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

OH

HN

HN

 $\overline{\mathcal{Z}}$ 



## ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Бine Сhemical Technologies

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

 $NH_2$ 

 $H_2N$ 

N

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

17(3) 2022

www.finechem-mirea.ru

HoN

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



## ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Fine Chemical Technologies

<sup>|</sup> Теоретические основы химической технологии

Химия и технология органических веществ

<sup>1</sup>Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

Биохимия и биотехнология

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Химия и технология неорганических материалов

Аналитические методы в химии и химической технологии

<sup>|</sup> Математические методы и информационные системы в химической технологии

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies **Том 17, № 3, 2022**  Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies **Vol. 17, No. 3, 2022** 

https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3 www.finechem-mirea.ru

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

### Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies 2022, том 17, № 3

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:

**Тимощенко Андрей Всеволодович** – д.т.н., к.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 56576076700, ResearcherID Y-8709-2018,

https://orcid.org/0000-0002-6511-7440,

timoshenko@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. Е	Зернадского, 86, оф. Л-119.
Тел.: +7(495)	246-05-55 (#2-88)
E-mail: ser	redina@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. 3

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:**

**Andrey V. Timoshenko** – Dr. Sci. (Eng.), Cand. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 56576076700, ResearcherID Y-8709-2018,

https://orcid.org/0000-0002-6511-7440,

timoshenko@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	p pr., Moscow, 119571, Russian Federation.
Pho	ne: +7(495) 246-05-55 (#2-88)
]	E-mail: <i>seredina@mirea.ru</i>

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 – академик 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** – Academician at 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 Сhemical Technologies

## 17(3) 2022

### СОДЕРЖАНИЕ

**CONTENTS** 

### Теоретические основы химической технологии

Короткова Т.Г., Касьянов Г.И. Анализ ректификационного разделения смеси H<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O на легкую и тяжелую воду методом математического моделирования

### Химия и технология органических веществ

Мусин А.И., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Даминев Р.Р., Давлетиин А.Р., Злотский С.С. Гетерогенно-каталитическое восстановление замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов

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

Сохранева В.А., Юсупова Д.А., Борискин В.С., Гроза Н.В.

Получение производных замещенных фенолов с потенциальной антимикробной активностью

## Theoretical Bases of Chemical Technology

*Korotkova T.G., Kasyanov G.I.* Analysis of the rectifying separation of H<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O mixture into light and heavy water by means of mathematical modeling

## Chemistry and Technology of Organic Substances

Musin A.I., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Daminev R.R., Davletshin A.R., Zlotskii S.S. Heterogeneous catalytic reduction of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes

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

Sokhraneva V.A., Yusupova D.A., Boriskin V.S., Groza N.V. Obtaining substituted phenol derivatives with potential antimicrobial activity

210

201

## Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Васильев И.Ю., Ананьев В.В., Чернов М.Е. Биоразлагаемые упаковочные материалы на основе полиэтилена низкой плотности, крахмала и моноглицеридов

Гомзяк В.И., Бычков Н.В., Адуев А.Ш., Иванова В.А., Кошелев А.Д., Чвалун С.Н. Полимеризация D,L-лактида в присутствии полиэфирполиола Boltorn<sup>TM</sup>

## Аналитические методы в химии и химической технологии

Савельева Н.Б., Ишутенко Г.В., Полосин А.В., Радус Ф.В., Полянский Д.С., Курбаткин С.А., Ефимова Ю.А., Постников П.В. Валидация методики количественного определения наркотических и психотропных веществ в моче методом СВЭЖХ-МС/МС

## Synthesis and Processing of Polymers and Polymeric Composites

 Vasilyev I.Yu., Ananyev V.V., Chernov M.E.
 Biodegradable packaging materials based on low density polyethylene, starch and monoglycerides

Gomzyak V.I., Bychkov N.V., Aduev A.S.,
 Ivanova V.A., Koshelev A.D., Chvalun S.N.
 Polymerization of D,L-lactide in the presence of Boltorn<sup>™</sup> polyester polyol

## Analytical Methods in Chemistry and Chemical Technology

Savelieva N.B., Ishutenko G.V., Polosin A.V., Radus F.V., Polyansky D.S., Kurbatkin S.A., Efimova Yu.A., Postnikov P.V.
Validation of a method for the quantitative determination of narcotic and psychotropic

substances in urine by UHPLC-MS/MS

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-189-200 УДК 544.342

CC BY

## НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

## Анализ ректификационного разделения смеси H<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O на легкую и тяжелую воду методом математического моделирования

## Т.Г. Короткова⊠, Г.И. Касьянов

Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия <sup>III</sup> Автор для переписки, e-mail: korotkova1964@mail.ru

### Аннотация

**Цели.** Применение аналитического метода расчета ректификационной колонны для получения  $D_2O$  в двухколонной установке Куна, работающей под вакуумом. Моделирование установки Куна в программной среде Hysys. Сравнение экспериментальных и расчетных данных. **Методы.** Аналитический метод расчета ректификационной колонны «от ступени к ступени» от нижней теоретической ступени разделения (TCP) к верхней, основанный на фазовом равновесии на TCP при известных исходных данных входных потоков и концентраций компонентов в кубе колонны. Среда моделирования Hysys.

**Результаты.** Сравнение результатов расчета с экспериментальными данными Куна свидетельствовало о высокой точности расчета равновесия фаз пар – жидкость для смеси  $H_2O-D_2O$ на TCP. Сходимость материального баланса по  $D_2O$  по установке в целом составила 0.005%. Параметром идентификации являлся номер тарелки питания колонны. Моделирование установки Куна в среде Hysys показало качественное согласование концентраций  $D_2O$  в материальных потоках. Для расчета коэффициентов активности использована модель UNIversal QUAsiChemical (UNIQUAC). Найденные значения числа теоретических ступеней разделения (ЧТСР) в обеих колоннах с учетом ребойлера и конденсатора составляют 88 и 153, что меньше экспериментальных 295 и 400 соответственно. Расхождение объясняется повышенным значением константы фазового равновесия  $H_2O$  модели UNIQUAC, однако сходимость материального баланса по  $D_2O$  высокая и составляет 1.38·10<sup>-6</sup>%. Абсолютная погрешность найденных значений концентраций в материальных потоках не превышает 0.12 мол. %.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о возможном применении среды моделирования Hysys для поиска и оптимизации режима работы структурной схемы каскада ректификационных колонн с прямыми и рецикловыми потоками для разделения смеси воды на легкую и тяжелую воду. Полученные конечные результаты по режиму работы, входным и выходным материальным потокам (расход, состав, температура, перепад давлений по колонне) рекомендовано использовать в аналитической программе расчета ректификационной колонны для уточнения ЧТСР и профиля распределения концентраций компонентов  $H_2O$  и  $D_2O$  по высоте колонны.

**Ключевые слова:** легкая вода, тяжелая вода, Hysys, непрерывная ректификация, коэффициент разделения, коэффициенты активности H<sub>2</sub>O и D<sub>2</sub>O

Для цитирования: Короткова Т.Г., Касьянов Г.И. Анализ ректификационного разделения смеси H<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O на легкую и тяжелую воду методом математического моделирования. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(3):189–200. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-189-200

**RESEARCH ARTICLE** 

## Analysis of the rectifying separation of H<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O mixture into light and heavy water by means of mathematical modeling

### Tatyana G. Korotkova<sup>⊠</sup>, Gennady I. Kasyanov

Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia © Corresponding author, e-mail: korotkova1964@mail.ru

#### Abstract

**Objectives.** To apply an analytical method for the calculation of a distillation column for the production of  $D_2O$  at a two-column Kuhn installation operating under vacuum: to simulate the Kuhn installation in the Hysys software; and to compare experimental and calculated data.

**Methods.** Analytical method for the calculation of distillation columns "from stage to stage," from the lower theoretical separation stage (TSS) to the upper stage. This method is based on phase equilibrium at the TSS with known data of input flows and component concentrations in the column bottoms. Hysys was used as modeling software.

**Results.** Comparison of the calculation results with Kuhn's experimental data testified to the high calculation accuracy of the vapor-liquid phase equilibrium for the  $H_2O-D_2O$  mixture at the TSS. The convergence of the  $D_2O$  material balance for the entire installation was 0.005%. The identification parameter was the number of the column feed plate. Simulation of the Kuhn installation in the Hysys software showed a qualitative agreement of  $D_2O$  concentrations in material flows. The UNIQUAC (UNIversal QUAsiChemical) model was used to calculate activity coefficients. The found values of the number of theoretical separation stages (NTSS) in both columns, were 88 and 153 taking into account the reboiler and condenser. This is less than the experimental 295 and 400, respectively. The discrepancy can be explained by the increased phase equilibrium  $H_2O$  constant in the UNIQUAC model. However, the convergence of the material balance in terms of  $D_2O$  was high and amounted to  $1.38 \cdot 10^{-6}$ %. The absolute error of the found concentrations in material flows did not exceed 0.12 mol %.

**Conclusions.** The results obtained indicated the possible use of the Hysys modeling software when searching for and optimizing the operating mode of the block diagram of a cascade of distillation columns with direct and recycle flows to separate a mixture of water into light and

heavy water. The final results obtained with regard to the operating mode, inlet and outlet material flows (flow rate, composition, temperature, and pressure drop across the column) are recommended for use in the analytical program for the calculation of the distillation column to refine the NTSS and distribution profile of the concentrations of the  $H_2O$  and  $D_2O$  components along the height of the column.

*Keywords:* light water, heavy water, Hysys, continuous distillation, separation factor, activity coefficients of  $H_2O$  and  $D_2O$ 

*For citation:* Korotkova T.G., Kasyanov G.I. Analysis of the rectifying separation of H<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O mixture into light and heavy water by means of mathematical modeling. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(3):189–200 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-189-200

#### введение

Совершенствование и оптимизация технологических схем разделения однородных смесей методом ректификации невозможны без применения современных сред моделирования сложных химико-технологических систем (СХТС), оснащенных библиотекой свойств компонентов, модулями расчета аппаратов, математическими модулями обеспечения сходимости вычислений, уравнениями для расчета свойств многокомпонентной смеси и т.д. Наличие средств программирования и уровень развития визуализации позволили создать такие среды, как Matlab (Matrix Laboratory), представляющую собой пакет прикладных программ для технических вычислений инженерных и научных задач в любых отраслях промышленности; SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) - компьютерную программу для прикладных исследований и статистической обработки данных; ChemCad (Chemical Computer-Aided Design), используемую в основном при моделировании процессов и технологических схем химических и нефтехимических производств; Ansys Fluent – программно-расчетный комплекс для моделирования течений жидкостей и газов в аэрокосмической промышленности, автомобилестроении, турбомашиностроении, нефтегазовой и химической промышленности; Hysys (Aspen Hysys) – среду программирования технологических схем произвольной структуры химико-технологических производств и другие пакеты программ для компьютерного моделирования.

Моделирование СХТС дает возможность проводить анализ получаемых результатов не на действующей установке, а в вычислительных комплексах при различной компоновке аппаратов и технологических режимах их работы, т.е. оптимизировать технологическую схему для достижения заданного качества продукта или минимизации энергетических затрат с последующей реализацией в промышленном производстве.

Широкое применение Hysys при моделировании СХТС обусловлено тем, что в Hysys реализована многосхемная архитектура, позволяющая в пределах одного расчета создавать произвольное количество схем, причем в каждой подсхеме при необходимости можно использовать свой термодинамический пакет свойств. Большую схему можно разбить на отдельные участки и искать режим работы конкретного участка технологической схемы, т.е. проводить оптимизацию структуры технологической схемы, состоящей из набора аппаратов и устройств, изменяя параметры режима их работы, такие как температура процесса, давление, компонентный состав.

В [1] рассмотрены конструкции тепловых насосов закрытого и открытого типов «труба в трубе», и в среде моделирования Hysys проверена адекватность компьютерной модели системы «блок ректификации – тепловой насос закрытого типа». В [2] в среде Hysys проведено моделирование установки перегонки сырой нефти, включающей четыре основных стадии: предварительную испарительную, атмосферную, стабилизирующую и вакуумную.

При разделении воды ректификацией на легкую  $(H_2O)$  и тяжелую  $(D_2O)$  воду число теоретических ступеней разделения (ЧТСР) является очень большим, поэтому применяют не одну ректификационную колонну, а каскад из нескольких колонн тарельчатого или насадочного типа [3]. В библиотеке данных Нуѕуѕ содержатся физико-химические свойства компонентов  $H_2O$  и  $D_2O$ . В этом случае для

анализа и совершенствования такой СХТС использование современных сред моделирования является обоснованным и необходимым. Однако какие-либо публикации по исследованию применения среды моделирования Hysys для разделения смеси H<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O на легкую и тяжелую воду отсутствуют.

В данной работе предложено использовать среду моделирования Hysys для разработки технологических схем, состоящих из каскада ректификационных колонн с прямыми и рецикловыми потоками, для разделения смеси H<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O на легкую и тяжелую воду с последующим уточнением ЧТСР и профиля распределения концентраций компонентов по высоте колонны на основе аналитического метода расчета колонны [4].

#### методы

В основе моделирования ректификации лежит расчет фазового равновесия пар – жидкость на теоретической ступени разделения (ТСР), надежность описания которого влияет на качество разделяемых продуктов. Основную сложность составляет выбор уравнения для расчета коэффициентов активности компонентов.

Широкое развитие получили модели группового состава UNIversal Functional Activity Coefficient (UNIFAC), UNIversal QUAsiChemical (UNIQUAC), Non Random Two Liquid (NRTL) и др., а также их модификации [5], хорошо зарекомендовавшие себя при расчете колонных ректификационных аппаратов в химической [6], нефтеперерабатывающей, нефтехимической [7] и спиртовой промышленности [8, 9] при разделении многокомпонентных смесей как с незначительным отклонением от закона Рауля, так и азеотропных при производстве биоэтанола [10, 11], характеризующихся сильной неидеальностью.

В предложенных аналитических методах расчета колонных аппаратов при разделении смеси  $H_2O-D_2O$  на легкую и тяжелую воду коэффициенты активности  $\gamma_{H_2O}$  и  $\gamma_{D_2O}$  не рассматриваются [3], либо смесь относят к идеальной как в жидкой, так и в паровой фазах [12], что равнозначно приравниванию коэффициентов активности к единице.

Нами показано [4], что смесь  $H_2O-D_2O$  является неидеальной, т.е. не подчиняется закону Рауля. На основе уравнений материального баланса, уравнения равновесия и уравнения для расчета коэффициента разделения (Г.К. Юри) получены уравнения (1) и (2) для расчета коэффициентов активности компонентов  $H_2O$  и  $D_2O$  при допущении, что разделяемая смесь состоит из двух компонентов  $H_2O$  и  $D_2O$ , и предложен метод расчета колонны «от ступени к ступени», включающий расчет фазового равновесия на TCP.

$$\gamma_{\rm H_{2O}} = \frac{1}{\frac{P_{\rm H_{2O}}^{\circ}}{P} x_{\rm H_{2O}} + \alpha_{\rm H-D} \frac{P_{\rm D_{2O}}^{\circ}}{P} x_{\rm D_{2O}}},$$
(1)

$$\gamma_{\rm D_2O} = \frac{1}{\frac{1}{\frac{1}{\alpha_{\rm H-D}} \frac{P_{\rm H_2O}^{\circ}}{P} x_{\rm H_2O} + \frac{P_{\rm D_2O}^{\circ}}{P} x_{\rm D_2O}}},$$
(2)

Коэффициенты активности компонентов  $H_2O$  и  $D_2O$  связаны между собой коэффициентом разделения  $\alpha_{H-D}$ .

$$\gamma_{\rm D_2O} = \alpha_{\rm H-D} \cdot \gamma_{\rm H_2O} \tag{3}$$

На основе сравнения экспериментальных и расчетных данных показана применимость данного метода для разделения изотопной смеси H<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O на легкую и тяжелую воду.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применим метод расчета ректификационной колонны для разделения смеси Н<sub>2</sub>O-D<sub>2</sub>O, изложенный в [4], к известной экспериментальной двухколонной установке Куна для получения D<sub>2</sub>O, материальный баланс которой приведен на рис. 1 [13]. Высота разделяющей части 1-ой ступени составляет 530 см, высота эквивалентной теоретической ступени (ВЭТС) 1.8 см; высота разделяющей части 2-ой ступени составляет 680 см, ВЭТС 1.7 см. Давление в верхней части 1-ой ступени 120 мм рт. ст., 2-ой ступени – 60 мм рт. ст. Расчет проведем для каждой ступени отдельно. По отношению к труднолетучему компоненту D<sub>2</sub>O входной поток (питание) делит колонну на две части: верхнюю (исчерпывающую) и нижнюю (укрепляющую). Анализируя исходные данные установки Куна (рис. 1), определим значения величин, необходимые для моделирования каждой ступени (табл. 1 и 2). На рис. 1 и в табл. 1 и 2 концентрация D<sub>2</sub>O приведена в мольных %.

В табл. 1 и 2 флегмовое число R определено как отношение количества жидкостного потока, стекающего по колонне, к количеству отбираемого дистиллята сверху колонны. Мольные расходы материальных потоков определены по известным выражениям с учетом среднего значения плотности и среднего значения молярной массы потока в зависимости от концентраций компонентов  $H_2O$  и  $D_2O$  в потоке. При пересчете принято: молярная масса  $H_2O$ 18.02 кг/кмоль,  $D_2O$  20.03 кг/кмоль; плотность с учетом проведения процесса разделения под вакуумом  $H_2O$  998 кг/м<sup>3</sup>,  $D_2O$  1108 кг/м<sup>3</sup> [14, 15].



Рис. 1. Схема материального баланса двухступенчатой установки Куна для получения  $D_2O$ . Fig. 1. Scheme of material balance of two-stage Kuhn plant to obtain  $D_2O$ .

Таблица І. Исходн	ые данные установки Куна	
Table 1. Initial data	of the Kuhn installation	
		N

ЧТСР в колоннах определены отношением высоты разделяющей части ступени к ВЭТС. В первом приближении при моделировании принято: давление внизу 1-ой ступени 18 кПа, 2-ой ступени 9 кПа.

Номер тарелки питания принят в качестве параметра идентификации. Расчет колонны проведен методом «от ступени к ступени» снизу вверх. Нумерация тарелок принята снизу вверх. Результаты расчета представлены на рис. 2. Сходимость материального баланса по  $D_2O$  по установке в целом составила 0.005%. Профиль изменения концентрации  $D_2O$  по высоте колонн на 1 и 2 ступенях приведен на рис. 3.

Точка *а* характеризует переход от укрепляющей части колонны к исчерпывающей. Наблюдаемый излом на кривых профиля концентраций отвечает общим представлениям об изменении концентраций в жидкой фазе в зоне питания ректификационной колонны.

#### Анализ зависимости коэффициента активности компонентов $H_2O$ и $D_2O$ от состава смеси при P = const

По алгоритму расчета температуры кипения смеси Н,О-D,О, изложенному в [4] и включающему блок

	Материальные потоки Material flows													
Номер ступени Stage number		л/с L/с	ут. lay		кмол./сут. kmol/day									
	F	D	W	Rec	F	D	W	Rec						
1 ступень 1 stage	40	39.64	0.735	0.375	2.20202	2.18216	0.0405	0.02064						
2 ступень 2 stage	0.735	0.375	0.36	_	0.0405	0.02064	0.01986	_						

Примечание: F – питание; D – дистиллят; W – кубовый остаток; Rec – рецикл. Note: F is feed; D is distillate; W is bottom residue; Rec is recycling.

**Таблица 2**. Исходные данные установки Куна (продолжение) **Table 2.** Initial data of the Kuhn installation (continued)

Номер ступени	К I	онцентраци D <sub>2</sub> O concentr	я D <sub>2</sub> O, мол. <sup>6</sup> ation, mol %	%	<i>Р</i> , кПа <i>Р</i> , кРа	R	f	ЧТСР
Stage number	x <sub>F</sub>	x <sub>D</sub>	$x_{_W}$	x <sub>rec</sub>	г, кга			N155
1 ступень 1 stage	1.0	0.1	50	2.0	16	25.227	1.0091	295
2 ступень 2 stage	50	2.0	99.8	_	8	74.667	1.9622	400

*Примечание:*  $x_F$ ,  $x_D$ ,  $x_W$ ,  $x_{rec}$  – концентрация  $D_2O$  в питании, дистилляте, кубовом остатке и рецикле соответственно; P – давление верха колонны; R – флегмовое число; f = F/D.

*Note:*  $x_F$ ,  $x_D$ ,  $x_W$ ,  $x_{rec}$  are D<sub>2</sub>O concentrations in feed, distillate, bottoms, and recycle, respectively;

*P* is the pressure of the top of the column; *R* is the reflux ratio; f = F/D.





**Fig. 2.** Calculated data for the two-column Kuhn installation based on the analytical calculation method.





расчета фазового равновесия на ТСР, разработана программа на языке Borland Pascal. В качестве примера на рис. 4 представлены результаты расчетов коэффициентов активности компонентов H<sub>2</sub>O и D<sub>2</sub>O для атмосферного давления P = 101.325 кПа и для пониженного давления P = 60 кПа при изменении концентрации D<sub>2</sub>O в жидкой фазе от 0 до 100 мол. %. Точность расчета температуры кипения смеси на тарелке составляет  $\varepsilon = 10^{-10}$  °C.

По внешнему виду зависимостей коэффициентов активности  $\gamma_{H_2O}$  и  $\gamma_{D_2O}$  (рис. 4) можно

сделать вывод, что они представляют собой практически прямые линии при P = const. Это связано с тем, что коэффициент разделения а<sub>н-р</sub> зависит от давления и температуры кипения смеси H<sub>2</sub>O-D<sub>2</sub>O, которая слабо изменяется при изменении состава смеси при P = const. Однако при перепаде давлений по высоте колонны, как показано в [4], изменение коэффициентов активности данных компонентов нелинейно. Значения коэффициентов активности обоих компонентов находятся в пределах единицы, причем величина коэффициента активности оксида дейтерия  $\gamma_{D_2O}$  больше, чем оксида водорода ү<sub>H<sub>2</sub>O</sub> во всем диапазоне концентраций. Данный результат заложен в уравнении (3), в котором коэффициент разделения  $\alpha_{H-D} > 1$ . Причем  $\gamma_{D_2O} > 1$ , а  $\gamma_{\rm H_{2}O} < 1$ , а при концентрациях, равных 1, коэффициенты активности также равны 1. Коэффициенты активности  $\gamma_{\rm H_{2}O}$  и  $\gamma_{\rm D_{2}O}$ , вычисленные по методу группового состава UNIQUAC, математическая форма записи которого приведена в [5], изменяются от 0.997 до 1.000 при изменении D<sub>2</sub>O от 0 до 100 мол. % в смеси H<sub>2</sub>O-D<sub>2</sub>O (расчет проведен при P = 101.325 кПа и P = 60 кПа), т.е. их значения практически равны 1, что характерно для идеальных смесей.

Спрогнозированные параметры бинарного энергетического взаимодействия  $\Delta u_{12}$  и  $\Delta u_{21}$  модели UNIQUAC между молекулами компонентов H<sub>2</sub>O и D<sub>2</sub>O взяты из базы данных среды моделирования Hysys (табл. 3).

Проведенная оптимизация параметров энергетического бинарного взаимодействия  $\Delta u_{12}$  и  $\Delta u_{21}$ 



Рис. 4. Зависимость коэффициентов активности компонентов  $H_2O$  и  $D_2O$ , вычисленных по уравнениям (1) и (2) от концентрации  $D_2O$  в жидкой фазе при: (1) P = 101.325 кПа и (2) P = 60 кПа.

Fig. 4. Dependence of the activity coefficients of the  $H_2O$ and  $D_2O$  components calculated by Eqs. (1) and (2) on the  $D_2O$  concentration in the liquid phase at: (1) P = 101.325 kPa and (2) P = 60 kPa. модели UNIQUAC в диапазоне их изменения от  $-\infty$  до  $+\infty$  не привела к повышению точности расчета  $\alpha_{H-D}$  смеси  $H_2O-D_2O$ . Отметим, что при больших значениях параметров бинарного взаимодействия  $\Delta u_{12}$  и  $\Delta u_{21}$  независимо от их знака кривая равновесия на диаграмме x-y пересекает диагональ квадрата, что означает наличие точки азеотропа. Это не подтверждается опытными данными и промышленным способом разделения смеси  $H_2O$  и  $D_2O$ , т.е. смесь  $H_2O-D_2O$  не азеотропна. Аналогичная картина получена при оптимизации параметров уравнения NRTL ( $\Delta g_{12}, \Delta g_2, \alpha_{21}$ ), поэтому в дальнейших расчетах оставлены параметры, приведенные в табл. 3.

Расчетное значение коэффициента разделения  $\alpha_{\rm H-D}$  при использовании модели UNIQUAC при атмосферном давлении составило 1.053 (при  $x_{\rm H_2O} = x_{\rm D_2O} = 0.5$  мол), а опытное значение составляет 1.026 [16]. Значения коэффициентов разделения при аналитическом расчете коэффициентов активности  $\gamma_{\rm H_2O}$  и  $\gamma_{\rm D_2O}$  согласуются с опытными значениями.



Puc. 5. Кривые зависимости коэффициента разделения от температуры: (1) расчет по уравнению (4); (2) расчет по UNIQUAC.
Fig. 5. Dependence of the separation factor on temperature: (1) calculation according to Eq. (4); (2) calculation according to UNIQUAC.

**Таблица 3.** Параметры модели UNIQUAC (по Hysys) **Table 3.** Parameters of the UNIQUAC model (according to Hysys)

На рис. 5 приведены кривые коэффициентов разделения, построенные по уравнению (4) и по методу UNIQUAC. Упругость паров чистого компонента рассчитана по уравнению Антуана, математическая форма записи которого и константы уравнения приведены в [4].

$$\alpha_{\rm H-D} = \sqrt{\frac{P_{\rm H_2O}^{\circ}}{P_{\rm D_2O}^{\circ}}} \tag{4}$$

Таким образом, при рассмотрении изотопной смеси  $H_2O-D_2O$  в качестве идеальной коэффициент разделения  $\alpha_{H-D}$  (кривая 2, рис. 5) превышает известные экспериментальные данные, рассмотренные нами в [17], которые согласуются с построенной по уравнению (4) (кривая 1 рис. 5), и совпадающей с кривой на основе аналитического метода расчета.

Рассмотрим влияние выявленного отличия в коэффициенте разделения на фазовое равновесие в системе пар – жидкость бинарной смеси  $H_2O-D_2O$ . Константу фазового равновесия  $K_{H_2O}$  определим как отношение равновесных мольных концентраций  $H_2O$  в паровой  $y_{H_2O}$  и жидкой  $x_{H_2O}$  фазах. Расчет проведем по методу UNIQUAC и по уравнению (5).

$$K_{\rm H_2O} = \frac{y_{\rm H_2O}}{x_{\rm H_2O}} = \frac{P_{\rm H_2O}^{\circ}}{P} \gamma_{\rm H_2O},$$
(5)

где  $\gamma_{\rm H_2O}$  вычислим по уравнению (1), а коэффициент разделения в уравнении (1) определим по уравнению (4).

Результаты расчета представлены на рис. 6 для двух давлений P = 101.325 кПа и P = 60 кПа. Анализ данных рис. 6 показывает, что с уменьшением давления константа фазового равновесия легколетучего компонента  $H_2O$  возрастает, а при увеличении концентрации  $H_2O$  в жидкой фазе снижается и при  $x_{H_2O} = 1$  константа равна единице, что является

Компонент Component	r	q	$\Delta u_{12}$ , кал/моль, H <sub>2</sub> O (1) $\Delta u_{12}$ , cal/mol, H <sub>2</sub> O (1)	$\Delta u_{21}$ , кал/моль, D <sub>2</sub> O (2) $\Delta u_{21}$ , cal/mol, D <sub>2</sub> O (2)
H <sub>2</sub> O (1)	0.92	1.3997	_	-48.413
D <sub>2</sub> O (2)	0.92	1.3998	48.724	_

*Примечание:* r и q – параметры объема и площади компонентов. Энергетические параметры бинарного взаимодействия  $\Delta u_{12}$  и  $\Delta u_{21}$  приведены при универсальной газовой постоянной R = 1.98721 кал/(моль·К).

*Note: r* and *q* are volume and area parameters of the components. The energy parameters of the binary interaction  $\Delta u_{12}$  and  $\Delta u_{21}$  are given at the universal gas constant *R* = 1.98721 cal/(mol·K).



Рис. 6. Зависимость константы фазового равновесия  $H_2O$  от его состава в жидкой фазе для смеси  $H_2O-D_2O$ : (1) P = 101.325 кПа; (2) P = 60 кПа.

Fig. 6. Dependence of the  $H_2O$  phase equilibrium constant on its composition in the liquid phase for the  $H_2O-D_2O$ mixture: (1) P = 101.325 kPa; (2) P = 60 kPa.

известным. Изменение давления не приводит к изменению качественной картины константы фазового равновесия. Форма кривых близка к линейной при P = const. Однако при расчете ректификационных колонн перепад давлений по колонне оказывает существенное влияние на нелинейность данной зависимости [4]. Значение константы фазового равновесия при расчете по методу UNIQUAC больше, чем при аналитическом методе расчета, включающем вычисление коэффициента разделения  $\alpha_{H-D}$  по уравнению Г.К. Юри (4). Несмотря на небольшое отличие в сотых единицах, данное расхождение, как будет показано ниже, приводит к значительному уменьшению ЧТСР, вычисленных в среде Hysys при расчете коэффициентов активности по методу UNIQUAC.

Таким образом, основное влияние на константу фазового равновесия оказывает упругость паров чистого компонента, которая определяется с высокой точностью. Принимать коэффициенты активности компонентов H<sub>2</sub>O и D<sub>2</sub>O, равными 1, в аналитическом методе расчета не рекомендуется, так как смесь H<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O является неидеальной.

Проведем моделирование двухколонной установки Куна в среде Hysys. Внешний вид структурной схемы с результатами расчета в табличной форме в графической среде Hysys представлен на рис. 7. Давление в верхней части колонн принято по экспериментальным данным Куна и составляет для 1 ступени 0.016 МПа (120 мм рт. ст.), для 2 ступени 0.008 МПа (60 мм рт. ст.). Принято давление в нижней части колонны 1-ой ступени 0.018 МПа, 2-ой ступени 0.009 МПа. В колонне 1-ой ступени в качестве активных спецификаций приняты флегмовое число и количество отбора дистиллята, в колонне 2-ой ступени – флегмовое число и количество отбора кубового остатка. Расчет коэффициентов активности компонентов H<sub>2</sub>O и D<sub>2</sub>O выполним по методу UNIQUAC. В качестве параметров идентификации примем ЧТСР и номер тарелки питания для каждой колонны. Результаты моделирования приведены в табл. 4 и в таблицах потоков на рис. 7.

ЧТСР составило без учета ребойлера и конденсатора для 1-ой ступени – 86, тарелка питания 67, для 2 ступени – 151, тарелка питания 136. Найденные значения ТСР в обеих колоннах 88 и 153 с учетом ребойлера и конденсатора меньше экспериментальных (295 и 400) в установке Куна. Профиль концентраций  $D_2O$  более сглажен (рис. 8) по сравнению с профилем, приведенным на рис. 3, что объясняется погрешностью вычисления констант фазового равновесия по методу UNIQUAC. Однако сходимость материального баланса по  $D_2O$  составляет 1.38·10<sup>-6</sup>%, абсолютная погрешность найденных значений коцентраций в материальных потоках не превышает 0.12 мол. %.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что среду моделирования Hysys можно рекомендовать для поиска и оптимизации структурной схемы каскада ректификационных колонн с прямыми и рецикловыми потоками, предназначенного для

Номер ступени Stage number	Матер М	иальные г laterial flov	ютоки, км ws, kmol/da	ол/сут. ау	Кон D <sub>2</sub>	центрация O concentr	R	ЧТСР	N_		
	F	D	W	Rec	x <sub>F</sub>	x <sub>D</sub>	$x_{_W}$	$x_{_{ m rec}}$		NTSS	F
1 ступень 1 stage	2.2159	2.1959	0.04069	0.02077	1	0.10242	49.997	2.0851	25.23	86	67
2 ступень 2 stage	0.04069	0.02077	0.01991	_	49.997	2.0851	99.977	_	74.67	151	136

Таблица 4. Материальный баланс двухколонной установки Куна в среде Hysys Table 4. Material balance of the two-column Kuhn plant in the Hysys environment

Примечание: N<sub>F</sub> – номер тарелки питания; ЧТСР не включает ребойлер и конденсатор-дефлегматор.

*Note:*  $N_{\rm F}$  is the feed plate number; number of theoretical separation stages (NTSS) does not include a reboiler and a dephlegmator condenser.



Рис. 7. Графический интерфейс установки Куна в среде Hysys: К-1, К-2 – ректификационные колонны; Т-1 – теплообменник; См-1 – смеситель; Х-1, Х-2 – конденсаторы-холодильники; RCY-1 – рецикл; H-1 – насос; 1–11 – материальные потоки; Q-1–Q-8 – энергетические (тепловые) потоки.
Fig. 7. Graphical interface of the Kuhn installation in the Hysys software: K-1, K-2 are distillation columns; T-1 is the heat exchanger (Heater); См-1 is the mixer; X-1, X-2 are condensers-coolers; RCY-1 is the recycling; H-1 is the pump; 1–11 are material flows; Q-1–Q-8 are energy (heat) flows.





разделения смеси H<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O, а полученные в Hysys расчетные данные по входным и выходным потокам каждой колонны (расход, состав, температура, давление) использовать в аналитической программе расчета ректификационной колонны для уточнения ЧТСР и профиля распределения концентраций компонентов H<sub>2</sub>O и D<sub>2</sub>O по высоте колонны.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено моделирование экспериментальной двухколонной установки Куна для получения  $D_2O$  на основе аналитического метода расчета колонны и в среде моделирования Hysys. Расчет коэффициентов активности компонентов  $H_2O$  и  $D_2O$  в аналитическом методе расчета выполнен по уравнениям (1) и (2), в среде Hysys – по уравнению UNIQUAC. Оба расчета показали достаточную сходимость расчетных и экспериментальных данных в материальных потоках. Найденные ЧТСР в среде моделирования Hysys в обеих колоннах с учетом ребойлера и конденсатора 88 и 153, что меньше экспериментальных 295 и 400 соответственно.

Анализ графических зависимостей коэффициентов активности  $\gamma_{\rm H_2O}$ ,  $\gamma_{\rm D_2O}$  компонентов  $\rm H_2O$  и  $\rm D_2O$  от концентрации  $\rm D_2O$  в жидкой фазе при P = 101.325 кПа и P = 60 кПа, вычисленных по уравнениям (1) и (2), показал, что  $\gamma_{\rm D_2O} > 1$ , а  $\gamma_{\rm H_2O} < 1$ , а при концентрациях, равных 1, коэффициенты активности равны 1. Основное влияние на константу фазового равновесия оказывает упругость паров чистого компонента, которая определяется с высокой точностью.

Коэффициенты активности компонентов H<sub>2</sub>O и D<sub>2</sub>O, вычисленные по методу UNIQUAC при P = 101.325 кПа и P = 60 кПа изменяются в диапазоне от 0.997 до 1.000, но оба меньше 1, что сказалось на значении коэффициента разделения  $\alpha_{\rm H-D}$ , которое при атмосферном давлении составило 1.053 (при  $x_{\rm H_2O} = x_{\rm D_2O} = 0.5$  мол. дол), в то время как опытное значение было 1.026.

