление кристаллизации при увеличении концентрации фталата, о чем свидетельствуют полупериоды кристаллизации. Сравнение изотерм кристаллизации ПЭФТ с изотермами кристаллизации других сложных сополиэфиров позволяет сделать вывод о хорошей способности фталата замедлять кристаллизацию.

Вклад авторов

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

А.Ю. Гереальд – руководство и научное консультирование;

Р.В. Томс – научное консультирование и помощь в обработке полученных результатов;

А.Н. Лобанов – руководство и подготовка материала к публикации.

Authors' contributions

K.A. *Kirshanov* – planning and conducting research, collecting and analyzing experimental materials, writing the manuscript;

A.Yu. Gervald – management and scientific consulting;

R.V. Toms – scientific consulting and assistance in processing the results obtained;

A.N. Lobanov – management and preparation of material for publication.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Scheirs J., Long T.E. Modern Polyesters: Chemistry and Technology of Polyesters and Copolyesters. London: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. 750 p. https://doi. org/10.1002/0470090685

2. George N., Kurian T. Recent Developments in the Chemical Recycling of Postconsumer Poly(ethylene terephthalate) Waste. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2014;53(37):14185–14198. https://doi.org/10.1021/ie501995m

3. Khoonkari M., Haghighi A.H., Sefidbakht Y., Shekoohi K., Ghaderian A. Chemical Recycling of PET Wastes with Different Catalysts. *Int. J. Polym. Sci.* 2015;1–11. https://doi. org/10.1155/2015/124524

4. Raheem A.B., Noor Z.Z., Hassan A., Hamid M.K.A., Samsudin S.A., Sabeen A.H. Current developments in chemical recycling of post-consumer polyethylene terephthalate wastes for new materials production: A review. *J. Clean. Prod.* 2019;225:1052–1064. https://doi.org/10.1016/j. jclepro.2019.04.019

Получение фталатзамещенного вторичного полиэтилентерефталата ...

5. Liu B., Lu X., Ju Z., Sun P., Xin J., Yao X., Zhou Q., Zhang S. Ultrafast homogeneous glycolysis of waste polyethylene terephthalate via a dissolution-degradation strategy. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2018;57(48):16239–16245. https://doi.org/10.1021/acs.iecr.8b03854

6. Киршанов К.А., Гервальд А.Ю., Томс Р.В. Получение сложных олигоэфиров направленной гликолитической деструкцией отходов полиэтилентерефталата. Пластические массы. 2020;1(11–12):51–53. https://doi.org/10.35164/0554-2901-2020-11-12-51-53

[Kirshanov K.A., Gerval'd A.Yu., Toms R.V. Obtaining oligoesters by directed glycolytic destruction of polyethylene terephthalate waste. *Plasticheskie massy*. 2020;1(11–12):51–53 (in Russ.). https://doi.org/10.35164/0554-2901-2020-11-12-51-53]

7. Киршанов К.А., Томс Р.В. Исследование гликолиза полиэтилентерефталата смесью бис(2-гидроксиэтил) терефталата и его олигомеров. *Пластические массы.* 2021;1(3–4):50–52. https://doi.org/10.35164/0554-2901-2021-3-4-50-52

[Kirshanov K.A., Toms R.V. Study of polyethylene terephthalate glycolysis with a mixture of bis(2-hydroxyethyl) terephthalate and its oligomers. *Plasticheskie massy*. 2021;1(3–4):50–52 (in Russ.). https://doi.org/10.35164/0554-2901-2021-3-4-50-52]

8. El Mejjatti A., Harit T., Riahi A., Khiari R., Bouabdallah I., Malek F. Chemical recycling of poly(ethylene terephthalate). Application to the synthesis of multiblock copolyesters. *eXPRESS Polymer Letters*. 2014;8(8):544–553. https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2014.58

9. Борисов В.А. Некоторые способы рециклинга вторичного полиэтилентерефталата. Известия Кабардино-Балкарского Государственного Университета. 2013;3(5):18–23.

[Borisov V.A. Some ways of recycling the secondary polyethylene terephthalate. *Izvestiya Kabardino-Balkarskogo Gosudarstvennogo Universiteta = Proceeding of the Kabardino-Balkarian State University.* 2013;3(5):18–23 (in Russ.).]

10. Colomines G., Robin J.-J., Tersac G. Study of the glycolysis of PET by oligoesters. *Polymer*. 2005;46(10):3230–3247. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.02.047

11. Litmanovich A.D., Plate N.A., Kudryavtsev Y.V. Reactions in polymer blends: interchain effects and theoretical problems. *Progress in Polymer Science*. 2002;27:915–970. https://doi.org/10.1016/S0079-6700(02)00003-5

12. Krentsel' L.B., Makarova V.V., Kudryavtsev Ya.V., Govorun E.N., Litmanovich A.D., Markova G.D., Vasnev V.A., Kulichikhin V.G. Interchain exchange and interdiffusion in blends of poly(ethylene terephthalate) and poly(ethylene naphthalate). *Polym. Sci. Ser. A.* 2009;51(11–12):1241–1248. https://doi.org/10.1134/S0965545X09110091

13. Heidarzadeh N., Rafizadeh M., Taromi F.A., del Valle L.J., Franco L., Puiggali J. Biodegradability and biocompatibility of copoly(butylene sebacate-co-terephthalate)s. *Polym. Degrad. Stab.* 2017;135:18–30. https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2016.11.013

14. Collins S., Peace S.K., Richards R.W., MacDonald W.A., Mills P., King S.M. Transesterification in poly(ethylene terephthalate). Molecular weight and end group effects. *Macromolecules*. 2000;33(8):2981–2988. https://doi. org/10.1021/ma991637

15. Turner S.R. Development of amorphous copolyesters based on 1,4-cyclohexanedimethanol. *J. Polym. Sci.: A: Polym. Chem.* 2004;42(23):5847–5852. https://doi.org/10.1002/pola.20460

16. Shirali H., Rafizadeh M., Taromi F.A. Synthesis and characterization of amorphous and impermeable poly(ethylene-co-1,4-cyclohexylenedimethylene terephthalate)/ organoclay nanocomposite via *in situ* polymerization. *J. Compos. Mater.* 2014;48(3):301–315. https://doi. org/10.1177/0021998312471566

