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

OH

HN

HN

Z



- 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

Ν

- 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



www.finechem-mirea.ru

H₂N

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



ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Fine Chemical Technologies

[|] Теоретические основы химической технологии

Химия и технология органических веществ

¹Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

Биохимия и биотехнология

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Химия и технология неорганических материалов

Аналитические методы в химии и химической технологии

[|] Математические методы и информационные системы в химической технологии

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies Том 17, № 5, 2022 Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies **Vol. 17, No. 5, 2022**

https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5 www.finechem-mirea.ru

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

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies 2022, том 17, № 5

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:

Тимошенко 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. 1	Вернадского, 86, оф. Л-119.
Тел.: +7(495) 246-05-55 (#2-88)
E-mail: set	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

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

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies 2022, vol. 17, no. 5

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

Editorial staff:

Managing Editor	Cand. Sci. (Eng.) Galina D. Seredina
Science editors	Dr. Sci. (Chem.), Prof. Tatyana M. Buslaeva
	Dr. Sci. (Chem.), Prof. Anatolii A. Ischenko
	Dr. Sci. (Eng.), Prof. Valery F. Kornyushko
	Dr. Sci. (Eng.), Prof. Anatolii V. Markov
	Dr. Sci. (Chem.), Prof. Yuri P. Miroshnikov
	Dr. Sci. (Chem.), Prof. Vladimir A. Tverskoy
Desktop publishing	Larisa G. Semernya
86, Vernadskogo	pr., Moscow, 119571, Russian Federation.
Phon	e: +7(495) 246-05-55 (#2-88)
E	-mail: <i>seredina@mirea.ru</i>

The registration number ПИ № 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 Chemical Technologies

17(5) 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Химия и технология органических веществ

Белова Л.О., Голуб Н.А., Плетнева М.В., Кирилина Н.И., Кирилин А.Д. Поведение морфолина и его триметилсилилпроизводного в реакциях с триметилсилилизоцианатом

Биохимия и биотехнология

Пак А.В., Пашков Е.А., Абрамова Н.Д., Поддубиков А.В., Нагиева Ф.Г., Богданова Е.А., Пашков Е.П., Свитич О.А., Зверев В.В. З84 Действие противовирусных миРНК на выработку цитокинов *in vitro*

Полубояринов П.А., Щетинина Н.И., Моисеева И.Я., Микуляк Н.И., Голубкина Н.А., Каплун А.П. Тиолзависимые механизмы действия селеносодержащих препаратов и толилфлуанида на истечение электролитов и активность пероксидазы в растениях кукурузы (Zea mays L.).

Chemistry and Technology of Organic Substances

Belova L.O., Golub N.A., Pletneva M.V.,
Kirilina N.I., Kirilin A.D.
Behavior of morpholine and its trimethylsilyl
derivative in reactions with trimethylsilyl
isocyanate

CONTENTS

Biochemistry and biotechnology

Pak A.V., Pashkov E.A., Abramova N.D., Poddubikov A.V., Nagieva F.G., Bogdanova E.A., Pashkov E.P., Svitich O.A., Zverev V.V. Effect of antiviral siRNAs on the production of cytokines *in vitro*

Poluboyarinov P.A., Shchetinina N.V., Moiseeva I.Ya., Mikulyak N.I., Golubkina N.A., Kaplun A.P. Thiol-dependent mechanisms of selenium-

containing preparations and thiolylfluanide effect on electrolytes leaching and peroxidase activity in *Zea mays* L.

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Buravov B.A., Al-Khamzawi A., Bochkarev E.S., Grichishkina N.Kh., Borisov S.V., Sidorenko N.V., Tuzhikov O.I., Tuzhikov O.O. Synthesis of new photo-cured phosphoruscontaining oligoestermethacrylates with a spacer in the structure

Химия и технология неорганических материалов

Матвеев Е.Ю., Новиков С.С., Левицкая В.Я., Ничуговский А.И., Соколов И.Е., Жижин К.Ю., Кузнецов Н.Т. Взаимодействие аниона [2-В₁₀Н₉O(CH₂)₄O]⁻ с вторичными аминами

Смирнов А.В., Ивакин Ю.Д., Корнюшин М.В., Холодкова А.А., Васин А.А., Аюдинян С., Киракосян А.В. Влияние активирующих добавок на процесс холодного спекания высокоэнтропийной керамики (MnFeCoNiCu)₃O₄

Исправления

Исправление к статье Поливанова А.Г., Соловьёва И.Н., Ботев Д.О., Юрьев Д.Ю., Мыльникова А.Н., **450** Ощепков М.С. Бифункциональные хелаторы к катиону галлия

Synthesis and Processing of Polymers and Polymeric Composites

Buravov B.A., Al-Khamzawi A., Bochkarev E.S.,
Grichishkina N.Kh., Borisov S.V.,
Sidorenko N.V., Tuzhikov O.I., Tuzhikov O.O.
Synthesis of new photo-cured phosphoruscontaining oligoestermethacrylates
with a spacer in the structure

Chemistry and Technology of Inorganic Materials

Matveev E. Yu., Novikov S.S., Levitskaya V.Ya., Nichugovskiy A.I., Sokolov I.E., Zhizhin K.Yu.,
Kuznetsov N.T. Interaction of the anion [2-B₁₀H₉O(CH₂)₄O]⁻ with secondary amines
Smirnov A.V., Ivakin Yu.D., Kornyushin M.V., Kholodkova A.A., Vasin A.A., Ayudinyan S., Kirakosyan H.V.