Завышенное значение коэффициента разделения  $\alpha_{H-D}$  привело к повышению константы фазового равновесия  $H_2O$ , что сказалось на ЧТСР в колонне, однако сходимость материального баланса по  $D_2O$  высокая и составляет  $1.38\cdot10^{-6}$ %, абсолютная погрешность найденных значений концентраций в материальных потоках не превышает 0.12 мол. %.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о дальнейшем возможном использовании среды моделирования Hysys для поиска, анализа и оптимизации режима работы технологических схем, состоящих из каскада (от 2-х и более) ректификационных колонн, оснащенных прямыми и рецикловыми потоками, для разделения смеси  $H_2O-D_2O$  с целью получения в промышленных условиях тяжелой или легкой воды с заданным содержанием оксида дейтерия. После разработки схемы в среде Hysys и определения режима работы и параметров входных и выходных потоков (расход, состав, температура, перепад давлений по колонне и др.) необходимо уточнить ЧТСР в колоннах на основе аналитического расчета с использованием уравнений (1) и (2) для расчета коэффициентов активности  $\gamma_{H_2O}$  и  $\gamma_{D_2O}$  компонентов  $H_2O$  и  $D_2O$ и определить профиль изменения концентраций компонентов по высоте колонны.

#### Вклад авторов

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

#### Authors' contribution

All authors equally contributed to the research work.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Plotnikova L.V., Chilikova I.I., Sitnikov S.Y., Ukhlin V.E., Efremov G.I., Kislov A.P. Computer model of the power system with inclusion of a heat pump in the process of separation. *E3S Web of Conf.* 2019;124:01032. https://doi. org/10.1051/e3sconf/201912401032

2. Sotelo D., Favela-Contreras A., Lozoya C., Beltran-Carbajal F., Dieck-Assad G., Sotelo C. Dynamic simulation of a crude oil distillation plant using Aspen-Hysys. *Int. J. Simul. Model.* 2019;18(2):229–241. https://doi. org/10.2507/IJSIMM18(2)465

3. Магометбеков Э.П., Белкин Д.Ю., Растунова И.Л., Сазонов А.Б., Селиваненко И.Л., Кулов Н.Н. Математическое моделирование и оптимизация каскада депротизации тяжеловодного замедлителя. *Теор. основы хим. технологии.* 2017;51(2):131–139. https://doi.org/10.7868/S0040357117020051

4. Короткова Т.Г., Касьянов Г.И. Метод расчета ректификационной колонны для разделения смеси легкой и тяжелой воды. *Журн. физ. химии.* 2021;95(5):800–809. https://doi.org/10.31857/S0044453721050186

5. Уэйлес С. *Фазовые равновесия в химической технологии*: в 2 ч.; пер. с англ. А.В. Беспалова, А.П. Жукова, В.В. Паукова. М.: Мир; 1989. Ч. 1. 301 с. Ч. 2. 360 с.

6. Alshbuki E.H., Bey M.M., Mohamed A.A. Simulation Production of Dimethylether (DME) from Dehydration of Methanol Using Aspen Hysys. *Sch. Int. J. Chem. Mater. Sci.* 2020;3(2):13–18. https://doi.org/10.36348/sijcms.2020.v03i02.002

7. Иванов И.В., Лотхов В.А., Кулов Н.Н. Моделирование процесса периодической экстрактивной ректификации. *Теор. основы хим. технологии.* 2017;51(3):239–247. https://doi.org/10.7868/S004035711703006X

#### REFERENCES

1. Plotnikova L.V., Chilikova I.I., Sitnikov S.Y., Ukhlin V.E., Efremov G.I., Kislov A.P. Computer model of the power system with inclusion of a heat pump in the process of separation. *E3S Web of Conf.* 2019;124:01032. https://doi. org/10.1051/e3sconf/201912401032

2. Sotelo D., Favela-Contreras A., Lozoya C., Beltran-Carbajal F., Dieck-Assad G., Sotelo C. Dynamic simulation of a crude oil distillation plant using Aspen-Hysys. *Int. J. Simul. Model.* 2019;18(2):229–241. https://doi. org/10.2507/IJSIMM18(2)465

3. Magomedbekov E.P., Belkin D.Yu., Rastunova I.L., Sazonov A.B., Selivanenko I.L., Kulov N.N. Simulation and Optimization of the Deprotiation Cascade of a Heavy-Water Moderator. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2017;51(2):133–141. https://doi.org/10.1134/S004057951702004X

[Original Russian Text: Magomedbekov E.P., Belkin D.Yu., Rastunova I.L., Sazonov A.B., Selivanenko I.L., Kulov N.N. Simulation and Optimization of the Deprotiation Cascade of a Heavy-Water Moderator. *Teoreticheskie osnovy khimicheskoi tekhnologii*. 2017;51(2):131–139 (in Russ.). https://doi.org/10.7868/S0040357117020051]

4. Korotkova T.G., Kas'yanov G.I. Calculating a Rectification Column for Separating Mixtures of Light and Heavy Water. *Russ. J. Phys. Chem.* 2021;95(5):1051–1060. https://doi.org/10.1134/S0036024421050186

[Original Russian Text: Korotkova T.G., Kas'yanov G.I. Calculating a Rectification Column for Separating Mixtures of Light and Heavy Water. *Zhurnal fizicheskoi khimii*. 2021;95(5):800–809 (in Russ.). https://doi.org/10.31857/ S0044453721050186] 8. Gil I.D., Uyazán A.M., Aguilar J.L., Rodríguez G., Caicedo L.A. Separation of ethanol and water by extractive distillation with salt and solvent as entrainer: process simulation. *Braz. J. Chem. Eng.* 2008;25(01):207–215. https://doi.org/10.1590/S0104-66322008000100021

9. Короткова Т.Г., Константинов Е.Н. Моделирование технологии получения пищевого спирта на брагоректификационной установке. *Изв. вузов. Пищевая технология.* 2012;1(325):108–111.

10. Jorge L.M.M, Polli P.A., Nicolin D.J., Jorge R.M.M., Paraíso P.R., Filho R.M. Simulation and analysis of an industrial column system of bioethanol distillation heated by vapor direct injection. *ENGEVISTA*. 2015;17(2):254–265. https://doi.org/10.22409/engevista.v17i2.657

11. Короткова Т.Г., Константинов Е.Н. Технология получения безводного этилового спирта азеотропным методом. Изв. вузов. Пищевая технология. 2013;1(331):72–76.

12. Bhattacharyya R, Bhanja K. Studies on the Dynamic Behaviour and Hydraulic Characteristics of a Water Distillation Column. *Chem. Technol. Ind. J.* 2018;13(2):125. URL: https://www.tsijournals.com/articles/studies-on-the-dy-namic-behaviour-and-hydraulic-characteristics-of-a-water-distillation-column-13803.html

13. Крель Э. *Руководство по лабораторной перегонке*: пер. с нем. М.: Химия; 1980. 520 с.

14. Варгафтик Н.Б. Справочник по теплофизическим свойствам газов и жидкостей. М.: Наука; 1972. 720 с.

15. Волков А.И., Жарский И.М. Большой химический справочник. Минск: Современная школа; 2005. 608 с.

16. Розенкевич М.Б., Растунова И.Л. Теоретические основы процессов разделения изотопов. Взаимодействие изотопов водорода с конструкционными материалами. ІНІЅМ'14: Сборник докладов Пятой Международной конференции и Девятой Международной школы молодых ученых и специалистов им. А.А. Курдюмова. Саров: ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ»; 2015. С. 57–76. URL: http://book.sarov. ru/wp-content/uploads/2017/12/IHISM-14-5.pdf

17. Korotkova T.G., Kasyanov G.I., Baryshev M.G. Validation for adequacy description of the vapor-liquid phase equilibrium at the theoretical step when separating a mixture of light and heavy water by rectification. *Egyptian J. Chem.* 2022;65(2):591–595. https://doi.org/10.21608/ejchem.2021.94114.4433

5. Walas S. *Fazovye ravnovesiya v khimicheskoi tekhnologii (Phase equilibria in chemical technology).* In 2 v.; transl. from Engl. Moscow: Mir; 1989. V. 1. 301 p. V. 2. 360 p. (in Russ.).

6. Alshbuki E.H., Bey M.M., Mohamed A.A. Simulation Production of Dimethylether (DME) from Dehydration of Methanol Using Aspen Hysys. *Sch. Int. J. Chem. Mater. Sci.* 2020;3(2):13–18. https://doi.org/10.36348/sijcms.2020. v03i02.002

7. Ivanov I.V., Lotkhov V.A., Kulov N.N. Modeling of batch extractive distillation. *Theor: Found. Chem. Eng.* 2017;51(3):253–261. https://doi.org/10.1134/S004057951703006X

[Original Russian Text: Ivanov I.V., Lotkhov V.A., Kulov N.N. Modeling of batch extractive distillation. *Teoreticheskie osnovy khimicheskoi tekhnologii*. 2017;51(3):239–247 (in Russ.). https://doi.org/10.7868/ S004035711703006X]

8. Gil I.D., Uyazán A.M., Aguilar J.L., Rodríguez G., Caicedo L.A. Separation of ethanol and water by extractive distillation with salt and solvent as entrainer: process simulation. *Braz. J. Chem. Eng.* 2008;25(01):207–215. https://doi.org/10.1590/S0104-66322008000100021

9. Korotkova T.G., Konstantinov E.N. Modeling technology for food alcohol on distillation plant. *Izvestiya vuzov. Pishchevaya tekhnologiya = Food Technology.* 2012;1(325):108–111 (in Russ.).

10. Jorge L.M.M, Polli P.A., Nicolin D.J., Jorge R.M.M., Paraíso P.R., Filho R.M. Simulation and analysis of an industrial column system of bioethanol distillation heated by vapor direct injection. *ENGEVISTA*. 2015;17(2):254–265. https://doi.org/10.22409/engevista.v17i2.657

11. Korotkova T.G., Konstantinov E.N. Production technology of anhydrous ethyl alcohol azeotropic method. *Izvestiya vuzov. Pishchevaya tekhnologiya* = *Food Technology.* 2013;1(331):72–76 (in Russ.).

12. Bhattacharyya R, Bhanja K. Studies on the Dynamic Behaviour and Hydraulic Characteristics of a Water Distillation Column. *Chem. Technol. Ind. J.* 2018;13(2):125. URL: https://www.tsijournals.com/articles/studies-on-the-dynamic-behaviour-and-hydraulic-characteristics-of-a-water-distillation-column-13803.html

13. Krell E. Handbuch der Labaratoriumsdestillation. Berlin; 1976.

[Krel' E. Rukovodstvo po laboratornoi peregonke. (Handbook on laboratory distillation) transl. from German. Moscow: Khimiya; 1980. 520 p. (in Russ.).]

14. Vargaftik N.B. Spravochnik po teplofizicheskim svoistvam gazov i zhidkostei (Reference book on thermophysical properties of gases and liquids). Moscow: Nauka; 1972. 720 p. (in Russ.).

15. Volkov A.I., Zharskii I.M. Bol'shoi khimicheskii spravochnik (Big chemical reference book). Minsk: Sovremennaya shkola; 2005. 608 p. (in Russ.).

16. Rozenkevich M.B., Rastunova I.L. Theoretical foundations of isotope separation processes. In: Interaction of Hydrogen Isotopes with Structural Materials: Abstracts of presentations at the V International Conference and IX International School for Young Scientists and Specialists. Sarov; 2015. P. 57–76 (in Russ.). URL: http://book.sarov.ru/wp-content/uploads/2017/12/IHISM-14-5.pdf

17. Korotkova T.G., Kasyanov G.I., Baryshev M.G. Validation for adequacy description of the vapor-liquid phase equilibrium at the theoretical step when separating a mixture of light and heavy water by rectification. *Egyptian J. Chem.* 2022;65(2):591–595.

#### Об авторах:

**Короткова Татьяна Германовна,** д.т.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Кубанский государственный технологический университет (350072, Россия, г. Краснодар, ул. Московская, д. 2). E-mail: korotkova1964@mail.ru. Scopus Author ID 56195415000, ResearcherID AAQ-3126-2021, SPIN-код РИНЦ 3212-7120, https://orcid.org/0000-0001-9278-871X

**Касьянов Геннадий Иванович,** д.т.н., профессор, профессор кафедры технологии продуктов питания животного происхождения ФГБОУ ВО «Кубанский государственный технологический университет (350072, Россия, г. Краснодар, ул. Московская, д. 2). E-mail: g\_kasjanov@mail.ru. Scopus Author ID 57063475000, SPIN-код РИНЦ 1518-7974, https://orcid.org/0000-0001-9848-7715

#### About the authors:

**Tatyana G. Korotkova,** Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department of Life Safety, Kuban State Technological University (2, Moskovskaya ul., Krasnodar, 350072, Russia). E-mail: korotkova1964@mail.ru. Scopus Author ID 56195415000, ResearcherID AAQ-3126-2021, RSCI SPIN-code 3212-7120, https://orcid.org/0000-0001-9278-871X

**Gennady I. Kasyanov,** Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department of Food Technology of Animal Origin, Kuban State Technological University (2, Moskovskaya ul., Krasnodar, 350072, Russia). E-mail: g\_kasjanov@mail.ru. Scopus Author ID 57063475000, RSCI SPIN-code 1518-7974, https://orcid.org/0000-0001-9848-7715

Поступила: 31.03.2022; получена после доработки: 12.04.2022; принята к опубликованию: 13.06.2022. The article was submitted: March 31, 2022; approved after reviewing: April 12, 2022; accepted for publication: June 13, 2022.

## ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

## CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-201-209 УДК 547.464.7

(cc) BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

## Гетерогенно-каталитическое восстановление замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов

## А.И. Мусин<sup>1</sup>, Ю.Г. Борисова<sup>2,⊠</sup>, Г.З. Раскильдина<sup>2</sup>, Р.Р. Даминев<sup>2</sup>, А.Р. Давлетшин<sup>2</sup>, С.С. Злотский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт химических технологий и инжиниринга Уфимского государственного нефтяного технического университета, Стерлитамак, 453118 Россия <sup>2</sup>Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, 450064 Россия <sup>©</sup>Автор для переписки, e-mail: yulianna\_borisova@mail.ru

#### Аннотация

**Цели.** Изучить гидрирование замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов в присутствии металлосодержащих катализаторов (Pt/Re, Pd/C, «Ni на кизельгуре», Ni/Mo).

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

**Результаты.** Гидрированием замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов, полученных конденсацией карбонильных соединений с параформом с использованием серной кислоты, синтезированы гетероциклические спирты в присутствии металлосодержащих катализаторов с конверсией исходных кетонов 60–90% и селективностью образования целевых продуктов 70–90%. Вещества проанализированы и доказаны методами газожидкостной хроматографии, масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии.

© Мусин А.И., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Даминев Р.Р., Давлетшин А.Р., Злотский С.С., 2022

**Выводы.** Установлено, что лучшим катализатором восстановления замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов является Pd/C, позволяющий достичь высокой селективности образования соответствующих гетероциклических спиртов при конверсии исходных кетонов 60–90%.

**Ключевые слова:** гидрирование, 5-ацил-1,3-диоксаны, гетероциклические спирты катализаторы Pt/Re, Pd/C, «Ni на кизельгуре», Ni/Mo

Для цитирования: Мусин А.И., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Даминев Р.Р., Давлетшин А.Р., Злотский С.С. Гетерогенно-каталитическое восстановление замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(3):201–209. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-201-209

**RESEARCH ARTICLE** 

# Heterogeneous catalytic reduction of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes

## Airat I. Musin<sup>1</sup>, Yulianna G. Borisova<sup>2,⊠</sup>, Gul'nara Z. Raskil'dina<sup>2</sup>, Rustem R. Daminev<sup>2</sup>, Artur R. Davletshin<sup>2</sup>, Simon S. Zlotskii<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Chemical Technology and Engineering, Ufa State Petroleum Technological University, Sterlitamak, 453118 Russia

<sup>2</sup>Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, 450064 Russia <sup>©</sup>Corresponding author, e-mail: yulianna\_borisova@mail.ru

#### Abstract

**Objectives.** To study the hydrogenation of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes in the presence of metal-containing catalysts (Pt/Re, Pd/C, Ni/kieselguhr, and Ni/Mo).

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

**Results.** Hydrogenation of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes obtained by condensation of carbonyl compounds with paraformaldehyde and sulfuric acid was used to synthesize heterocyclic alcohols in the presence of metal-containing catalysts with a conversion of the initial ketones of 60–90% and a formation selectivity of target products of 70–90%. Substances were analyzed and confirmed by gas-liquid chromatography, mass spectrometry and NMR spectroscopy.

**Conclusions.** The best catalyst for the reduction of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes is Pd/C. By using this catalyst, it is possible to achieve a high selectivity for the formation of the corresponding heterocyclic alcohols at a conversion rate of the initial ketones of 60–90%.

*Keywords:* hydrogenation, 5-acyl-1,3-dioxanes, heterocyclic alcohols, catalysts Pt/Re, Pd/C, Ni/kieselguhr, Ni/Mo

*For citation:* Musin A.I., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Daminev R.R., Davletshin A.R., Zlotskii S.S. Heterogeneous catalytic reduction of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(3):201–209 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-201-209

#### введение

Оксиметил-1,3-диоксациклоалканы и их производные – простые и сложные эфиры, тиоэфиры и др. применяются в качестве ингибиторов коррозии, химических средств защиты растений, а также проявляют различную биологическую активность [1–3].

Основным методом получения спиртов, содержащих циклоацетальный фрагмент, является конденсация 1,1,1-триоксиметилалканов с карбонильными соединениями [4, 5]. Однако в ряде случаев необходимы вторичные 1,3-диоксациклоалкановые спирты, поэтому предложено их получать восстановлением кето-группы в 5-ацил-1,3-диоксанах гидридами металлов [6]. В то же время для препаративного синтеза в промышленных условиях этот метод гидрирования малопригоден.

В связи с этим в настоящей работе изучено гетерогенно-каталитическое восстановление замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов в присутствии различных металлосодержащих катализаторов (Pd/C, «Ni на кизельгуре», Pt/Re, Ni/Mo).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ реакционных масс и запись масс-спектров соединений осуществляли на аппаратно-программном комплексе «Хроматэк-Кристалл 5000M» (СКБ «Хроматэк», Россия) базой с NIST 2012 (National Institute of Standards and Technology, США). Условия анализа: капиллярная кварцевая колонка длиной 30 м, длительность анализа – 20 мин, температура источника ионов – 260 °C, температура переходной линии – 300 °C, диапазон сканирования – 30–300 Да, давление – 37-43 мТорр, газ-носитель - гелий, скорость нагрева – 20 град/мин. Для получения масс-спектров соединений использовали метод ионизации электронным ударом (энергия ионизации 70 эВ). Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С регистрировали на спектрометре «Bruker AM-500» (Bruker Corporation, CIIIA) c рабочими частотами 500 и 125 МГц, соответственно; растворитель - CDCl,. Химические сдвиги приведены по шкале δ (м.д.) относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Константы спин-спинового взаимодействия (Л) приведены в Гц.

Исходные кетоны 1–5 были получены по ранее представленной методике [7].

1-(5-Метил-1,3-диоксан-5-ил)этанон 1.  $T_{\text{вмп}} = 99-101 \,^{\circ}\text{C}$ (3 мм рг. ст.). Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 0.92 с (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>C), 2.22 с (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CO), 3.45 д (2H, 2 C<u>CH</u><sub>2</sub>, J = 11.6), 4.24 д (2H, 2 C<u>CH</u><sub>3</sub>, J = 11.6), 4.70 д (1H, <u>CH</u><sub>3</sub>O, J = 6.1), 4.74 д (1H,  $\underline{CH}_{0}O$ , J = 6.0). Cnektp SIMP <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , M.g.): 18.28 ( $\underline{CH}_{3}C$ ), 26.96 ( $\underline{CH}_{3}CO$ ), 51.15 (C), 71.22 (2 CH<sub>2</sub>), 94.55 (CH<sub>2</sub>O), 208.92 (C=O).

Масс-спектр, *m*/z (*I*<sub>отн</sub>, %): 144 (2) [M<sup>+</sup>], 114 (30), 84 (10), 72 (40), 69 (50), 57 (30), 43 (100).

1-(5-Этил-1,3-диоксан-5-ил)этанон 2.  $T_{_{\rm KHII}} = 110-112$  °С (3 мм рт. ст.). Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>2</sub>, δ, м.д.): 0.75 т (3H, <u>CH<sub>2</sub></u> CH<sub>2</sub> J = 7.6), 1.48 KB (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.6, 15.3), 2.25 c (3H, <u>CH</u>,CO), 3.57  $\mu$  (2H, 2 C<u>CH</u>, J = 11.5), 4.32  $\mu$  (2H, 2 C<u>CH</u>, J = 11.5), 4.68  $\pi$  (1H, <u>CH</u>O, J = 6.0), 4.88  $\pi$ (1H, <u>CH</u><sub>a</sub>O, J = 5.9). Cnektrp SMP <sup>13</sup>C (CDCl<sub>2</sub>, 7.78  $(\underline{CH}_{2}CH_{2}),$ δ, м.д.): 25.08  $(CH_3CH_2),$ 51.10 26.98 (<u>CH</u>,CO), (C), 71.95 (2 CH<sub>2</sub>), 94.17 (CH<sub>2</sub>O), 208.91 (C=O).

Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 158 (1) [M<sup>+</sup>], 128 (10), 99 (5), 83 (30), 71 (7), 67 (10), 57 (20), 43 (100).

1-(5-Изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этанон **3**.  $T_{\text{кип}} = 129-131 \,^{\circ}\text{C}$  (3 мм рт. ст.). Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 0.9 д (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH) J = 7.0), 1.00 д (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH, J = 7.0), 1.63 м (2H, CH<sub>3</sub><u>CH</u>), 2.27 с (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CO, 3.48 д (2H, 2 C<u>CH</u><sub>2</sub>, J = 11.5), 4.34 д (2H, 2 C<u>CH</u><sub>2</sub>, J = 11.4), 4.62 д (1H, <u>CH</u><sub>0</sub>O, J = 6.0), 4.98 д (1H, <u>CH</u><sub>0</sub>O, J = 6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 16.02 (<u>CH</u><sub>3</sub>CH), 26.94 (<u>CH</u><sub>3</sub>CO), 29.29 (CH<sub>3</sub><u>CH</u>), 51.18 (C), 71.76 (2 CH<sub>2</sub>), 94.12 (CH<sub>2</sub>O), 209.93 (C=O).

Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 158 (2) [M<sup>+</sup>], 12 (50), 110 (20), 99 (30), 86 (70), 83 (80), 71 (20), 57 (40), 43 (100).

1-(5-Метил-1,3-диоксан-5-ил)пропан-1-он 4.  $T_{\text{кип}} = 129-131 \,^{\circ}\text{C}$  (3 мм рт. ст.). Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 1.05 т (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.2), 1.33 с (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>C), 2.25 кв (3H, <u>CH</u><sub>2</sub>CH<sub>3</sub> J = 7.5, 12.0), 3.46 д (2H, 2 C<u>CH</u><sub>2</sub>, J = 11.2), 4.32 д (2H, 2 C<u>CH</u><sub>2</sub>, J = 11.0), 4.62 д (1H, <u>CH</u><sub>4</sub>O, J = 6.0), 4.98 д (1H, <u>CH</u><sub>6</sub>O, J = 6.1). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 9.77 (<u>CH</u><sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 16.33 (<u>CH</u><sub>3</sub>C), 29.94 (<u>CH</u><sub>2</sub>CO), 51.13 (C), 73.76 (2 CH<sub>2</sub>), 94.12 (CH<sub>2</sub>O), 209.92 (C=O).

Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 158 (1) [M<sup>+</sup>], 110 (25), 99 (60), 86 (30), 83 (40), 71 (20), 57 (40), 43 (100).

(5-Метил-1,3-диоксан-5-ил)(фенил)метанон 5.  $T_{\text{кнп}} = 156-157 \, ^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт. ст.). Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 1.34 с (3H, <u>CH<sub>3</sub></u>), 3.78 д (2H, 2 <u>CH<sub>2</sub></u>, J = 11.2), 4.44 д (2H, 2 <u>CH<sub>2</sub></u>, J = 11.3), 4.84 д (1H, <u>CH</u><sub>0</sub>O, J = 5.0), 4.98 д (1H, <u>CH<sub>6</sub>O</u>, J = 5.2), 7.4–7.8 м (5H, Ph-). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 18.93 (<u>CH<sub>3</sub></u>), 47.56 (C), 73.34 (2 CH<sub>2</sub>), 91.91 (CH<sub>5</sub>O), 205.43 (C=O).

Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 206 (1) [M<sup>+</sup>], 188 (20), 176 (40), 108 (100), 87 (20), 81 (90), 55 (60).

#### Общая методика гидрирования кетонов 1-5

Для исследования процесса гидрирования кетонов с получением спиртов использовались распространенные и доступные в нефтехимической промышленности каталитические системы гидропроцессов [8, 9].

В работе использовались промышленно доступные катализаторы: Pd, нанесенный на активированный уголь, — марка катализатора ПК-400 с содержанием Pd 2 мас. % (*Редкинский катализаторный завод*, Россия); «Ni на кизельгуре» основной карбонат никеля на кизельгуре с добавкой графита (*Синтез-Каустик*, Россия) с содержанием Ni 45 мас. %; Pt/Re катализатор, нанесенный на оксид алюминия, марка катализатора PБ-44У (*Олкат*, Россия) с содержанием Pt 0.25 мас. % и Re 0.4 мас. %; бифункциональный Ni/Mo катализатор, нанесенный на оксид алюминия, марка катализатора TK-743 (*Хальдор Топсе*, Дания) с содержанием Ni 5 мас. % и Mo 25 мас. %).

Используемые каталитические системы хорошо зарекомендовали себя при гидрировании примесей ацетилена и карбонильных соединений, в процессе гидрокрекинга и др. [8–14] (табл. 1).

Для гидрирования использовалась проточная каталитическая установка «Катакон» (Катакон, Россия), состоящая из металлического реактора с нагревательной рубашкой, бюреткой для подачи сырья, автоматического насоса и блока управления. Рабочие параметры установки: объем реакционной зоны 15 см<sup>3</sup>, диапазон температур 50–600 °C, давление до 100 атм.

В проточный реактор объемом 15 см<sup>3</sup> загружали необходимый катализатор (Pd/C, «Ni на кизельгуре»,

Pt/Re, Ni/Mo). Активацию катализатора проводили в токе азота или водорода при 350–450 °C. Далее при охлаждении реактора до 200 °C со скоростью 0.27 мл/мин подавали 15 мл кетона и водород со скоростью 0.230 мл/мин. Давление устанавливали на уровне 8 атм. Полученный катализат отфильтровывали и упаривали.

По данной методике гидрирования получены следующие спирты:

1-(5-Метил-1,3-диоксан-5-ил)этанол **6**.  $T_{\text{кнп}} = 105-106 \,^{\circ}\text{C}$  (3 мм рт. ст.). Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 0.83 с (3H, <u>CH<sub>3</sub>CO</u>), 1.14 д (3H, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J = 6.5</u>), 2.22 с (3H, <u>CH<sub>3</sub>CO</u>), 3.45 дд (2H, 2 <u>CCH<sub>2</sub></u>, J = 11.4, 11.5), 3.75 д (1H, <u>CHOH</u>, J = 11.4), 4.24 дд (2H, 2 <u>CCH<sub>2</sub></u>, J = 11.6, 11.2), 4.70 д (1H, <u>CH</u>O, J = 6.1), 4.74 д (1H, <u>CH<sub>6</sub>O</u>, J = 6.0). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 14.28 (<u>CH<sub>3</sub>C</u>), 18.47 (<u>CH<sub>3</sub>C</u>), 26.96 (<u>CH<sub>3</sub>CO</u>), 39.66 (C), 69.44 (CH), 71.43 (C<u>CH<sub>2</sub></u>), 71.92 (C<u>CH<sub>2</sub></u>), 94.55 (CH<sub>3</sub>O).

Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 146 (2) [М<sup>+</sup>], 98 (10), 86 (20), 72 (100), 57 (95), 43 (90).

1-(5-Этил-1,3-диоксан-5-ил)этанол 7.  $T_{\text{кип}} = 122-123 \text{ °C} (3 \text{ мм рт. ст.}).$  Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 0.8 т (3H, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u>, J = 11.9), 1.15 д (1H, <u>CH<sub>3</sub>CH</u>, J = 6.5), 1.42–1.55 м (2H, CH<sub>3</sub><u>CH<sub>2</sub></u>), 3.75 дд (2H, 2 C<u>CH<sub>2</sub></u>, J = 11.7, 11.4), 3.88 д (1H, <u>CH</u>OH, J = 11.6), 4.08 дд (2H, C<u>CH<sub>2</sub></u>, J = 6.8, 10.5), 4.75 д (1H, <u>CH<sub>3</sub>O</u>, J = 6), 4.85 д (1H, <u>CH<sub>6</sub>O</u>, J = 6.0). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 8.49 (<u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u>), 17.49 (<u>CH<sub>3</sub>CH</u>), 26.81 (CH<sub>3</sub><u>CH<sub>2</sub></u>),

Таблица 1. Физико-химические и текстурные характеристики используемых каталитических систем Table 1. Physicochemical and textural characteristics of the catalytic systems used

N₂		Катализатор Catalyst									
	Показатель Indicator	Pd/C	«Ni на кизельгуре» Ni/kieselguhr	Pt/Re	Ni/Mo						
1	Содержание металла, мас. % Metal content, wt %	2	45	0.25–0.4	5–25						
2	Размер гранул, мм Granule size, mm	2.8–5.5	4.0–5.0	1.6	1.5–3.0						
3	Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup> Bulk density, g/cm <sup>3</sup>	0.52–0.6	1.0–1.3	0.69–0.72	0.58–0.65						
4	Удельная площадь поверхности, м <sup>2</sup> /г Specific surface area, m <sup>2</sup> /g	230	280	170–210	180						
5	Размер частиц металла, нм Metal particle size, nm	1.5–2	6–8	4–6	4–6						
6	Объем пор, см <sup>3</sup> /г Pore volume, cm <sup>3</sup> /g	0.5	0.6	0.5	0.85–0.96						

37.74 (C), 68.38 (<u>CH</u>OH), 73.46 (C<u>CH</u><sub>2</sub>), 74.13 (C<u>CH</u><sub>2</sub>), 94.05 (CH<sub>2</sub>O).

Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 160 ( $\leq$ 1) [M<sup>+</sup>], 98 (10), 86 (60), 72 (100), 57 (95), 43 (90).

1-(5-Изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этанол **8**.  $T_{\text{кип}} = 131-132 \,^{\circ}\text{C}$  (2 мм рт. ст.). Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 0.9 д (3H, <u>CH<sub>3</sub>CH</u>, J = 9.1), 1.00 д (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH, J = 7), 1.27 д (1H, CH<sub>3</sub><u>CH</u>, J = 6.5), 1.73–1.81 м (2H, CH<sub>3</sub><u>CH</u>), 3.72 дд (2H, C<u>CH<sub>2</sub></u>, J = 6.0, 11.0), 4.00 д (1H, <u>CH</u>OH, J = 11.6), 4.12 дд (2H, C<u>CH<sub>2</sub></u>, J = 6.6, 11.5), 4.67 д (1H, <u>CH</u><sub>0</sub>O, J = 5.8), 4.88 д (1H, <u>CH<sub>2</sub>O</u>, J = 5.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 16.02 (<u>CH<sub>3</sub>CH</u>), 19.27 (CH<sub>3</sub><u>CH</u>), 26.91 (<u>CH<sub>3</sub>CO</u>), 39.17 (C), 68.44 (<u>CH</u>OH), 72.41 (C<u>CH<sub>2</sub></u>), 72.66 (C<u>CH<sub>2</sub></u>), 94.14 (CH<sub>2</sub>O).

Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 160 (2) [M<sup>+</sup>], 72 (60), 57 (50), 45 (30), 43 (70), 39 (20), 32 (100).

1-(5-Метил-1,3-диоксан-5-ил)пропан-1-ол **9**.  $T_{\text{кип}} = 114-116 \,^{\circ}\text{C}(2 \text{ мм рт. ст.})$ . Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 1.02 т (3H, <u>CH<sub>3</sub></u>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 1.33 с (3H, <u>CH<sub>2</sub></u>C), 2.12 д (1H, <u>CH<sub>4</sub></u>, J = 8.0), 2.23 д (1H, <u>CH<sub>6</sub></u>, J = 8.1), 3.98 д (1H, <u>CHOH</u>, J = 11.4), 4.32 дд (4H, 2 C<u>CH<sub>2</sub></u>, J = 11.0, 7.0), 4.77 д (1H, <u>CH</u> O, J = 6.0), 4.94 д (1H, <u>CH<sub>6</sub></u>O, J = 6.1). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 11.77 (<u>CH<sub>3</sub></u>CH<sub>2</sub>), 16.35 (<u>CH<sub>3</sub></u>C), 27.93 (<u>CH<sub>2</sub></u>CO), 39.17 (C), 68.42 (<u>CH</u>OH), 72.47 (C<u>CH<sub>2</sub></u>), 74.61 (C<u>CH<sub>2</sub></u>), 94.12 (CH<sub>2</sub>O).

Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 160 (1) [M<sup>+</sup>], 99 (60), 86 (80), 71 (40), 57 (70), 43 (100).

5-Метил-1,3-диоксан-5-ил-(фенил)метанон 10.  $T_{\text{кип}} = 163-165 \text{ °C} (1 \text{ мм рт. ст.}).$  Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 1.06 с (3H, <u>CH<sub>3</sub></u>), 3.79 дд (2H, C<u>CH<sub>2</sub></u>, J = 11.7, 11.4), 3.94 д (1H, <u>CH</u>OH, J = 11.0), 4.08 дд (2H, C<u>CH<sub>3</sub></u>, J = 6.8, 10.5), 4.88 д (1H, <u>СН</u><sub>а</sub>O, J = 5.2), 4.92 д (1H, <u>СН</u><sub>6</sub>O, J = 5.2), 7.2–7.8 м (5H, Ph-). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 18.81 (<u>CH</u><sub>3</sub>), 39.51 (C), 73.32 (2 CH<sub>2</sub>), 75.31 (CH), 91.94 (CH<sub>3</sub>O), 129.44–139.22 (Ph-).

Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 208 (1) [M<sup>+</sup>], 108 (100), 104 (60), 87 (20), 55 (60).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее [7] нами было показано, что в токе водорода в присутствии катализатора Pd/C 5-ацил-1,3-диоксаны восстанавливаются до соответствующих гетероциклических спиртов. Продолжая эти работы, мы изучили гидрирование гетероциклических кетонов 1–5 в присутствии ряда промышленных металлосодержащих катализаторов: Pd/C, «Ni на кизельгуре», Pt/Re или Ni/Mo.

Среди изученных катализаторов (табл. 2) лучший результат показал Pd/C, который используется



 $R^{1} = CH_{3}, R^{2} = CH_{3} (1, 6), R^{1} = C_{2}H_{5}, R^{2} = CH_{3} (2, 7)$   $R^{1} = i - C_{3}H_{7}, R^{2} = CH_{3} (3, 8), R^{1} = CH_{3}, R^{2} = C_{2}H_{5} (4, 9)$  $R^{1} = CH_{3}, R^{2} = Ph (5, 10)$ 

**Схема 1.** Гидрирование 5-ацил-1,3-диоксанов. **Scheme 1.** Hydrogenation of 5-acyl-1,3-dioxanes.

**Таблица 2.** Гидрирование замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов 1–5 в присутствии различных катализаторов. Условия синтеза: температура 200 °C, продолжительность реакции 1 ч, мольное соотношение кетон/ $H_2 = 1 : 6$ **Table 2.** Hydrogenation of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes 1–5 in the presence of various catalysts. Synthesis conditions: 200 °C, reaction time = 1 h, molar ratio of ketone/ $H_2 = 1 : 6$ 

Исходица	Продукти	Катализатор / Catalyst													
соединения Starting	реакции Reaction products	Pd	/ <b>C</b>	<b>Pt</b> /1	Re	«Ni на к Ni/kie	изельгуре» eselguhr	Ni/Mo							
compounds		К*, %	S*, %	К, %	<i>S</i> , %	К, %	<i>S</i> , %	К, %	<i>S</i> , %						
1	6	80	98	70	95	50	85	40	95						
2	7	90	95	50	95	40	80	40	90						
3	8	80	95	40	95	30	80	20	95						
4	9	60	95	50	80	30	60	30	80						
5	10	65	95	40	70	25	75	20	70						

Примечание: К – конверсия, %; S – селективность, %.