17. Granado A., Iturriza L., Eguiazabal J.I. Structure and mechanical properties of blends of an amorphous polyamide and an amorphous copolyester. *J. Appl. Polym. Sci.* 2014;131(18):40785. https://doi.org/10.1002/app.40785

18. Tingting C., Guodong J., Jun Z. Isothermal crystallization behavior and crystal structure of poly(ethylene-terephthalate-co-1,4-cyclohexylenedimethyleneterephthalate) (P(ET/CT)) copolyesters. *Cryst. Res. Technol.* 2014;49(4):232–243. https://doi.org/10.1002/crat.201300369

19. Tingting C., Guodong J., Jun Z. Alkali resistance of poly(ethylene terephthalate) (PET) and poly(ethylene glycolco-1,4-cyclohexanedimethanol terephthalate) (PETG) copolyesters: the role of composition. *Polym. Degrad. Stab.* 2015;120:232–243. https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2015.07.008

20. Seung W.H., Hee S.M., Jong S.B., Eui S.Y., Seung S.I. Synthesis and crystallization behaviors of modified PET copolymers. *Fibers Polym.* 2012;1(2):76–82. https://doi.org/10.1007/BF02875189

21. Nagahata R., Sugiyama J., Velmathi S., Nakao Y., Goto M., Takeuchi K. Synthesis of poly(ethylene terephthalateco-isophthalate) by copolymerization of ethylene isophthalate cyclic dimer and bis(2-hydroxyethyl) terephthalate. *Polym. J.* 2004;36(6):483–488. https://doi.org/10.1295/polymj.36.483

22. Liyuan S., Yajie Z., Jinggang W., Fei L., Zhen J., Xiaoqing L., Jin Z. 2,5-Furandicarboxylic acid as a sustainable alternative to isophthalic acid for synthesis of amorphous poly(ethylene terephthalate) copolyester with enhanced performance. *J. Appl. Polym. Sci.* 2018;47186. https://doi. org/10.1002/app.47186

23. Kim J.H., Lee S.Y., Park J.H., Lyoo W.S., Noh S.K. Kinetics of polycondensation and copolycondensation of bis(3-hydroxypropyl terephthalate) and bis(2-hydroxyethyl terephthalate). *J. Appl. Polym. Sci.* 2000;77(3):693–698. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(20000718)77:3<693::AID-APP24>3.0.CO;2-Q

24. Lewis C.L., Spruiell J.E. Crystallization of 2-methyl-1,3-propanediol substituted poly(ethylene terephthalate). I. Thermal behavior and isothermal crystallization. *J. Appl. Polym. Sci.* 2006;100(4):2592–2603. https://doi.org/10.1002/ app.22786

25. Tsai Y., Fan C-H., Wu J-H. Synthesis, microstructures and properties of amorphous poly(ethylene terephthalate-co-tricyclodecanedimethylene terephthalate). *J. Polym. Res.* 2016;23(3):23–42. https://doi.org/10.1007/s10965-016-0933-5

26. Legrand S., Jacquel N., Amedro H., Saint-Loup R., Pascault J.-P., Rousseau A., Fenouillot F. Synthesis and properties of poly(1,4-cyclohexanedimethylene-coisosorbide terephthalate), a biobased copolyester with high performances. *Eur. Polym. J.* 2019;115:22–29. https://doi.org/10.1016/j. eurpolymj.2019.03.018

27. Wang B., Zhang Y., Song P., Guo Z., Cheng J., Fang Z. Synthesis, characterization, and properties of degradable poly(l-lactic acid)/poly(butylene terephthalate) copolyesters containing 1,4-cyclohexanedimethanol. *J. Appl. Polym. Sci.* 2011;120(5):2985–2995. https://doi.org/10.1002/app.33373

28. Lee B., Lee J.W., Lee S.W., Yoon J., Ree M. Synthesis and non-isothermal crystallization behavior of poly(ethylene phthalate-co-terephthalate)s. *Polym. Eng. Sci.* 2004;44(9):1682–1691. https://doi.org/10.1002/pen.20168

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2021;17(2):164–171

29. Connor D.M., Allen S.D., Collard D.M., Liotta C.L., Schiraldi D.A. Effect of comonomers on the rate of crystallization of pet: U-turn comonomers. *J. Appl. Polym. Sci.* 2001;81(7):1675–1682. https://doi.org/10.1002/app.1599

30. Du B., Yang R., Xie X. Investigation of hydrolysis in poly(ethylene terephthalate) by FTIR-ATR. *Chin. J. Polym. Sci.* 2014;32(2):230–235. https://doi.org/10.1007/s10118-014-1372-6

31. Descamps N., Fernandez F., Heijboer P., Saint-Loup R., Jacquel N. Isothermal crystallization kinetics of poly(ethylene terephthalate) copolymerized with various amounts of isosorbide. *Appl. Sci.* 2020;10(3):1046. https://doi.org/10.3390/app10031046

32. Terzopoulou Z., Papadopoulos L., Zamboulis A., Papageorgiou D.G., Papageorgiou G.Z., Bikiaris D.N. Tuning the properties of furandicarboxylic acid-based polyesters with copolymerization: a review. *Polymers*. 2020;12(6):1209. https://doi.org/10.3390/polym12061209

Об авторах:

Киршанов Кирилл Андреевич, аспирант, инженер кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: kirill_kirshanov@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-2611-2217

Гервальд Александр Юрьевич, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: gervald@bk.ru. https://orcid. org/0000-0003-0843-7082

Томс Роман Владимирович, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: toms.roman@gmail.com. https:// orcid.org/0000-0002-6911-1636

Лобанов Андрей Николаевич, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: anlobanov@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0001-6435-4965

About the authors:

Kirill A. Kirshanov, Postgraduate Student, Engineer, S.S. Medvedev Department of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: kirill_kirshanov@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-2611-2217

Alexander Yu. Gervald, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, S.S. Medvedev Department of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: gervald@bk.ru. https://orcid.org/0000-0003-0843-7082

Roman V. Toms, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, S.S. Medvedev Department of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: toms.roman@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-6911-1636

Andrey N. Lobanov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, S.S. Medvedev Department of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: anlobanov@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0001-6435-4965

Поступила: 30.11.2021; получена после доработки: 10.01.2022; принята к опубликованию: 08.04.2022. The article was submitted: November 30, 2021; approved after reviewing: January 10, 2022; accepted for publication: April 08, 2022.