Effect of activating additives on the cold sintering process of (MnFeCoNiCu)₃O₄ high-entropy ceramics

Erratum

410

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

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-377-383 УДК 547.245

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Поведение морфолина и его триметилсилилпроизводного в реакциях с триметилсилилизоцианатом

Л.О. Белова¹, Н.А. Голуб¹, М.В. Плетнева^{1,⊠}, Н.И. Кирилина², А.Д. Кирилин¹

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

²Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений (ГНИИХТЭОС), Москва, 105118 Россия [⊠]Автор для переписки, e-mail: pletneva@mirea.ru

Аннотация

Цели. Изучить закономерности поведения морфолина и его триметилсилилпроизводного в реакциях с триметилсилилизоцианатом.

Методы. В исследовании использовались методы инфракрасной спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса и элементного анализа.

Результаты. Установлено образование смеси таутомерных форм кремнийсодержащей мочевины: N-(триметилсилил)морфолин-4-карбоксамида и триметилсилилморфолин -4-карбоксимидоата.

Выводы. Установлено, что состав и строение образующихся продуктов определяется как наличием заместителя при атоме азота морфолина, так и типом используемого изоцианата. Показано, что, в отличие от триметилсилильного производного морфолина, сам морфолин взаимодействует с триметилсилилизоцианатом с образованием смеси таутомерных форм.

Ключевые слова: морфолин, триметилсилилизоцианат, кремнийсодержащие мочевины, таутомерия, амид-изоамидная таутомерия, N-(триметилсилил)морфолин-4-карбоксамид, триметилсилилморфолин-4-карбоксимидоат

Для цитирования: Белова Л.О., Голуб Н.А., Плетнева М.В., Кирилина Н.И., Кирилин А.Д. Поведение морфолина и его триметилсилилпроизводного в реакциях с триметилсилилизоцианатом. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(5):377–383. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-377-383

[©] Белова Л.О., Голуб Н.А., Плетнева М.В., Кирилина Н.И., Кирилин А.Д., 2022

RESEARCH ARTICLE

Behavior of morpholine and its trimethylsilyl derivative in reactions with trimethylsilyl isocyanate

Liya O. Belova¹, Nataliya A. Golub¹, Mariya V. Pletneva^{1, \boxtimes}, Nadezhda I. Kirilina², Alexey D. Kirilin¹

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

²State Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, Moscow, 105118 Russia

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

Abstract

Objectives. To study the patterns of behavior of morpholine and its trimethylsilyl derivative in reactions with trimethylsilyl isocyanate.

Methods. The study employed infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopy, as well as elemental analysis.

Results. The formation of mixtures of tautomeric forms of silicon-containing urea—N-(trimethylsilyl)morpholine-4-carboxamide and trimethylsilylmorpholine-4-carboximidoate—was established. **Conclusions.** It is shown that the composition and structure of the resulting products are determined both by the presence of a morpholine substituent at the nitrogen atom and by the type of isocyanate used. Unlike the trimethylsilyl derivative of morpholine, morpholine itself reacts with trimethylsilyl isocyanate to form a mixture of tautomeric forms.

Keywords: morpholine, trimethylsilyl isocyanate, silicon-containing ureas, tautomerism, amideisoamide tautomerism, N-(trimethylsilyl)morpholine-4-carboxamide, trimethylsilylmorpholine-4-carboxyimidoate

For citation: Belova L.O., Golub N.A., Pletneva M.V., Kirilina N.I., Kirilina A.D. Behavior of morpholine and its trimethylsilyl derivative in reactions with trimethylsilyl isocyanate. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(5):377–383 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-377-383

введение

Химия кремнийорганических производных морфолина стала изучаться во второй половине прошлого столетия. Данные соединения проявляют ценные как с практической, так и с теоретической точки зрения, свойства, что определяет наличие устойчивого роста интереса исследователей в этой области химии [1–8]. Например, благодаря своей полярности и высокой селективности они стали широко применяться в качестве растворителей, а также использоваться для синтеза енаминов, которые являются синтонами для селективного алкилирования и ацилирования карбонильных соединений [8]. В работах [7, 9, 10] было показано, что 4-(триметилсилил)морфолин, подобно силиламинам, взаимодействует с органическими изоцианатами, при этом природа исходного изоцианата определяет возможность получения кремнийорганических или органических мочевин. Так, в результате реакции с *н*-бутилизоцианатом была получена устойчивая мочевина, содержащая триметилсилильную группу [7], в то время как при использовании в данной реакции α-алкоксиалкилизоцианатов в качестве продуктов реакции первоначально также были

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(5):377-383

получены кремнийсодержащие мочевины, которые легко гидролизовались на воздухе, превращаясь в устойчивые органические мочевины [9]. Следует отметить, что все эти исследования касались использования только органических изоцианатов или их аналогов – карбофункциональных кремнийорганических изоцианатов [10] (схема 1).