*Note: K* is a conversion, %; *S* is a selectivity, %.

в процессах восстановления непредельных и карбонильных соединений [15–19]. Конверсия на Pt- и Ni-катализаторах в 1.5–2.5 раза ниже, тогда как селективность во всех случаях составляет более 70%.

На конверсию кетонов 1–5 также влияют заместители с разным строением у карбонильной группы и в 5-ом положении 1,3-диоксанового цикла. Этильный и фенильный радикалы у С=О группы снижают конверсию соединений 4 и 5. Активность кетонов 2 и 3, содержащих в 5-ом положении этильную или изопропильную группы, незначительно уменьшается по сравнению с производным метилэтилкетона 1.

Отметим, что при гидрировании кетона **5** не обнаружено продуктов полного или частичного восстановлении ароматического ядра.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетерогенный катализатор Pd/C позволяет восстановить 5-ацил-1,3-диоксаны до соответствующих спиртов с селективностью более 95%. Катализаторы, содержащие Ni в этом процессе, существенно менее активны.

#### Благодарности

Исследование проводилось при финансовой поддержке конкурса лидерских проектов Уфимского государственного нефтяного технического университета на 2022 год № 15-2-22.

#### Acknowledgments

The study was supported by Ufa State Petroleum Technological University Leadership Project Competition for 2022, No. 15-2-22.

#### Вклад авторов

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

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

**Г.З. Раскильдина** – статистическая обработка;

**А.Р. Давлетшин** – обработка материала;

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

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

#### Authors' contributions

**A.I.** *Musin* – conducting research, literature review on the topic of the article;

**Yu.G.** Borisova – collection and processing of the material, writing the text of the article;

**G.Z.** *Raskil'dina* – statistical processing;

A.R. Davletshin – processing of the material;

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

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ингибиторы коррозии: в 2 т. Т. 2. Гафаров Н.А., Кушнаренко В.М., Бугай Д.Е. Диагностика и защита от коррозии под напряжением нефтегазопромыслового оборудования. М.: Химия; 2002. 367 с.

2. Yakovenko E.A., Baimurzina Yu.L., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S. Synthesis and herbicidal and antioxidant activity of a series of hetero- and carbocyclic derivatives of monochloroacetic acid. *Russ. J. Appl. Chem.* 2020;93(5):712–720. https://doi.org/10.1134/S1070427220050122

3. Кузьмина У.Ш., Раскильдина Г.З., Ишметова Д.В. Сахабутдинова Г.Н., Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Вахитова Ю.В., Злотский С.С. Цитотоксическая активность гетероциклических соединений, содержащих *гем-*дихлорциклопропановый и/или 1,3-диоксациклоалкановый фрагменты, в отношении клеток линии SH-SY5Y. *Химико-фармацевтический журнал.* 2021;55(12):27–32. https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-12-27-32

#### REFERENCES

1. Gafarov N.A., Kushnarenko V.M., Bugai D.E. Ingibitory korrozii: v 2 t. T. 2. Diagnostika i zashchita ot korrozii pod napryazheniem neftegazopromyslovogo oborudovaniya (Corrosion Inhibitors: in 2 v. V. 2. Diagnostics and Protection against Corrosion under Stress of Oil and Gas Equipment). Moscow: Khimiya; 2002. 367 p. (in Russ.).

2. Yakovenko E.A., Baimurzina Yu.L., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S. Synthesis and herbicidal and antioxidant activity of a series of hetero- and carbocyclic derivatives of monochloroacetic acid. *Russ. J. Appl. Chem.* 2020;93(5):712–720. https://doi.org/10.1134/S1070427220050122

3. Kuz'mina, U.S., Raskil'dina, G.Z., Ishmetova, D.V., *et al.* Cytotoxic activity against SH-SY5Y neuroblastoma cells of heterocyclic compounds containing *gem*-dichlorocyclopropane and/or 1,3-dioxacycloalkane fragments. *Pharm. Chem. J.* 2022;55(12):1293–1298. https://doi. org/10.1007/s11094-022-02574-6

#### А.И. Мусин, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина и др.

4. Максимов А.Л., Нехаев А.И., Рамазанов Д.Н. Простые эфиры и ацетали – перспективные продукты нефтехимии из возобновляемого сырья. *Нефтехимия*. 2015;55(1):3–24. https://doi.org/10.7868/S0028242115010104

5. Samoilov V., Goncharova A., Zarezin D., Kniazeva M., Ladesov A., Maximov A. Bio-based solvents and gasoline components from renewable 2,3-butanediol and 1,2-propanediol: synthesis and characterization. *Molecules*. 2020; 25(7):1723. https://doi.org/10.3390/molecules25071723

6. Zlotskij S.S., Lesnikova E.T., Rachmankulov D.L., Timpe H.-J. Synthese von 5-Hydroxyalkyl- und 5-Alkenyl-1,3-dioxanen. Z. Chem. 1990;30(8):281–282. https://doi. org/10.1002/zfch.19900300804

7. Борисова Ю.Г., Мусин А.И., Якупов Н.В., Раскильдина Г.З., Даминев Р.Р., Злотский С.С. Гидрирование замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов в присутствии катализатора Рd/С. *Журн. общей химии.* 2021;91(9):1328–1332.

8. Голосман Е.З., Ефремов В.Н. Промышленные катализаторы гидрирования оксидов углерода. *Катализ в промышленности.* 2012;(5):36–55.

9. Oosthuizen R.S., Nyamori V.O. Carbon nanotubes as supports for palladium and bimetallic catalysts for use in hydrogenation reactions. *Platinum Metals Rev.* 2011;55(3):154–169. https://doi.org/10.1595/147106711X577274

10. Khazipova A.N., Grigor'eva N.G., Korzhova L.F., Kutepov B.I. Hydrogenation of  $\alpha$ -methylstyrene linear dimers in the presence of Pd- and Ni-containing catalysts. *Russ. J. Appl. Chem.* 2009;82(6):1065–1069. https://doi.org/10.1134/S1070427209060251

11. Мироненко Р.М., Лавренов А.В. Очерк по истории каталитического гидрирования органических соединений. От П. Сабатье до В.Н. Ипатьева. *Катализ в промышленности.* 2021;21(4):259–273. https://doi.org/10.18412/1816-0387-2021-4-259-273

12. Каримов О.Х. Очистка изопрена от ацетиленовых примесей на никелевом катализаторе. *Промышленное производство и использование эластомеров*. 2019;(1):3–5. https://doi.org/10.24411/2071-8268-2019-10101

13. Белый А.С., Смоликов М.Д., Кирьянов Д.И., Удрас И.Е. Современные представления о состоянии платины в нанесенных катализаторах для производства моторных топлив. *Российский Химический Журнал*. 2007;51(4):38–47.

14. Миллан-Агорио М., Рамирес Т., Бермудес Ж.М., Пурон Г., Пинилла Ж.Л. *Катализатор переработки тяжеелых нефтей и способ его приготовления*: Пат. WO2017018905. Application number PCT/RU20 15/000546. Publ. 02.02.2017.

15. Kaluža L. Activity of transition metal sulfides supported on Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO<sub>2</sub> and ZrO<sub>2</sub> in the parallel hydrodesulfurization of 1-benzothiophene and hydrogenation of 1-methyl-cyclohex-1-ene. *React. Kinet. Mech. Cat.* 2015;114(2):781–794. https://doi.org/10.1007/s11144-014-0809-9

16. Touchy A.S., Hakim Siddiki S.M., Kon K., Shimizu K. Heterogeneous Pt catalysts for reductive amination of levulinic acid to pyrrolidones. *ACS Catalysis*. 2014;4(9):3045–3050. https://doi.org/10.1021/CS500757K

17. Шарова Е.С., Фалеев С.А., Иванчина Э.Д., Гынгазова М.С., Полубоярцев Д.С., Кравцов А.В. Динамика свойств Рt-катализаторов риформинга в процессе промышленной эксплуатации. *Катализ в промышленности*. 2013;(3):48–53.

18. Mao Z., Gu H., Lin X. Recent advances of Pd/C-catalyzed reactions. *Catalysts*. 2021;11(9):1078. https://doi.org/10.3390/catal11091078

[Original Russian Text: Kuz'mina, U.S., Raskil'dina, G.Z., Ishmetova, D.V., *et al.* Cytotoxic activity against SH-SY5Y neuroblastoma cells of heterocyclic compounds containing gem-dichlorocyclopropane and/or 1,3-dioxacycloalkane fragments. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* 2022;55(12):27–32 (in Russ.). https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-12-27-32]

4. Maximov A.L., Nekhaev A.I., Ramazanov D.N. Ethers and acetals, promising petrochemicals from renewable sources. *Pet. Chem.* 2015;55(1):1–21. https://doi.org/10.1134/S0965544115010107

[Original Russian Text: Maximov A.L., Nekhaev A.I., Ramazanov D.N. Ethers and acetals, promising petrochemicals from renewable sources. *Neftekhimiya*. 2015;55(1):3–24 (in Russ.). https://doi.org/10.7868/S0028242115010104]

5. Samoilov V., Goncharova A., Zarezin D., Kniazeva M., Ladesov A., Maximov A. Bio-based solvents and gasoline components from renewable 2,3-butanediol and 1,2-propanediol: synthesis and characterization. *Molecules*. 2020; 25(7):1723. https://doi.org/10.3390/molecules25071723

6. Zlotskij S.S., Lesnikova E.T., Rachmankulov D.L., Timpe H.-J. Synthese von 5-Hydroxyalkyl- und 5-Alkenyl-1,3-dioxanen. Z. Chem. 1990;30(8):281–282. https://doi. org/10.1002/zfch.19900300804

7. Borisova Y.G., Musin A.I., Yakupov N.V., Daminev R.R., Zlotskii S.S. Pd/C-catalyzed hydrogenation of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes. *Russ. J. Gen. Chem.* 2021;91(9):1619–1622. https://doi.org/10.1134/ S1070363221090036

8. Golosman E.Z., Efremov V.N. Industrial catalysts for the carbon oxides hydrogenation. *Kataliz v promyshlennosti* = *Catalysis in Industry*. 2012;(5):36–55 (in Russ.).

9. Oosthuizen R.S., Nyamori V.O. Carbon nanotubes as supports for palladium and bimetallic catalysts for use in hydrogenation reactions. *Platinum Metals Rev.* 2011;55(3):154–169. https://doi.org/10.1595/147106711X577274

10. Khazipova A.N., Grigor'eva N.G., Korzhova L.F., Kutepov B.I. Hydrogenation of  $\alpha$ -methylstyrene linear dimers in the presence of Pd- and Ni-containing catalysts. *Russ. J. Appl. Chem.* 2009;82(6):1065–1069. https://doi.org/10.1134/S1070427209060251

11. Mironenko R.M., Lavrenov A.V. An essay on the history of catalytic hydrogenation of organic compounds. From P. Sabatier and V.N. Ipatieff to the present days. *Kataliz v promyshlennosti = Catalysis in Industry*. 2021;21(4):259–273 (in Russ.). https://doi. org/10.18412/1816-0387-2021-4-259-273

12. Karimov O.Kh. Purification of isoprene from acetylene impurities on the nickel catalyst. *Promyshlennoe proizvodstvo i ispol'zovanie elastomerov = Industrial Production and Use Elastomers*. 2019;(1):3–5 (in Russ.). https://doi.org/10.24411/2071-8268-2019-10101

13. Belyi A.S., Smolikov M.D., Kir'yanov D.I., Udras I.E. Modern views on the state of platinum in supported catalysts for production of motor fuels. *Russ. J. Gen. Chem.* 2007;77(12):2243–2254. https://doi.org/10.1134/ S1070363207120298

[Original Russian Text: Belyi A.S., Smolikov M.D., Kir'yanov D.I., Udras I.E. Modern views on the state of platinum in supported catalysts for production of motor fuels. *Rossiiskii Khimicheskii Zhurnal*. 2007;51(4):38–47 (in Russ).]

14. Millan-Agorio M., Ramires T., Bermudes J.M., Puron G., Pinilla J.L. Crude oil refining catalyst and method of producing same: Pat. Application number PCT/RU20 15/000546. Publ. 02.02.2017.

#### Гетерогенно-каталитическое восстановление замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов

19. Du R., Zhu C., Zhang P., Fan R. Selective hydrogenation of aromatic aminoketones by Pd/C catalysis. *Synthetic Communications*. 2008;38(17):2889–2897. https://doi.org/10.1080/00397910801993719

15. Kaluža L. Activity of transition metal sulfides supported on  $Al_2O_3$ , TiO<sub>2</sub> and ZrO<sub>2</sub> in the parallel hydrodesulfurization of 1-benzothiophene and hydrogenation of 1-methyl-cyclohex--1-ene. *React. Kinet. Mech. Cat.* 2015;114(2):781–794. https:// doi.org/10.1007/s11144-014-0809-9

16. Touchy A.S., Hakim Siddiki S.M., Kon K., Shimizu K. Heterogeneous Pt catalysts for reductive amination of levulinic acid to pyrrolidones. *ACS Catalysis*. 2014;4(9):3045–3050. https://doi.org/10.1021/CS500757K

17. Sharova E.S., Faleev S.A., Ivanchina E.D., Gingazova M.S., Poluboyartsev D.S., Kravtsov A.V. Dynamics of properties of Pt-reforming catalysts in industrial operation. *Kataliz v promyshlennosti* = *Catalysis in Industry*. 2013;(3):48–53 (in Russ).

18. Mao Z., Gu H., Lin X. Recent advances of Pd/C-catalyzed reactions. *Catalysts*. 2021;11(9):1078. https://doi.org/10.3390/catal11091078

19. Du R., Zhu C., Zhang P., Fan R. Selective hydrogenation of aromatic aminoketones by Pd/C catalysis. *Synthetic Communications*. 2008;38(17):2889–2897. https://doi.org/10.1080/00397910801993719

#### Об авторах:

**Мусин Айрат Ильдарович,** аспирант кафедры общей, аналитической и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», филиал в г. Стерлитамак (453118, Россия, г. Стерлитамак, пр-т Октября, д. 2). E-mail: musin\_1995@list.ru. ResearcherID R-9142-2016, SPIN-код РИНЦ 9573-4624, https://orcid.org/0000-0002-8662-9680

**Борисова Юлианна Геннадьевна**, к.х.н., преподаватель кафедры общей, аналитической и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: yulianna\_borisova@mail.ru. Scopus Author ID 56526865000, ResearcherID P-9744-2017, SPIN-код РИНЦ 3777-0375, https://orcid.org/0000-0001-6452-9454

**Раскильдина Гульнара Зинуровна**, д.х.н., профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: graskildina444@mail.ru. Scopus Author ID 56069888400, ResearcherID F-1619-2017, SPIN-код РИНЦ 2183-3333, https://orcid.org/0000-0001-9770-5434

**Давлетиин Артур Раисович**, д.т.н., профессор кафедры технологии нефти и газа, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: davletshinar@list.ru. Scopus Author ID 39261319400, ResearcherID AGQ-4852-2022, SPIN-код РИНЦ 7531-4771, https://orcid.org/0000-0003-4284-5880

**Даминев Рустем Рифович,** д.т.н., профессор, директор Института нефтегазового инжиниринга и цифровых технологий ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: daminew@mail.ru. Scopus Author ID 15026168000, SPIN-код РИНЦ 3431-0901, https://orcid.org/0000-0001-8673-5240

**Злотский Семен Соломонович,** д.х.н., заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: nocturne@mail.ru. Scopus Author ID 6701508202, ResearcherID W-6564-2018, SPIN-код РИНЦ 6529-3323, https://orcid.org/0000-0001-6365-5010

#### About the authors:

**Airat I. Musin,** Postgraduate Student, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University, Branch in Sterlitamak (2, Oktyabrya pr., Sterlitamak, 453118, Russia). E-mail: musin\_1995@list.ru. ResearcherID R-9142-2016, RSCI SPIN-code 9573-4624, https://orcid.org/0000-0002-8662-9680

**Yulianna G. Borisova,** Cand. Sci. (Chem.), Teacher, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: yulianna\_borisova@mail.ru. Scopus Author ID 56526865000, ResearcherID P-9744-2017, RSCI SPIN-code 3777-0375, https://orcid.org/0000-0001-6452-9454

**Gul'nara Z. Raskil'dina,** Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: graskildina444@mail.ru. Scopus Author ID 56069888400, ResearcherID F-1619-2017, RSCI SPIN-code 2183-3333, https://orcid.org/0000-0001-9770-5434

Artur R. Davletshin, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department of Oil and Gas Technology, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: davletshinar@list.ru. Scopus Author ID 39261319400, ResearcherID AGQ-4852-2022, RSCI SPIN-code 7531-4771, https://orcid.org/0000-0003-4284-5880

**Rustem R. Daminev,** Dr. Sci. (Eng.), Professor, Director, Institute of Oil & Gas Engineering and Digital Technology, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: daminew@mail.ru. Scopus Author ID 15026168000, RSCI SPIN-code 3431-0901, https://orcid.org/0000-0001-8673-5240

Simon S. Zlotskii, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: nocturne@mail.ru. Scopus Author ID 6701508202, ResearcherID W-6564-2018, RSCI SPIN-code 6529-3323, https://orcid.org/0000-0001-6365-5010

Поступила: 05.04.2022; получена после доработки: 29.04.2022; принята к опубликованию: 13.06.2022. The article was submitted: April 05, 2022; approved after reviewing: April 29, 2022; accepted for publication: June 13, 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/10.32362/2410-6593-2022-17-3-210-230 УДК 547.78:54.057

(cc) BY

## НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

# Получение производных замещенных фенолов с потенциальной антимикробной активностью

## В.А. Сохранева, Д.А. Юсупова, В.С. Борискин, Н.В. Гроза⊠

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119454 Россия <sup>™</sup>Corresponding author, e-mail: grozanv@gmail.com

#### Аннотация

**Цели.** В связи с растущей резистентностью патогенных микроорганизмов к антибиотикам актуальной задачей является разработка новых противомикробных препаратов с уникальным механизмом действия. Немногие антимикробные препараты обладают широким спектром действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии, плесени и дрожжи. В связи с этим, цель нашей работы – разработать способы синтеза биологически активных производных алкил-замещенных фенолов (реакций по гидроксигруппе) для исследования их биологического действия.

**Методы.** Синтез имидазолацетатов замещенных фенолов проводился в две стадии. На первой стадии было получено хлорацетильное производное выбранных соединений, к которому далее присоединялся имидазол. Реакции О-ацилирования на первой стадии синтеза проводились в различных условиях. Первый вариант синтеза проводили с использованием хлорацетилхлорида в качестве ацилирующего агента и высококипящего растворителя. Во втором варианте использовали хлоруксусный ангидрид, и была предпринята попытка заменить растворитель на низкокипящий. Также было синтезировано метоксипроизводное тимола по известной методике, с применением метилйодида и варьирования параметров реакции.

**Результаты.** Проведена оптимизация параметров хлорацетилирования и метоксилирования ароматических спиртов. Осуществлен подбор растворителей и соотношения реагентов в реакциях. Были синтезированы производные тимола (2-изопропил-5-метилфенола) и пропофола (2,6-изопропилфенола), содержащие имидазол в качестве дополнительного фармакофора, имеющего сродство к белкам клеточных мембран микроорганизмов. Также было получено метоксипроизводное тимола – ароматический простой эфир с повышенной гидрофобностью. Синтезированные соединения были охарактеризованы методом ЯМР-спектроскопии.

**Выводы.** Синтез хлорацетильных производных ароматических спиртов при охлаждении реакционной массы с использованием избытка ацилирующего агента и увеличением времени реакции (по сравнению с литературными данными) является более предпочтительным. Выход хлорацетета тимола составил 75%, хлорацетата пропофола – 30%, что можно объяснить стерически затрудненным реагированием спиртовой группы пропофола, имеющего изопропильные заместители по 2 и 6 положениям бензольного кольца.

Ключевые слова: алкил-замещенные фенолы, имидазол, тимол, пропофол, хлорацетат

Для цитирования: Сохранева В.А., Юсупова Д.А., Борискин В.С., Гроза Н.В. Получение производных замещенных фенолов с потенциальной антимикробной активностью. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(3):210–230. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-210-230

#### **RESEARCH ARTICLE**

## Obtaining substituted phenol derivatives with potential antimicrobial activity

## Vera A. Sokhraneva, Dilyara A. Yusupova, Vladimir S. Boriskin, Nataliya V. Groza $^{\bowtie}$

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119454 Russia ©Corresponding author, e-mail: grozanv@gmail.com

#### Abstract

**Objectives.** With the growing resistance of pathogenic microorganisms to antibiotics, the development of new antimicrobial drugs offering specific mechanisms of action becomes an urgent task. Only few antimicrobials offer a broad spectrum of activity against gram-positive and gram-negative bacteria, molds, and yeasts. In this regard, the purpose of the work was to develop methods for synthesizing biologically active derivatives of alkyl-substituted phenols (reactions at the hydroxy group) to study their biological effect.

**Methods.** The synthesis of imidazole acetates of substituted phenols was carried out in two stages. At the first stage, the chloroacetyl derivative of the selected compounds was obtained, to which imidazole was then added. O-acylation reactions at the first stage of the synthesis were carried out under varying conditions. The first version of the synthesis was carried out using chloroacetyl chloride as an acylating agent together with a high-boiling solvent. In the second variant, chloroacetic anhydride was used, along with an attempt to replace the solvent with a low-boiling one. A thymol methoxy derivative was additionally synthesized by a known method using methyl iodide and varying the reaction parameters.

**Results.** The parameters of chloroacetylation and methoxylation of aromatic alcohols were optimized with rational selection of solvents and the ratio of reagents in the reactions. Synthesized thymol (2-isopropyl-5-methylphenol) and propofol (2,6-isopropylphenol) derivatives contained

imidazole as an additional pharmacophore with affinity for microorganism cell membrane proteins. A thymol methoxy derivative comprising an aromatic ether exhibiting increased hydrophobicity was also obtained. The synthesized compounds were characterized by NMR spectroscopy. **Conclusions.** Chloroacetyl derivatives of aromatic alcohols can be effectively synthesized by cooling the reaction mixture using an excess quantity of an acylating agent and increasing the reaction time (compared to literature data). The yield of thymol chloroacetate was 75%, while that of propofol chloroacetate was 30%. This can be explained by the sterically hindered reaction of the propofol alcohol group, which has isopropyl substituents at the second and sixth positions of the benzene ring.

Keywords: alkyl-substituted phenols, imidazole, thymol, propofol, chloroacetate

*For citation:* Sokhraneva V.A., Yusupova D.A., Boriskin V.S., Groza N.V. Obtaining substituted phenol derivatives with potential antimicrobial activity. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(3):210–230 (Russ., Eng.). https://doi. org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-210-230

#### введение

заболевания Инфекционные являются одними из самых распространенных в мире, представляя серьезную угрозу для здоровья людей. Это связывают и с растущей резистентностью патогенных микроорганизмов к антибиотикам. Несмотря на значительные открытия в области противомикробных препаратов, их использование в терапии инфекций не получило широкого распространения, поскольку большинство ИЗ них обладают высокой токсичностью. Также стоит отметить, что немногие антимикробные препараты обладают широким спектром действия на грамположительные или грамотрицательные бактерии и грибы. Поэтому актуальной является разработка новых противомикробных препаратов с уникальным механизмом действия [1].

В настоящее время появляется все больше данных, указывающих на положительное влияние на организм человека различных диет, богатых растительными продуктами. Одними из наиболее ценных компонентов питания считаются продукты, содержащие фенольные И полифенольные соединения [2, 3]. Исследования показывают, потребление что природных замещенных фенолов позволяет снизить риск развития многих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и некоторые формы рака. Также было обнаружено, что фенолы влияют на метаболизм липидов [4]. Кроме того, известно, что природные фенолы способны подавлять негативное воздействие бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, а также могут взаимодействовать с

широким числом белков, таких как ферменты, белки тканей и мембранные рецепторы, модулируя их активность [5].

Благодаря своим антибактериальным, противовирусным, противовоспалительным, антиоксидантным и противоопухолевым свойствам, фенольные соединения становятся наиболее привлекательными в качестве потенциальных противомикробных агентов [6].

С другой стороны, уже более века представляют интерес для исследователей имидазольные соединения. Имидазолы занимают уникальное положение в химии гетероциклов, а их производные в последние годы используются в химии и фармакологии. Имидазол представляет собой азотсодержащее пятичленное гетероциклическое кольцо, имеющее биологическое и фармацевтическое значение. Имидазольное кольцо входит в состав нескольких важных природных молекул, включая пурин, гистамин, гистидин и нуклеиновую кислоту. Будучи полярным и ионизируемым ароматическим соединением, он улучшает фармакокинетические характеристики синтезируемых сложных молекул и, таким образом, используется в качестве средства для оптимизации параметров растворимости и биодоступности малорастворимых лекарственных веществ [7]. Существует несколько методов, используемых для синтеза имидазолсодержащих соединений, которые открывают огромные возможности в области медицинской химии. Производные имидазола, как и замещенные фенолы, обладают широким спектром биологической активности: антибактериальной, противораковой, противотуберкулезной и противогрибковой.

В связи с этим, целью нашей работы являлась разработка методов синтеза имидазолсодержащих производных алкил-замещенных фенолов для исследования их возможной антимикробной активности. Кроме того, есть предположения, что при гидролизе таких конъюгатов может проявляться два вида биоактивности. В данной работе исходными фенольными соединениями являлись тимол (2-изопропил-5-метилфенол) и пропофол (2,6-изопропилфенол), и были синтезированы их имидазолацетаты.

#### Примеры конъюгации фенолов и полифенолов с имидазолом и их биологическая активность

Имидазолы представляют собой хорошо известные и широко распространенные гетероциклические соединения (рис. 1). Как известно из многих литературных источников производные имидазолов проявляют различную биологическую активность, в том числе противоопухолевую, противогрибковую [8] и антибактериальную [9].



**Рис. 1.** Общая структура имидазолов. **Fig. 1.** General structure of imidazoles.

Производные имидазола и нафимидона получены по схемам, приведенным на рис. 2 и 3, по методике, описанной в статье [10].

Соединения оценивали *in vitro* в сравнении с тремя грибами *Candida*, патогенными для людей с ослабленным иммунитетом и являющимися частыми возбудителями внутрибольничных инфекций: *Candida albicans* (АТСС 90028), *C. krusei* (АТСС 6258) и *C. parapsilosis* (АТСС 22019) [11], и против четырех условно патогенных бактерий возбудителей внутрибольничных инфекций: *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923), *Enterococcus* 



**Рис. 2.** Синтез оксима нафимидона и простых эфиров оксима путем *O*-алкилирования оксима алкилгалогенидом. **Fig. 2.** Synthesis of nafimidone oxime and oxime ethers by *O*-alkylation of the oxime with an alkyl halide.



Рис. 3. Синтез нафимидона О-бензилоксима (7) конденсацией кетона с О-замещенным гидроксиламином. Fig. 3. Synthesis of nafimidone O-benzyloxime (7) by condensation of a ketone with an O-substituted hydroxylamine.

faecalis (ATCC 29212), Escherichia coli (ATCC 25922) и Pseudomonas aeruginosa (АТСС 27853) [12] (табл. 1). Результаты исследований показали, что только

соединение 1 оказалось неактивно как против бактерий, так и против грибов. Большинство соединений (2, 3а, 3b, 4, 6, 7, 8, 9) оказались активны против грамположительных бактерий, особенно S. aureus, при низких значениях минимальной ингибирующей концентрации MIC). Соединения 2, 3а, 3b, 4, и 9 продемонстрировали

<b>Table 1.</b> Antibacterial and antifungal activity of compounds (MIC in µg/mL)												
Соединение		Бактерии (M Bacteria (M	ІИК мкг/мл) ПС µg/mL)	Грибы (МИК мкг/мл) Fungi (MIC µg/mL)								
Compound	S. aureus ATCC25923	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>E. coli</i> ATCC <b>25922</b>	<i>P. auruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019					
1	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64					
2	<b>2</b> 32 16		>64	>64	64	32	64					
<b>3a</b> 0.5		16	>64	>64	1	1	2					
3b	8	16	>64	>64	2	4	4					
4	8	4	>64	>64	16	32	32					
5	>64	>64	>64	>64	8	16	8					
6	1	>64	>64	>64	>64	>64	>64					
7	0.5	>64	>64	>64	>64	>64	>64					
8	0.5	>64	>64	>64	>64	>64	>64					
9	2	4	32	>64	>64	>64	>64					
Флуконазол Fluconazole	_	_	_	_	0.25	16	1					
Амикацин Amikacin	4	64	1	2	_	_	_					

Таблица 1. Антибактериальная и противогрибковая активность соединений (МИК в мкг/мл)

активность против *E. faecalis* при концентрации 4-16 мкг/мл, тогда как эталонное вещество – амикацин – активен при концентрации 64 мкг/мл. Все производные (кроме соединения **9** против *E. coli*) были неактивны против грамотрицательных бактерий. Против грибов активность проявили только пять соединений (**2**, **3a**, **3b**, **4**, **5**). В отношении *C. krusei* соединения **3a** и **3b** проявили даже лучшую активность, чем флуконазол. Наилучшую активность, как против бактерий, так и против грибов проявило соединение **3a** (табл. 2) [13].

Общая структура оксима нафимидона и простых эфиров оксима представлена на рис. 4.

Для исследования влияния стильбенов, конъюгированных с 2-аминоимидазолом, на биопленках *Р. Aeruginosa*, устойчивых ко многим известным антибиотикам, были синтезированы соединения **10**, **11**, **13а-b** (рис. 5). Биопленки выращивали в модифицированной среде М9 в 96-ти луночных микротитровых пластинах. В результате исследования было выяснено, что соединения **10** и **11** способны ингибировать рост пленки *Р. aeruginosa* до 24 ч на 56% и 48% соответственно. А соединения **13а-b** не проявили антибактериальную активность [14].

Серия новых производных имидазола 17а-т (рис. 6) была синтезирована с целью оценки их



Рис. 4. Общая структура оксима нафимидона и простых эфиров оксима.Fig. 4. General structure of nafimidone oxime and oxime ethers.

противогрибковой активности *in vitro*. Для проведения тестов были выбраны пять видов условно патогенных *Candida*, включая *Candida glabrata* 80, *Candida glabrata* 67, *Candida albicans* 135, *Candida parapsilosis* 208 и *Candida pseudotropicalis* 801 [14].

Синтез проводили в соответствии со схемой на рис. 6. Синтез промежуточных продуктов (±)-2-бром-1-(5-арил-3-пиридин-2-ил-4,5-дигидропиразол-1-ил)-этанонов (**16а-m**) проводили путем взаимодействия бромацетилхлорида с (±)-5-арил--3-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолами (**15а-m**), которые были получены из соответствующих

Соединение Compound	R	Х	Растворитель, используемый для перекристаллизации Solvent used for recrystallisation	Выход, % Yield, %	$T_{n,n}, ^{\circ}C$ $T_{m.p.}, ^{\circ}C$
1	-H	HCl	Метанол Methanol	82	193–196
2	CH <sub>3</sub>	HCl	Mетанол/Этилацетат Methanol/Ethyl acetate	47	167–168
3a (E)	$-C_2H_5$	HCl	<ul> <li>(1) Метанол/вода, (2) Метанол Этилацетат</li> <li>(1) Methanol/water, (2) Methanol/ Ethyl acetate</li> </ul>	46	92–94
3b (Z)	$-C_2H_5$	HCl	Метанол/Этилацетат Methanol/Ethyl acetate	33	82–84
4	$-C_3H_7$	HCl	<ul><li>(1) Метанол/вода, (2) Метанол/Этилацетат</li><li>(1) Methanol/water, (2) Methanol/Ethyl acetate</li></ul>	84	170–172
5	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	HCl	Метанол/Этилацетат Methanol/Ethyl acetate	58	164–166
6	-С <sub>6</sub> Н <sub>11</sub> (цикл.) -С <sub>6</sub> Н <sub>11</sub> (cyclo)	HCl	<ul><li>(1) Этилацетат, (2) Бензол</li><li>(1) Ethyl acetate, (2) Benzene</li></ul>	34	179–181
7	$-CH_2C_6H_5$	HCl	<ul><li>(1) Метанол/вода, (2) Бензол</li><li>(1) Methanol/water, (2) Benzene</li></ul>	97	158–160
8	4-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	HCl	<ul><li>(1) Метанол/вода, (2) Диоксан</li><li>(1) Methanol/water, (2) Dioxane</li></ul>	87	188–190
9	2,4–CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	HCl	Диоксан/эфир Dioxane/ether	56	186–187

**Таблица 2.** Структуры, растворители, используемые для перекристаллизации, выходы (%) и температуры плавления ( $T_{nn}$ ) соединений **Table 2.** Structures, solvents used for recrystallization, yields (%) and melting points ( $T_{mn}$ ) of compounds



12b = 6-Br

Рис. 5. Схема синтеза производных стильбена.

(a) Стирол, Pd(OAc)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, DIPEA, 80 °C, 76%; (b) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, EtOAc, 80 °C; (c) CNBr, MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1), 50 °C, 91%; (d) имидазо[1,2-а]пиримидин гидробромид, Pd(OAc),, PPh,, Cs, CO, 1,4-диоксан, 100 °C, 82%; (e) 20% N, H,/EtOH, 105 °C, 84%; (f) стирол, Pd(OAc),, P(*о*-толил),, NEt, 100 °C, 73–76%. DIPEA = *N*,*N*-диизопропилэтиламин. Fig. 5. Scheme for the synthesis of stilbene derivatives.

(a) Styrene, Pd(OAc), CH,CN, DIPEA, 80 °C, 76%; (b) SnCl, · 2H,O, EtOAc, 80 °C; (c) CNBr, MeOH/H,O (1:1), 50 °C, 91%; (d) imidazo [1,2-a]pyrimidine hydrobromide, Pd(OAc), PPh, Cs, CO, 1,4-dioxane, 100 °C, 82%; (e) 20% N,H/EtOH, 105 °C, 84%; (f) styrene, Pd(OAc), P(o-tolyl), NEt, 100 °C, 73–76%. DIPEA = N,N-diisopropylethylamine.

3-арил-1-(пиридин-2-ил)-пропенонов (14а-т) с обработкой гидразингидратом. Далее были выделены соответствующие 4,5-дигидро-1*Н*-пиразолы (15а-т), из которых были получены соединения 16а-т. После этого обработка соединений 16а-т имидазолом в присутствии ацетонитрила позволила получить (±)-1-(5-арил-3-пиридин-2-ил-4,5-дигидро-пиразол--1-ил)-2-имидазол-1-ил-этаноны (17а-т).