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-172-181 УДК 546.15 + 546.65

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Сравнение иодидов и полииодидов комплексов редкоземельных элементов с биуретом

А.Д. Корнилов¹, М.С. Григорьев², Е.В. Савинкина^{1,,}

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: savinkina@mirea.ru

Аннотация

Цели. В настоящее время синтезировано и структурно охарактеризовано несколько сотен полииодидных соединений, однако до сих пор не выявлено закономерностей образования тех или иных полииодид-ионов. Целью настоящей работы является продолжение поиска закономерностей образования полииодидов, в том числе полииодидов комплексов лантанидов.

Методы. Впервые синтезированы и охарактеризованы методами рентгеноструктурного анализа и инфракрасной спектроскопии, соответственно, иодид и полииодид комплексов самария с биуретом (BU) состава $[Sm(BU)_4]I_3$ ·BU·2H₂O и $[Sm(BU)_4][I_5][I]_2$.

Результаты. Полученные соединения пополняют ряд изоструктурных комплексов лантанидов от La до Gd. Проведено детальное сравнение структур иодидных и полииодидных соединений. Установлено, что оба типа соединений содержат комплексный катион одного состава, однако его строение существенно различается в иодидных и полииодидных соединениях. Координационный полиэдр центрального атома можно описать как искаженную квадратную антипризму и искаженный додекаэдр, соответственно. Еще большие различия наблюдаются во внешней сфере комплексных соединений. Кристаллы иодидного соединения содержат некоординированные иодид-ионы, молекулу ВU и две молекулы воды. В полииодидном соединении катионы вместе с одиночными ионами I^- образуют трехмерный каркас, в каналах которого находятся линейные ионы I_5^- , объединенные слабыми взаимодействиями в бесконечные линейные цепи.

Выводы. Замена иодид-иона на полииодид-ион в комплексных соединениях редкоземельных элементов с ВU приводит к изменению как внутренней сферы катионного комплекса, так и внешней сферы, включая супрамолекулярный уровень. Присутствие бесконечных линейных цепей из атомов иода в структуре полииодидов комплексов лантанидов с ВU позволяет ожидать наличие анизотропной электропроводности вдоль этого направления.

Ключевые слова: лантаниды, самарий, иодид, полииодид, кристаллическая структура, анизотропия

Для цитирования: Корнилов А.Д., Григорьев М.С., Савинкина Е.В. Сравнение иодидов и полииодидов комплексов редкоземельных элементов с биуретом. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(2):172–181. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-172-181

RESEARCH ARTICLE

Comparison of the rare earth complexes iodides and polyiodides with biuret

Aleksandr D. Kornilov¹, Mikhail S. Grigoriev¹, Elena V. Savinkina^{1,\infty}

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia ²Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia

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

Abstract

Objectives. Currently, several hundred polyiodide compounds have been synthesized and structurally characterized, but so far, no formation patterns for certain polyiodide ions have been revealed. The purpose of this work is to continue the search for formation regularities of polyiodides, including polyiodides of lanthanide complexes.

Methods. Iodide and polyiodide of samarium complexes with biuret (BU), $[Sm(BU)_4]I_3$ ·BU·2H₂O and $[Sm(BU)_4][I_5][I]_2$, were first synthesized and characterized by X-ray diffraction analysis and infrared spectroscopy, respectively.

Results. The obtained compounds complement the row of isostructural lanthanide (La–Gd) complexes. Structures of corresponding iodides and polyiodides were compared in detail. Both types of the compounds contain complex cations of the same composition; however, their structures differ significantly. The central atom coordination polyhedron can be described as a distorted square antiprism and a distorted dodecahedron, respectively. Even greater differences are observed in the outer sphere of complex compounds. The iodide compound crystals contain uncoordinated iodide ions, a biuret molecule and two water molecules. In the polyiodide compound, cations together with isolated I^- ions form a three-dimensional framework with the channels, in which linear I_5^- ions are united in infinite linear chains by weak interactions.

Conclusions. The replacement of an iodide ion with a polyiodide ion in complex compounds of lanthanides with BU leads to changes in both the inner sphere and the outer sphere of the cation complex, including the supramolecular level. The presence of iodine atom infinite linear chains in polyiodides allows expecting the presence of anisotropic electrical conductivity along this direction.

Keywords: lanthanides, samarium, iodide, polyiodide, crystal structure, anisotropy

For citation: Kornilov A.D., Grigoriev M.S., Savinkina E.V. Comparison of the rare earth complexes iodides and polyiodides with biuret. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(2):172–181 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-172-181

введение

Одной из особенностей иода является его склонность к катенации, что проявляется в существовании многочисленных полииодид-ионов [1]. В настоящее время синтезировано и структурно охарактеризовано несколько сотен подобных соединений, однако до сих пор не выявлено закономерностей образования тех или иных полииодид-ионов. Даже в достаточно простой системе NMe₄I-I₂ недавно удалось обнаружить несколько необычных соединений [2]. Считается, что крупные полииодидные анионы должны стабилизироваться крупными катионами, в том числе комплексными. К ним относятся и комплексы редкоземельных элементов (РЗЭ). Было получено несколько таких соединений, при этом систематическое исследование было проведено лишь для полииодидов комплексов РЗЭ с мочевиной (Ur). Были выделены и структурно охарактеризованы $[Ln(Ur)_{\circ}][I_{\varsigma}][I_{\varsigma}]_{\gamma}[I_{\gamma}]$ (Ln = La–Nd, Sm–Dy), $[Ln(Ur)_{7}][I_{3}]_{3}$ (Ln = Ho, Er), $[Tm(Ur)_{7}][I_{3}]_{3}$ ·2I₂ и $[Ln(Ur)_{6}][I_{2}]_{2}$ (Ln = Yb, Lu, Sc) [3–7]. Примечательно, что при взаимодействии иодидов вышеперечисленных РЗЭ (кроме Sc) с Ur образуются изоструктурные соединения $[Ln(Ur)_4(H_2O)_4]I_2$ [8]. При взаимодействии иодидов РЗЭ с биуретом (NH₂CONHCONH₂, BU) и иодом были синтезированы изоструктурные соединения [Ln(BU),][I,][I], (Ln = La, Nd, Gd) [9]. Что касается соответствующих иодидных соединений, то в литературе удалось найти только два примера. В системе ErI₃-BU-H₂O обнаружено инконгруэнтно растворимое соединение состава ErI₃·4BU, охарактеризованное инфракрасной спектроскопией [10], и изучена кристаллическая структура [Gd(BU),]I, BU·2H,O [11].