Синтезированные соединения проявили разную противогрибковую активность in vitro в отношении тестируемых штаммов видов Candida (табл. 3). В качестве эталонных веществ использовались: миконазол (Mic), 5-фторурацил (5FC), амфотерицин В (AMB). Соединения 17a, 17b, 17e, 17f, 17j были одинаково активны в отношении C. pseudotropicalis 801 (CPs 801) и С. glabrata 80 (CG 80), значения MIC составили 62.5 мкг/мл через 24 и 48 ч. При этом в отношении штамма C. glabrata 67 значения MIC с 62.5 мкг/мл увечились до 125 мкг/мл и 500 мкг/мл через 24 и 48 ч соответственно. По отношению к С. parapsilosis 208 (СР 208) значения MIC 62.5 мкг/мл показали только соединения

17h, 17i, 17k. Ни одно из тестируемых соединений не продемонстрировало активность против *C. albicans* 135 [13].

Для оценки ингибирующего действия на тирозиназу грибов были синтезированы гидроксилированные производные тимола 20а-е (рис. 7). Промежуточный хлорацетильный продукт 18 получали путем этерификации гидроксильной группы тимола хлорацетилхлоридом в присутствии триэтиламина и хлористого метилена в качестве растворителя. Целевой продукт синтеза 20а-е был получен с помощью нуклеофильного замещения в промежуточном веществе 18 гидроксизамещенными бензойными кислотами 19а-е.

Синтез моно-И дигидроксилированных производных тимола с различным положением гидроксильной группы в фенильном кольце был проведен для изучения роли множественных гидроксильных групп в ингибировании тирозиназы. В результате исследования было выяснено, что не количество гидроксильных групп является определяющим фактором ингибирующей



**Рис. 6.** Схема синтеза (±)-1-(5-арил-3-пиридин-2-ил-4,5-дигидро-пиразол-1-ил)-2-имидазол-1-ил-этанонов (**17а-m**). **Fig. 6.** Scheme for synthesis of (±)-1-(5-aryl-3-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-2-imidazol-1-yl-ethanones (**17а-m**).

Таблица	3.	Активн	эсть	производ	ных	(±)-1-	(5-ари	л-3-і	ири	ідин-2	2-ил-4	4,5-ди	гид	(po-	пир	разо	ол-1∙	-ил)	-2-1	ими	идазол-	-1-ил-
этанонов	(17)	против	трех	штаммоғ	Cana	lida																
									-		-				-						-	<pre>/ *</pre>

Table 3. Activity of derivatives of	(±)-1-(5-aryl-3-pyridine-2-yl-4,5-dihydro-pyrazole-1-yl)-2-imidazole-1-yl-ethanones (1)	7)
against three strains of Candida		

Соединение Compound	R	Выход, % Yield, %	Диапазон, мкг/мл Range, µg/mL	CP 208		CPs 801		CG 80	
				24 ч 24 h	48 ч 48 h	24 ч 24 h	48 ч 48 h	24 ч 24 h	48 ч 48 h
AMB	_	-	0.5–8	1	2	2	<0.5	2	2
Mic	_	_	5-80	<5	<5	<5	<5	<5	<5
5FC	_	_	2–32	<2	4	<2	8	<2	<2
17a	Н	53	1000–16	_	_	62.5	62.5	62.5	62.5
17b	2–Cl	45	1000–16	_	_	62.5	62.5	62.5	62.5
17e	2–Br	55	1000–16	_	_	62.5	62.5	62.5	62.5
17f	3–Br	56	1000–16	_	_	62.5	62.5	62.5	62.5
17h	2–F	48	1000–62.5	62.5	62.5	_	_	_	-
17i	3–F	46	1000–16	62.5	62.5	_	_	_	_
17j	4–F	49	1000–16	_	_	62.5	62.5	62.5	62.5
17k	2–CH <sub>3</sub>	55	1000–16	62.5	62.5	_	_	_	_


Рис. 7. Схема синтеза производных тимола (20а-е). Fig. 7. Scheme for the synthesis of thymol derivatives (20а-е).

способности, а их положение [15]. Так, соединение 20d, содержащее 3,4-дигидроксизамещенную часть бензойной кислоты, показало более высокую активность (IC<sub>50</sub> = 45.0 мкМ), чем 20с и 20е, для которых значение IC<sub>50</sub> составило 56.1 и 220.9 мкМ соответственно. Производные 20с и 20е содержат 2.4- и 3.5-дигидроксизамещенные остатки бензойной кислоты соответственно. В случае соединения 20d две гидроксигруппы присутствуют в соседних положениях фенильного кольца. Это мешает молекуле хорошо взаимодействовать с ферментом. Такая структурная особенность хорошо коррелирует с L-3,4-дигидроксифенилаланином (L-DOPA), который используется в качестве субстрата для фермента тирозиназы при проведении биоанализа. Таким образом, соединение 20d из-за близкого структурного сходства с L-DOPA является наиболее активным среди дигидроксилированных производных тимола. В табл. 4 представлены значения IC<sub>50</sub> синтезированных аналогов тимола. Видно, что койевая кислота проявляет лучшую активность, чем все синтезированные производные тимола [15].

С целью поиска оптимальных условий для проведения реакции ацилирования фенольных соединений узбекскими учеными были проведены синтезы в различных условиях, описанных в статье [16] (рис. 8, табл. 5). Реакция хлорацетилирования 4-гидроксиацетанилида осуществлялась в присутствии различных катализаторов и растворителей. В результате хлорацетилирования 4-гидроксиацетанилида в присутствии кислот Льюиса в качестве катализатора продукта: 4-*N*-ацетаминообразуются два фенилхлорацетат и 5-*N*-ацетамино-2-гидроксифенацилхлорид. При проведении реакции в отсутствие катализатора преимущественно протекает реакция О-ацилирования, и наблюдается высокий выход 4-N-ацетаминофенилхлорацетата. Из табл. 5 видно, что наилучший выход наблюдается при использовании хлороформа в качестве растворителя [16].

В данной экспериментальной работе нами был осуществлен синтез производных тимола (2-изопропил-5-метилфенол) и пропофола (2,6-изопропилфенол) с имидазолом через *О*-хлорацетаты. Также было получено метоксипроизводное тимола<sup>1</sup>.

 $<sup>^1</sup>$  Нумерация соединений в данном и следующих разделах автономная. / The numbering of connections in this and the following sections is autonomous.

	e e ;			
Coordination	Активность ингибирования тирозиназы Tyrosinase inhibition activity			
Соединение Сотроилd	% Ингибирования, 25 мкг/мл % Inhibition, 25 µg/mL	$IC_{50} \pm SEM \ \mu M$		
20a	$48 \pm 1$	79.3 ± 5.3		
20b	33 ± 2	91.5 ± 9.4		
20c	$68 \pm 2$	$56.1 \pm 5.9$		
20d	55 ± 3	$45.0 \pm 1.5$		
20e	$5\pm 2$	$220.9 \pm 11.6$		
Койевая кислота Kojic acid	100	$16.69 \pm 2.8$		

**Таблица 4.** Активность производных тимола **20а-е** против тирозиназы грибов **Table 4.** Activity of thymol derivatives **20а-е** against fungal tyrosinase



**Рис. 8.** Схема синтеза 4-*N*-ацетаминофенилхлорацетата и 5-*N*-ацетамино-2-гидроксифенацилхлорида. **Fig. 8.** Scheme for the synthesis of 4-*N*-acetaminophenylchloroacetate and 5-*N*-acetamino-2-hydroxyphenacyl chloride.

Таблица 5. Хлорацетилирование 4-гидроксиацетанилида в присутствии различных растворителей [	16]
Table 5. Chloroacetylation of 4-hydroxyacetanilide in the presence of various solvents [16]	

Реагенты Reagents	Соотношение реагентов Reagent ratio	Температура, °C Temperature, °C	Растворитель Solvent	Выход, % Yield, %
4-Гидроксиацетанилинид / хлорацетил хлорид 4-Hydroxyacetanilinide / chloroacetyl chloride	1:1	60–61	Хлороформ Chloroform	86
4-Гидроксиацетанилид / хлорацетил хлорид 4-Hydroxyacetanilide / chloroacetyl chloride	1:1	98–100	Гептан Heptane	75
4-Гидроксиацетанилид / хлорацетил хлорид 4-Hydroxyacetanilide / chloroacetyl chloride	1:1	83–84	Дихлорэтан Dichloroethane	79

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Приборы и материалы

Спектры <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С ЯМР регистрировали на импульсном Фурье-спектрометре MSL-300 (*Bruker*, Германия) в CDCl<sub>3</sub> или DMSO-*d*<sub>6</sub> с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги приведены в миллионных долях, константы спин-спинового взаимодействия – в герцах. Колоночную хроматографию проводили с использованием силикагеля Kieselgel 60 (*Merck*, Германия, размер частиц 40–63 мкм). Для тонкослойной хроматографии (TCX) полученных соединений применяли пластины SilicaGel 60 F254 (*Merck*). Растворители дополнительно осушали или использовали реагенты высокой степени чистоты фирм *Merck* (Германия) и *Sigma-Aldrich* (США). Стеклянную посуду перед использованием сушили при 140 °С.

#### Подготовка растворителей для использования в синтезе

В качестве растворителей в синтезе были использованы: хлористый метилен (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), петролейный эфир 40/70 (ПЭ), этилацетат (ЭА), ацетон, *N*,*N*-диметилформамид (ДМФА), тетрагидрофуран (ТГФ), изопропиловый спирт (ИПС). Осушка и перегонка растворителей осуществлялась по стандартным методикам.

# Методики синтеза хлорацетильных производных замещенных фенолов и полифенолов

Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (1) при нагревании (рис. 9).





Тимол (2.33 ммоль, 350 мг) растворяли в 15 мл гексана и переносили в колбу с магнитной мешалкой. К раствору тимола добавляли хлорацетилхлорид (3.26 ммоль, 0.26 мл), растворенный в 5 мл гексана, и смесь перемешивали при нагревании на песчаной бане до температуры 95-100 °C в течение 3 ч. Затем в реакционную массу вносили пиридин (0.36 ммоль, 0.2 мл) и продолжали перемешивать еще 2 ч при нагревании. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 4:1. Реакционную массу отмывали от пиридина, высушивали над безводным сульфатом натрия Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА, 20:1→5:1). Выход 254 мг (48%), R<sub>f</sub> = 0.77 (ПЭ/ЭА, 4:1).

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.22-1.24$ (Ar–CH–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 6H), 2.35 (Ar–CH<sub>3</sub>, 3H), 3.01 (Ar–CH, 1H), 4.34 (–CH<sub>2</sub>–Cl, 2H), 6.88 (Ar–H4, 1H), 7.10 (Ar–H1, 1H), 7.23 (Ar–H2, 1H).

Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.92$  (C6), 23.14 (C7, C9), 27.19 (C8), 40.90 (C12), 122.36 (C4), 126.77 (C1), 127.81 (C2), 136.95 (C3, C5), 147.62 (C10), 166.27 (C14).

Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (2) при нагревании (рис. 10).



**Рис. 10.** Схема синтеза 2-изопропил-5-метилфенил-2хлорацетата (2) при нагревании (методика II).

Fig. 10. Scheme for the synthesis of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-chloroacetate (2) by heating (method II).

Тимол (0.67 ммоль, 100 мг) растворяли в 10 мл хлористого метилена и переносили в колбу с магнитной мешалкой. К раствору тимола добавляли хлоруксусный ангидрид (1.27 ммоль, 216 мг), растворенный в 5 мл пиридина, и смесь перемешивали при нагревании на песчаной бане до температуры 50–60 °С в течение 5 ч. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 10:1. Реакционную массу отмывали от пиридина, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА, 25:1→10:1). Выход 29 мг (19%),  $R_r$ = 0.67 (ПЭ/ЭА, 10:1).

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.11-1.13$  (Ar-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 6H), 2.27 (Ar-CH<sub>3</sub>, 3H), 2.96 (Ar-CH, 1H), 4.72 (-CH<sub>2</sub>-Cl, 2H), 6.90 (Ar-H4, 1H), 7.09 (Ar-H1, 1H), 7.25 (Ar-H2, 1H).

# Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (3) при охлаждении (рис. 11).



Рис. 11. Схема синтеза 2-изопропил-5-метилфенил-2хлорацетата (3) при охлаждении (методика III).

Fig. 11. Scheme for the synthesis of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-chloroacetate (3) during cooling (method III).

Тимол (1.26 ммоль, 189 мг) и триэтиламин (1.26 ммоль, 0.18 мл) растворяли в 20 мл хлористого метилена и переносили в колбу с магнитной мешалкой. Смесь охлаждали на ледяной бане до 0 °С. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли хлорацетилхлорид (1.26 ммоль, 0.1 мл) растворенный в 5 мл хлористого метилена и продолжали охлаждать в течение 1 ч. После чего реакция продолжалась при температуре 20 °С еще 5 ч. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 5:1. Реакционную массу экстрагировали 1% раствором соляной кислоты, 5% раствором щелочи, насыщенным раствором соли и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Далее реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА, 30:1→10:1). Выход 113 мг (40%),  $R_f = 0.63$  (ПЭ/ЭА, 5:1).

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.11-1.13$  (Ar-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 6H), 2.27 (Ar-CH<sub>3</sub>, 3H), 2.96 (Ar-CH, 1H), 3.36 (Ar-OH, 4H), 4.72 (-CH<sub>2</sub>-Cl, 2H), 6.90 (Ar-H4, 1H), 7.09 (Ar-H1, 1H), 7.25 (Ar-H2, 1H).

Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (4) при охлаждении (рис. 12).



 
 Рис. 12. Схема синтеза 2-изопропил-5-метилфенил-2хлорацетата (ТХАХ) (4) при охлаждении (методика IV).

 Fig. 12. Scheme for the synthesis of 2-isopropyl-5-methyl

phenyl-2-chloroacetate (4) during cooling (method IV).

Тимол (2.66 ммоль, 400 мг) и триэтиламин (5.32 ммоль, 0.74 мл) растворяли в 10 мл хлористого метилена и переносили в колбу с магнитной мешалкой. Смесь охлаждали на ледяной бане до 0 °С. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли хлорацетилхлорид (13.32 ммоль, 1.06 мл), растворенный в 7 мл хлористого метилена и продолжали охлаждать в течение 1 ч. После чего реакция продолжалась при комнатной температуре еще 12-15 ч. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 10:1. Реакционную массу экстрагировали 1% раствором соляной кислоты, 5% раствором щелочи, насыщенным раствором соли и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Далее реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА, 30:1→10:1). Выход 450 мг  $(75\%), R_c = 0.57 (\Pi \exists \exists A, 10:1).$ 

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.22–1.24 (Ar–CH–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 6H), 2.35 (Ar–CH<sub>3</sub>, 3H), 3.01 (Ar–CH, 1H), 4.34 (–CH<sub>2</sub>–Cl, 2H), 6.88 (Ar–H4, 1H), 7.10 (Ar–H1, 1H), 7.23 (Ar–H2, 1H).

Синтез 2,6-диизопропилфенилхлорацетата (5) при температуре 20 °С (рис. 13).



Рис. 13. Схема синтеза 2,6-диизопропилфенилхлорацетата при охлаждении (методика IV). Fig. 13. Scheme for the synthesis of 2,6-diisopropylphenylchloroacetate (5) during cooling (method IV).

Смесь пропофола (1) (0.799 ммоль), триэтиламина (0.799 ммоль) в безводном дихлорметане (25 мл) охлаждали в смеси ледяной соли до 0-5 °С. К этой реакционной смеси добавляли хлорацетилхлорид (2) (0.799 ммоль) в сухом дихлорметане по каплям при постоянном перемешивании в течение 2 ч, поддерживая постоянную температуру. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре 20 °С и оставляли на ночь, промывали 1% HCl и 5% раствором гидроксида натрия. Органический слой промывали насыщенным водным NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ в системе растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 10:1. Смесь очищали колоночной хроматографией (ПЭ, ПЭ/ЭА, 15:1, 12:1, 10:1, 8:1, 6:1). Выход 43 мг (30.3%).  $R_c = 0.72$  (ПЭ/ЭА, 10:1).

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.64-1.69$  (Ar–CH–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 6H), 3.42–3.44 (Ar–CH, 1H), 5.33 (–CH<sub>2</sub>–Cl), 7.73 (Ar–H3, 1H), 7.74 (Ar–H5, 1H), 7.76 (Ar–H4, 1H).

# Методики синтеза имидазольных производных замещенных фенолов и полифенолов

Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-(1*Н*-имидазол-1-ил)ацетата (6) при температуре 20 °С (рис. 14).



Рис. 14. Схема синтеза 2-изопропил-5-метилфенил-2-(1*H*-имидазол-1-ил)ацетата (6) при 20 °С (методика V).
Fig. 14. Scheme for the synthesis of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-(1*H*-imidazol-1-yl) acetate (6) at 20 °C (method V).

Имидазол (21.83 ммоль, 1486 мг) и 2-изопропил-5-метилфенил 2-хлорацетат (1.98 ммоль, 450 мг) растворяли в 7 мл ТГФ и переносили в колбу с магнитной мешалкой. Смесь непрерывно перемешивали при температуре 20 °C 12–15 ч. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ИПС/СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> в соотношении 3:2. Реакционную массу промывали водой и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Далее реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (ИПС/СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:3→3:1). Выход 20 мг (4%),  $R_f = 0.85$ (ИПС/СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3:2).

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0.85-0.89$  (Ar-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 6H), 2.27 (Ar-CH<sub>3</sub>, 3H), 2.91 (Ar-CH, 1H), 4.57-4.71 (-CH<sub>2</sub>-N, 2H), 6.55 (Ar-H4, 1H), 6.70 (-N-CH=CH=, 1H), 6.72 (=CH-N-, 1H), 6.80 (Ar-H1, 1H), 6.95 (-N=CH-N-, 1H), 7.02 (Ar-H2, 1H).

Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-(1*H*-имидазол-1-ил)ацетата (7) при пониженной температуре (рис. 15).



Рис. 15. Схема синтеза 2-изопропил-5-метилфенил--2-(1*H*-имидазол-1-ил)ацетата (7) при охлаждении (методика VI).

**Fig. 15.** Scheme for the synthesis of 2-isopropyl-5methylphenyl-2-(1*H*-imidazol-1-yl) acetate (7) during cooling (method **VI**).

Имидазол (4.4 ммоль, 300 мг) и 2-изопропил--5-метилфенил 2-хлорацетат (0.44 ммоль, 100 мг) растворяли в 3 мл ДМФА и переносили в колбу с магнитной мешалкой и охлаждали на ледяной бане до 0 °C в течение 2 ч. После чего реакция продолжалась при температуре 20 °C еще 12–15 ч. Ход реакции контролировали при помощи TCX с использованием системы растворителей ИПС/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в соотношении 3:2. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с помощью роторного испарителя. После удаления растворителя вещество закристаллизовалось. Выход 64 мг (57%),  $R_f = 0.85$ (ИПС/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3:2).

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0.85-0.89$  (Ar–CH–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 6H), 2.27 (Ar–CH<sub>3</sub>, 3H), 2.91 (Ar–CH, 1H), 4.57–4.71 (–CH<sub>2</sub>–N, 2H), 6.55 (Ar–H4, 1H), 6.70 (–N–CH=CH=, 1H), 6.72 (=CH–N–, 1H), 6.80 (Ar–H1, 1H), 6.95 (–N=CH–N–, 1H), 7.02 (Ar–H2, 1H). Синтез 2,6-диизопропилфенилимидазолацетата (8) при температуре 20 °C (рис. 16).



Рис. 16. Схема синтеза 2,6-диизопропилфенилимидазолацетата (8) при 20 °С.
Fig. 16. Scheme for the synthesis of 2,6-diisopropylphenylimidazole acetate (8) at 20 °С.

Сложный эфир пропофола и хлорацетилхлорида (130 мг, 0.51 ммоль) и имидазол (521 мг, 7.65 ммоль) растворили в 10 мл ТГФ и перенесли в круглодонную колбу с магнитной мешалкой. Реакцию поместили в тень, из-за того, что под воздействием света ТГФ может образовывать пероксиды. Реакцию оставили на ночь. Затем упарили ТГФ на роторном испарителе и вещество перерастворили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> После этого реакционную смесь дважды промыли водой и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ в системе растворителей изопропанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в соотношении 4:1. Смесь очищали колоночной хроматографией (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, отношение изопропанол/СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> было 2:3, 1:1, 3:2, 2:1, 3:1). Выход 32 мг (23.3%). *R<sub>s</sub>* = 0.80 (Изопропанол/СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>, 4:1).

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.31-1.35$  (Ar-CH-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 6H), 3.09–3.11 (Ar-CH, 1H), 5.62 (-CH<sub>2</sub>-Im), 7.40 (Ar-H3, 1H), 7.41 (Ar-H5, 1H), 7.42 (Ar-H4, 1H), 7.15 (Im-H5, 1H), 7.17 (Im-H4, 1H), 7.45 (Im-2H, 1H).

#### Методика синтеза метоксипроизводных замещенных фенолов

Синтез метокситимола (1-изопропил-2-метокси--4-метилбензола) (9) (рис. 17).



Рис. 17. Схема синтеза метокситимола (1-изопропил-2-метокси-4-метилбензола) (9). Fig. 17. Scheme for the synthesis of methoxythymol (1-isopropyl-2-methoxy-4-methylbenzene) (9).

К тимолу (0.8 ммоль, 120 мг) растворенному в 1 мл ДМФА и помещенному в колбу с магнитной мешалкой, добавляли суспензию NaH (1.58 ммоль, 38 мг) в ДМФА. Смесь перемешивали в течение 45 мин при температуре 20 °C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли СН, I (2.4 ммоль, 0.15 мл) и выдерживали еще 1 ч при температуре 20 °C. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 3:1. Реакционную массу разлагали водой, подкисляли 1% раствором соляной кислоты до pH 4.0, экстрагировали хлористым метиленом и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Далее реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА, 15:1→4:1). Выход 60 мг (46%),  $R_{\rm f} = 0.69 \; (\Pi \Im / \Im A, \; 3:1).$ 

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.11-1.13$  (Ar-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,6H), 2.26 (Ar-CH<sub>3</sub>, 3H), 3.15-3.18 (Ar-CH-, 1H), 3.76 (-O-CH<sub>3</sub>), 6.74 (Ar-H6, 1H), 6.77 (Ar-H4, 1H), 7.03 (Ar-H3, 1H).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### Получение хлорацетильных производных замещенных фенолов и полифенолов

Синтез имидазольных производных алкилзамещенных фенолов проводился в две стадии (рис. 18). На первой стадии синтеза получали *О*-хлорацетильные производные выбранных спиртов – тимола и пропофола, к которым далее присоединяли имидазол.

Хлорацетильные производные ароматических спиртов были получены с помощью нескольких методик, описанных в литературных источниках. В частности, использовались синтезы, проводимые при нагревании [16] и при охлаждении [15] реакционной массы.

Для получения хлорацетильного производного тимола с использованием нагревания было проведено два синтеза при различных условиях (рис. 9, 10). Первый синтез (методика I) проводили с использованием хлорацетилхлорида в качестве ацилирующего агента, и высококипящего растворителя – *н*-гексана. Во втором случае (методика II) использовали хлоруксусный ангидрид, и была предпринята попытка заменить растворитель на низкокипящий – хлористый метилен. В результате были получены следующие выходы продукта: для соединения 1 (методика I) выход составил 48%, тогда как для соединения 2 (методика II) – 19%. Из чего следует, что изменение условий проведения синтеза не привело к лучшему результату.

Также мы исследовали возможности улучметодик синтеза при использовании шения пониженной (0 °C) и комнатной температуры (20 °C) на примере двух методик с хлорацетилхлоридом в качестве О-ацилирующего реагента, которые отличались временем проведения реакции и соотношениями реагентов (рис. 11, 12). Хлорацетильные производные тимола были получены с выходами 40% (методика III) и 75% (методика IV) для соединений 3 и 4 соответственно. Следовательно, синтез при охлаждении реакционной массы с использованием избытка ацилирующего агента и увеличением времени реакции является более предпочтительным при получении хлорацетильных производных ароматических спиртов. Результаты представлены в табл. 6.

Реакция *О*-ацилирования пропофола протекала аналогично реакции с тимолом, но время реакции увеличилось из-за стерических затруднений присоединения хлорацетатного фрагмента к пропофолу (рис. 13). Выход продукта составил 30%.

# Получение имидазольных хлорацетильных производных алкил-замещенных фенолов

Мы провели синтетическое исследование по получению имидазольных производных 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата. В ходе исследования были проведены два синтеза по методикам, описанным в литературных источниках [15, 16], в которых использовались различные температуры и растворители (рис. 15, 16), а также мы увеличили время проведения реакции, в сравнении с использованными литературными



**Рис. 18.** Общая схема синтеза имидазольных производных замещенных фенолов и полифенолов. **Fig. 18.** General scheme for the synthesis of imidazole derivatives of substituted phenols and polyphenols.

Реагенты Reagents	Соотношение реагентов Reagent ratio	Температура, °C Temperature, °C	Растворитель Solvent	Выход, % Yield, %
Тимол/хлорацетилхлорид Thymol/Chloroacetyl chloride	1:1	95–100	Гексан Нехапе	48
Тимол/хлоруксусный ангидрид Thymol/Chloroacetic anhydride	1:1.9	50–60	Хлористый метилен Methylene chloride	19
Тимол/хлорацетилхлорид Thymol/Chloroacetyl chloride	1:2	0–5	Хлористый метилен Methylene chloride	40
Тимол/хлорацетилхлорид Thymol/Chloroacetyl chloride	1:4	0–5	Хлористый метилен Methylene chloride	75

**Таблица 6.** Хлорацетилирование тимола в присутствии различных растворителей **Table 6.** Chloroacetylation of thymol in the presence of various solvents

источниками. При проведении синтеза при комнатной температуре и с использованием  $T\Gamma\Phi$  в качестве реакционной среды (методика V), выход продукта 6 составил 4%, что не является удовлетворительным результатом. С целью увеличения выхода продукта был проведен синтез при использовании ДМФА в качестве растворителя, а также пониженной и комнатной температур (методика VI), выход продукта 7 составил 57%.

Реакцию 2,6-изопропилфенилхлорацетата с имидазолом проводили по методике V аналогично реакции с производным тимола выход составил 23%. Результаты представлены в табл. 7.

### Получение метоксипроизводных замещенных фенолов

Метоксипроизводное тимола было синтезировано по методике [17] с увеличением времени реакции из-за стерических затруднений присоединения метильного остатка (рис. 17). При этом был получен метокситимол (1-изопропил-2-метокси-4метилбензол) (9) с выходом 46%.

#### Подтверждение структуры полученных соединений

Структуры полученных соединений подтверждали методами <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С ЯМР-спектроскопии.

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (рис. 19). Метильные протоны изопропильной цепи кольца наблюдались при  $\delta = 1.22-1.24$  м.д. Сигнал, принадлежащий Аг-СН<sub>3</sub>, регистрировался при  $\delta = 2.35$  м.д. Протон Аг-СН– дает мультиплет при 3.01 м.д. Также спектр показал сигнал при  $\delta = 4.34$  м.д., что говорит о присутствии -СH<sub>2</sub>-Cl. Ароматические протоны проявились в характерном диапазоне от 6.88 до 7.23 м.д.

Спектр <sup>13</sup>С ЯМР 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (рис. 20). Метильный углерод кольца (Ar–CH<sub>3</sub>) давал сигнал при 20.92 м.д. Метильные углероды изопропильных цепей кольца присутствовали при  $\delta$  = 23.14 м.д. Углерод, соответствующий Ar–CH– резонировал при  $\delta$  = 27.19 м.д. Присутствие хлорацетата

Таблица 7. Получение имидазольных хлорацетильных производных алкил-замещенных фенолов в присутствии различных растворителей

Table 7. Preparat	tion of imidazole	chloroacetyl derivativ	es of alkyl-substitut	ted phenols in the	presence of various solvents
1		2	2	1	1

Peareнты Reagents	Соотношение реагентов Reagent ratio	Температура, °C Temperature, °C	Растворитель Solvent	Выход, % Yield, %
Тимол хлорацетилхлорид / имидазол Thymol chloroacetyl chloride / imidazole	1:3	20	ΤΓΦ THF	4
Тимол хлорацетилхлорид / имидазол Thymol chloroacetyl chloride / imidazole	1:10	0–5	ДМФА DMFA	57
Пропофол хлорацетилхлорид / имидазол Propofol chloroacetyl chloride / imidazole	1:10	0–5	ДМФА DMFA	23

Примечание: THF – tetrahydrofuran; DMFA – N,N-dimethylformamide.

Note: THF is tetrahydrofuran; DMFA is N,N-dimethylformamide.



**Рис. 20.** <sup>13</sup>С ЯМР спектр 2-изопропил-5-метилфенил 2-хлорацетата. **Fig. 20.** <sup>13</sup>С NMR spectrum of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-chloroacetate.

(-CH<sub>2</sub>-Cl) подтверждает сигнал при  $\delta = 40.90$  м.д. Наличие ароматического кольца подтверждают сигналы в диапазоне от 122.36 до 136.95 м.д. Сигнал при  $\delta = 147.62$  м.д. соответствует углероду, через который посредством кислорода образуется сложноэфирная связь. Также спектр показал сигнал при  $\delta = 166.27$  м.д., характерный для атома карбоксильной группы (C=O).

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР 2,6-диизопропилфенилхлорацетата (рис. 21). Мультиплет, соответствующий метильным протонам изопропильных цепей кольца, наблюдался при  $\delta = 1.64-1.69$  м.д. Протон Ar–CH– дает мультиплет при  $\delta = 3.42-3.44$ . Протонам –CH<sub>2</sub>–Cl соответствовал сигнал  $\delta = 5.33$  м.д. Протоны ароматического кольца проявились в диапазоне 7.73–7.76 м.д. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР 2-изопропил-5-метилфенил--2-(1*H*-имидазол-1-ил)ацетата (рис. 22). Метильные протоны изопропильной цепи кольца наблюдались при  $\delta = 0.85$ -0.89 м.д. Сигнал, принадлежащий Аг-СН<sub>3</sub>, регистрировался при  $\delta = 2.27$  м.д. Протон



**Рис. 21.** <sup>1</sup>Н ЯМР спектр 2,6-диизопропилфенилхлорацетата. **Fig. 21.** <sup>1</sup>Н NMR spectrum of 2,6-diisopropylphenylchloroacetate.





Аг–СН– дает мультиплет при 2.91 м.д. Также спектр показал сигналы при  $\delta = 4.57$ –4.71 м.д., что свидетельствует о расщеплении протонов –СН<sub>2</sub>– группы, расположенной между –N– и –С=О группами.

Это можно объяснить флексимерностью структуры данной молекулы, которая подтверждается данными 3D моделирования (рис. 23). Ароматические протоны проявились в характерном диапазоне от 6.65 до 7.02 м.д. Протоны имидазольного фрагмента наблюдались в диапазоне от 6.70 до 7.00 м.д. Расщепленный сигнал протона –СН– между двумя атомами азота ( $\delta = 7.00$  м.д.), также свидетельствует в пользу образования флексимерного аналога.

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР 2,6-диизопропилфенилимидазолацетата (рис. 24). Мультиплет, соответствующий

протонам метильным изопропильных цепей наблюдался при δ = 1.31-1.35 кольца, м.д. Протон Ar–CH– дает мультиплет при δ = 3.09–3.11 м.д. Протонам –СН<sub>2</sub>–Іт соответствовал сигнал  $\delta = 5.62$  м.д. Протоны ароматического кольца проявились в диапазоне 7.40-7.42 м.д., а протоны имидазольного кольца в диапазоне 7.15-7.45 м.д.

Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР метокситимола (рис. 25). Дуплет, соответствующий метильным протонам изопропильной цепи кольца, наблюдался при  $\delta = 1.11-1.13$  м.д. При  $\delta = 2.26$  м.д. регистрировался сигнал, соответствующий Аг–СН<sub>3</sub>. Протон Аг–СН– дает мультиплет при  $\delta = 3.15-3.18$  м.д. Протонам –O–CH<sub>3</sub> соответствовал сигнал  $\delta = 3.76$  м.д. Протоны ароматического кольца проявились в диапазоне 6.74–7.03 м.д.



**Рис. 23.** 3D модель 2-изопропил-5-метилфенил-2-(1*H*-имидазол-1-ил)ацетата. **Fig. 23.** 3D model of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-(1*H*-imidazol-1-yl) acetate.







**Рис. 25.** <sup>1</sup>Н ЯМР спектр метокситимола. **Fig. 25.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of methoxythymol.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении различных подходов лля О-ацилирования тимола и пропофола было выявлено, что проведение синтеза при охлаждении реакционной массы с использованием избытка хлорацетилхлорида в дихлорметане в присутствии триэтиламина, дает наибольший выход и позволяет контролировать конверсию исходного реагента. Для стадии введения фармакафора (гетероцикла) была отработана реакция с имидазолом в тетрагидрофуране при комнатной температуре. Структура соединений была подтверждена методом ЯМР спектроскопии. Образцы полученных соединений были переданы для биологических исследований на модельных штаммах дрожжей.

Данные методы с большой долей вероятности могут быть применены для получения ряда гидрофобных производных ароматических спиртов.

#### Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 0706-2020-0019) с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА.

#### Acknowledgments

The work was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. 0706-2020-0019) using the equipment of the RTU MIREA Center for Collective Use.

#### Вклад авторов

**В.А.** Сохранева – проведение экспериментов по синтезу конъюгатов тимола с имидазолом, обработка материала, написание текста статьи;

**Д.А.** *Юсупова* – проведение экспериментов по синтезу конъюгатов тимола с имидазолом, синтез метоксипроизводного тимола;

**В.С. Борискин** – проведение экспериментов по синтезу конъюгатов пропофола с имидазолом;

*Н.В. Гроза* – разработка концепции исследования, научное руководство на всех этапах работы.

#### Authors' contributions

**V.A. Sokhraneva** – conducting experiments on the synthesis of thymol–imidazole conjugates, processing the material, and writing the text of the article;

**D.A.** Yusupova – conducting experiments on the synthesis of thymol–imidazole conjugates, synthesis of thymol methoxy derivative;

**V.S. Boriskin** – conducting experiments on the synthesis of conjugates of propofol with imidazole;

**N.V. Groza** – development of the research concept, scientific guidance at all stages of the study.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hoq M.I., Mitsuno K., Tsujino Y., Aoki T., Ibrahim, H.R. Triclosan–lysozyme complex as novel antimicrobial macromolecule: a new potential of lysozyme as phenolic drug-targeting molecule. *Int.l J. Biol. Macromol.* 2008;42(5):468–477. https://doi.org/10.1016/j. ijbiomac.2008.03.003

2. Kumar N., Goel N. Phenolic acids: natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnol. Rep.* 2019;24:e00370. https://doi.org/10.1016/j.btre.2019. e00370

3. Gligor O., Mocan A., Moldovan C., Locatelli M., Crișan G., Ferreira I.C. Enzyme-assisted extractions of polyphenols – a comprehensive review. *Trends in Food Science and Technology*. 2019;88:302–315. https://doi. org/10.1016/j.tifs.2019.03.029

4. Соловьева Н.Л., Сокуренко М.С. Технологии повышения стабильности полифенольных соединений в лекарственных препаратах (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;4(17):82–91.

[Solovieva N.L., Sokurenko M.S. Technologies to improve the stability of polyphenolic compounds in drug discovery (review). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration*. 2016;4(17):82–91 (in Russ.).]

5. Lima M.C., Paiva de Sousa C., Fernandez-Prada C., Harel J., Dubreuil J.D., de Souza E.L. A review of the current evidence of fruit phenolic compounds as potential antimicrobials against pathogenic bacteria. *Microb. Pathog.* 2019;130:259–270. https://doi.org/10.1016/j. micpath.2019.03.025

6. Cai Y.-Z., Mei Sun, Jie Xing, Luo Q., Corke H. Structure–radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants. *Life Sciences*. 2006;78(25):2872–2888. https://doi. org/10.1016/j.lfs.2005.11.004

7. Rossi R., Ciofalo M. An Updated Review on the Synthesis and Antibacterial Activity of Molecular Hybrids and Conjugates Bearing Imidazole Moiety. *Molecules*. 2020;25(21):5133. https://doi.org/10.3390/ molecules25215133

8. Verma A., Joshi S., Singh D. Imidazole: having versatile biological activities. *J. Chem.* 2013;2013:329412. https://doi.org/10.1155/2013/329412

9. Walker K.A.M., Wallach M.B., Hirschfeld D.R. 1-(Naphthylalkyl)-1H-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents. *J. Med. Chem.* 1981;24(1):67–74. https://doi.org/10.1021/jm00133a015 10. Karakurt A., Dalkara S., Özalp M., Özbey S., Kendi E., Stables J.P. Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2001;36(5):421–433. https://doi.org/10.1016/s0223-5234(01)01223-5

11. Ksiezopolska E., Gabaldón T. Evolutionary Emergence of Drug Resistance in Candida Opportunistic Pathogens. *Genes.* 2018;9(9):461. https://doi.org/10.3390/ genes9090461

12. Tosi M., Roat E., De Biasi S., Munari E., Venturelli S., Coloretti I., Biagioni E., Cossarizza A., Girardis M. Multidrug resistant bacteria in critically ill patients: a step further antibiotic therapy. *J. Emerg. Crit. Care Med.* 2018;2:103. https:// doi.org/10.21037/JECCM.2018.11.08

13. Frei R., Breitbach A.S., Blackwell H.E. 2-Aminobenzimidazole derivatives strongly inhibit and disperse Pseudomonas aeruginosa biofilms. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012;51(21):5226–5229. https://doi.org/10.1002/ anie.201109258

14. Mamolo M.G., Zampieri D., Falagiani V., Vio L., Banfi E. Synthesis and antifungal activity of  $(\pm)$ -1-(5-aryl--3-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-2-imidazol-1-ylethanone derivatives. *Il Farmaco*. 2003;58(4):315–322. https://doi.org/10.1016/s0014-827x(02)00006-x

15. Ashraf Z., Rafiq M., Seo S.-Y., Kwon K.S., Babar M.M., Sadaf Zaidi N.-S. Kinetic and in silico studies of novel hydroxy-based thymol analogues as inhibitors of mushroom tyrosinase. *Eur. J. Med. Chem.* 2015;98:203–211. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.05.031

16. Абдушукуров А.К., Юсуфов М.С., Хуррамов Э.Н., Шахриев Х. Хлорацетилирование 4-гидроксиацетанилида. *Universum: Технические науки*. 2018;5(50). URL: http://7universum.com/ru/tech/archive/item/5915

[Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Khurramov E.N., Shakhriev H. Chlorocetylation of 4-hydroxyacetanilide. *Universum: Tekhnicheskie nauki = Universum: Eng. Sci.* 2018;5(50). URL: http://7universum.com/ru/tech/archive/ item/5915]

17. Horne G., Mills S.J., Potter B.V. First derivatives of myo-inositol 1,4,6-trisphosphate modified at positions 2 and 3: structural analogues of D-myo-inositol 1,4,5-trisphosphate. *Carbohydr. Res.* 2004;339(1):51–65. https://doi. org/10.1016/j.carres.2003.09.008

#### Об авторах:

**Сохранева Вера Александровна,** студент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: sokhraneva.v@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-0930-5604

**Юсупова Диляра Ахметовна,** магистрант кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: dilyara.yus1997@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-6822-5383

**Борискин Владимир Сергеевич,** студент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: vladimir.borisckin@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-6474-7005

**Гроза Наталья Викторовна,** к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: grozanv@gmail.com. Scopus Author ID 6602326980, ResearcherID I-6156-2016, SPIN-код РИНЦ 7210-6410, https://orcid.org/0000-0002-6699-5907

#### About the authors:

Vera A. Sokhraneva, 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: sokhraneva.v@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-0930-5604

**Dilyara A. Yusupova**, 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: dilyara.yus1997@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-6822-5383

**Vladimir S. Boriskin**, 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: vladimir.borisckin@gmail.com. https://orcid. org/0000-0001-6474-7005

**Nataliya V. Groza,** Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: grozanv@gmail.com. Scopus Author ID 6602326980, ResearcherID I-6156-2016, RSCI SPIN-code 7210-6410, https://orcid.org/0000-0002-6699-5907

Поступила: 21.12.2021; получена после доработки: 10.03.2022; принята к опубликованию: 17.06.2022. The article was submitted: December 21, 2021; approved after reviewing: March 10, 2022; accepted for publication: June 17, 2022.

# СИНТЕЗ И ПЕРЕРАБОТКА ПОЛИМЕРОВ И КОМПОЗИТОВ НА ИХ ОСНОВЕ

SYNTHESIS AND PROCESSING OF POLYMERS AND POLYMERIC COMPOSITES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-231-241 УДК 678

CC BY

## НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

# Биоразлагаемые упаковочные материалы на основе полиэтилена низкой плотности, крахмала и моноглицеридов

# И.Ю. Васильев<sup>1,⊠</sup>, В.В. Ананьев<sup>1</sup>, М.Е. Чернов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский политехнический университет, Москва, 127008 Россия <sup>2</sup>Московский государственный университет технологий им. К.Г. Разумовского, Москва, 109004 Россия

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

### Аннотация

Цели. Исследовать процесс производства биоразрушаемых гибридных композиций (БГК), дисперсно-наполненных крахмалсодержащими продуктами различного происхождения и дистиллированными моноглицеридами, и их биологическую деструкцию, а также процесс биоразложения композиций на основе полиэтилена низкой плотности и термопластичного крахмала (ТПК) различного происхождения: кукурузного, горохового и рисового. Методы. Термопластичный крахмал получали на основе нативных крахмалов разных видов путем переработки их в лабораторных экструдерах фирм «Брабендер» и «МашПласт» (Россия). Смешивая в экструдерах термопластичные крахмалы с полиэтиленом, получали БГК в виде стренг, гранул и пленок. Структурные параметры БГК изучали методами оптической и электронной сканирующей микроскопии. Способность к биоразложению композитных пленок оценивали, помещая их на полгода в биогумус, и в процессе хранения определяли изменение водопоглощения пленок. Для оценки эксплуатационных свойств (физико-механических характеристик пленок) БГК определяли разрушающее напряжение при растяжении и относительное удлинение при разрыве до и после процесса биоразложения. Изменения химической структуры в процессе биоразложения определяли методом инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье.

**Результаты.** Подтвержден положительный эффект (ускорение процесса биоразложения) от использования нового типа пластификатора крахмала – дистиллированных моноглицеридов в композициях ТПК-полиэтилен. По истечении полугода на поверхности образцов наблюдали интенсивное спороношение активных микроорганизмов. При этом водопоглощение образцов достигало 30%, прочностные и деформационные свойства снизились на 60%, что свидетельствует об интенсивном протекании процесса биоразложения.

**Выводы.** Установлено, что скорость процесса биоразложения композиций зависит от концентрационного соотношения вводимого ТПК, а также от его равномерного распределения в синтетическим полимере.

**Ключевые слова:** биоразлагаемые композиции, полиолефины, термопластичный крахмал, моноглицериды, наполнитель, деструкция

Для цитирования: Васильев И.Ю., Ананьев В.В., Чернов М.Е. Биоразлагаемые упаковочные материалы на основе полиэтилена низкой плотности, крахмала и моноглицеридов. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(3):231–241. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-231-241

### **RESEARCH ARTICLE**

# Biodegradable packaging materials based on low density polyethylene, starch and monoglycerides

## Ilya Yu. Vasilyev<sup>1, $\boxtimes$ </sup>, Vladimir V. Ananyev<sup>1</sup>, Michel E. Chernov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Polytechnic University, Moscow, 127008, Russia <sup>2</sup>K.G. Razumovsky Moscow State University of Technology, Moscow, 109004 Russia <sup>III</sup>Corresponding author, e-mail: iljanaras@yandex.ru

#### Abstract

**Objectives.** To investigate the production and biological degradation of biodegradable hybrid compositions (BHCs), dispersed-filled with starch-containing products of various origins and distilled monoglycerides, along with the biodegradation of compositions based on low density polyethylene and thermoplastic starch (TPS) of various origins: corn, pea, and rice.

**Methods.** Thermoplastic starch was obtained based on native starches of several types, which were processed in Brabender and MashkPlast (Russia) laboratory extruders. BHCs in the form of strands, granules, and films were obtained by mixing thermoplastic starches with polyethylene in extruders. Structural BHC parameters were studied by optical and electron scanning microscopy. The biodegradability of the composite films was evaluated by placing them in biohumus for six months; during storage, the change in water absorption of the films was determined. Before and after the biodegradation process, tensile fracture stress and elongation at rupture were determined to evaluate BHC performance (physical and mechanical characteristics of films). Changes in the chemical structure during biodegradation were determined by Fourier infrared spectroscopy.

**Results.** The positive effect (acceleration of the biodegradation process) of using a novel type of starch plasticizer—monoglycerides distilled in TPS-polyethylene compositions—was confirmed. After six months, intensive sporulation of active microorganisms was observed on the surface of the samples. At the same time, water absorption by the samples reached 30%. The observed 60% decrease in strength and deformation properties indicates an intensive process of biodegradation.

**Conclusions.** The biodegradation rate was shown to depend on the concentration and even distribution of the natural biodegradable filler in the synthetic polymer composition.

**Keywords:** biodegradable compositions, polyolefins, thermoplastic starch, modifier, filler, biodegradation

*For citation:* Vasilyev I.Yu., Ananyev V.V., Chernov M.E. Biodegradable packaging materials based on low density polyethylene, starch and monoglycerides. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(3):231–241 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-231-241

#### введение

Мировое производство синтетических пластмасс увеличивается с каждым годом. Полимерные материалы используют во многих отраслях легкой промышленности и, особенно, в упаковочной индустрии [1]. Полимерные пленки, использованные для упаковки пищевых продуктов, пластиковую посуду, жесткую полимерную тару в большинстве случаев используют одноразово и после применения утилизируют [2]. Такого рода «полимерный мусор» не разлагается в течении длительного времени и, накапливаясь на свалках или полигонах, загрязняет окружающую среду<sup>1</sup> [3]. Одним из наиболее приемлемых и уже решаемых способов устранения данной проблемы является создание и использование биоразлагаемых полимерных материалов на основе природных материалов, не причиняющих вред окружающей среде и здоровью человека [4].

На сегодняшний день разработан новый подход к изготовлению биоразлагаемых полимерных материалов путем производства изделий, которые сохраняют физико-механические характеристики только в течение периода эксплуатации, а затем подвергаются физико-химическим, химическим, биологическим и деструктивным процессам под воздействием факторов окружающей среды, легко включаясь в процессы метаболизма природных биосистем [5, 6].

Биоразлагаемые полимеры представляют собой высокомолекулярные соединения, способные разрушаться в присутствии активных биологических организмов и соответствующих условиях. В активной среде биоразлагаемые полимеры претерпевают значительные изменения молекулярной массы и механических характеристик, и сами способствуют образованию питательной среды для роста микроорганизмов [7–9]. В таких средах обычно протекают процессы гидролиза и фотохимического разрушения биоразлагаемых полимеров. Материалы распадаются на компоненты, участвующие в естественном цикле: воду, углекислый газ и биомассу. Биоразлагаемые полимеры способны к биодеградации в течение короткого времени, в отличие от традиционных полимеров, полученных из нефтехимического сырья [10–12].

Из многообразия природных полимеров, которые используют в качестве компонентов для создания биоразлагаемых композиций, можно выделить полисахариды, в частности, крахмал, который присутствует во многих видах растений, в их клубнях, семенах, стеблях и листьях и различается по происхождению: картофельный, рисовый, гороховый, пшеничный или кукурузный [13, 14].

Условно процессы получения биоразлагаемых полимерных материалов можно разделить на:

1) смешение нативного крахмала с синтетическими полимерами (полиэтилен, полипропилен и т.д.);

2) смешение нативного крахмала с природными полимерами;

3) получение термопластичного крахмала (ТПК) [15–17].

Для решения проблемы утилизации упаковочных материалов перспективным является создания биокомпозитов путем сочетания полезных свойств ТПК и синтетических полимеров [18].

Большое значение при изготовлении ТПК имеет тип пластификатора, так как от выбора этого компонента зависит формирование механических свойств. На

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Bio-based Building Blocks and Polymers – Global Capacities, Production and Trends 2019–2024. Hüerth, Germany; 2020. URL: http://bio-based.eu/downloads/biobased-building-blocks-and-polymers-global-capacitiesproduction-and-trends-2019-2024/

протяжении долгого времени при получении ТПК помимо крахмала и глицерина использовали сорбитол. Как следует из результатов исследований [19–21], применение сорбитола в качестве пластификатора для изготовления ТПК, а в последующем биоразрушаемых гибридных композиций (БГК), подходит не для всех видов нативных крахмалов.

Авторы статьи [22] нашли замену сорбитолу и в качестве пластификатора использовали моноэфир глицерина и высших жирных кислот — моноглицериды дистиллированные (МГД) — [CH<sub>2</sub>OH–(CHOH)<sub>4</sub>–CH<sub>2</sub>–OCO–R] [23]. Биокомпозиционные полимерные пленки, при изготовлении которых использовали МГД, характеризовались более высокими физико-механическими свойствами, а также имели высокий индекс биоразложения.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### Материалы

В исследовании использовали:

- полиэтилен низкой плотности (ПЭНП) марки 11503-070 (Казаньоргсинтез, Россия), со средней молекулярной массой 1.8·10<sup>4</sup> у.е.;
- глицерин марки ПК-94, плотностью 1240 кг/м<sup>3</sup> (Вымпел, Россия), ГОСТ 6824-96<sup>2</sup>;
- МГД дистиллированный, произведенный по техническим условиям ТУ 10-1197-95<sup>3</sup> (*РусХимтрейд*, Россия);
- крахмал кукурузный (Крахмалопродукт, Россия), ГОСТ 32159-2013<sup>4</sup>;
- крахмал рисовый (Vinh Thuan Trading Import-Export, Вьетнам);
- крахмал гороховый (*Roquette*, Франция);
- композиционные крахмалосодержащие материалы на основе полиэтилена (ПЭ) и ТПК.

#### Методы исследования

БГК получали на экструдере (*МашПласт*, Россия), оснащенном или стренговой, или плоскощелевой экструзионной головкой, при температурах по зонам экструдера от 115 (в зоне загрузки) до 140 °C (в зоне головки) [24].

<sup>3</sup> ТУ 10-1197-95 Моноглицериды дистиллированные. Технические условия. [TU 10-1197-95. Distilled monoglycerides. Technical conditions.]

<sup>4</sup> ГОСТ 32159-2013. Межгосударственный стандарт. Крахмал кукурузный. Общие технические условия. М.: Стандартинформ, 2019 [GOST 32159-2013. Interstate Standard. Maize starch. General specifications. Moscow: Standartinform; 2019.]

Физико-механические свойства образцов при растяжении определяли с помощью испытательной машины РМ-50 (МашПласт, Россия), оснащенной компьютерным интерфейсом с программным обеспечением StretchTest. Разрушающее напряжение при растяжении (σ) и относительное удлинение при разрыве (є) БГК измеряли при нормальных условиях, согласно ГОСТ 14236-81<sup>5</sup>. Предел допускаемого значения погрешности измерения нагрузки не превышал ±1%. Предельные отклонения по диаметру стренговых и площадям поперечного сечения пленочных образцов составляли ±0.2 мм и 2-3% соответственно. Среднее значение определяли по 3-5 измерениям. Испытания проводили при скорости деформации образцов 100 мм/мин. Образцы пленок для испытаний получали с помощью специального вырубного устройства, форма образцов соответствовала типу 1В (EN ISO 527-36).

Определение водопоглощения исследуемых БГК проводили в соответствии с ГОСТ 4650-80<sup>7</sup>.

Для оценки динамики биоразложения БГК применяли метод компостирования. Образцы помещали в специальные лотки с биогумусом при температуре  $23 \pm 2$  °С и влажности  $70 \pm 10\%$  и выдерживали от месяца до полугода. Степень биоразложения полимерных композиций оценивали по изменению физико-механических свойств: разрушающему напряжению при растяжении ( $\sigma_p$ ) и относительному удлинению при разрыве ( $\epsilon_p$ ), согласно ГОСТ 54530-2011<sup>8</sup>.

Оптические исследования внешнего вида БГК после компостирования проводили с помощью микроскопа Axio Imager.Z2m (*Carl Zeiss*, Германия) в проходящем и отраженном свете при увеличении ×50 и ×200.

<sup>7</sup> ГОСТ 4650-80. Межгосударственный стандарт. Пластмассы. Методы определения водопоглощения. М.: Издательство стандартов, 2008. [GOST 4650-80. Interstate Standard. Plastics. Methods for the determination of water absorption. Moscow: Izd. Standartov; 2008.]

<sup>8</sup> ГОСТ 54530-2011. Национальный стандарт Российской Федерации. Ресурсосбережение. Упаковка. Требования, критерии и схема утилизации упаковки посредством компостирования и биологического разложения. М.: Стандартинформ, 2019. [GOST 54530-2011. National Standard of the Russian Federation. Resources saving. Packaging. Requirements, criteria and test scheme through composting and biodegradation. Moscow: Standartinform; 2019.]

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> ГОСТ 6824-96. Межгосударственный стандарт. Глицерин дистиллированный. Общие технические условия. М.: ИПК Издательство стандартов, 1997 [GOST 6824-96. Interstate Standard. Distilled glycerine. General specifications. Moscow: Izd. Standartov; 1997.]

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> ГОСТ 14236-81. Государственный стандарт СССР. Пленки полимерные. Метод испытания на растяжение. М.: Издательство стандартов, 1992. [GOST 14236-81. USSR State Standard. Polymer films. Tensile test method. Moscow: Izd. Standartov; 1992.]

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> ISO 527-3. International Standard. Plastics — Determination of tensile properties. Part 3: Test conditions for films and sheets. Second edition, 2018-11. URL: https:// cdn.standards.iteh.ai/samples/70307/e804daa78e2747a6bbd08ac486d58225/ISO-527-3-2018.pdf

Изучение химической структуры БГК осуществляли методом инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (ИКФС) на приборе ФСМ–1201 (*ЕвроЛаб*, Россия) с приставкой многократного нарушенного полного внутреннего отражения с разрешением 1.0 см<sup>-1</sup> (спектральный диапазон волновых чисел 375–7900 см<sup>-1</sup>).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При создании биоразлагаемых композиционных полимерных материалов необходимо учитывать технологические, эксплуатационные и другие их свойства, а также данные, характеризующие скорость их биодеструкции. Одно из требований, предъявляемых к создаваемому композиционному материалу – сохранение технологических характеристик, присущих основному полимеру, для обеспечения возможности его переработки на стандартном оборудовании [25].

Таблица 1. Результаты	водопоглощения БГК
Table 1. Results of BHC	water absorption

На первом этапе работы изготовили БГК на основе ПЭНП и ТПК различного происхождения: кукурузного, горохового и рисового, подобрав необходимый интервал концентрационных соотношений компонентов, в которых доля ТПК составляет от 40 до 60 мас. % соответственно [22].

Следующим этапом исследования было установление сроков биоразложения полученных композиций. Для этого использовали комбинацию нескольких методов: компостирование в биогумусе и оценка водопоглощения. Вода является необходимым компонентом для обеспечения жизнедеятельности микроорганизмов. Кроме того, проникая в поверхностные слои и диффундируя вглубь структуры материала, вода может оказывать пластифицирующее действие.

Результаты исследования водопоглощения представлены в табл. 1. Видно, что ПЭНП практически не поглощает воду, в то время как композиции, модифицированные крахмалом, поглощают ее в значительном количестве, причем с увеличением

Состав композиции, мас. % Composition, wt %	Поглощение воды, % Water absorption, %
Исходный ПЭНП Raw LDPE	0.2
БГК (ТПК:ПЭ кукурузный крахмал 60:40) BHC (TPS:PE corn starch 60:40)	7.6
БГК (ТПК:ПЭ кукурузный крахмал 50:50) BHC (TPS:PE corn starch 50:50)	4.1
БГК (ТПК:ПЭ кукурузный крахмал 40:60) BHC (TPS:PE corn starch 40:60)	2.3
БГК (ТПК:ПЭ гороховый крахмал 60:40) ВНС (TPS:PE pea starch 60:40)	7.9
БГК (ТПК:ПЭ гороховый крахмал 50:50) ВНС (TPS:PE pea starch 50:50)	3.8
БГК (ТПК:ПЭ гороховый крахмал 40:60) ВНС (TPS:PE pea starch 40:60)	2.1
БГК (ТПК:ПЭ рисовый крахмал 60:40) BHC (TPS:PE rice starch 60:40)	8.1
БГК (ТПК:ПЭ рисовый крахмал 50:50) BHC (TPS:PE rice starch 50:50)	5.6
БГК (ППК:ПЭ рисовый крахмал 40:60) ВНС (TPS:PE rice starch 40:60)	2.5

*Примечание:* ПЭНП – полиэтилен низкой плотности; БГК – биоразрушаемые гибридные композиции; ТПК – термопластичный крахмал, ПЭ – полиэтилен.

*Note:* LDPE is low density polyethylene, BHCs are biodegradable hybrid compositions, TPS is thermoplastic starch, and PE is polyethylene.

содержания ТПК в композициях увеличивается и водопоглощение. Можно предположить, что это связано со структурными процессами, протекающими в системе полимер-наполнитель. Происходит разрыхление полимерной матрицы, и увеличивается свободный объем между макромолекулами, что приводит к росту количества поглощенной воды. Наибольшим водопоглощением из исследованных БГК обладает композиция на основе рисового ТПК. Логично предположить, что эта композиция при попадании в почву будет быстрее подвергаться процессу биоразложения.

протекании процесса биоразложения 0 судили по результатам оптической микроскопии



(a)





и изменениям физико-химических свойств исследуемых материалов после выдержки их в почве.

Эксперимент проводили при температуре 23 °С и влажности почвы, соответствующей  $70 \pm 10\%$ от ее максимальной влагоемкости. Время компостирования составляло один, три, и шесть месяцев. Образцы БГК и контрольный образец ПЭ помещали на подложку из почвы и покрывали полностью слоем почвы, при этом обеспечивали постоянный доступ воздуха к образцу во избежание подавления жизнедеятельности микроорганизмов.

На рис. 1 представлены микрофотографии образцов БГК состава ТПК:ПЭНП = 60:40 после полугода нахождения в биогумусе.





2

1



Рис. 1. Микрофотографии пленочных образцов после изъятия из биогумуса (1) БГК на основе кукурузного крахмала, (2) БГК на основе горохового крахмала, (3) БГК на основе рисового крахмала; (а) увеличение ×50, (б) увеличение ×200. Fig. 1. Micrographs of film samples after removal from biohumus (1) corn starch BHC, (2) pea starch BHC, (3) rice starch BHC

3

(a) increase  $\times 50$ , (b) increase  $\times 200$ .

Как следует из представленных микрофотографий, на поверхности композиционных образцов наблюдается локальное развитие почвенных микроорганизмов. Количество введенного ТПК слабо влияет на процесс в начальный период, однако динамика роста микроорганизмов на разных образцах при одном и том же содержании ТПК разного происхождения неодинакова. Для образца на основе кукурузного ТПК (1) характерно поверхностное развитие микроорганизмов без интенсивного спороношения, в то время как для образцов на основе горохового ТПК (2) и рисового ТПК (3) отчетливо виден сплошной рост микроорганизмов, а также интенсивное спороношение. Композиции имеют рыхлую структуру и поверхностные дефекты, а также наблюдается разрушение наполнителя по всему объему образцов.

Результаты определения разрушающего напряжения при растяжении ( $\sigma_p$ ) и относительного удлинения при разрыве ( $\epsilon_p$ ) для БГК после полугода компостирования представлены в табл. 2.

Как следует из полученных данных, после полугода нахождения исследуемых образцов в биогумусе с почвенными микроорганизмами величины их физико-механических характеристик снижаются. В процессе биоразложения происходит поглощение воды композиционными образцами, вследствие чего происходит изменение структуры материала. Вероятно, межмолекулярные взаимодействия, скрепляющие полимерную матрицу и наполнитель, ослабевают, что позволяет обнаружить видимые дефекты: образование рыхлой структуры поверхности вследствие разрушения наполнителя по всей поверхности образцов. Так, для БГК на основе

**Таблица 2.** Результаты физико-механических испытаний БГК до и после процесса биоразложения **Table 2.** Results of physical and mechanical tests of BHC before and after biodegradation process

Соотношение ТПК:ПЭ TPS:PE ratio	σp, MΠa (Δ ± 0.2) σb, MPa (Δ ± 0.2)	$ \begin{array}{c} \epsilon_{\rm p}, \ \% \ (\Delta \pm 5) \\ \epsilon_{\rm b}, \ \% \ (\Delta \pm 5) \end{array} $	σp, MΠa (Δ ± 0.2) σb, MPa (Δ ± 0.2)	$ \begin{aligned} & \epsilon_{\rm p}, \ \% \ (\Delta \pm 5) \\ & \epsilon_{\rm b}, \ \% (\Delta \pm 5) \end{aligned} $
1. 100% ПЭ 1. 100% PE	16	195	_	_
_	С МГД до биора With DMG before bi	зложения odegradation	С МГД после б With DMG after	биоразложения biodegradation
<ol> <li>2. ТПК на кукурузной осно</li> <li>2. TPS based on corn</li> </ol>	ве			
60:40	10.9	78	7.2	45
50:50	11.6	84	8.3	67
40:60	12.8	93	10.3	84
<ol> <li>3. ТПК на гороховой основ</li> <li>3. TPS based on peas</li> </ol>	e			
60:40	7.8	82	5.6	48
50:50	9.3	91	8.4	64
40:60	10.1	102	9.3	86
<ol> <li>4. ТПК на рисовой основе</li> <li>4. TPS based on rice</li> </ol>				
60:40	11.2	96	5.2	41
50:50	11.9	104	7.3	56
40:60	12.8	115	8.9	87
Π				MET

*Примечание*: σ<sub>p</sub> – разрушающее напряжение при растяжении, ε<sub>p</sub> – относительное удлинения при разрыве; МГД – моноглицериды дистиллированные; ТПК – термопластичный крахмал, ПЭ – полиэтилен.

*Note:*  $\sigma_{b}$  is a tensile stress at break,  $\varepsilon_{b}$  is a relative elongation at break, DMGs are distilled monoglycerides, TPS is thermoplastic starch, and PE is polyethylene.

кукурузного крахмала происходит изменение физико-механических свойств в 1.5 раза, для БГК на основе горохового крахмала — в 1.3 раза, для БГК на основе рисового крахмала — в 2.1 раза. Это позволяет сделать заключение, что в условиях утилизации исследуемых пленочных композиций период их биоразложения будет коротким.

Для дополнительной оценки изменений, произошедших в процессе биоразложения, определяли спектральные характеристики, используя метод ИКФС. В качестве примера на рис. 2 представлен спектр БГК на основе рисового ТПК при соотношении ТПК:ПЭНП = 60:40 мас. % до и после процесса биоразложения.

В первую очередь представляет интерес оценка интенсивности полос поглощения ОН-групп, расположенных между 3000 и 3600 см<sup>-1</sup>, и полос между 1000–1500 см<sup>-1</sup>, характерных для СН<sub>2</sub>, СН<sub>3</sub> и С–О групп. Средняя и дальняя области ИК-спектра менее информативны. Они позволяют фиксировать наличие в составе БГК–ПЭ функциональных групп, характерных для жирных кислот, которые входят в состав МГД, ОН-групп глицерина, а также функциональных групп крахмала. После полугода нахождения БГК в биогумусе в ИК спектре появляются пики поглощения в области 1000–1200 см<sup>-1</sup>, что свидетельствует о наличии С–ОН группы, и 1500–1700 см<sup>-1</sup>, что свидетельствует о наличии ацетамидных групп О=С–N и аминных групп NH<sub>2</sub>. Это позволяет связать их появление с действием активных микроорганизмов группы хитозановых грибов, которые образуют бактериальную микрофлору. В области 3000–3600 см<sup>-1</sup> наблюдали изменения интенсивности пиков поглощения ОН-групп. Это предположительно связано с тем, что ТПК в какой-то степени разрушает полимерную матрицу и, скорее всего, частично вымывается водой из композиции, что также позволяет сделать вывод об интенсивном протекании процессов биоразложения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследован процесс биоразложения БГК композиций на основе ПЭНП и ТПК различного происхождения: кукурузного, горохового и рисового, при содержании ТПК в БГК от 40:60 мас. % с использованием нового пластификатора – МГД. Биоразложение проводили в биогумусе в течение



3900 3800 3700 3600 3500 3400 3300 3200 3100 3000 2900 2800 2700 2600 2500 2400 2300 2300 2000 1900 1800 1700 1600 1500 1400 1300 1200 1100 1000 900 800 700 600
Wavenumber, cm<sup>-1</sup>

Рис. 2. ИК спектр БГК композиции на основе рисового крахмала

Красная линия (1) – спектр поглощения БГК до процесса биоразложения, фиолетовая (2) – спектр БГК после месяца процесса биоразложения, зеленая (3) – спектр БГК после трех месяцев биоразложения, голубая (4) – спектр БГК после полугода биоразложения.

Fig. 2. Infrared spectrum of the BHC based on rice starch.

Red line (1) is the BHC absorption spectrum before biodegradation; violet line (2) is the BHC spectrum after one month of biodegradation; green line (3) is the BHC spectrum after three months of biodegradation; blue line (4) is the BHC spectrum after six months of biodegradation.

полугода, с периодической оценкой свойств контрольных и рабочих образцов – через месяц, три месяца и полгода.

Из результатов эксперимента следует, что введенный в состав образцов новый модификатор увеличивает водопоглощение наполненных композиций для БГК на основе кукурузного ТПК на 20%, для БГК на основе горохового ТПК – на 26%, для БГК на основе рисового ТПК – на 31%.

Физико-механические характеристики образцов при этом снижаются на 60% по сравнению с исходными величинами, видимо, вследствие изменения структуры материала: ослабления энергетических связей, разрушения полимерной матрицы, частичного вымывания компонентов из системы.

Результаты оптической микроскопии и анализ, проведенный методом ИКФС, подтвердили протекание спороношения активных микроорганизмов.

На основании полученных данных можно сделать вывод о перспективности использования

ТПК с новым пластификатором – МГД в качестве модификатора полиолефинов для создания биоразлагаемых упаковочных материалов.

#### Благодарности

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

#### Ackowledgments

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

#### Вклад авторов

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

#### Authors' contribution

All authors equally contributed to the research work.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвяк В.В. Перспективы производства современных упаковочных материалов с применением биоразлагаемых полимерных композиций. Журнал Белорусского государственного университета. Экология. 2019;(2):84–94. URL: https://journals.bsu.by/index.php/ecology/article/ view/2711/2295

2. Kalia S. *Biodegradable Green Composites*. John Wiley & Sons; 2016. 368 p.

3. Ананьев В.В., Куликов П.П., Васильев И.Ю. Исследование полиолефиновых композиций, способных к разложению. *Packaging*. 2015;(3):46–48.

4. Nishat N., Malik A. Synthesis, spectral characterization thermal stability, antimicrobial studies and biodegradation of starch-thiourea based biodegradable polymeric ligand and its coordination complexes with [Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II)] metals. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2016;20(Suppl. 1):S7–S15. https://doi.org/10.1016/j. jscs.2012.07.017

5. Sudhakar Y.N., Selvakumar M. Lithium perchlorate doped plasticized chitosan and starch blend as biodegradable polymer electrolyte for supercapacitors. *Electrochimica Acta*. 2012;78:398–405. https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.06.032

6. Mendes J.F., Paschoalin R.T., Carmona V.B., Sena Neto A.R., Marques A.C.P., Marconcini J.M., Mattoso L.H.C., Medeiros E.S., Oliveira J.E. Biodegradable polymer blends based on corn starch and thermoplastic chitosan processed by extrusion. *Carbohydr: Polym.* 2016137:452–458. https://doi. org/10.1016/j.carbpol.2015.10.093

#### REFERENCES

1. Litvyak V.V. Prospects of manufacture of modern packaging materials with application of biodelessed polymer compositions. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekologiya.* = Journal of the Belarusian State University. Ecology. 2019;(2):84–94 (in Russ.). URL: https://journals.bsu.by/index.php/ecology/article/view/2711/2295

2. Kalia S. *Biodegradable Green Composites*. John Wiley & Sons; 2016. 368 p.

3. Anan'ev V.V., Kulikov P.P., Vasil'ev I.Yu. Study of polyolefin compositions capable of degradation. *Packaging*. 2015;(3):46–48 (in Russ.).

4. Nishat N., Malik A. Synthesis, spectral characterization thermal stability, antimicrobial studies and biodegradation of starch-thiourea based biodegradable polymeric ligand and its coordination complexes with [Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II)] metals. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2016;20(Suppl. 1):S7–S15. https://doi.org/10.1016/j. jscs.2012.07.017

5. Sudhakar Y.N., Selvakumar M. Lithium perchlorate doped plasticized chitosan and starch blend as biodegradable polymer electrolyte for supercapacitors. *Electrochimica Acta*. 2012;78:398–405. https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.06.032

6. Mendes J.F., Paschoalin R.T., Carmona V.B., Sena Neto A.R., Marques A.C.P., Marconcini J.M., Mattoso L.H.C., Medeiros E.S., Oliveira J.E. Biodegradable polymer blends based on corn starch and thermoplastic chitosan processed by extrusion. *Carbohydr. Polym.* 2016137:452–458. https://doi. org/10.1016/j.carbpol.2015.10.093

#### Биоразлагаемые упаковочные материалы на основе полиэтилена ...

7. Nguyen D. M., Do T.V.V., Grillet A-C., Thuc H.H., Thuc C.N.H. Biodegradability of polymer film based on low density polyethylene and cassava starch. *Int. Biodeterior*. *Biodegradation*. 2016;115:257–265. https://doi.org/10.1016/j. ibiod.2016.09.004

8. Tang X., Alavi S. Recent advances in starch, polyvinyl alcohol based polymer blends, nanocomposites and their biodegradability. *Carbohydr. Polym.* 2011;85(1):7–16. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.01.030

9. Singh R., Sharma R., Shaqib M., Sarkar A., Dutt Chauhan K. In: *Biodegradable polymers as packaging materials. Biopolymers and their Industrial Applications. From Plant, Animal, and Marine Sources, to Functional Products.* 2021. Chapter 10. P. 245–259. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819240-5.00010-9

10. Ojogbo E., Ogunsona E.O., Mekonnen T.H. Chemical and physical modifications of starch for renewable polymeric materials. *Materials Today Sustainability*. 2020;7–8:100028. https://doi.org/10.1016/j.mtsust.2019.100028

11. Tudorachi N., Cascaval C.N., Rusu M., Pruteanu M. Testing of polyvinyl alcohol and starch mixtures as biodegradable polymeric materials. *Polym. Test.* 2000;19(7):785–799. https://doi.org/10.1016/S0142-9418(99)00049-5

12. Fonseca-García A., Jiménez-Regalado E., Aguirre-Loredo R-Y. Preparation of a novel biodegradable packaging film based on corn starch-chitosan and poloxamers. *Carbohydr. Polym.* 2021;251:117009. https://doi. org/10.1016/j.carbpol.2020.117009

13. Mittal A., Garg S., Bajpai S. Fabrication and characteristics of poly (vinyl alcohol)-starch-cellulosic material based biodegradable composite film for packaging application. *Materials Today: Proceedings.* 2020;21(3):1577–1582. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.11.210

14. Tabasum S., Younas M., Zaeem M.A., Majeed I., Majeed M., Noreen A., NaeemIqbal M., Zia K.M. A review on blending of corn starch with natural and synthetic polymers, and inorganic nanoparticles with mathematical modeling. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019;122:969–996. https://doi. org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.092

15. Wasserman L.A., Papakhin A.A., Borodina Z.M., *et al.* Some physico-chemical and thermodynamic characteristics of maize starches hydrolyzed by glucoamylase. *Carbohydr. Polym.* 2019;112:260–269. https://doi. org/10.1016/j.carbpol.2019.01.096

16. Kwon S.S., Kong B.J., Park S.N. Physicochemical properties of pH-sensitive hydrogels based on hydroxyethyl cellulose-hyaluronic acid and for applications as transdermal delivery systems for skin lesions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015;92:146–154. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.02.025

17. Razavi S.M.A., Cui S.W., Ding H. Structural and physicochemical characteristics of a novel watersoluble gum from Lallemantia royleana seed. *Int. J. Biol. Macromol.* 2016;83:142–151. https://doi.org/10.1016/j. ijbiomac.2015.11.076

18. Лукин Н.Д., Колпакова В.В., Усачев И.С., Сарджвелаждзе А.С., Соломин Д.А., Васильев И.Ю. Модификация полимерных композиций с термопластичным крахмалом для биоразлагаемой упаковочной пленки. В: Биотехнология: состояние и перспективы развития: Материалы международного конгресса. 2019. С. 102–104.