Цель настоящей работы – синтезировать и охарактеризовать иодид и полииодид комплексов самария Sm с BU и сравнить полученные результаты с данными по аналогичным соединениям других редкоземельных элементов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованы реактивы, произведенные в России.

Синтез $[Sm(BU)_4]I_3 \cdot BU \cdot 2H_2O$ (1). Оксид самария (х.ч., 2.45 г) обрабатывали иодоводородной кислотой (ч.д.а.), предварительно очищенной перегонкой в присутствии фосфорноватистой кислоты; полученный раствор выпаривали до начала кристаллизации, затем охлаждали. Смешивали полученные кристаллы кристаллогидрата иодида самария с биуретом (ч., 1.45 г), при этом выделялась кристаллизационная вода. Для гомогенизации реакционной смеси добавляли еще несколько капель дистиллированной воды и оставляли на месяц для кристаллизации. Образовавшиеся светло-желтые призматические кристаллы отделяли и высушивали.

Синтез $[Sm(BU)_4][I_5][I]_2$ (2). Синтез проводили аналогично, но в присутствии иода (х.ч., 5.36 г). Продукт реакции – черные непрозрачные кристаллы в виде удлиненных призм.

ИК-спектры поглощения записаны на спектрометре EQUINOX 55 FT-IR (*Bruker*, Германия). Образцы готовили в виде таблеток KBr для диапазона 50–4000 см⁻¹ и в виде суспензий в Nujol, помещенных на окна полиэтилена высокой плотности (англ. High Density Polyethylene, HDPE), для диапазона 50–600 см⁻¹.

Кристаллическая структура 1 изучена на автодифрактометре КАРРА АРЕХ II (Bruker, Германия)¹, МоКα-излучение (0.71073 Å) при 100 К. Параметры элементарной ячейки были уточнены по всему набору данных вместе с обработкой данных². В экспериментальные интенсивности рефлексов введены поправки на поглощение³. Структура решена прямым методом [12] и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных атомов [13]. Атомы Н органических лигандов размещены в геометрически вычисленных позициях с изотропными температурными факторами, равными 1.2 эквивалентного изотропного фактора атома N, с которым они связаны. Атомы Н молекул кристаллизационной воды локализованы на разностном Фурье-синтезе электронной плотности и уточнены с ограничением расстояний О-Н и углов Н-О-Н и с $U_{\mu_{30}} = 1.5 U_{\mu_{30}}(O)$. Координаты атомов и величины температурных параметров для кристаллической структуры 1 депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных⁴ под номером ССDС 2120579. Основные параметры эксперимента и кристаллографические характеристики соединения 1 приведены в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При взаимодействии иодидов РЗЭ с BU образование полииодидов происходит легче, чем соответствующих иодидных комплексов. Даже если в ходе синтеза не добавляется иод, нередко происходит образование не иодидных, а полииодидных соединений; при этом необходимый для реакции иод образуется за счет окисления I⁻ кислородом воздуха. В случае Sm удалось получить оба соединения: $[Sm(BU)_4]I_3$ ·BU·2H₂O (1) и $[Sm(BU)_4][I_3][I]_2$.

Выполнен рентгеноструктурный анализ соединения 1. Кристаллы содержат: катион $[Sm(BU)_4]^{3+}$, координационное число которого равно 8; некоординированные иодид-ионы; молекулу BU и две молекулы воды (рис. 1). Строение 1 изоструктурно аналогичному соединению гадолиния Gd [11].

Таблица 1. Кристаллографические характеристики, детали рентгенодифракционного эксперимента и уточнения структуры 1

Table 1. Crystal data, data collection, and refinement parameters for structure 1

Эмпирическая формула / Empirical formula $C_{10}H_{29}I_{3}N_{15}O_{12}Sm$ M 1082.53Сингония / Crystal system 1082.53 Пр. гр. / Space group $P-1$ $a, Å$ $10.3152(3)$ $b, Å$ $12.7034(4)$ $c, Å$ $13.8461(4)$ $a, °$ $98.439(2)$ $\beta, °$ $103.658(2)$ $\gamma, °$ $112.284(1)$ $V, Å^3$ $1574.04(8)$ Z 2 T, K $100(2)$ $D_{mav}, r c M^{-3} / D_{cale}, g cm^{-3}$ $\mu(Ka), Mm^{-1} / \mu(Ka), mm^{-1}$ 4.880 Область углов, ° / Scan range, °Интервал индексов / Index rangesРазмеры кристалла, мм / Crystal dimensions, mmИзмеренных рефлексов / Reflections collectedНезависимых рефлексов / Number of parameters refined 382	Характеристика Characteristic	Значение Value
Качество соответствия / Goodness of fit 1.093 <i>R</i> -фактор <i>R/wR</i> [$L > 2\sigma(D)$] / Final <i>R/wR</i> [$L > 2\sigma(D)$] $0.0323/0.0704$	Эмпирическая формула / Empirical formula M Сингония / Crystal system Пр. гр. / Space group a, Å b, Å c, Å a, ° $\beta, °$ $\gamma, °$ $V, Å^3$ Z T, K $D_{\text{выч}}$, $\Gamma \text{ cm}^{-3} / D_{\text{cale}}$, $g \text{ cm}^{-3}$ $\mu(K\alpha), \text{ MM}^{-1} / \mu(K\alpha), \text{ mm}^{-1}$ Область углов, ° / Scan range, ° Интервал индексов / Index ranges Размеры кристалла, мм / Crystal dimensions, mm Измеренных рефлексов / Reflections collected Независимых рефлексов / Independent reflections Число уточняемых параметров / Number of parameters refined Качество соответствия / Goodness of fit R -фактор $R/wR[L \ge 2\sigma(D]$	$\begin{array}{c} C_{10} \mathrm{H}_{29} \mathrm{I}_{3} \mathrm{N}_{15} \mathrm{O}_{12} \mathrm{Sm} \\ 1082.53 \\ \\ \mathbf{Т} риклинная / Triclinic \\ P-1 \\ 10.3152(3) \\ 12.7034(4) \\ 13.8461(4) \\ 98.439(2) \\ 103.658(2) \\ 112.284(1) \\ 1574.04(8) \\ 2 \\ 100(2) \\ 2.284 \\ 4.880 \\ 2.84-29.96 \\ -14 \leq h \leq 14; -17 \leq k \leq 17; -19 \leq l \leq 19 \\ 0.240 \times 0.300 \times 0.320 \\ 33839 \\ 9075 \\ 382 \\ 1.093 \\ 0.0323/0.0704 \end{array}$

¹ APEX2, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006

² SAINT-Plus (Version 7.68), Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2007

³ Sheldrick G. M. SADABS. Madison, Wisconsin (USA): Bruker AXS, 2008

⁴ Cambridge Crystallographic Data Center, http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html



- Рис. 1. Молекулярная структура [Sm(BU)₄]I₃·BU·2H₂O (1). Эллипсоиды температурных смещений показаны с вероятностью 50%. Н-связи обозначены пунктирными линиями.
- Fig. 1. Molecular structure of $[Sm(BU)_4]I_3$ ·BU·2H₂O (1); ellipsoids 50%. H-bonds are shown with dotted lines.

Однако определенные в [11] параметры элементарной ячейки отличаются от приведенных в табл. 1. При близких для обеих структур параметрах *a*, *b* и *c*, для структуры 1 все углы больше 90°, а для соединения Gd – меньше. Такое различие обусловлено правилами выбора стандартной ячейки, которые требуют, чтобы диагонали граней ячейки не были короче ее ребер. При замене в стандартной элементарной ячейке соединения Gd (*a* = 10.374(4) Å, *b* = 12.897(5) Å, *c* = 13.854(5) Å, $\alpha = 71.46(3)^\circ$, $\beta = 76.06(2)^\circ$, $\gamma = 66.87(2)^\circ$) ребра *b* на диагональ грани *ab* параметры нестандартной ячейки (*a* = 10.374 Å, *b* = 12.994 Å, *c* = 13.854 Å, $\alpha = 97.08^\circ$, $\beta = 103.94^\circ$, $\gamma = 114.11^\circ$) близки к приведенным в табл. 1 для соединения Sm.

Следует отметить, что в других ранее изученных комплексных соединениях Sm с BU, $[Sm(BU)_4](ClO_4)_3$ [14] и $[Sm(BU)_4](NO_3)_3$ [15], внешнесферные молекулы BU отсутствуют.

Каждая молекула BU координирована через два атома кислорода О. Форма координационного полиэдра, как и для соединения Gd, – искаженная квадратная антипризма. Значения длин связей Sm–O составляют 2.358(3)–2.442(3) Å. Можно отметить, что внутрисферные молекулы BU находятся в цис-конфигурации, а внешнесферная – в транс-конфигурации, стабилизированной внутримолекулярной H-связью. При этом внутрисферные молекулы BU не являются плоскими, в отличие от внешнесферной: углы между плоскостями OCN двух фрагментов молекул ВU равны 5.82°–15.41° и 2.02°, соответственно. Кроме того, для трех лигандов наблюдается заметный поворот связей Sm–O по отношению к средней плоскости лиганда, торсионные углы Sm–O–O–C составляют 147°–157° (для четвертой молекулы около 176°), вылет атома Sm из плоскостей этих молекул BU – почти 1 Å. Следует отметить, что единственный плоский фрагмент Sm–Bu не образует H-связей с внешнесферными молекулами BU и воды (участвует лишь в H-связи с соседним комплексным катионом). Видимо, это способствует большей делокализации электронной плотности по хелатному циклу [16, 17].

В структуре 1 внешнесферные молекулы BU расположены между комплексными катионами и объединены с ними, а также с молекулами кристаллизационной воды и иодид-ионами H-связями. При этом в структуре просматриваются слои из комплексных катионов и внешнесферных молекул BU; эти слои связаны между собой посредством молекул воды (рис. 2). Образование водородных связей типа N–H...О и О–H...О приводит к образованию трехмерного каркаса, что является весьма характерным для N,O-содержащих соединений [18–20].

Для соединения **2** не удалось вырастить кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, а также получить качественные порошковые дифрактограммы. Поэтому оно было исследовано методом ИК-спектроскопии в области от 40 до 4000 см⁻¹. Основные полосы и их отнесение для **2** и аналогичных соединений La, Nd и Gd приведены в табл. 2.



Рис. 2. Кристаллическая упаковка [Sm(BU)₄]I₃·BU·2H₂O (1). **Fig. 2**. Crystal packing of [Sm(BU)₄]I₃·BU·2H₂O (1).

Таблица 2. Характеристические част	оты в ИК-спектрах $[Ln(BU)_4][I_5][I]_2$
Table 2. IR spectra of $[Ln(BU)_{4}][I_{5}][I]_{7}$	

E / D: 4 [17]	Ln				
Биурет / Бішгеt [1 /]	La [9]	Nd [9]	2 [данная работа / this work]	Gd [9]	OTHecenue / Assignment
	73 95	67 95	71 95	70 94	δ(I–I–I)
	144	144	143	143	v(I–I)
	200 213	198 218	197 215	195 215	$\delta(OMO) + v_s(MO)$
	_	242	241	250	δ(ΟΜΟ)
_	302	295 309	294	282 300	$\delta(OMO) + v_{as}(MO)$
	399 421 444	395 442 457	397 417 445	398 415 446	v _{as} (MO)
	496 522	482	490 522	487	$\pi(MOC) + \rho_r(NH_2)$
	591	582	582	582	$\pi(NH) + \delta(MOC)$
710	643	648	647	650	δ(C=O)
770	770	769	769	770	$\delta(C-NH_2)$
946	945	944	944	948	$v(CN) + v(C-NH_2)$
1323	1330	1327	1326	1332	δ(NH)
1423 1499	1481	1480	1480	1487	$v(CN) + v(C-NH_2)$
1585	1608	1605	1607	1610	δ(NH ₂)
1719	1698	1688	1696	1700	ν(CO)
3254	3209 3259	3238 3272	3208 3269	3211 3264	v _s (NH ₂)
3415	3405	3408	3388	3407	$v_{as}(NH_2)$

Сдвиг частот v(CO) в сторону меньших значений, а $\delta(NH_2)$ в сторону больших значений указывает, что координация BU с Sm осуществляется через атомы О. Полосы при 71 и 95 см⁻¹ в спектре соединения **2** относятся к $\delta(I-I-I)$, при 144 см⁻¹ – к v(I–I) полииодидных цепочек [21]. Следует отметить практически полное совпадение ИК-спектра соединения **2** со спектрами изученных ранее полииодидных соединений Ln, Nd и Gd [9], особенно в длинноволновой области, где располагаются характеристические колебания полииодидных частиц.