19. Колпакова В.В., Усачев И.С., Сарджвеладзе А.С., Соломин Д.А., Ананьев В.В., Васильев И.Ю. Совершенствование технологии применения термопластичного крахмала для биоразлагаемой полимерной пленки. *Пищевая промышленность*. 2017;(8):34–38. 7. Nguyen D.M., Do T.V.V., Grillet A-C., Thuc H.H., Thuc C.N.H. Biodegradability of polymer film based on low density polyethylene and cassava starch. *Int. Biodeterior: Biodegradation*. 2016;115:257–265. https://doi. org/10.1016/j.ibiod.2016.09.004

8. Tang X., Alavi S. Recent advances in starch, polyvinyl alcohol based polymer blends, nanocomposites and their biodegradability. *Carbohydr. Polym.* 2011;85(1):7–16. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.01.030

9. Singh R., Sharma R., Shaqib M., Sarkar A., Dutt Chauhan K. In: *Biodegradable polymers as packaging materials. Biopolymers and their Industrial Applications. From Plant, Animal, and Marine Sources, to Functional Products.* 2021. Chapter 10. P. 245–259. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819240-5.00010-9

10. Ojogbo E., Ogunsona E.O., Mekonnen T.H. Chemical and physical modifications of starch for renewable polymeric materials. Materials Today Sustainability. 2020;7–8:100028. https://doi.org/10.1016/j.mtsust.2019.100028

11. Tudorachi N., Cascaval C.N., Rusu M., Pruteanu M. Testing of polyvinyl alcohol and starch mixtures as biodegradable polymeric materials. *Polym. Test.* 2000;19(7):785–799. https://doi.org/10.1016/S0142-9418(99)00049-5

12. Fonseca-García A., Jiménez-Regalado E., Aguirre-Loredo R-Y. Preparation of a novel biodegradable packaging film based on corn starch-chitosan and poloxamers. *Carbohydr. Polym.* 2021;251:117009. https://doi. org/10.1016/j.carbpol.2020.117009

13. Mittal Å., Garg S., Bajpai S. Fabrication and characteristics of poly (vinyl alcohol)-starch-cellulosic material based biodegradable composite film for packaging application. *Materials Today: Proceedings.* 2020;21(3):1577–1582. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.11.210

14. Tabasum S., Younas M., Zaeem M.A., Majeed I., Majeed M., Noreen A., NaeemIqbal M., Zia K.M. A review on blending of corn starch with natural and synthetic polymers, and inorganic nanoparticles with mathematical modeling. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019;122:969–996. https://doi. org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.092

15. Wasserman L.A., Papakhin A.A., Borodina Z.M., *et al.* Some physico-chemical and thermodynamic characteristics of maize starches hydrolyzed by glucoamylase. *Carbohydr. Polym.* 2019;112:260–269. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.01.096

16. Kwon S.S., Kong B.J., Park S.N. Physicochemical properties of pH-sensitive hydrogels based on hydroxyethyl cellulose-hyaluronic acid and for applications as transdermal delivery systems for skin lesions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015;92:146–154. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.02.025

17. Razavi S.M.A., Cui S.W., Ding H. Structural and physicochemical characteristics of a novel water-soluble gum from Lallemantia royleana seed. *Int. J. Biol. Macromol.* 2016;83:142–151. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.11.076

18. Lukin N.D., Kolpakova V.V., Usachev I.S., Sardzhvelazhdze A.S., Solomin D.A., Vasilyev I.Yu. Modification of polymer compositions with thermoplastic starch for bio-dependable packaging products. In: *Biotekhnologiya: sostoyanie i perspektivy razvitiya: Materialy mezhdunarodnogo kongressa (Biotechnology: State and Development Prospects: Proceedings of the International Congress).* 2019. P. 102–104 (in Russ.).

19. Kolpakova V.V., Usachev I.S., Sardzhveladze A.S., Solomin D.A., Ananiev V.V., Vasil'ev I.Yu. Perfection of technology of application of thermoplastic starch for biodegradable polymer film. *Pishchevaya promyshlennost'* = *Food Industry*. 2017;(8):34–38 (in Russ.). 20. Ananyev V.V., Nagornova I.V., Bablyuk E.B., Vasilyev I.Y., Varepo L.G. Polymer composites including natural additives degradation rate indication. In: *AIP Conference Proceedings*. 2017;1876(1):020091. https://doi.org/10.1063/1.4998911

21. Лукин Н.Д., Колпакова В.В., Усачев И.С., Папахин А.А., Сарджвеладзе А.С., Бородина З.М., Васильев И.Ю., Ананьев В.В. Биологически разрушаемая термопластичная композиция: Пат. 2691988 РФ. Заявка № 2018146738; заявл. 26.12.2018. опубл. 19.06.2019.

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

23. Vasilyev I., Ananiev V., Sultanova Yu., Kolpakova V. Effect of the biodegradable compounds composition with monoglycerides on mechanical properties. In: *Materials Science Forum*. 2021;1031:7–16. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/MSF.1031.7

24. Kolpakova V., Usachev I., Papakhin A., Sardzhveladze A., Ananiev V. Thermoplastic composition with modified porous corn starch of biodegradability properties. In: 2019 Proceedings of the GEOLINS International Scientific Conference on Geosciences. March 26–29, 2019. Athens, Greece. P. 33–41. https://doi.org/10.32008/geolinks2019/b2/v1/04

25. Васильев И.Ю., Ананьев В.В., Султанова Ю.М., Колпакова В.В. Влияние состава биоразлагаемых композиций на основе полиэтилена, крахмала и моноглицеридов на их физико-механические свойства и структуру. Все материалы. Энциклопедический справочник. 2021;(5):31–38. https://doi.org/10.31044/1994-6260-2021-0-5-31-38 20. Ananyev V.V., Nagornova I.V., Bablyuk E.B., Vasilyev I.Y., Varepo L.G. Polymer composites including natural additives degradation rate indication. In: AIP *Conference Proceedings*. 2017;1876(1):020091. https://doi.org/10.1063/1.4998911

21. Lukin N.D., Kolpakova V.V., Usachev I.S., Papakhin A.A., Sardzhveladze A.S., Borodina Z.M., Vasilev I.Yu., Ananev V.V. *Biologicheski razrushaemaya termoplastichnaya kompozitsiya* (*Biologically degradable thermoplastic composition*): Pat. RF 2691988. Publ. 19.06.2019. (in Russ.).

22. Vasilyev I.Yu., Ananyev V.V., Kolpakova V.V., Sardzhveladze A.S. Development of technology for producing biodegradable hybrid composites based on polyethylene, starch, and monoglycerides. *Fine Chem. Technol.* 2020;15(6):44–55 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-44-55

23. Vasilyev I., Ananiev V., Sultanova Yu., Kolpakova V. Effect of the biodegradable compounds composition with monoglycerides on mechanical properties. In: *Materials Science Forum*. 2021;1031:7–16. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/MSF.1031.7

24. Kolpakova V., Usachev I., Papakhin A., Sardzhveladze A., Ananiev V. Thermoplastic composition with modified porous corn starch of biodegradability properties. In: 2019 *Proceedings* of the GEOLINS International Scientific Conference on Geosciences. March 26–29, 2019. Athens, Greece. P. 33–41. https://doi.org/10.32008/geolinks2019/b2/v1/04

25. Vasilyev I.Yu., Ananyev V.V., Sultanova Yu.M., Kolpakova V.V. Composition effect of biodegradable compounds based on polyethylene, starch and monoglycerides on their physical-mechanical properties and structure. *Vse materialy. Entsiklopedicheskii spravochnik (All Materials. Encyclopaedic Reference Manual)*. 2021;(5):31–38 (in Russ.). https://doi.org/10.31044/1994-6260-2021-0-5-31-38

#### Об авторах:

**Васильев Илья Юрьевич,** преподаватель кафедры Инновационные материалы принтмедиаиндустрии Института принтмедиа и информационных технологий ФГБОУ «Московский политехнический университет» (127008, Россия, Москва, ул. Большая Семеновская, 38). E-mail: iljanaras@yandex.ru. Scopus Author ID 57195569317, SPIN-код РИНЦ 2038-4156, https://orcid.org/0000-0001-8488-5907

**Ананьев Владимир Владимирович,** к.т.н., профессор кафедры Инновационные материалы принтмедиаиндустрии Института принтмедиа и информационных технологий ФГБОУ «Московский политехнический университет» (127008, Россия, Москва, ул. Большая Семеновская, 38). E-mail: vovan261147@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 3099-6905, https://orcid.org/0000-0002-2049-7929

**Чернов Мишель Евгеньевич,** д.т.н., профессор кафедры Систем автоматизированного управления ФГБОУ «Московский государственный университет технолгий и управления им. К.Г. Разумовского (ПКУ)» (109004, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 73). E-mail: 1mishel@mail.ru. SPIN-код РИНЦ 3412-9777, https://orcid.org/0000-0001-9843-2183

#### About the authors:

*Ilya Yu. Vasilyev*, Lecturer, Department of Innovative Materials for the Print Media Industry, Institute of Print Media and Information Technologies, Moscow Polytechnic University (38, Bolshaya Semenovskaya ul., Moscow, 127008, Russia). E-mail: iljanaras@yandex.ru. Scopus Author ID 57195569317, RSCI SPIN-code 2038-4156, https://orcid.org/0000-0001-8488-5907

**Vladimir V. Ananyev,** Cand. Sci. (Eng.), Professor, Department of Innovative Materials for the Print Media Industry, Institute of Print Media and Information Technologies, Moscow Polytechnic University (38, Bolshaya Semenovskaya ul., Moscow, 127008, Russia). E-mail: vovan261147@yandex.ru. RSCI SPIN-code 3099-6905, https://orcid.org/0000-0002-2049-7929

**Michel E. Chernov,** Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department Automated Control Systems, K.G. Razumovsky Moscow State University of Technologies and Management (73, Zemlyanoi Val ul., Moscow, 109004, Russia). E-mail: 1mishel@mail.ru. RSCI SPIN-code 3412-9777, https://orcid.org/0000-0001-9843-2183

Поступила: 30.03.2022; получена после доработки: 04.04.2022; принята к опубликованию: 06.06.2022. The article was submitted: March 30, 2022; approved after reviewing: April 04, 2022; accepted for publication: June 06, 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/10.32362/2410-6593-2022-17-3-242-252 УДК 541.64:544(72+77):547.1'128

CC BY

### НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

# Полимеризация D,L-лактида в присутствии полиэфирполиола Boltorn<sup>TM</sup>

# В.И. Гомзяк<sup>1,2,⊠</sup>, Н.В. Бычков<sup>2</sup>, А.Ш. Адуев<sup>2</sup>, В.А. Иванова<sup>3</sup>, А.Д. Кошелев<sup>4</sup>, С.Н. Чвалун<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия <sup>2</sup>Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия <sup>3</sup>Московский физико-технический институт, Долгопрудный, 117303 Россия <sup>4</sup>Технический университет Дармитадта, Дармитадт, 64277 Германия ⊠Автор для переписки, e-mail: vgomzyak@gmail.com

### Аннотация

Цели. Синтез узкодисперсных биоразлагаемых сверхразветвленных полимеров на основе D,L-лактида в присутствии полиэфирполиола Boltorn™ H30 в качестве макроинициатора. Методы. Для исследования химической структуры полиэфирполиола Boltorn™ H30 и сверхразветвленных сополимеров (Boltorn™ H30)-PDLA использовали <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>С спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Молекулярно-массовое распределение полимеров исследовали методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ). Для исследования термической стабильности полиэфирполиола Boltorn™ H30 применяли метод термогравиметрического анализа (ТГА). Полимеризацию D,L-лактида в присутствии полиэфирполиола Boltorn™ H30 проводили в блоке.

**Результаты.** По данным ЯМР была рассчитана степень разветвленности полиэфирполиола Boltorn<sup>™</sup> H30. Методом ТГА определен верхний температурный диапазон работы с полиэфирполиолом Boltorn<sup>™</sup> H30. Исследована полимеризация D,L-лактида в присутствии полиэфирполиола Boltorn<sup>™</sup> H30 в качестве макроинициатора. Молекулярномассовые характеристики полученных сополимеров исследованы методами ЯМР и ГПХ. **Выводы.** Подобраны оптимальные условия полимеризации D,L-лактида в присутствии полиэфирполиола Boltorn<sup>™</sup> H30 в качестве макроинициатора. Показана возможность синтеза узкодисперсных сверхразветвленных полимеров (Boltorn<sup>™</sup> H30)-PDLA в этих условиях.

**Ключевые слова:** сверхразветвленные полимеры, биоразлагаемые полимеры, полилактид, полиэфирполиолы Boltorn<sup>™</sup>

Для цитирования: Гомзяк В.И., Бычков Н.В., Адуев А.Ш., Иванова В.А., Кошелев А.Д., Чвалун С.Н. Полимеризация D,L-лактида в присутствии полиэфирполиола Boltorn<sup>™</sup>. Тонкие химические технологии. 2022;17(3):242–252. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-242-252

**RESEARCH ARTICLE** 

# Polymerization of D,L-lactide in the presence of Boltorn<sup>™</sup> polyester polyol

# Vitaly I. Gomzyak<sup>1,2, $\boxtimes$ </sup>, Nikita V. Bychkov<sup>2</sup>, Adu S. Aduev<sup>2</sup>, Valeriia A. Ivanova<sup>3</sup>, Anton D. Koshelev<sup>4</sup>, Sergey N. Chvalun<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>National Research Center "Kurchatov Institute," Moscow, 123182 Russia

<sup>3</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, 117303 Russia

<sup>4</sup>Technical University of Darmstadt, Darmstadt, 64277 Germany

<sup>Corresponding</sup> author, *e-mail:* vgomzyak@gmail.com

#### Abstract

**Objects.** To synthesize monodisperse biodegradable hyperbranched polymers based on D,L-lactide in the presence of Boltorn<sup>TM</sup> H30 polyester polyol as a macroinitiator.

**Methods.** <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy was used to study the chemical structure of the Boltorn<sup>TM</sup> H30 polyester polyol and (Boltorn<sup>TM</sup> H30)-PDLA hyperbranched copolymers. The molecular weight distribution of the polymers was studied by gel permeation chromatography (GPC). In order to study the thermal stability of Boltorn<sup>TM</sup> H30 polyester polyol, thermogravimetric analysis (TGA) was used. Polymerization of D,L-lactide was carried out in a block in the presence of Boltorn<sup>TM</sup> H30 polyester polyol.</sup>

**Results.** The degree of branching of Boltorn<sup>TM</sup> H30 polyester polyol was calculated from NMR data, while the TGA method was used to determine the upper operational temperature range. The polymerization of D,L-lactide in the presence of Boltorn<sup>TM</sup> H30 polyester polyol used as a macroinitiator was studied. The molecular weight characteristics of the obtained copolymers were studied by NMR and GPC.

**Conclusions.** Optimum conditions were determined for the polymerization of D,L-lactide when using Boltorn<sup>TM</sup> H30 polyester polyol as a macroinitiator. The possibility of synthesizing narrowly dispersed hyperbranched polymers (Boltorn<sup>TM</sup> H30)-PDLA under the described conditions was demonstrated.

**Keywords:** hyperbranched polymers, biodegradable polymers, polylactide, Boltorn<sup>TM</sup> polyester polyols

*For citation:* Gomzyak V.I., Bychkov N.V., Aduev A.S., Ivanova V.A., Koshelev A.D., Chvalun S.N. Polymerization of D,L-lactide in the presence of Boltorn<sup>™</sup> polyester polyol. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(3):242–252 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-242-252

#### введение

Направленная доставка лекарственных средств одно из передовых направлений медицинской отрасли. Современные методы лечения заболеваний предполагают применение широкого спектра традиционных лекарственных препаратов в разных формах: в виде капсул, таблеток, пластырей, инъекций и т.д. Широкое применение при создании новых эффективных форм доставки лекарственных веществ (ЛВ) нашли полимерные микрои наночастицы, которые позволяют доставлять ЛВ целенаправленно в очаг воспалительного или патологического процесса [1]. Одним из наиболее перспективных направлений в этой области является использование наночастиц на основе сополимеров лактида различной топологии [2]. Благодаря способности разлагаться в живом организме без образования токсичных продуктов, полилактид и его сополимеры широко применяются в хирургии, ортопедии и стоматологии, а также в качестве полимеров-носителей для инъекционных лекарственных форм длительного действия [3, 4].

Сегодня все большее значение приобретают сверхразветвленные полимеры, существенно отличающиеся от линейных, звездообразных и сшитых аналогов. Как правило, сверхразветвленные полимеры имеют пространственно незагруженное ядро, а также большое количество свободных функциональных групп, расположенных в поверхностном слое. Особое место среди сверхразветвленных полимеров занимают полиэфирполиолы на основе 2,2-бис(метилол)пропионовой кислоты – полиэфиры марки Boltorn<sup>TM</sup>, которые широко используются в качестве вспомогательных агентов и модификаторов при производстве синтетических смол, полиуретанов, органических стекол и др. Наличие большого количества гидроксильных групп делает их привлекательными для использования в качестве основы при получении биоразлагаемых сополимеров для направленной доставки лекарственных веществ [5, 6].

В последние десятилетия наблюдается возрастающий интерес к синтезу и исследованию свойств высоко разветвленных полимеров, основной особенностью которых являются меньшие размеры молекул, в сравнении с линейными аналогами, более высокая плотность структуры макромолекул и меньшие значения вязкости. К такого рода объектам относят полимерные щетки, дендримеры, звездообразные и сверхразветвленные полимеры. Все эти типы высокомолекулярных веществ значительно отличаются по свойствам от своих линейных аналогов, а их главной особенностью является возможность последовательного регулирования структуры и, соответственно, свойств. Большой интерес, с этой точки зрения, вызывают звездообразные и сверхразветвленные полимеры, имеющие свободные реакционно-способные функциональные группы, свойства которых, в зависимости от строения, можно изменять в очень широких пределах [7-10]. Дополнительная модификация функционализированных полимеров позволяет получать сополимеры с регулируемыми коллоидно-химическими свойствами [11-12].

Полиэфиры Boltorn<sup>тм</sup> марок H20, H30 и H40 представляют собой прогрессино разветвляющиеся дендритопод ные макромолекулы, отличающиеся молекулярноймассойисредним количеством гидроксильных групп (16, 32 и 64 соответственно) (рис. 1). Они являются биосовместимыми биодеградируемыми полимерами, обладают биодоступностью,



**Рис. 1.** Структура полиэфиров Boltorn<sup>™</sup>: (1) H20, (2) H30, (3) H40. **Fig. 1.** Structure of Boltorn<sup>™</sup> polyesters: (1) H20, (2) H30, and (3) H40.

биопроницаемостью и низкой токсичностью (ЛД<sub>50</sub> = 2000 мг/кг). Полиэфирполиолы семейства Boltorn<sup>TM</sup> хорошо растворяются в некоторых полярных растворителях, таких как диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), ацетон и др., и не растворяются в метиленхлориде, тетрагидрофуране (ТГФ), этилацетате, ацетонитриле. Наличие большого количества протонодонорных и протоноакцепторных групп в структуре полиэфирполиолов обусловливает наличие ярко выраженных как внутримолекулярных, так и межмолекулярных водородных связей, которые сохраняются даже при повышенных температурах [6].

В ряде работ показано, что полиэфирполиолы Boltorn<sup>TM</sup> могут быть использованы в качестве макроинициатора при сополимеризации с L-лактидом, ε-капролактоном, гликолидом [13–15], что позволяет получать макромолекулы высокой молекулярной массы, с возможностью нагрузки гидрофобного ядра лекарственными веществами для адресной доставки. В настоящей работе проведены исследования полимеризации D,L-лактида в присутствии полиэфира Boltorn<sup>TM</sup> H30 в качестве макроинициатора.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Boltorn**<sup>TM</sup> Полиэфирполиол марки H30  $(M_{\rm w} = 3608 \text{ г/моль}, \text{ индекс полидисперсности } 1.78,$ ρ = 1.3 г/см<sup>3</sup>) и 2-этилгексаноат олова (Sn(Oct)) чистотой 97% (Acros Organics, Бельгия) лополнительной использовали без очистки. D,L-лактид (Purac, Нидерланды) дважды перекристаллизовывали ИЗ х.ч. бутилацетата (Merck, Германия).

Многолучевые блок-сополимеры Boltom-[(PDLA)<sub>x</sub>]<sub>y</sub> были синтезированы в блоке методом полимеризации с раскрытием цикла (ring-opening polymerization) D,L-лактида, используя полиэфирполиол Boltorn<sup>TM</sup> H30 (B32) как макроинициатор полимеризации, в качестве катализатора использовали 2-этилгексаноат олова (II) (Sn(Oct)<sub>2</sub>). Синтез проводили следующим образом: в предварительно прокаленную коническую плоскодонную реакционную колбу загружали расчетное количество макроинициатора (B32), D,L-лактида и раствор катализатора в х.ч. гексане (Merck). Гексан испаряли при пониженном давлении, затем заполняли колбу инертным газом, герметично закрывали и помещали в масляную баню и проводили полимеризацию при непрерывном перемешивании реакционной массы в течение заданного времени. Полученные сополимеры выделяли и очищали от остатков катализатора и мономера двукратным переосаждением в системе тетрагидрофуран-гексан, а затем сушили в вакуумном шкафу до постоянной массы. Схема синтеза приведена на рис. 2.

Термогравиметрические исследования проводили на приборе «Pyris 1 TGA» (*PerkinElmer*, США) в динамическом режиме в диапазоне от 30 до 700 °C в потоке азота (99.999%) 100 мл/мин. Использовали стандартную открытую платиновую чашку – держатель образцов. Точность определения температуры – 0.1 °C. Точность весов – до 0.001 мг. Скорость нагрева – 10 °C/мин. Обработка экспериментальных данных проведена с помощью пакета прикладных программ термического анализа Pyris Software Thermal Analysis версии 10.1.0.0412 (*PerkinElmer*).

Для проведения анализов методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) использовали дейтерированные растворители: 99.96% дейтерированный хлороформ CDCl<sub>3</sub> (*Sigma-Aldrich*, Германия) и 99.8% DMSO-*d*<sub>6</sub> (*Sigma-Aldrich*). Спектры ЯМР записаны на ЯМР-спектрометре высокого разрешения AVANCE DPX (*Bruker*, Германия).

Молекулярно-массовые характеристики сополимеров определяли методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ) на хроматографической системе «AZURA» (*Knauer*, Германия) с использованием рефрактометрического детектора и колонки Phenogel<sup>TM</sup> (*Phenomenex*, США) размером 300 × 7.8 мм и размером пор частиц 10<sup>4</sup> Å и 10<sup>5</sup> Å.



**Рис. 2.** Схема синтеза многолучевых сополимеров Boltorn<sup>TM</sup>- $[(PDLA)_x]_y$ . **Fig. 2.** Scheme for the synthesis of Boltorn<sup>TM</sup>- $[(PDLA)_x]_y$  multiarm copolymers.

Колонки калибровали по полистирольным стандартам. Исследования проводили при 40 °С и скорости потока элюента 1 мл/мин. Для исследования готовили раствор полимера в 99.9% тетрагидрофуране для ВЭЖХ (*Sigma-Aldrich*) с концентрацией 2–5 мг/мл. Перед введением в хроматограф раствор фильтровали через шприцевой фильтр с гидрофобной мембраной с размером пор 0.45 мкм.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Степень разветвленности полимеров – важный молекулярный параметр для характеристики макромолекул, тесно связанный с их физико-химическими свойствами. В структуре сверхразветвленных полиэфирполиолов имеются не только дендритные (разветвляющие) и концевые (терминальные) повторяющиеся структурные единицы, но также линейные звенья, имеющие непрореагировавшие функциональные группы (рис. 3).

Для оценки степени разветвленности исследуемого полиэфирполиола Boltorn<sup>тм</sup> H30 получали протонные и углеродные ЯМР-спектры в дейтерированном ДМСО (рис. 4). При проведении анализа, с целью обнаружения слабых взаимодействий и улучшения разрешения сигнала, были использованы образцы с низкой концентрацией. В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н имеются сигналы, соответствующие метильным (три типа: линейные, дендритные и терминальные, группа сигналов при 0.95–1.25 м.д.), метиленовым (два типа: –СН<sub>2</sub>–ОН при 3.3–3.6 м.д. и –СН<sub>2</sub>–ОR при 3.9–4.2 м.д.) и гидроксильным группам (4.3–5.0 м.д.). Поскольку ДМСО содержит следы воды, наблюдается уширение сигнала в области 4.3–5.0 м.д.

Для описания структуры сверхразветвленных полимеров, Frechet с соавторами [16] ввели термин «степень разветвления» (degree of branching, DB) как функцию соотношения между дендритными (D), линейными (L) и терминальными (T) структурными единицами, рассчитываемую по следующему соотношению:

$$DB = \frac{D+T}{D+L+T}$$

На основе данных об интенсивностях сигналов метильных групп различных типов звеньев получаем следующее соотношение звеньев терминального, линейного и дендритного типов: 24%, 59% и 17% соответственно. Степень разветвленности, рассчитанная по формуле, составляет 0.4, что соответствует литературным данным для сверхразветвленных полимеров [17].



**Рис. 3.** Основные повторяющиеся структурные единицы полиэфиров Boltorn<sup>™</sup>. **Fig 3.** Basic repeating building blocks of Boltorn<sup>™</sup> polyesters.



Рис. 4. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н Boltorn<sup>TM</sup> H30 в ДМСО- $d_6$ . Fig. 4. <sup>1</sup>H NMR spectrum of Boltorn<sup>TM</sup> H30 in DMSO- $d_6$ .

Блок-сополимеры на основе D,L-лактида, как правило, синтезируют в расплаве при температурах выше 130 °C. Для исследования термической стабильности полиэфирполиола Boltorn<sup>TM</sup> H30, применяли метод термогравиметрического анализа (ТГА). С помощью метода ТГА устанавливается температура начала термодеструкции полимера, которая определяет верхний температурный диапазон работы с полимером. Полиэфир Boltorn™ H30 исследовали как в динамическом (скорость нагрева -10 °С/мин), так и в изотермическом режиме (160 °C, 170 °C, 180 °C). Согласно полученным (рис. 5), термоокислительная термограммам деструкция полиэфира Boltorn™ H30 наблюдается при 200-220 °C, что позволяет использовать Boltorn<sup>тм</sup> H30 при сополимеризации с лактидом при температурах реакции до 180-190 °С.

Для выбора оптимальных условий сополимеризации D,L-лактида (мономер) с полиэфиром Boltorn<sup>TM</sup> H30 (макроинициатор), реакцию проводили в интервале температур 160–180 °С при различном мольном соотношении мономер:макроинициатор, при постоянной концентрации катализатора – октаноата олова(II), которая составляла 1400 м.д. в расчете на мономер. Октаноат олова(II) широко используется в качестве катализатора при полимеризации циклических эфиров, в том числе для синтеза полимеров биомедицинского назначения [18–20].





Условия проведения реакции, а также молекулярно-массовые характеристики и коэффициент полидисперсности синтезированных сополимеров, определенные методом ГПХ, приведены в таблице.

Образец Sample	Условия проведения реакции Reaction conditions		Молекулярные массы сополимеров (по ГПХ) Molecular weights of copolymers (according to GPC				
	<i>Т</i> , °С	С т, ч <i>n</i> (B32), моль <i>n</i> (D,L-лактид), моль <i>n</i> (D,L-лактид), моль <i>n</i> (D,L-lactide), mol		$M_{_{ m W}}$	$M_{ m n}$	ИПД PDI	
1	160	1	$2.77 \cdot 10^{-5}$	$1.04 \cdot 10^{-2}$	38 029	25 770	1.48
2	160	3	$2.77 \cdot 10^{-5}$	$1.04 \cdot 10^{-2}$	42 587	30 298	1.41
3	160	5	$2.77 \cdot 10^{-5}$	1.04.10-2	47 795	28 214	1.69
4	160	24	2.77.10-5	1.04.10-2	39 790	13 149	3.02
5	170	1	2.77.10-5	1.04.10-2	29 943	21 227	1.41
6 (DL32A)	170	3	$2.77 \cdot 10^{-5}$	1.04.10-2	52 219	35 534	1.47
7 (DL32B)	170	3	$2.77 \cdot 10^{-5}$	2.08.10-2	73 990	52 514	1.41
8 (DL32C)	170	3	2.77.10-5	3.13.10-2	121 054	91 812	1.32
9	170	5	2.77.10-5	1.04.10-2	38 936	28 639	1.36
10	170	24	2.77.10-5	1.04.10-2	51 143	9 700	5.27
11	180	24	2.77.10-5	1.04.10-2	41 663	27 407	1.52

Таблица. Молекулярно-массовые характеристики сополимеров Table. Molecular weight characteristics of copolymers

Исходя из полученных данных, установлено, что оптимальное время сополимеризации D,L-лактида с полиэфиром Boltorn<sup>TM</sup> H30 составляет 3 ч при температуре 170 °C и концентрации катализатора 1400 м.д. При данных условиях возможно получение сополимеров с мономодальным молекулярно-массовым распределением. При увеличении содержания D,L-лактида в реакционной смеси по отношению к Boltorn<sup>TM</sup> H30 от 2.08·10<sup>-2</sup> до 3.13·10<sup>-2</sup> моль на хроматограммах наблюдается бимодальное молекулярно-массовое распределение (для образца DL32C, рис. 6).

Химическую структуру синтезированных сополимеров исследовали методом ЯМР-спектроскопии. Как в протонных, так и в углеродных спектрах имеются сигналы, соответствующие функциональным группам полиэфира Boltorn<sup>тм</sup> и полилактидных блоков. Протонный ЯМР-спектр для образца DL32В приведен на рис. 7. Сигналы, соответствующие СН-группам полилактида, находятся в диапазоне 5.15-5.23 м.д. Сигнал протонов этих же групп в мономере расположен в более сильном поле: 5.02-5.03 м.д. В области 1.65-1.68 м.д. располагается сигнал СН,-группы остаточного мономера – D,L-лактида, а в области 1.55–1.59 м.д. – сигнал СН,-групп звеньев D,L-лактида в сополимере. В области значений химических сдвигов 5.0-5.30 м.д. расположены сигналы СН-групп, а в диапазоне 1.50-1.70 м.д. – сигналы метильных групп. С помощью интегрирования пиков можно получить интенсивности сигналов каждой ИЗ групп. Используя полученные значения интенсивностей, можно рассчитать степень конверсии мономера. Для всех исследованных сополимеров конверсия составила 91.0-96.0%.

Из приведенного на рис. 8 углеродного спектра видно, что в структуре сополимера DL32B имеются сигналы от атомов углерода следующих типов: от -CH<sub>3</sub> групп (16–19 м.д.), от -C=O групп (171–176 м.д.), от -CH<sub>2</sub>-OR групп (66–70 м.д.).







Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(3):242-252



**Рис. 8.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (Boltorn<sup>TM</sup> H30)-PDLA (образец DL32B). **Fig. 8.** <sup>13</sup>С-NMR spectrum of (Boltorn<sup>TM</sup> H30)-PDLA (sample DL32B).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показывают возможность синтеза узкодисперсных сверхразветвленных полимеров при использовании полиэфирполиола Boltorn<sup>тм</sup> H30 в качестве макроинициатора при полимеризации D,L-лактида. Установлено, что при содержании D,L-лактида и Boltorn™ H30 в реакционной системе 1.04·10<sup>-2</sup> и 2.77·10<sup>-5</sup> моль, при использовании октаноат олова(II), взятого в концентрации 1400 м.д. при температуре 170 °C, за 3 ч происходит образование сополимеров с мономодальным молекулярно-массовым распределением. Дальнейшее увеличение содержания D,L-лактида в реакционной смеси по отношению к Boltorn<sup>TM</sup> НЗО приводит к образованию сополимеров с бимодальным молекулярно-массовым распределением. Синтезированные сополимеры содержат большое количество периферийных гидроксильных групп, которые можно в дальнейшем модифицировать полиэтиленоксидом для получения амфифильны блок-сополимеров с регулируемыми коллоиднохимическими свойствами.

#### Благодарности

Структура исходных и синтезированных соединений исследована при использовании оборудования Центра коллективного пользования РТУ МИРЭА (соглашение № 075-15-2021-689 от 01.09.2021, уникальный идентификационный номер 2296.61321X0010). Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации, грант № МК-70.2021.1.3.

#### Acknowledgments

The structures of initial and synthesized compounds were studied using the Center for Collective Use equipment at the MIREA – Russian Technological University (assessment No. 075-15-2021-689, September 01, 2021, identification number 2296.61321X0010). The study was supported by the President of the Russian Federation, grant No. MK-70.2021.1.3.

#### Вклад авторов

**В.И. Гомзяк** – идея исследования, обзор литературы, подготовка и оформление статьи;

**Н.В. Бычков** – проведение экспериментальных исследований, анализ литературных источников;

**А.Ш. Адуев** – исследование образцов методами ЯМР-спектроскопии;

**В.А. Иванова** – исследование образцов методами ЯМР-спектроскопии, анализ экспериментальных данных;

**А.Д. Кошелев** – анализ литературных источников, подготовка и оформление статьи;

С.Н. Чвалун – общее руководство.

#### Authors' contributions

**V.I. Gomzyak** – study idea, literature review, and writing the text of the article;

**N.V.** Bychkov – conducting experimental research, literature review;

**A.S. Aduev** – performing NMR spectroscopy of samples;

**V.A.** *Ivanova* – performing NMR spectroscopy of samples and analysis of experimental data;

**A.D.** Koshelev – literature review and writing the text of the article;

**S.N.** Chvalun – general supervision.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гельперина С.Э., Швец В.И. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц. *Биотехнология*. 2009;(3):8–23.

2. Гомзяк В.И., Седуш Н.Г., Пучков А.А., Поляков Д.К., Чвалун С.Н. Линейные и разветвленные полимеры лактида для систем направленной доставки лекарственных средств. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б.* 2021;63(3):190–206. https://doi.org/10.31857/ S2308113921030062

3. Гомзяк В.И., Демина В.А., Разуваева Е.В., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Биоразлагаемые полимерные материалы для медицины: от импланта к органу. *Тонкие химические технологии*. 2017;12(5):5–20. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-5-5-20

4. Агаджанян В.В., Пронских А.А., Демина В.А., Гомзяк В.И., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Биодеградируемые импланты в ортопедии и травматологии. Наш первый опыт. *Политравма*. 2016;(4):85–93.