Исходя из изоструктурности $[Ln(BU)_4][I_5][I]_2$ (Ln = La, Nd, Gd) [9] и анализа ИК-спектров (особенно в длинноволновой области, которая является чрезвычайно чувствительной к строению полииодидного аниона), можно предположить, что соединение Sm также входит в этот изоструктурный ряд.

Полииодидные соединения, как и иодидные, содержат комплексный катион $[Ln(BU)_4]^{3+}$, но его строение отличается от строения катиона в иодидных соединениях. Пары молекул BU и атомы Ln в $[Ln(BU)_4][I_5][I]_2$ расположены в двух почти перпендикулярных плоскостях. Вылет атомов Ln из плоскостей молекул BU не превышает 0.1 Å. Координационный полиэдр Ln можно описать как искаженный додекаэдр.

Отсутствие воды можно объяснить тем, что плохо гидратируемые полииодид-ионы вытесняются из водной среды в твердую фазу, не давая закрепиться в кристаллической решетке молекулам воды. Данное явление может быть использовано для дальнейшего синтеза безводных соединений РЗЭ, которые имеют достаточно широкое применение [22].

Стабилизация полииодидных анионов может осуществляться двумя способами: полииодидионы могут быть включены в супрамолекулярный каркас, построенный из катионов, либо они сами могут образовать каркас, а катионы будут располагаться в его полостях [23]. В ранее изученных полииодидах амидных комплексов наблюдался второй вариант. Однако в случае соединений с BU именно катионы (вместе с одиночными ионами I^{-}) образуют трехмерный каркас, в каналах которого находятся линейные ионы I_5^{-} , объединенные слабыми взаимодействиями в бесконечные линейные цепи, что должно обусловливать наличие анизотропной электропроводности вдоль этого направления [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ строения иодидов и полииодиов комплексов РЗЭ с ВU показал, что они содержат катионные комплексы [Ln(BU)₄]³⁺ одинакового состава, но разного строения. Комплексы существенно различаются взаимным расположением биуретовых лигандов и координационными полиэдрами. Еще большие различия можно отметить во внешней сфере комплексных соединений. Во внешней сфере иодидных соединений находятся иодид-ионы, молекулы воды и некоординированного BU, объединенные с комплексными катионами водородными связями. Во внешней сфере полииодидов находятся иодид-ионы, образующие вместе с комплексными катионами трехмерный каркас, и пентаиодид-ионы, объединенные слабыми контактами в бесконечные линейные цепочки. При этом заметные взаимодействия между полииодидными цепочками и остальной частью комплексного соединения отсутствуют.

Таким образом, замена иодид-иона на полииодид-ион в комплексных соединениях РЗЭ с ВU приводит к изменению как внутренней сферы катионного комплекса, так и внешней сферы, включая супрамолекулярный уровень.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА и ЦКП ФМИ ИФХЭ РАН при поддержке Минобрнауки России.

Acknowledgments

The study was performed using the equipment of the Centers for Collective Use of the MIREA–Rusian Technological University and Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Вклад авторов

А.Д. Корнилов – проведение синтеза и анализа соединений, ИК-спектроскопии;

М.С. Григорьев – проведение рентгеноструктурного анализа;

Е.В. Савинкина – общее руководство, обзор литературы, анализ результатов, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.D. Kornilov – synthesis and analysis of compounds, IR spectroscopy;

M.S. Grigoriev – X-ray diffraction analysis;

E.V. Savinkina – overall supervision, literature review, analysis of results, and writing the text of the article.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Svensson P.H., Kloo L. Synthesis, structure, and bonding in polyiodide and metal iodide–iodine systems. *Chem. Rev.* 2003;103(5):1649–1684. https://doi.org/10.1021/cr0204101

2. Petrov A.A., Fateev S.A., Zubavichus Y.V., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Zvereva I.A., Petrov A.V., Goodilin E.A., Tarasov A.B. Methylammonium polyiodides: remarkable phase diversity of the simplest and low-melting alkylammonium polyiodide system. *J. Phys. Chem. Lett.* 2019;10(19):5776–5780. https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.9b02360

REFERENCES

1. Svensson P.H., Kloo L. Synthesis, structure, and bonding in polyiodide and metal iodide–iodine systems. *Chem. Rev.* 2003;103(5):1649–1684. https://doi.org/10.1021/cr0204101

2. Petrov A.A., Fateev S.A., Zubavichus Y.V., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Zvereva I.A., Petrov A.V., Goodilin E.A., Tarasov A.B. Methylammonium polyiodides: remarkable phase diversity of the simplest and low-melting alkylammonium polyiodide system. *J. Phys. Chem. Lett.* 2019;10(19):5776–5780. https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.9b02360 3. Аликберова Л.Ю., Мишин Н.Н., Мытарева А.И., Рукк Н.С. Синтез и свойства комплексных соединений иодидов лантаноидов с карбамидом и иодом. Вестник МИТХТ (Тонкие химические технологии). 2008;3(3):61–64.

[Alikberova L.Y., Mishin N.N., Mytareva A.I., Rukk N.S. Synthesis and structure of lanthanides iodide complexes with iodine and carbamide. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2008;3(3):61–64 (in Russ.).]

4. Savinkina E.V., Golubev D.V., Grigoriev M.S. Synthesis and structural characterization of polyiodides of rare-earth urea complexes: Crystal structures of $[Ho(Ur)_7][I_3]_3$ and $[Pr(Ur)_8][I_5][I_3]_2[I_2]$. *J. Coord. Chem.* 2015;68(23):4119–4129. https://doi.org/10.1080/00958972.2015.1102230

5. Savinkina E.V., Golubev D.V., Grigoriev M.S., Albov D.V. Iodine networks in polyiodides of M(III) urea complexes: Crystal structures of $[V(Ur)_6][I_3]_3$ and $[Dy(Ur)_8][I_5][I_3]_2[I_2]$. *Polyhedron*. 2013;54(4):140–146. https://doi.org/10.1016/j. poly.2013.02.026

6. Alikberova L.Yu., Lyssenko K.A., Rukk N.S., Mytareva A.I. Carbamide-containing complexes of lanthanides: competition of hydrogen bonding and polyiodide ion formation. *Mendeleev Commun.* 2011;21(4):204–205. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2011.07.011

7. Savinkina E.V., Golubev D.V., Grigoriev M.S. Synthesis, characterization, and crystal structures of iodides and polyiodides of scandium complexes with urea and acetamide. *J. Coord. Chem.* 2019;72(2):347–357. https://doi. org/10.1080/00958972.2018.1555328

8. Savinkina E.V., Golubev D.V., Podgornov K.V., Albov D.V., Grigoriev M.S., Davydova M.N. Different types of coordinated urea molecules in its complexes with rare-earth iodides and perchlorates. Z. Anorg. Allgem. Chem. 2013;639(1):53–58. https://doi.org/10.1002/zaac.201200267

9. Savinkina E.V., Golubev D.V., Grigoriev M.S., Kornilov A. Synthesis and crystal structure of rare-earth biuret complexes with linear pentaiodide ions: Infinite polyiodide chains in a cationic framework. *J. Mol. Struct.* 2021;1227(5):129526. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129526

10. Рукк Н.С., Зайцева М.Г., Аликберова Л.Ю., Степин Б.Д. Взаимодействие иодида эрбия с биуретом в водной среде при 25°С. *Журн. неорган. химии.* 1989;34(10):2610–2612.

[Rukk N.S., Zaitseva M.G., Alikberova L.Y., Stepin B.D. Interaction of erbium iodide with biuret in an aqueous medium at 25°C. Z. Neorgan. Khim. = Russ. J. Inorg. Chem. 1989;34(10):2610–2612 (in Russ.).]

11. Аликберова Л.Ю., Антоненко Т.А., Альбов Д.В. О комплексных соединениях биурета с бромидом лантана и иодидом гадолиния. *Тонкие химические технологии*. 2015;10(1):66–71.

[Alikberova L.Y., Antonenko T.A., Albov D.V. Biuret complexes of lanthanum bromide and gadolinium iodide. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2015;10(1):66–71 (in Russ.).]

12. Sheldrick G.M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr. Sect. A.* 2008;64(1):112–122. https://doi. org/10.1107/S0108767307043930

13. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C.* 2015;71(1):3–8. https://doi.org/10.1107/S2053229614024218

14. Haddad S.F. Structure of tetrakis(biuret)samarium(III) perchlorate. *Acta Crystallogr. Sect. C.* 1988;44(5):815–818. https://doi.org/10.1107/S010827018800054X

15. Haddad S.F. Structure of tetrakis(biuret)samarium(III) nitrate, $[Sm(NH_2CONHCONH_2)_4](NO_3)_3$. Acta Crystallogr. Sect. C. 1987;43(10):1882–1885. https://doi.org/10.1107/ S0108270187089753 3. Alikberova L.Y., Mishin N.N., Mytareva A.I., Rukk N.S. Synthesis and structure of lanthanides iodide complexes with iodine and carbamide. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2008;3(3):61–64 (in Russ.).

4. Savinkina E.V., Golubev D.V., Grigoriev M.S. Synthesis and structural characterization of polyiodides of rare-earth urea complexes: Crystal structures of $[Ho(Ur)_7][I_3]_3$ and $[Pr(Ur)_8][I_3]_1[I_3]_2[I_2]$. *J. Coord. Chem.* 2015;68(23):4119–4129. https://doi.org/10.1080/00958972.2015.1102230

5. Savinkina E.V., Golubev D.V., Grigoriev M.S., Albov D.V. Iodine networks in polyiodides of M(III) urea complexes: Crystal structures of $[V(Ur)_6][I_3]_3$ and $[Dy(Ur)_8][I_5][I_3]_2[I_2]$. *Polyhedron*. 2013;54(4):140–146. https://doi.org/10.1016/j. poly.2013.02.026

6. Alikberova L.Yu., Lyssenko K.A., Rukk N.S., Mytareva A.I. Carbamide-containing complexes of lanthanides: competition of hydrogen bonding and polyiodide ion formation. *Mendeleev Commun*. 2011;21(4):204–205. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2011.07.011

7. Savinkina E.V., Golubev D.V., Grigoriev M.S. Synthesis, characterization, and crystal structures of iodides and polyiodides of scandium complexes with urea and acetamide. *J. Coord. Chem.* 2019;72(2):347–357. https://doi.org/10.1080/00958972.2018.1555328

8. Savinkina E.V., Golubev D.V., Podgornov K.V., Albov D.V., Grigoriev M.S., Davydova M.N. Different types of coordinated urea molecules in its complexes with rare-earth iodides and perchlorates. Z. Anorg. Allgem. Chem. 2013;639(1):53–58. https://doi.org/10.1002/zaac.201200267

9. Savinkina E.V., Golubev D.V., Grigoriev M.S., Kornilov A. Synthesis and crystal structure of rare-earth biuret complexes with linear pentaiodide ions: Infinite polyiodide chains in a cationic framework. *J. Mol. Struct.* 2021;1227(5):129526. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129526

10. Rukk N.S., Zaitseva M.G., Alikberova L.Y., Stepin B.D. Interaction of erbium iodide with biuret in an aqueous medium at 25°C. *Z. Neorgan. Khim. = Russ. J. Inorg. Chem.* 1989;34(10):2610–2612 (in Russ.).

11. Alikberova L.Y., Antonenko T.A., Albov D.V. Biuret complexes of lanthanum bromide and gadolinium iodide. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2015;10(1):66–71 (in Russ.).