5. Korake S., Shaikh A., Salve R., Gajbhiye K.R., Gajbhiye V., Pawar A. Biodegradable dendritic Boltorn<sup>TM</sup> nanoconstructs: A promising avenue for cancer theranostics. *Int. J. Pharm.* 2021;594:120177. https://doi.org/10.1016/j. ijpharm.2020.120177

6. Гомзяк В.И., Пучков А.А., Артамонова Н.Е. и др. Физико-химические свойства биоразлагаемого сверхразветвленного полиэфирполиола на основе 2,2-бис(метилол) пропионовой кислоты. *Тонкие химические технологии*. 2018;13(4):67–73. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-67-73

7. Zhang X., Dai Y., Dai G. Advances in amphiphilic hyperbranched copolymers with an aliphatic hyperbranched 2,2-bis(methylol)propionic acid-based polyester core. *Polym. Chem.* 2020;11(5):964–973. https://doi.org/10.1039/ c9py01608b

8. Prabaharan M., Grailer J.J., Pilla S., *et al.* Folateconjugated amphiphilic hyperbranched block copolymers based on Boltorn H40, poly(l-lactide) and poly(ethylene glycol) for tumor-targeted drug delivery. *Biomaterials.* 2009;30(16):3009–3019. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.02.011

9. Perše L.S., Huskić M. Rheological characterization of multiarm star copolymers. *Eur. Polym. J.* 2016;76:188–195. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.01.045

10. Hawker C.J., Lee R., Fréchet J.M.J. One-Step Synthesis of Hyperbranched Dendritic Polyesters. *J. Am. Chem. Soc.* 1991;113(12):4583–4588. https://doi.org/10.1021/ja00012a030

11. Žagar E., Žigon M. Characterization of a Commercial Hyperbranched Aliphatic Polyester Based on 2,2-Bis(methylol) propionic Acid. *Macromolecules*. 2002;35(27):9913–9925. https://doi.org/10.1021/ma0210700

12. Kricheldorf H.R., Kreiser-Saunders I., Boettcher C. Polylactones: 31. Sn(II)octoate-initiated polymerization of L-lactide: a mechanistic study. Polymer. 1995;36(6):1253–1259. https://doi.org/10.1016/0032-3861(95)93928-F

13. Kricheldorf H.R., Weidner S.M. High molar mass cyclic poly(L-lactide) obtained by means of neat tin(II) 2-ethylhexanoate. *Polym. Chem.* 2020;11(32):5249–5260. https://doi.org/10.1039/d0py00811g

14. Lecomte P., Jérôme C. Recent developments in ringopening polymerization of lactones. In: Rieger B., Künkel A., Coates G., Reichardt R., Dinjus E., Zevaco T. (Eds.). Synthetic Biodegradable Polymers. *Advances in Polymer Science*. 2012;245:173–218. https://doi.org/10.1007/12\_2011\_144

#### REFERENCES

1. Gelperina S.E., Shvets V.I. Drug Delivery Systems based on Polymeric Nanoparticles. *Biotekhnologiya* = *Biotechnology in Russia*. 2009;(3):1–21 (in Russ.).

2. Gomzyak V.I., Sedush N.G., Puchkov A.A., *et al.* Linear and Branched Lactide Polymers for Targeted Drug Delivery Systems. *Polym. Sci. Ser. B.* 2021;63(3):257–271. https://doi.org/10.1134/S1560090421030064

[Original Russian Text: Gomzyak V.I., Sedush N.G., Puchkov A.A., Polyakov D.K., Chvalun S.N. Linear and Branched Lactide Polymers for Targeted Drug Delivery Systems. *Vysokomolekulyarnye soedineniya*. *Seriya B*. 2021;63(3):190–206 (in Russ.). https://doi.org/10.31857/ S2308113921030062]

3. Gomzyak V.I., Demina V.A., Razuvaeva E.V., Sedush N.G., Chvalun S.N. Biodegradable polymer materials for medical applications: from implants to organs. *Fine Chemical Technologies*. 2017;12(5):5–20 (in Russ.). https:// doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-5-5-20

4. Agadzhanyan V.V., Pronskikh A.A., Demina V.A., Gomzyak V.I., Sedush N.G., Chvalun S.N. Biodegradable implants in orthopedics and traumatology. Our first experience. *Politravma = Polytrauma*. 2016;(4):85–93 (in Russ.)

5. Korake S., Shaikh A., Salve R., Gajbhiye K.R., Gajbhiye V., Pawar A. Biodegradable dendritic Boltorn<sup>™</sup> nanoconstructs: A promising avenue for cancer theranostics. *Int. J. Pharm.* 2021;594:120177. https://doi.org/10.1016/j. ijpharm.2020.120177

6. Gomzyak V.I., Puchkov A.A., Artamonova N.E., *et al.* Physico-chemical properties of biodegradable hyperbranched polyester polyol based on 2,2-bis(methylol) propionic acid. *Fine Chemical Technologies.* 2018;13(4):67–73 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-67-73

7. Zhang X., Dai Y., Dai G. Advances in amphiphilic hyperbranched copolymers with an aliphatic hyperbranched 2,2-bis(methylol)propionic acid-based polyester core. *Polym. Chem.* 2020;11(5):964–973. https://doi.org/10.1039/ c9py01608b

8. Prabaharan M., Grailer J.J., Pilla S., *et al.* Folate-conjugated amphiphilic hyperbranched block copolymers based on Boltorn H40, poly(l-lactide) and poly(ethylene glycol) for tumor-targeted drug delivery. *Biomaterials.* 2009;30(16):3009–3019. https://doi.org/10.1016/j. biomaterials.2009.02.011

9. Perše L.S., Huskić M. Rheological characterization of multiarm star copolymers. *Eur. Polym. J.* 2016;76:188–195. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.01.045

10. Hawker C.J., Lee R., Fréchet J.M.J. One-Step Synthesis of Hyperbranched Dendritic Polyesters. *J. Am. Chem. Soc.* 1991;113(12):4583–4588. https://doi.org/10.1021/ ja00012a030

11. Žagar E., Žigon M. Characterization of a Commercial Hyperbranched Aliphatic Polyester Based on 2,2-Bis(methylol) propionic Acid. *Macromolecules*. 2002;35(27):9913–9925. https://doi.org/10.1021/ma0210700

12. Kricheldorf H.R., Kreiser-Saunders I., Boettcher C. Polylactones: 31. Sn(II)octoate-initiated polymerization of L-lactide: a mechanistic study. *Polymer*. 1995;36(6):1253–1259. https://doi.org/10.1016/0032-3861(95)93928-F

13. Kricheldorf H.R., Weidner S.M. High molar mass cyclic poly(L-lactide) obtained by means of neat tin(II) 2-ethylhexanoate. *Polym. Chem.* 2020;11(32):5249–5260. https://doi.org/10.1039/d0py00811g

#### В.И. Гомзяк, Н.В. Бычков, А.Ш. Адуев и др.

15. Tikhonov P.A., Vasilenko N.G., Muzafarov A.M. Multiarm Star Polymers. Fundamental Aspects. *A Review. Doklady Chemistry.* 2021;496(1):3–20. https://doi. org/10.1134/S001250082101002X

16. Perevyazko I., Seiwert J., Schömer M., Frey H., Schubert U.S., Pavlov G.M. Hyperbranched Poly(ethylene glycol) Copolymers: Absolute Values of the Molar Mass, Properties in Dilute Solution, and Hydrodynamic Homology. *Macromolecules*. 2015;48(16):5887–5898. https://doi. org/10.1021/acs.macromol.5b01020

17. Li H., Riva R., Kricheldorf H.R., Jérôme R., Lecomte P. Synthesis of eight- and star-shaped poly-(ε-caprolactone)s and their amphiphilic derivatives. *Chemistry* – *A European Journal*. 2008;14(1):358–368. https:// doi.org/10.1002/chem.200700603

18. Massoumi B., Sarvari R., Agbolaghi S. Biodegradable and conductive hyperbranched terpolymers based on aliphatic polyester, poly(D,L-lactide), and polyaniline used as scaffold in tissue engineering. *Int. J. Polym. Mater.* 2018;67(13):808–821. https://doi.org/10.1080/00914037.2017.1383248

19. Michalski A., Brzezinski M., Lapienis G., Biela T. Star-shaped and branched polylactides: Synthesis, characterization, and properties. *Prog. Polym. Sci.* 2019;89:159–212. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.10.004

20. Tabatabaei Rezaei S.J., Abandansari H.S., Nabid M.R., Niknejad H. PH-responsive unimolecular micelles selfassembled from amphiphilic hyperbranched block copolymer for efficient intracellular release of poorly water-soluble anticancer drugs. *J. Colloid Interface Sci.* 2014;425:27–35. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.03.034 14. Lecomte P., Jérôme C. Recent developments in ringopening polymerization of lactones. In: Rieger B., Künkel A., Coates G., Reichardt R., Dinjus E., Zevaco T. (Eds.). Synthetic Biodegradable Polymers. *Advances in Polymer Science*. 2012;245:173–218. https://doi.org/10.1007/12 2011 144

15. Tikhonov P.A., Vasilenko N.G., Muzafarov A.M. Multiarm Star Polymers. Fundamental Aspects. *A Review. Doklady Chemistry.* 2021;496(1):3–20. https://doi. org/10.1134/S001250082101002X

16. Perevyazko I., Seiwert J., Schömer M., Frey H., Schubert U.S., Pavlov G.M. Hyperbranched Poly(ethylene glycol) Copolymers: Absolute Values of the Molar Mass, Properties in Dilute Solution, and Hydrodynamic Homology. *Macromolecules*. 2015;48(16):5887–5898. https://doi. org/10.1021/acs.macromol.5b01020

17. Li H., Riva R., Kricheldorf H.R., Jérôme R., Lecomte P. Synthesis of eight- and star-shaped poly-(ε-caprolactone)s and their amphiphilic derivatives. *Chemistry – A European Journal*. 2008;14(1):358–368. https:// doi.org/10.1002/chem.200700603

18. Massoumi B., Sarvari R., Agbolaghi S. Biodegradable and conductive hyperbranched terpolymers based on aliphatic polyester, poly(D,L-lactide), and polyaniline used as scaffold in tissue engineering. *Int. J. Polym. Mater.* 2018;67(13):808–821. https://doi.org/10.1080/00914037.2017.1383248

19. Michalski A., Brzezinski M., Lapienis G., Biela T. Star-shaped and branched polylactides: Synthesis, characterization, and properties. *Prog. Polym. Sci.* 2019;89:159–212. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.10.004

20. Tabatabaei Rezaei S.J., Abandansari H.S., Nabid M.R., Niknejad H. PH-responsive unimolecular micelles selfassembled from amphiphilic hyperbranched block copolymer for efficient intracellular release of poorly water-soluble anticancer drugs. *J. Colloid Interface Sci.* 2014;425:27–35. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.03.034

#### Об авторах:

**Гомзяк Виталий Иванович,** 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» (Россия, 119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: vgomzyak@gmail.com. Scopus Author ID 55841680300, ResearcherID E-4518-2017, SPIN-код РИНЦ 7314-4562, https://orcid.org/0000-0001-7468-1062

**Бычков Никита Васильевич,** студент, Институт нано-, био-, информационных, когнитивных и социогуманитарных наук и технологий (ИНБИКСТ) ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет) (Россия, 123098, г. Москва, ул. Максимова, д. 4). E-mail: nikita3262@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-8590-9373

Адуев Аду Шарапудинович, студент, Институт нано-, био-, информационных, когнитивных и социогуманитарных наук и технологий (ИНБИКСТ) ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет) (Россия, 123098, г. Москва, ул. Максимова, д. 4). E-mail: adu\_99@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-2327-1033

**Иванова (Шпотя) Валерия Антоновна,** аспирант, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт» (Национальный исследовательский университет) (Россия, 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9). E-mail: valeriya.ivanova@phystech.edu. https://orcid.org/0000-0002-2644-2523

**Кошелев Антон Дмитриевич,** докторант (научный сотрудник), Концерн Фольксваген, Технический университет Дармштадта (Германия, 64277, Гессен, Дармштадт). E-mail: anton.koshelev@volkswagen.de. https://orcid.org/0000-0003-4842-9482

**Чвалун Сергей Николаевич**, член-корр. РАН, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: chvalun@mirea.ru. Scopus Author ID 7007011596, ResearcherID E-3924-2014, SPIN-код РИНЦ 8538-0603, https://orcid.org/0000-0001-9405-4509

#### About the authors:

**Vitaly I. Gomzyak**, 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: vgomzyak@gmail.com. Scopus Author ID 55841680300, ResearcherID E-4518-2017, RSCI SPIN-code 7314-4562, https://orcid.org/0000-0001-7468-1062

**Nikita V. Bychkov,** Student, Institute of Nano-, Bio-, Information, Cognitive and Socio-humanitarian Sciences and Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (4, Maksimova ul., Moscow, 123098, Russia). E-mail: nikita3262@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-8590-9373

**Adu Sh. Aduev,** Student, Institute of Nano-, Bio-, Information, Cognitive and Socio-humanitarian Sciences and Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (4, Maksimova ul, Moscow, 123098, Russia). E-mail: adu\_99@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-2327-1033

Valeriia A. Ivanova (Shpotya), Postgraduate Student, Moscow Institute of Physics and Technology (9, Institutskii per., Dolgoprudny, Moscow oblast, 141701, Russia). E-mail: valeriya.ivanova@phystech.edu. https://orcid.org/0000-0002-2644-2523

Anton D. Koshelev, Doctoral Candidate, Researcher, Volkswagen AG, Darmstadt University of Technology (TU Darmstadt) (64277 Darmstadt, Hessen, Germany). E-mail: anton.koshelev@volkswagen.de. https://orcid.org/0000-0003-4842-9482

Sergey N. Chvalun, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the 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: chvalun@mirea.ru. Scopus Author ID 7007011596, Researcher ID E-3924-2014, RSCI SPIN-code 8538-0603, https://orcid.org/0000-0001-9405-4509

Поступила: 14.02.2022; получена после доработки: 14.04.2022; принята к опубликованию: 06.06.2022. The article was submitted: February 14, 2022; approved after reviewing: April 14, 2022; accepted for publication: June 06, 2022.

# АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ANALYTICAL METHODS IN CHEMISTRY AND CHEMICAL TECHNOLOGY

CC BY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-17-3-253-267 YДK 543.544.5.068.7

# НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

# Валидация методики количественного определения

# наркотических и психотропных веществ в моче методом СВЭЖХ-МС/МС

# Н.Б. Савельева<sup>1</sup>, Г.В. Ишутенко<sup>1</sup>, А.В. Полосин<sup>1</sup>, Ф.В. Радус<sup>2</sup>, Д.С. Полянский<sup>2</sup>, С.А. Курбаткин<sup>2</sup>, Ю.А. Ефимова<sup>2</sup>, П.В. Постников<sup>1,⊠</sup>

<sup>1</sup>Национальная антидопинговая лаборатория (Институт) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (НАДЛ МГУ), Москва, 105005 Россия <sup>2</sup>МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия <sup>⊠</sup>Автор для переписки, e-mail: drpavelpostnikov@gmail.com

### Аннотация

**Цели.** Валидировать и ввести в рутинную практику НАДЛ МГУ новую, отвечающую требованиям ISO/IEC 17025, методику количественного определения 31 сильнодействующих и наркотических вещества и их метаболитов в моче с использованием быстрого и высокочувствительного метода хромато-масс-спектрометрии.

**Методы.** Анализ спайкованных с растворами стандартов образцов мочи проводили методом сверхэффективной жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (СВЭЖХ-МС/МС).

**Результаты.** В работе установлены диагностические пары прекурсор/ион-продукт и найдены энергии соударения, позволяющие однозначно идентифицировать анализируемые вещества; оптимизированы условия гидролиза при проведении пробоподготовки; определены селективность, линейность, предел качественного определения, предел количественного определения (установлен в рамках договора с фирмой-заказчиком), эффект матрицы и неопределенность измерения. Систематизированные данные приведены в итоговой таблице и сгруппированы по классам определяемых веществ.
**Выводы.** Представленная методика обладает важными преимуществами – отсутствием сложной и продолжительной пробоподготовки, а также коротким временем метода анализа – около 10 мин, что позволяет существенно снизить трудозатраты, продолжительность и себестоимость анализа. Дополнение новыми определяемыми веществами обеспечит ее универсальность и позволит расширить область применения.

**Ключевые слова:** СВЭЖХ-МС/МС, ГХ-МС/МС, валидация, количественное определение, наркотические сильнодействующие и психотропные вещества

Для цитирования: Савельева Н.Б., Ишутенко Г.В., Полосин А.В., Радус Ф.В., Полянский Д.С., Курбаткин С.А., Ефимова Ю.А., Постников П.В. Валидация методики количественного определения наркотических и психотропных веществ в моче методом СВЭЖХ-МС/МС. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(3):253–267. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-253-267

# **RESEARCH ARTICLE**

# Validation of a method for the quantitative determination of narcotic and psychotropic substances in urine by UHPLC–MS/MS

# Nadezhda B. Savelieva<sup>1</sup>, Grigory V. Ishutenko<sup>1</sup>, Andrey V. Polosin<sup>1</sup>, Fedor V. Radus<sup>2</sup>, Dmitry S. Polyansky<sup>2</sup>, Sergey A. Kurbatkin<sup>2</sup>, Yulia A. Efimova<sup>2</sup>, Pavel V. Postnikov<sup>1,⊠</sup>

<sup>1</sup>National Anti-Doping Laboratory (Institute), M.V. Lomonosov Moscow State University (NADL MSU), Moscow, 105005 Russia <sup>2</sup>MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

<sup>™</sup>Corresponding author, e-mail: drpavelpostnikov@gmail.com

## Abstract

**Objectives.** To validate a new method for the quantitative determination of 31 potent and narcotic substances and their metabolites in urine that meets the requirements of ISO/IEC 17025 using a fast and highly sensitive method of chromato-mass spectrometry with a view to introducing such a method into the routine practice of the National Anti-Doping Laboratory of the Lomonosov Moscow State University (NADL MSU).

*Methods.* Urine samples soldered with standard solutions were analyzed using ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UHPLC–MS/MS).

**Results.** Diagnostic precursor/ion-product pairs and collision energies were established to allow unambiguous identification of the analyzed substances. During sample preparation, hydrolysis conditions were optimized. Selectivity, linearity, limits of qualitative determination, limit of quantitative determination (established under the contract with the customer firm), matrix effect, and measurement uncertainty were defined. Systematized data grouped by classes of analytes are given in the final table.

**Conclusions.** The important advantages of the presented technique are the absence of complex and lengthy sample preparation, as well as the short time of the analysis method (about 10 min), which can significantly reduce duration along with labor and analysis costs. The addition of new analytes will ensure the versatility of the technique, as well as expanding its scope.

*Keywords:* UHPLC–MS/MS, GC–MS/MS, validation, quantitation, narcotic potent and psychotropic substances

*For citation:* Savelieva N.B., Ishutenko G.V., Polosin A.V., Radus F.V., Polyansky D.S., Kurbatkin S.A., Efimova Yu.A., Postnikov P.V. Validation of a method for the quantitative determination of narcotic and psychotropic substances in urine by UHPLC–MS/MS. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(3):253–267 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-253-267

## введение

В последние десятилетия появление новых наркотических и психотропных веществ приводит к неуклонному росту злоупотреблений ими и приобретает масштабы глобальной проблемы. Согласно информации, представленной Международным комитетом по контролю за наркотиками Организации Объединенных наций за 2020 г.<sup>1</sup>, несмотря на пандемию COVID-19, которая создала беспрецендентные проблемы для поставок контролируемых лекарственных средств и систем здравоохранения всех стран мира в целом, количество изъятых сильнодействующих веществ остается на стабильно высоком уровне. Увеличилось число электронных торговых площадок в Интернете и даркнете. Зашифрованные защищенные приложения и социальные сети стали играть заметную роль в поиске таких субстанций на потребительском уровне. Ввиду ЭТОГО актуальность химикотоксикологического анализа и контроля за приемом сильнодействующих веществ существенно возросла. В результате активного употребления наркотических

средств и психотропных веществ, неуклонно растет число лиц с наркотической зависимостью, увеличивается количество тяжелых интоксикаций, приводящих к летальному исходу [1].

В связи с этим, одной из актуальнейших и значимых задач современного токсикологического анализа является разработка экспрессных, новых, точных и совершенствование уже применяемых методик обнаружения контролируемых веществ и их метаболитов в объектах биологического происхождения, а также их валидация и внедрение в повседневную (рутинную) практику лабораторий.

На сегодняшний момент хроматографические методы определения в сочетании с массспектрометрией широко применяются в различных химико-токсикологических исследованиях, обеспечивая высокие показатели селективности и чувствительности [2-4]. Ранее для рутинного анализа в основном использовали методы газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС/МС), однако пробоподготовка занимала много времени, включая применение стадии дополнительной очистки, этапы экстракции и дериватизации для малолетучих органических соединений. По этой причине наиболее привлекательными методами для проведения скринингового анализа на наличие наркотических, сильнодействующих и психотропных веществ стали методы жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (СВЭЖХ-МС/МС) [5].

Ранее во ФГУП «Антидопинговый центр» (предшественник Национальной антидопинговой лаборатории Московского государственного университета (НАДЛ МГУ) им. М.В. Ломоносова) была введена в действие методика токсикологического

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2020 год. Организация Объединенных Наций: Международный комитет по контролю над наркотиками, Beнa; 2021. 167 с. URL: https://www.incb. org/documents/Publications/AnnualReports/AR2020/ Annual\_Report/E\_INCB\_2020\_1\_rus.pdf (Дата обращения 10.02.2022 г.) [Report of the International Narcotics Control Boards (INCB) for 2020. United Nations: International Narcotics Control Board). Vein; 2021. 167 p. URL: https:// www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/ AR2020/Annual\_Report/E\_INCB\_2020\_1\_rus.pdf (Accessed February 10, 2022).]

мониторинга образцов мочи для выявления классов опиатов, стимуляторов, каннабиноидов, барбитуратов и бензодиазепинов. Критерии Всемирного Антидопингового Агентства (ВАДА) для анализа проб мочи были взяты за основу для проведения валидации методики из технических документов TD\_IDCR и TD\_DL тех лет<sup>2,3</sup>. Скрининговый анализ и процедуры подтверждения для большинства соединений выполняли методами СВЭЖХ-МС/МС, однако часть веществ и их метаболитов определяли методом ГХ-МС/МС.

С целью унификации анализа определяемых веществ методом СВЭЖХ-МС/МС и приведения методики в соответствие с новыми нормативными документами<sup>4</sup>, в 2020 г. в Лаборатории была проверевалидация методики количественного дена определения веществ, перечисленных в табл. 1. В результате была оптимизирована пробоподготовка, хромато-масс-спектрометрические параметры сгруппированы по классам определяемых соединений. Соответствие валидации методики требованиям новой версии ISO/IEC 17025 было подтверждено органом по аккредитации Ассоциацией Аналити-ческих Центров «Аналитика»<sup>5</sup>.

Выполненное нами исследование было направлено на разработку экспрессной и высокоселективной методики количественного определения 31 вещества и их метаболитов, входящих в группу токсикологического мониторинга.

Выполнение химико-токсикологического тестирования сотрудников предприятий, задействованных в работах, требующих повышенного внимания, или на сменных круглосуточных работах, проводили в соответствии с условиями договора, заключенного с фирмой-заказчиком. Перечень определяемых соединений приведен в табл. 1.

<sup>4</sup> ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Межгосударственный стандарт. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. URL: https://docs.cntd.ru/document/1200166732 (Дата обращения 11.02.2022 г.). [ISO/IEC 17025-2019. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. (in Russ.). URL: https://docs.cntd.ru/document/1200166732 (Accessed February 11, 2022).]

<sup>5</sup> Ассоциация аналитических Центров «Аналитика». URL: https://aac-analitica.ru/akkreditaciya.html (Дата обращения 11.02.2022 г.). [Association of Analytical Centers "Analytica." (in Russ.). URL: https://aac-analitica.ru/akkreditaciya.html (Accessed February 11, 2022).]

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

## Сертифицированные стандартные образцы

Для проведения экспериментов использовали сертифицированные стандартные образцы с исходной концентрацией 1.0 мг/мл: амфетамин, метилендиоксиамфетамин (МДА), метилендиоксиэтиламфетамин (МДЭА), метилендиоксиметамфетамин (МДМА), метамфетамин, амобарбитал, бутабарбитал, буталбтал, пентабарбитал, секобарбитал, фенобарбитал, алпразолам, клоназепам, лоразепам, мидазолам, оксазепам, нордиазепам темазепам, триазолам, флуразепам, бензоилэкгонин, гидрокодон, гидроморфон, кодеин, 6-моноацетилморфин, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, метадон, дельта-9-тетрагидроканнабиол-9-кислота (ТГК) приобретены у LGC (Великобритания).

Внутренние стандарты (Internal Standart, ISTD) с исходной концентрацией 0.01 мг/мл:  $d_5$ -демоксепам (ISTD 1),  $d_3$ -морфин (ISTD 2) и  $d_5$ -фенобарбитал (ISTD 3), приобретены у *Cerilliant* (США), бупранолол (ISTD 4) и мефрузид (ISTD 5) приобретены у *NMI* (Австралия).

Все производители сертифицированных стандартных образцов удовлетворяют требованиям ISO 17034<sup>6</sup>. Производители, не имеющие аккредитации по ISO 17034, документально подтвердили идентичность и чистоту стандартных образцов от компетентных лабораторий, удовлетворяющих требованиям стандарта ISO/IEC 17025, что подтверждено сертификатами анализа.

### Реагенты и расходные материалы

Ацетонитрил (*Merck*, Германия), метанол (*Merck*) и муравьиная кислота (*Acros Organics*, Бельгия) были HPLC grade, деионизированная вода для анализа (18.2 мОм) была получена с использованием системы Milli-Q (*Millipore*, США).

Реагенты для пробоподготовки: карбонат калия (чистота не менее 99%), гидрокарбонат калия (чистота не менее 99%), сульфат натрия безводный (чистота не менее 99.5%), диэтиловый эфир (чистота не менее 95%) производства *Sigma-Aldrich* (США); калия дигидрофосфат (чистота не менее 99%), натрия фосфат двухосновный дигидрат (чистота не менее 99%), азид натрия (чистота не менее 99%) производства *Merck* (Германия); β-глюкоронидаза *Escherichia Coli* K 12 (*Roche Diagnostics*,

<sup>6</sup> Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТРИСО17034-2021 Общие требования к компетентности производителей стандартных образцов. URL: https://docs. cntd.ru/document/1200181084 (Дата обращения 11.02.2022 г.). [ISO 17034-2021 General requirements for the competence of reference material producers. (in Russ.). URL: https://docs.cntd.ru/ document/1200181084 (Accessed February 11, 2022).]

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> WADA Technical Document – TD2021IDCR. 2021. URL: https://www.wada-ama.org/en/resources/lab-documents/ td2021idcr (Дата обращения 11.02.2022 г. / Accessed February 11, 2022).

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> WADA Technical Document – TD2021IDL. 2021. URL: https://www.wada-ama.org/en/resources/lab-documents/ td2021dl (Дата обращения 11.02.2022 г. / Accessed February 11, 2022).

Таблица 1. Целевые соединения, определяемые по программе химико-токсикологического исследования в соответствии с требованиями фирмы-заказчика

Table 1. Target compounds determined according to the program of chemico-toxicological analysis in accordance with the requirements of the customer company

Вещества/метаболиты Compounds/Metabolites	Пороговые значения, нг/мл Thresholds, ng/mL
Амфетамин, Метилендиоксиамфетамин (МДА), Метилендиоксиэтиламфетамин (МДЭА), Метилендиоксиметамфетамин (МДМА), Метамфетамин Атрhetamine, Methylenedioxyamphetamine (MDA), Methylenedioxymethamphetamine (MDEA), Methylenedioxymethamphetamine (MDMA), Methamphetamine	250
Амобарбитал, Бутабарбитал, Буталбитал, Пентабарбитал, Секобарбитал, Фенобарбитал Amobarbital, Butobarbital, Butalbital, Pentobarbital, Secobarbital, Phenobarbital	100
Альпразолам, Клоназепам, Лоразепам, Мидазолам, Нордиазепам, Оксазепам, Темазепам, Триазолам, Флуразепам Alprazolam, Clonazepam, Lorazepam, Midazolam, Nordiazepam, Oxazepam, Temazepam, Triazolam, Flurazepam	100
Бензоилэкгонин Benzoylecgonine	100
Гидрокодон, Гидроморфон, Кодеин, Морфин, Оксикодон, Оксиморфон Hydrocodone, Hydromorphone, Codeine, Morphine, Oxycodone, Oxymorphone	100
6-Моноацетилморфин (6-MAM) 6-Monoacetylmorphine (6-MAM)	10
Метадон, Пропоксифен Methadone, Propoxyphene	200
Дельта-9-Тетрагидроканнабиол-9-кислота (карбокси-ТГК) Delta-9-tetrahydrocannabiol-9-acid (carboxy-THC)	10

Швейцария); картриджи для твердофазной экстракции Oasis<sup>®</sup> MCX (*Waters*, США).

Стеклянные пробирки с завинчивающимися крышками 16 × 125 мм (*Pyrex*, США), полипропиленовые пробирки объемом 1.5 мл (*Eppendorf*, Германия), стеклянные виалы номинальным объемом 2.0 мл (*Macherey-Nagel GmbH & Co*, Дюрен, Германия), полипропиленовые виалы 0.2 мл (*Agilent Technologies*, США), кримпер, декаппер, газоплотные крышки для виал.

### Образцы для анализа

Образцы проведения химикомочи для токсикологического анализа были отобраны у добровольцев, каждый их которых предоставил письменное информированное согласие на биологического материала в использование его научных целях, в соответствии с требованиями этического лаборатории. Проведенные кодекса противоречат Хельсинкской не исследования декларации Всемирной Медицинской Ассоциации<sup>7</sup>.

Данные образцы были заранее исследованы на отсутствие определяемых компонентов и использованы в работе как сертифицированный отрицательный контроль мочи (бланковая моча, Blank).

Для каждой группы соединений готовили контрольные образцы: положительный контроль мочи, содержащий количества определяемых соединений на уровне порогового значения (Positive Control Urine, PCU), и содержащий количества определяемых соединений сзаданной концентрацией, отличной от порогового значения (LabQC). В качестве матрицы использовали сертифицированный отрицательной контроль мочи (Blank).

### Оборудование

Тройной квадрупольный масс-спектрометр «TSQ Vantage» (Thermo Fisher Scientific, Сан-Хосе, США), в сочетании с жидкостным хроматографом модели UltiMate 3000 (Dionex, Германия) (CBЭЖX-MC/MC), термостат-инкубатор с программируемой температурой (Binder, Германия), термостат жидкостный низкотемпературный (Grant, Великобритания), твердотельный инкубатор с программируемой температурой (Grant, Великобритания), ротационный перемешиватель

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com\_ content&task=view&id=21 (Дата обращения 11.02.2022 г.). [Declaration of Helsinki. World Medical Association. URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com\_content&task=view&id=21 (Accessed February 11, 2022).]

RV-10 (*IKA*, Германия), вортекс V-1 plus (*BioSan*, Латвия), настольная центрифуга с горизонтальным ротором Rotina (*Hettich*, Германия), аналитические весы Discovery DV215CD (*OHaus*, CША) (точность 5 знаков), автоматические дозаторы переменного объема 10–200 мкл и 100–1000 мкл (*Eppendorf*, Германия), диспенсер объемом 10 мл (*Brand*, Германия).

## Пробоподготовка

Пробоподготовка включала следующие основные этапы: ферментативный гидролиз, экстракция, удаление растворителя и перерастворение для ввода в СВЭЖХ-МС/МС систему.

Для выполнения пробоподготовки количественного определения целевых соединений брали 12 пробирок с закручивающимися крышками (16 × 125 мм), маркировали их маркерами Cal0 (Blank), Cal1, Cal2, Cal3, Cal4, Cal5, Cal6, PCU в пяти повторах. В первые 7 пробирок добавляли по 1 мл сертифицированного отрицательного контроля мочи (Blank), в пробирки 8–12 по 1 мл образца мочи, содержащую количества определяемых соединений на уровне порогового значения (PCU).

Пробоподготовку образцов мочи для валидации выполняли два независимых специалиста сле-дующим образом. В пробирки с маркировкой Cal0-Cal6 и PCU добавляли по 20 мкл смеси внутренних стандартов ISTD 1-ISTD 3. Далее в каждую пробирку приливали 1 мл буферной смеси для гидролиза (рН 7.4), вортексировали. Затем образцы поместили в термостат-инкубатор с программируемой температурой  $57 \pm 3$  °C на  $60 \pm 10$  мин. После этого пробирки охлаждали до комнатной температуры (25 °C) и добавляли в каждую по 1 мл карбонатного буферного раствора (рН 9-11), 1-2 г сульфата натрия и встряхивали в течение 5-10 с. Далее в каждую пробирку добавляли 5 мл диэтилового эфира, закрывали крышкой и помещали в ротационный перемешиватель на 20 ± 5 мин. Затем пробирки с образцами центрифугировали при 2700-3100 об/мин в течение 3-4 мин; помещали в жидкостный термостат с программируемой заданной температурой (-30 °C) до замерзания водного слоя (5-10 мин). Далее органический слой переносили в пробирки 16 × 125 мм, упаривали досуха в твердотельном нагревателе при 70 °C, к сухому остатку добавляли по 200 мкл раствора (Diluent), содержащего 0.1% раствор муравьиной кислоты в смеси метанол/вода = 5:95, v/v, с добавлением растворов внутренних стандартов (ISTD 4, ISTD 5). Затем каждую пробирку вортексировали в течение 5-10 с, полученные экстракты переносили в полипропиленовые виалы на 0.2 мл, закрывали крышками для виал и ставили на прибор.

### Условия инструментального анализа

СВЭЖХ-МС/МС анализ образца проводили при следующих параметрах: аналитическая колонка: Acquity BEH-C18 100 мм, 2.1 мм, толщина пленки 1.7 мкм (Waters, США). Скорость потока подвижной фазы - 0.35 мл/мин. Программа элюирования начиналась с 0.5 мин изократической стадии при 95% 0.1%-ного раствора муравьиной кислоты в воде (А) и 5% 0.1%-ного раствора муравьиной кислоты в метаноле (В), с последующим линейным увеличением до 95% раствора (В) тече-4.5 мин и последующей выдержке при ние (В) в течение 2.5 мин. 95% Затем раствор уравновешивался до конца анализа в течение 10 мин. Объем вводимой пробы – 10 мкл. Детектирование проводили в режиме селективного мониторинга реакций (Selective reaction monitoring, SRM) положительных и отрицательных ионов. Ионный источник с подогревом и электрораспылением (HESI II). Давление газа в камере соударения – 1.5 мТорр (аргон 99.9995%). Температура испарителя – 370 °C, температура капилляра – 350 °C. Напряжение распыления – 4000 В.

## ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДА

Валидацию метода проводили в соответствии с требованиями, установленными в ISO/IEC 17025<sup>8</sup>, ГОСТ Р 8.795-2012<sup>9</sup>, с руководством по оценке неопределенности измерения ISO/IEC Guide 98-3:2008<sup>10</sup>, а также техническими документами TD2021IDCR и TD2021DL WADA.

<sup>8</sup> ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Межгосударственный стандарт. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. URL: https://docs.cntd. ru/document/1200166732 (Дата обращения 11.02.2022 г.). [ISO/IEC 17025-2019. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. (in Russ.). URL: https://docs. cntd.ru/document/1200166732 (Accessed February 11, 2022).]

<sup>9</sup> ГОСТ Р 8.795-2012. Национальный стандарт Российской Федерации. Государственная система обеспечения единства измерений. Методики идентификации химических веществ методом хромато-масс-спектрометрии. Общие требования. URL: https://docs.cntd.ru/ document/1200102300 (Дата обращения 11.02.2022 г.). [GOST R 8.795-2012. National Standard of Russian Federation. State system for ensuring the uniformity of measurements. Identification of chemicals substance by a chromato-mass spectrometry method. The general requirements. (in Russ.). URL: https://docs.cntd.ru/document/1200102300 (Accessed February 11, 2022).]

<sup>10</sup> ГОСТ 34100.3-2017/ISO/IEC Guide 98-3:2008. Межгосударственный стандарт. Неопределенность измерения. Руководство по выражению неопределенности измерения (GUM). 2008. URL: https://docs.cntd.ru/document/1200146871 (Дата обращения 11.02.2022 г.). [ISO/IEC Guide 98-3:2008. Uncertainty of measurement. Part 3. Guide to the expression of uncertainty in measurement. 2008. URL: https://docs.cntd.ru/document/1200146871 (Accessed February 11, 2022).]

## Селективность

Для исследования потенциального мешающего влияния матрицы проводили пробоподготовку сертифицированного отрицательного контроля мочи (Blank) и контрольных образцов мочи с добавлением смесикаждойгруппысоединений науровне порогового значения. На полученных масс-хроматограммах определяемых соединений в соответствующих интервалах сканирования времени удерживания (Retention Time, RT) аналитов в пределах  $\pm 0.1$  мин должны отсутствовать интерферирующие (мешающие) пики компонентов матрицы с отношением сигнал/шум, превышающим 3:1.

## Линейность

Для построения линейной зависимости количественного определения компонентов проводили пробоподготовку серии калибровочных растворов, содержащих компоненты в диапазоне 50–300% (Cal0–Cal6) от пороговых концентраций.

По результатам анализа определяли и строили графические зависимости концентрации от полученного сигнала, линейность калибровочных кривых оценивали с помощью коэффициентов корреляции  $R^2$ , которые должны быть не ниже 0.99.

## Предел количественного и качественного определения

Пределу количественного определения (Limit of Quantitation, LOQ) соединения соответствует наименьшая концентрация, укладывающаяся в диапазон линейной зависимости методики. Для получения данного валидационного параметра проводили пробоподготовку сертифицированного отрицательного контроля мочи (Blank) с добавлением наименьшего значащего по концентрации калибровочного раствора.

Предел качественного обнаружения (Limit of Detection, LOD) методики установили ранее при разработке и валидации первичной процедуры анализа путем приготовления серий последовательных разведений растворов в моче с конечной концентрацией определяемых веществ на уровне 10% (и менее) от порогового значения.

#### Эффект матрицы

С целью оценки влияния компонентов мочи на определение аналита (Matrix effect, ME) проводили исследование контрольных образцов мочи с

добавлением смеси каждой группы соединений на уровне порогового значения и соответствующих растворов тех же аналитов в растворителе с той же концентрацией. Влияние матрицы мочи оценивали по формуле (1):

Значение МЕ, превышающее 100%, указывало на усиление ионизации, а значение ниже 100% свидетельствовало об подавлении ионизации матрицей образца.

#### Неопределенность измерения

Определение проводили в соответствии с Руководством по выражению неопределенности измерений (GUM)<sup>11</sup>, которое устанавливает общие правила для оценки и выражения неопределенности измерений в лабораториях, аккредитованных по ISO/IEC 17025. При оценке неопределенности применяли внутрилабораторный подход, основанный на определении промежуточной прецизионности (внутрилабораторной воспроизводимости), состоящей из трехкомпонентной модели измерения: суммы измерений среднего значения метода измерения (m), оценки систематической ошибки метода (B) и вклада случайной ошибки (e) (2):

$$y = m + B + e \,. \tag{2}$$

Объединенную стандартную неопределенность  $(u_c)$  расчитывали как корень суммы квадратов промежуточной прецизионности РСU  $(u_{prec})$ , промежуточной прецизионности калибраторов  $(u_{cal})$ , неопределенности смещения относительно заданного значения РСU при наличии систематической ошибки  $(u_{bias})$  и неопределенности, учитывающей процесс пробоподготовки аналитов  $(u_{other})$  по формуле (3):

$$u_{\rm c} = \sqrt{u_{\rm prec}^2 + u_{\rm cal}^2 + u_{\rm bias}^2 + u_{\rm other}^2} \,.$$
(3)

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> ГОСТ 34100.3-2017/ISO/IEC Guide 98-3:2008. Межгосударственный стандарт. Неопределенность измерения. Руководство по выражению неопределенности измерения (GUM). 2008. URL: https://docs.cntd.ru/document/1200146871 (Дата обращения 11.02.2022 г.). [ISO/IEC Guide 98-3:2008. Uncertainty of measurement. Part 3. Guide to the expression of uncertainty in measurement. 2008. URL: https://docs.cntd.ru/document/1200146871 (Accessed February 11, 2022).]

Для оценки неопределенности измерений использовали серию калибровочных растворов для каждой группы соединений и соответствующие положительные контроли мочи, содержащие количества определяемых соединений на уровне порогового значения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основная цель настоящей работы состояла в разработке и валидации экспрессного и надежного метода количественного определения целевых соединений в образцах мочи. Были установлены диагностические пары прекурсор/ион-продукт и энергии соударения, позволяющие однозначно идентифицировать анализируемые соединения. В процессе разработки метода для каждого соединения получены оптимальные условия ионизации. Итоговые данные по всему перечню определяемых веществ представлены в табл. 2.

Перед выполнением валидации метода были подобраны условия основных стадий пробоподготовки – гидролиза и экстракции. Были оценены возможности применения кислотного и ферментативного гидролиза для соединений, образующих конъюгаты в процессе метаболизма. Основная часть метаболитов образует производные глюкуроновой кислоты, и лишь в незначительном количестве выделяется в виде сульфатов, ацетатов и некоторых других солей [6]. Для определения большей части веществ при проведении пробоподготовки используют оба типа гидролиза, однако при выборе кислотного гидролиза требуются достаточно агрессивные условия: соляная кислота в высокой концентрации (10N) и продолжительное термостатирование (не менее 30 мин) при высокой температуре (выше 90 °C), что может оказывать негативное влияние на некоторых полярных метаболитов структуры анализируемых соединений (бензодиазепины, ТГК) [7]. Ферментативный гидролиз, в свою очередь, не требует таких условий: используют ферменты бета-глюкуронидазы *E-coli*, добавленные в фосфатный буферный раствор (рН 6.5-7.0) и инкубируют при температуре 57 °C в течение 60 мин [8, 9]. Важным преимуществом ферментативного гидролиза является его высокая специфичность за счет снижения в матрице мочи мешающих пиков, связанных с отщеплением полисахаридных фрагментов молекул, а также предотвращение распада лабильных соединений и исключение применения агрессивных сред (снижение класса опасности). С учетом вышеперечисленных факторов и унификации пробоподготовки для всех соединений, выбор был сделан в пользу ферментативного гидролиза.

В некоторых литературных источниках приводятся данные о том, что по сравнению с жидкостножидкостной экстракцией (ЖЖЭ) твердофазная экстракция (ТФЭ) обладает значительным преимуществом, поскольку позволяет получать более чистые элюаты [10], что особенно важно при определении веществ с низкой концентрацией. В процессе выбора условий пробоподготовки было проведено сравнение результатов после проведения ЖЖЭ образцов диэтиловым эфиром и карбонатным буферным раствором (рН 9.5-11) с добавлением сульфата натрия, с результатами ТФЭ картриджами Oasis. В связи с тем, что пороговые значения количественного определения валидируемых соединений значительно превышали LOD (см. табл. 3), существенной разницы в анализе полученных экстрактов не было обнаружено. Поэтому выбор был сделан в пользу ЖЖЭ, что в конечном итоге существенно снизило стоимость и время пробоподготовки анализа.

#### Селективность

Анализ участков масс-хроматограмм показал, что на полученных масс-хроматограммах определяемых соединений в соответствующих интервалах сканирования времени удерживания RT аналитов в пределах ±0.1 мин отсутствовали интерферирующие пики компонентов матрицы с отношением сигнал/шум, превышающим 3:1.

## Линейность

Для каждого определяемого вещества была построена линейная зависимость концентрации серии калибровочных растворов [11, 12], содержащих компоненты в диапазоне 50–300% (Cal0–Cal6) порогового значения концентрации от отношения сигнала определяемого компонента к сигналу соответствующего внутреннего стандарта. На рисунке в качестве примера приведен график линейной калибровочной кривой гидроморфона.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что коэффициенты корреляции  $R^2$  для каждого соединения оказались выше установленного значения 0.99 (минимальное значение составило 0.9918 для 6-МАМ и максимальное – 0.9992 для клоназепама и триазолама). Полученные результаты свидетельствуют о линейной зависимости в выбранном диапазоне концентраций (см. табл. 3).

## Предел количественного определения

Полученные данные по LOQ и LOD для каждого вещества представлены в табл. 3. Значения LOQ и LOD удовлетворяют требованиям фирмы заказчика (см. табл. 1).

Таблица 2. Хромато-масс-спект	рометрические ха	арактеристики (	определяемых	веществ
Table 2. Chromato-mass-spectron	netric characteristic	cs of analytes		

Соединение Compound	RT, мин RT, min	Тип ионизации Type of ionization	Ион-прекурсор, <i>m/z</i> (a.e.м.) Precursor ion, <i>m/z</i> (a.u.m.)	Продукт-ион (энергия соударений), <i>m/z</i> (V) Product ion (collision energy), <i>m/z</i> (V)
Демоксепан- <i>d</i> <sub>5</sub> (ISTD 1)	3.60	+	202.1	180.1 (22)
Demoxepan- $d_5$ (ISTD 1)	5.00	1	292.1	124.1 (37)
Морфин- <i>d</i> <sub>3</sub> (ISTD 2)	1 27	+	302.1	199.1 (25)
Morphine- $d_3$ (ISTD 2)	1.27		502.1	128.1 (34)
Фенобарбитал- $d_5$ (ISTD 3) Phenobarbital- $d_5$ (ISTD 3)	1.77	_	236.1	193.1 (13), 42.0 (20)
Бупранолол (ISTD 4)			216.1 (15)	
Bupranolol (ISTD 4)	4.10		272.1	218.1 (15)
Мефрузид (ISTD 5) Mephruside (ISTD 5)	4.28	+	380.9	189.0 (30)
Амфетамин	2 78	+	136.1	119.1 (7)
Amphetamine	2.70	·	150.1	91.1 (16)
МДА	2.80	+	180.1	163.1 (10)
MDA	2.00		100.1	135.1 (20)
МДМА	2.83	+	194.0	163.1 (12)
MDMA				135.1 (21)
МДЭА	3.00	+	208.1	135.1 (21)
MDEA				163.1 (12)
Метамфетамин	2.85	+	150.1	91.1 (23)
Methamphetamine	2.05		150.1	119.1 (10)
Амобарбитал	3.66	_	225.1	42.1 (25)
Amobarbital	5.00			182.1 (10)
Бутабарбитал	4 35 201 1		201.1	168.1 (13)
Butabarbital	55		201.1	42.1 (20)
Буталбитал	2.45	_	223.1	180.2 (10)
Butalbital				42.1 (25)
Пентабарбитал	3.52	-	225.1	42.1 (25)
Pentabarbital				182.1 (10)
Секобарбитал	4.60	_	237 1	42.1 (25)
Secobarbital			257.1	194.1 (10)
Фенобарбитал	4 04		231.1	188.1 (12)
Phenobarbital	7.07	_	2.51.1	42.1 (19)
Алпразолам	4 1 5	+	309.1	205.1 (41)
Alprazolam		·	311.1	205.1 (40)
Клоназепам	3 75		216.1	270.1 (24)
Clonazepam	5.15		510.1	214.1 (37)

## Таблица 2. Окончание Table 2. Continued

Соединение Compound	RT, мин RT, min	Тип ионизации Type of ionization	Ион-прекурсор, <i>m/z</i> (a.e.м.) Precursor ion, <i>m/z</i> (a.u.m.)	Продукт-ион (энергия соударений), m/z (V) Product ion (collision energy), m/z (V)
Лоразепам	4.10		323.1	277.1 (21)
Lorazepam	4.10	+	321.1	275.1 (21)
Мидазолам	2.05		326.1	291.1 (26)
Midazolam	2.95	+	328.1	291.1 (26)
Нордиазепам	4.27		271.1	140.1 (27)
Nordiazepam	4.37	+	2/1.1	208.1 (27)
Оксазепам	4.10		287.1	241.1 (22)
Oxazepam	4.10	T	289.1	243.1 (21)
Темазепам	4.25		301.1	255.1 (29)
Temazepam	4.23	+	303.1	257.1 (22)
Триазолам	4.1.4		343.1	308.1 (25)
Triazolam	4.14	+	345.1	308.1 (25)
Флуразепам	2.00		388.1	315.1 (25)
Flurazepam	2.90	+	390.1	317.1 (22)
Бензоилэкгонин	3.30	+	290.1	168.1 (19)
Benzoylecgonine				105.1 (30)
Гидрокодон	2.72		200.1	128.1 (10)
Hydrocodone	2.75	+	500.1	199.1 (11)
Гидроморон	1.97		296 1	157.1 (11)
Hydromoron	1.87	+	280.1	185.1 (20)
Кодеин	2.59		200.1	152.1 (17)
Codeine	2.58	+	500.1	165.1 (14)
Морфин	1.26		296.1	152.1 (15)
Morphine	1.30	+	380.1	165.1 (8)
Оксикодон	2 (7		216.1	241.1 (5)
Oxycodone	2.07	+	510.1	256.1 (20)
Оксиморфон	1.54		202.1	227.1 (11)
Oxymorphone	1.34	+	302.1	284.1 (12)
	2.76		328.1	165.1 (13)
0-IVIAIVI		+		211.1 (12)
Пропоксифен	2 40		266.1	143.1 (19)
Propoxyphene	3.40	+	200.1	128.1 (33)
Метадон	4.40		210.1	265.1 (14)
Methadone	4.40	+	310.1	219.1 (24)
Карбокси-ТГК	5.00		242 1	245.2 (31)
Carboxy-THC	5.82	_	543.1	191.2 (39)

Соединение Compound	LOD, нг/мл LOD, ng/mL	LOQ*, нг/мл LOQ*, ng/mL	Линейность, нг/мл Linearity, ng/mL	$R^2 (n = 10)$	ME, %	u <sub>c</sub> , %
Амфетамин Amphetamine	0.5	125	125–750	$0.9986 \pm 0.0008$	$95.9\pm5.1$	6.5
МДА MDA	2.0	125	125–750	$0.9990 \pm 0.0004$	$99.2\pm4.6$	6.2
МДЭА MDEA	0.5	125	125–750	$0.9983 \pm 0.0012$	$101.5\pm2.8$	7.3
МДМА MDMA	0.5	125	125–750	$0.9986 \pm 0.0007$	$99.8\pm3.3$	7.6
Метамфетамин Methamphetamine	0.5	125	125–750	$0.9986 \pm 0.0008$	$101.5\pm3.9$	6.7
Амобарбитал Amobarbital	10	100	100-1000	$0.9956 \pm 0.0024$	86.1 ± 5	8.8
Бутабарбитал Butabarbital	10	100	100-1000	$0.9943 \pm 0.0020$	98.0 ± 5	8.7
Буталбитал Butalbital	10	100	100-1000	$0.9950 \pm 0.0020$	59.2 ± 7	7.3
Пентабарбитал Pentabarbital	10	100	100-1000	$0.9952 \pm 0.0025$	79.4 ± 6	8.6
Секобарбитал Secobarbital	10	100	100-1000	$0.9958 \pm 0.0021$	85.6 ± 8	8.3
Фенобарбитал Phenobarbital	10	50	50-2000	$0.9979 \pm 0.0014$	86.1 ± 5	10.6
Алпразолам Alprazolam	0.5	50	50-300	$0.9987 \pm 007.00$	94.7 ± 2.4	8.7
Клоназепам Clonazepam	0.5	50	50-300	$0.9992 \pm 0.0004$	$95.2\pm4.6$	7.1
Лоразепам Lorazepam	0.5	50	50-300	$0.9987 \pm 0.0006$	$106.0 \pm 3.7$	8.3
Мидазолам Midazolam	0.5	50	50-300	$0.9987 \pm 0.0005$	92.1 ± 3.0	8.1
Оксазепам Охаzерат	0.5	50	50-300	$0.9972 \pm 0.0025$	$102.7\pm4.3$	9.8
Нордиазепам Nordiazepam	0.5	50	50-300	$0.9990 \pm 0.0030$	$90.8\pm3.7$	7.2
Темазепам Temazepam	0.5	50	50-300	$0.9971 \pm 0.0016$	99.1 ± 4.3	8.2
Триазолам Triazolam	0.5	50	50-300	$0.9992 \pm 0.0003$	90.5 ± 2.1	6.8
Флуразепам Flurazepam	0.5	50	50-300	$0.9980 \pm 0.0013$	100.8 ± 1.9	8.5
Бензоилэкгонин Benzoylecgonine	1.0	50	50-300	$0.9989 \pm 0.0006$	$130.0 \pm 2.0$	5.6
Гидрокодон Hydrocodone	1.0	50	50-300	$0.9971 \pm 0.0030$	105.1 ± 3.0	11.9
Гидроморфон Hydromorphone	2.0	50	50-300	$0.9989 \pm 0.0003$	109.6 ± 3.1	6.9

**Таблица 3.** Валидационные характеристики методики **Table 3.** Validation characteristics of the methodology

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies. 2022;17(3):253-267

Соединение Compound	LOD, нг/мл LOD, ng/mL	LOQ*, нг/мл LOQ*, ng/mL	Линейность, нг/мл Linearity, ng/mL	$R^2 (n=10)$	ME, %	<i>u</i> <sub>c</sub> , %
Кодеин Codeine	1.0	50	50-300	$0.9968 \pm 0.0034$	$106.9 \pm 2.6$	12.7
Морфин Morphine	1.0	50	50-300	$0.9987 \pm 0.0006$	$100.3 \pm 1.0$	11.6
Оксикодон Oxycodone	1.0	50	50-300	$0.9959 \pm 0.0038$	$100.9 \pm 3.0$	13.2
Оксиморфон Oxymorphone	2.0	50	50-300	$0.9965 \pm 0.0024$	$95.6\pm2.7$	12.1
6-MAM	0.2	5	5–30	$0.9918 \pm 0.0025$	97.5 ± 1.5	16.2
Пропоксифен Propoxyphen	10	100	100-600	$0.9985 \pm 0.0010$	$112.2 \pm 5.7$	7.5
Метадон Methadone	0.5	100	100-600	$0.9982 \pm 0.0009$	99.0 ± 4.5	6.9
Карбокси-ТГК Carboxy-THC	2.0	5	5–200	$0.9983 \pm 0.0012$	$95.2 \pm 6$	19.0

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

\* В соответствии с условиями договора с заказчиком.

\* In accordance with the terms of the contract with the customer.



Рисунок. График линейной калибровочной кривой гидроморфона. Figure. Linear calibration curve plot of hydromorphone.

## Эффект матрицы

У большинства анализируемых соединений наблюдали значения МЕ в диапазоне 85-115%, что, указывает на то, что полученный матричный эффект является незначительным [13]. Минимальное значение МЕ было получено для буталбитала,  $59.2 \pm 7\%$ , а максимальное – для бензоилэкгонина,  $130.0 \pm 2.0\%$ . Данные приведены в табл. 3.

# Неопределенность измерения

Определение промежуточной прецизионности проводили на основе выборки данных из 5 проб PCU, выполненных двумя специалистами в течение 5 дней (n = 50). Каждый результат PCU, в свою очередь, являлся средним значением из трех повторных измерений. Для полученного массива данных проводили оценку на выбросы: определяли

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(3):253-267

медиану выборки, нижний и верхний квартили, внутренние и внешние границы диапазона по методике, предложенной в ISO/IEC Guide 98-3:2008. В однородной выборке скорректированных (при необходимости) значений образцов РСИ определяли среднее значение, стандартное отклонение и относительное стандартное отклонение в условиях воспроизводимости (промежуточной прецизионности,  $u_{\rm prec}$ ). Промежуточную прецизионность калибровочных растворов ( $u_{cal}$ ) для каждого аналита вычисляли как корень из суммы квадратов относительного стандартного отклонения уровней калибровочной кривой и точности между заданным и полученным значением концентрации для каждого уровня. Неопределенности смещения относительно заданного значения РСИ оценивали при наличии систематической ошибки (u<sub>bias</sub>). Систематическую погрешность определяли с помощью теста Стьюдента. Неопределенность, учитывающую процесс пробоподготовки аналитов  $(u_{other}),$ рассчитывали, как корень из суммы квадра-TOB неопределенностей стандартного образца (согласно сертификату качества), аликвотирования образца мочи автоматическими дозаторами и разбавления образца мочи (при приготовлении растворов).

Значение объединенной неопределенности вычисляли по формуле (3). Максимальное значение неопределенности составило 19%, данные представлены в табл. 3. Данная методика может применяться для количественного определения представленного перечня веществ (см. табл. 1).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Была существенно переработана и валидирована новая, введенная в рутинную практику НАДЛ МГУ методика количественного определения 31 сильнодействующих и наркотических веще-ства и их метаболитов в моче с использованием быстрого высокочувствительного И метода. СВЭЖХ-МС/МС Методика обладает важными преимуществами - отсутствием сложпробоподготовки ной И продолжительной (например, ТФЭ и образование TMS-производных), а также коротким временем метода анализа – около 10 мин, что позволяет существенно снизить трудозатраты, продолжительность и себестоимость анализа. Дополнение новыми определяемыми соединениями обеспечит ее универсальность и позволит расширить область применения без потери чувствительности селективности при выполнении химико-токсикологического анализа или допинг-контроля.

Усовершенствованная методика ревалидирована в соответствии с требованиями ISO/IEC 17025-2019

и внесена в область аккредитации НАДЛ МГУ. С момента внедрения валидированной методики и до настоящего времени было проанализировано более 750 образцов мочи и выявлено более 30 подтвержденных положительных проб, что обеспечивает высокий уровень детектируемости и чувствительности.

## Вклад авторов

**Н.Б.** Савельева – разработка плана проведения экспериментов, анализ полученных результатов, первичная обработка экспериментальных данных, написание текста статьи;

**Г.В. Ишутенко** – проведение экспериментальных исследований, научно-техническое сопровождение, анализ полученных результатов, первичная обработка экспериментальных данных, правка финальной версии статьи;

**А.В.** Полосин – проведение экспериментальных исследований, научно-техническое сопровождение, анализ полученных результатов, правка финальной версии статьи;

**Ф.В.** *Радус* – первичная обработка экспериментальных данных;

**Д.С.** Полянский – проверка и систематизация валидационных параметров данных;

**С.А. Курбаткин** – первичная обработка экспериментальных данных;

**Ю.А. Ефимова** – систематизация и обработка полученных результатов, редактирование рукописи, подготовка материалов к публикации;

**П.В.** Постников – формулирование целей и задач, обсуждение экспериментов и результатов, общее руководство процессом валидации, написание текста статьи, редактирование рукописи, правка финальной версии статьи, подготовка материалов к публикации.

## Authors' contributions

**N.B. Savelieva** – development of a plan for conducting experiments, analysis of the results obtained, primary processing of experimental data, and writing the text of the article;

**G.V.** Ishutenko – conducting experimental research, scientific and technical support, analysis of the obtained results, primary processing of experimental data, and editing the final version of the article;

**A.V. Polosin** – conducting experimental studies, scientific and technical support, analysis of the results obtained, and editing the final version of the article;

F.V. Radus – primary processing of experimental data;
D.S. Polyansky – verification and systematization of data validation parameters;

**S.A.** *Kurbatkin* – primary processing of experimental data;

**Yu.A.** Efimova – systematization and processing of the obtained results, editing the manuscript, and preparation of materials for publication;

**P.V. Postnikov** – formulation of aims and objectives, discussion of experiments and results, general management of the validation process, writing the text of the article, editing the manuscript, editing the final version of the article, and preparing materials for publication.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Buser G.L., Gerona R.R., Horowitz B.Z., Vian K.P., Troxell M.L., Hendrickson R.G., Houghton D.C., Rozansky D., Su S.W., Leman R.F. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. *Clin. Toxicol.* (Phila). 2014 52(7):664–673. https://doi.org/10.3109/1556365 0.2014.932365

2. Negishi S., Nakazono Y., Iwata Y.T., Kanamori T., Tsujikawa K., Kuwayama K., Inoue H. Differentiation of regioisomeric chloroamphetamine analogs using gas chromatography–chemical ionization-tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicol.* 2015;33(2):338–347. https://doi.org/10.1007/s11419-015-0280-y

3. Maresová V., Chadt J., Prikryl L. Simultaneous determination of amphetamines and amphetamine-derived designer drugs in human urine by GC-MS. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2006;27(Suppl. 2):121–124.

4. Choi H., Heo S., Choe S., Yang W., Park Y., Kim E., Lee J. Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 2012;405(12):3937–3944. https://doi. org/10.1007/s00216-012-6560-z

5. Aszyk J., Kot-Wasik A. The use of HPLC-Q-TOF-MS for comprehensive screening of drugs and psychoactive substances in hair samples and several "legal highs" products. *Monatsh. Chem.* 2016;147:1407–1414. https://doi. org/10.1007/s00706-016-1773-z

6. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П. Химикотоксикологический анализ психотропных лекарственных препаратов: учебное пособие. Иркутск: Издательство ИГМУ; 2021. 81 с.

7. Старовойтова М.К., Миначенкова А.С., Крысько М.В., Слустовская Ю.В., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Сравнительная характеристика методик ферментативного гидролиза для изолирования токсичных веществ из цельной крови и волос. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2020;63(3):23–29. https://doi.org/10.17116/sudmed20206303123

8. Mazzarino M., de la Torre X., Botrè F. A screening method for the simultaneous detection of glucocorticoids, diuretics, stimulants, anti-oestrogens, beta-adrenergic drugs and anabolic steroids in human urine by LC-ESI-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 2008;392(4):681–698. https://doi. org/10.1007/s00216-008-2292-5

9. Thevis M., Thomas A., Schänzer W. Current role of LC-MS(/MS) in doping control. *Anal. Bioanal. Chem.* 2011;401(2):405–420. https://doi.org/10.1007/s00216-011-4859-9

10. Kim Y., Jeon M., Min H., Son J., Lee J., Kwon O.-S., Kim K.H. Development of a multi-functional concurrent assay using weak cation-exchange solid-phase extraction (WCX-SPE) and reconstitution with a diluted sample aliquot for anti-doping analysis. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2018;32(11):897–905. https://doi.org/10.1002/rcm.8119

11. Zybin D.I., Seregin A.S., Askretkov A.D., Orlova N.V., Seregin Y.A., Prostyakova A.I., Kapustin D.V. Development and validation of a method for the determination of the specific activity of recombinant monoclonal antibody eculizumab. *Fine Chem. Tech.* 2020;15(2):77–85. https://doi. org/10.32362/2410-6593-2020-15-2-77-85

12. Du L., Li G., Gong W., Zhu J., Liu L., Zhu L., Liu Z. Establishment and validation of the LC–MS/MS method for the determination of lincomycin in human blood: Application to an allergy case in forensic science. *J. Forensic Leg. Med.* 2021;77:102094. https://doi.org/10.1016/j.jflm.2020.102094

### REFERENCES

1. Buser G.L., Gerona R.R., Horowitz B.Z., Vian K.P., Troxell M.L., Hendrickson R.G., Houghton D.C., Rozansky D., Su S.W., Leman R.F. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. *Clin. Toxicol.* (Phila). 2014 52(7):664–673. https://doi.org/10.3109/15563650.2014.932365

2. Negishi S., Nakazono Y., Iwata Y.T., Kanamori T., Tsujikawa K., Kuwayama K., Inoue H. Differentiation of regioisomeric chloroamphetamine analogs using gas chromatography–chemical ionization-tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicol.* 2015;33(2):338–347. https://doi.org/10.1007/s11419-015-0280-y

3. Maresová V., Chadt J., Prikryl L. Simultaneous determination of amphetamines and amphetamine-derived designer drugs in human urine by GC-MS. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2006;27(Suppl. 2):121–124.

4. Choi H., Heo S., Choe S., Yang W., Park Y., Kim E., Lee J. Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 2012;405(12):3937–3944. https://doi. org/10.1007/s00216-012-6560-z

5. Aszyk J., Kot-Wasik A. The use of HPLC-Q-TOF-MS for comprehensive screening of drugs and psychoactive substances in hair samples and several "legal highs" products. *Monatsh. Chem.* 2016;147:1407–1414. https://doi. org/10.1007/s00706-016-1773-z

6. Illarionova E.A., Syrovatskii I.P. *Khimiko*toksikologicheskii analiz psikhotropnykh lekarstvennykh preparatov: uchebnoe posobie (Chemical-toxicological analysis of psychotropic drugs. Textbook). Irkutsk: ISMU; 2021. 81 p. (in Russ.).

7. Starovoitova M.K., Minachenkova A.S., Krys'ko M.V., Slustovskaya Yu.V., Strelova O.Yu., Kuklin V.N. Comparative characteristics of enzymatic hydrolysis methods for isolating toxic substances from whole blood and hair. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2020;63(3):23–29 (in Russ.). https://doi.org/10.17116/sudmed20206303123

8. Mazzarino M., de la Torre X., Botrè F. A screening method for the simultaneous detection of glucocorticoids, diuretics, stimulants, anti-oestrogens, beta-adrenergic drugs and anabolic steroids in human urine by LC-ESI-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 2008;392(4):681–698. https://doi. org/10.1007/s00216-008-2292-5

9. Thevis M., Thomas A., Schänzer W. Current role of LC-MS(/MS) in doping control. *Anal. Bioanal. Chem.* 2011;401(2):405–420. https://doi.org/10.1007/s00216-011-4859-9

10. Kim Y., Jeon M., Min H., Son J., Lee J., Kwon O.-S., Kim K.H. Development of a multi-functional concurrent assay using weak cation-exchange solid-phase extraction (WCX-SPE) and reconstitution with a diluted sample aliquot for anti-doping analysis. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2018;32(11):897–905. https://doi.org/10.1002/rcm.8119

11. Zybin D.I., Seregin A.S., Askretkov A.D., Orlova N.V., Seregin Y.A., Prostyakova A.I., Kapustin D.V. Development and validation of a method for the determination of the specific activity of recombinant monoclonal antibody eculizumab. *Fine Chem. Tech.* 2020;15(2):77–85. https://doi. org/10.32362/2410-6593-2020-15-2-77-85

12. Du L., Li G., Gong W., Zhu J., Liu L., Zhu L., Liu Z. Establishment and validation of the LC-MS/MS method for the determination of lincomycin in human blood: Application to an allergy case in forensic science. *J. Forensic Leg. Med.* 2021;77:102094. https://doi.org/10.1016/j.jflm.2020.102094

13. Márta Z., Bobály B., Fekete J., Magda B., Imre T., Szabó P.T. Simultaneous determination of ten nonsteroidal anti-inflammatory drugs from drinking water, surface water and wastewater using micro UHPLC-MS/MS with on-line SPE system. J. Pharm. Biomed. Anal. 2018;160:99–108. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.016 13. Márta Z., Bobály B., Fekete J., Magda B., Imre T., Szabó P.T. Simultaneous determination of ten nonsteroidal anti-inflammatory drugs from drinking water, surface water and wastewater using micro UHPLC-MS/MS with on-line SPE system. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018;160:99–108. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.016

#### Об авторах:

Савельева Надежда Борисовна, главный специалист отдела допингового контроля Национальной антидопинговой лаборатории (Института) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (105005, Россия, Москва, Елизаветинский пер., д. 10, стр. 1). Е-mail: nsavelieva@hotmail.com. https://orcid.org/0000-0002-3988-6043 Ишутенко Григорий Владимирович, зам. начальника отдела допингового контроля Национальной

антидопинговой лаборатории (Института) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (105005, Россия, Москва, Елизаветинский пер., д. 10, стр. 1). E-mail: ishutenko@dopingtest.ru. https://orcid.org/0000-0001-5406-2571 Полосин Андрей Вячеславович. главный специалист отдела допингового контроля Национальной

полосин мнореи Вячеславович, главный специалист отдела допингового контроля национальной антидопинговой лаборатории (Института) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (105005, Россия, Москва, Елизаветинский пер., д. 10, стр. 1). E-mail: polosin@dopingtest.ru. https://orcid.org/0000-0002-0009-7362

**Радус Федор Валерьевич,** ассистент кафедры аналитической химии им. И.П. Алимарина Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА –Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: radus20@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-0938-9609

**Полянский Дмитрий Сергеевич**, ассистент кафедры аналитической химии им. И.П. Алимарина Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: polyansky@medgamal.ru. https://orcid.org/0000-0003-0792-7063

**Курбаткин Сергей Александрович,** ассистент кафедры аналитической химии им. И.П. Алимарина Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: kurbatkins@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-2984-2178

**Ефимова Юлия Александровна**, к.х.н., доцент кафедры аналитической химии им. И.П. Алимарина Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: efimova vulia@bk.ru. https://orcid.org/0000-0002-3582-0012

**Постников Павел Викторович,** к.х.н., начальник отдела допингового контроля Национальной антидопинговой лаборатории (Института) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (105005, Россия, Москва, Елизаветинский пер., д. 10, стр. 1). E-mail: drpavelpostnikov@gmail.com. SPIN-код РИНЦ 7251-9937, https://orcid.org/0000-0003-3424-0582

#### About the authors:

Nadezhda B. Savelieva, Chief Specialist of the Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: nsavelieva@hotmail.com. https://orcid.org/0000-0002-3988-6043

Grigory V. Ishutenko, Deputy Head of the Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: pathfinder111@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0001-5406-2571

Andrey V. Polosin, Chief Specialist of the Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: streanger72@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-0009-7362

Fedor V. Radus, Assistant, I.P. Alimarin Department of Analitical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: radus20@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-0938-9609

**Dmitry S. Polyansky,** Assistant, I.P. Alimarin Department of Analitical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: polyansky@medgamal.ru. https://orcid.org/0000-0003-0792-7063

**Sergey A. Kurbatkin,** Assistant, I.P. Alimarin Department of Analitical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: kurbatkins@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-2984-2178

Yuliya A. Efimova, Cand. Sci. (Chem.), Assistant Professor, I.P. Alimarin Department of Analitical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: efimova\_yulia@bk.ru. https://orcid.org/0000-0002-3582-0012

**Pavel V. Postnikov,** Cand. Sci. (Chem.), Head of the Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: drpavelpostnikov@gmail.com. RSCI SPIN-код 7251-9937, https://orcid.org/0000-0003-3424-0582

Поступила: 09.03.2022; получена после доработки: 11.04.2022; принята к опубликованию: 16.06.2022. The article was submitted: March 09, 2022; approved after reviewing: April 11, 2022; accepted for publication: June 16, 2022.

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом университете. 119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78. Подписано в печать 30.06.2022. Формат 60×90/8. Печать цифровая. Уч.-изд. листов 10.75. Тираж 100 экз. Заказ № 626. Printed in MIREA – Russian Technological University. 78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation. Signed to print on *June 30, 2022*. Format 60×90/8. Digital print. C.p.l. 10.75. 100 copies. Odder no. 626.

Подписку на печатную версию журнала *Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies* можно оформить через ООО «Агентство «Книга-Сервис», www.akc.ru. Подписной индекс: **36924**. 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**.