12. Sheldrick G.M. A short history of SHELX. Acta Crystallogr. Sect. A. 2008;64(1):112–122. https://doi. org/10.1107/S0108767307043930

13. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C.* 2015;71(1):3–8. https://doi.org/10.1107/S2053229614024218

14. Haddad S.F. Structure of tetrakis(biuret)samarium(III) perchlorate. *Acta Crystallogr. Sect. C.* 1988;44(5):815–818. https://doi.org/10.1107/S010827018800054X

15. Haddad S.F. Structure of tetrakis(biuret)samarium(III) nitrate, $[Sm(NH_2CONHCONH_2)_4](NO_3)_3$. Acta Crystallogr. Sect. C. 1987;43(10):1882–1885. https://doi.org/10.1107/ S0108270187089753

16. Adane L., Bharatam P.V. Tautomeric preferences and electron delocalization in biurets, thiobiurets, and dithiobiurets: An *ab initio* study. *Int. J. Quant. Chem.* 2008;108(7):1277–1286. https://doi.org/10.1002/qua.21629

17. Wang M.L., Zhong G.Q., Chen L. Synthesis, Optical Characterization, and Thermal Decomposition of Complexes Based on Biuret Ligand. *Int. J. Optics.* 2016;2016:5471818. https://doi.org/10.1155/2016/5471818

18. Hansen P.E. A spectroscopic overview of intramolecular hydrogen bonds of NH...O,S,N type. *Molecules*. 2021;26(9):2409. https://doi.org/10.3390/molecules26092409

Сравнение иодидов и полинодидов комплексов редкоземельных элементов с биуретом

16. Adane L., Bharatam P.V. Tautomeric preferences and electron delocalization in biurets, thiobiurets, and dithiobiurets: An *ab initio* study. *Int. J. Quant. Chem.* 2008;108(7):1277–1286. https://doi.org/10.1002/qua.21629

17. Wang M.L., Zhong G.Q., Chen L. Synthesis, Optical Characterization, and Thermal Decomposition of Complexes Based on Biuret Ligand. *Int. J. Optics.* 2016;2016:5471818. https://doi.org/10.1155/2016/5471818

18. Hansen P.E. A spectroscopic overview of intramolecular hydrogen bonds of NH...O,S,N type. *Molecules*. 2021;26(9):2409. https://doi.org/10.3390/molecules26092409

19. Shi X., Bao W. Hydrogen-bonded conjugated materials and their application in organic field-effect transistors. *Front. Chem.* 2021;9:723718. https://doi. org/10.3389/fchem.2021.723718

20. Галанцев А.В. Дробот Д.В., Дороватовский П.В., Хрусталев В.Н. Комплекс лантана с неридроновой кислотой: синтез и свойства. *Тонкие химические технологии*. 2019;14(2):70–77. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-2-70-77

[Galantsev A.V., Drobot D.V., Dorovatovsky P.V., Khrustalev V.N. Lanthanum complex with neridronic acid: synthesis and properties. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2019;14(2):70–77. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-2-70-77 (in Russ.).]

21. Nour E.M., Chen L.H., Laane J. Far-infrared and Raman spectroscopic studies of polyiodides. J. Phys. Chem. 1986;90(13):2841–2846. https://doi.org/10.1021/j100404a014

22. Mishra S. Anhydrous scandium, yttrium, lanthanide and actinide halide complexes with neutral oxygen and nitrogen donor ligands. *Coord. Chem. Rev.* 2008;252(18–20):1996–2025. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.10.029

23. Savastano M. Words in supramolecular chemistry: the ineffable advances of polyiodide chemistry. *Dalton Trans*. 2021;50(4):1142–1165. https://doi.org/10.1039/D0DT04091F

19. Shi X., Bao W. Hydrogen-bonded conjugated materials and their application in organic field-effect transistors. *Front. Chem.* 2021;9:723718. https://doi.org/10.3389/fchem.2021.723718

20. Galantsev A.V., Drobot D.V., Dorovatovsky P.V., Khrustalev V.N. Lanthanum complex with neridronic acid: synthesis and properties. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2019;14(2):70–77. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-2-70-77 (in Russ.).

21. Nour E.M., Chen L.H., Laane J. Far-infrared and Raman spectroscopic studies of polyiodides. *J. Phys. Chem.* 1986;90(13):2841–2846. https://doi.org/10.1021/j100404a014

22. Mishra S. Anhydrous scandium, yttrium, lanthanide and actinide halide complexes with neutral oxygen and nitrogen donor ligands. *Coord. Chem. Rev.* 2008;252(18–20):1996–2025. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.10.029

23. Savastano M. Words in supramolecular chemistry: the ineffable advances of polyiodide chemistry. *Dalton Trans*. 2021;50(4):1142–1165. https://doi.org/10.1039/D0DT04091F

Об авторах:

Корнилов Александр Денисович, магистрант кафедры 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: sashakornilov@bk.ru. https://orcid.org/0000-0001-6164-8650

Григорьев Михаил Семёнович, д.х.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией анализа радиоактивных материалов, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук (119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4). E-mail: grigoriev@ipc.rssi.ru. ResearcherID U-8572-2017, https://orcid.org/0000-0002-6363-5535

Савинкина Елена Владимировна, д.х.н., профессор кафедры неорганической химии им. А.Н. Реформатского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: savinkina@mirea.ru. Scopus Author ID 8419176500, ResearcherID G-2949-2013, https://orcid.org/0000-0002-2088-5091

About the authors:

Aleksandr D. Kornilov, 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: sashakornilov@bk.ru. https://orcid.org/0000-0001-6164-8650

Mikhail S. Grigoriev, Dr. Sci. (Chem.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of Analysis of Radioactive Materials, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences (31, b. 4, Leninskii pr., Moscow, 119071, Russia), E-mail: grigoriev@ipc.rssi.ru. ResearcherID U-8572-2017, https://orcid.org/0000-0002-6363-5535

Elena V. Savinkina, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Reformatskii Department of Inorganic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: savinkina@mirea.ru. Scopus Author ID 8419176500, ResearcherID G-2949-2013, https://orcid.org/0000-0002-2088-5091

Поступила: 17.12.2021; получена после доработки: 22.02.2022; принята к опубликованию: 14.04.2022. The article was submitted: December 17, 2021; approved after reviewing: February 22, 2022; accepted for publication: April 14, 2022.

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом университете. 119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78. Подписано в печать 30.04.2022. Формат 60×90/8. Печать цифровая. Уч.-изд. листов 12.75. Тираж 100 экз. Заказ № 450.

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 *April 30, 2022*. Format 60×90/8. Digital print. C.p.l. 12.75. 100 copies. Odder no. 450.

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**.