Установлено также, что 4-фенил-*N*-(триметилсилил)-4-морфолинкарбоксамид **2** представляет собой соединение, гидролизующееся влагой воздуха, с течением времени превращающееся в органическую мочевину **2'** (схема 2).

В тоже время *N*-[3-(триметилсилил)пропил]-*N*-(триметилсилил)-4-морфолинкарбоксамид **3** является гидролитически устойчивым соединением. Однако, возможность использования в данном процессе кремнийфункционального изоцианата – триметилсилилизоцианатосилана до сих пор не изучалась. Учитывая доступность морфолина [11], а также ограниченное количество каких-либо публикаций о возможности получения кремнийсодержащих мочевин на его основе, продолжение исследований в этой области химии является актуальной задачей.

Кроме того следует отметить, что при использовании триметилсилилизоцианата в реакции с 4-(триметилсилил)морфолином [10] на первой стадии характер процесса не изменяется – образуется нестабильная триметилсилилмочевина 4, которая далее легко теряет триметилсилильную группу и превращается в триметилсилилморфолин-4-карбоксимидоат 6 (схема 3).



Схема 1. Реакции 4-(триметилсилил)морфолина с изоцианатами. **Scheme 1.** Reactions of 4-(trimethylsilyl)morpholine with isocyanates.



Схема 2. Схема превращения 4-фенил-*N*-(триметилсилил)-4-морфолинкарбоксамида 2 в органическую мочевину 2'. Scheme 2. Scheme of 4-phenyl-*N*-(trimethylsilyl)-4-morpholinecarboxamide 2 conversion to organic urea 2'.



Схема 3. Реакция 4-(триметилсилил)морфолина с триметилсилилизоцианатом. **Scheme 3.** Reaction of 4-(trimethylsilyl)morpholine with trimethylsilyl isocyanate.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Инфракрасный (ИК) спектр записан на спектрометре Nicolet 7600 (Thermo Fisher Scientific, США) в вазелиновом масле. Спектр ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹Н регистрировали на приборе DRX400 (Bruker, Германия) с рабочей частотой 400.13 МГц в CDCl₂. Химические сдвиги приведены по шкале б (м.д.) относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Спектр ЯМР ²⁹Si регистрировали на приборе AVANCE AV-300 (Bruker, Германия) с рабочей частотой для кремния 59.64 МГц. Элементный анализ проведен на приборе FLASH EA 1112 (Thermo Finnigan Italia S.p.A., Италия). Температура плавления Т_п полученного соединения определена на приборе анализатор элементный BUCHI Melting PointB-540 (BUCHI, Швейцария).

Все исходные соединения перед употреблением тщательно осушали и очищали перегонкой. Синтетические операции, выделение и отбор проб для анализа соединений проводили в атмосфере сухого азота.

Триметилсилилморфолин-4-карбоксимидоат (6) и *N*-(триметилсилил)морфолин-4-карбоксамид (6').

К 4.96 г (0.057 моль) морфолина (7) добавили 6.57 г (0.057 моль) триметилсилилизоцианата. Реакционную массу выдерживали в течение 25 мин. Затем вакуумировали при давлении 1 мм рт. ст. в течение 1 ч. Получили 10.37 г (90%) соединения (6 и 6'), $T_{\rm пл.} = 92.5-93.5$ °C. ИК-спектр, \tilde{v} , см⁻¹: 3365 (NH), 1666 (C=O), 1609 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 0.03 с (9H, SiMe₃), 0.21 с (9H, Si(Me)₃), 2.84 т (4H, CH₂NCH₂), 3.34 к (4H, CH₂NCH₂), 3.65 т (8H, CH₂OCH₂). Спектр ЯМР ²⁹Si, δ , м.д.: 5.96 с, 7.34 с. Элементный анализ: Найдено, %: С 47.65; Н 8.85; N 13.91. С_vH_{1v}O₂N₂Si; вычислено, % С 47.49; H 8.97; N 13.85.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжая эти исследования было установлено, что морфолин 7, также как и его триметилсилилпроизводное 1, взаимодействует с триметилсилилизоцианатом без использования нагревания. Однако продуктом реакции является смесь таутомерных форм кремнийсодержащей мочевины – триметилсилилморфолин-4-карбоксимидоата 6 (*O*-форма) и *N*-(триметилсилил)морфолин-4карбоксамида 6' (*N*-форма) (схема 4).

Доказательством наличия такой изомерии служат результаты физико-химических исследований. В ИК-спектре соединений **6** и **6'** (рис. 1) зарегистрирована интенсивная полоса поглощения в области 3365 см⁻¹, соответствующая колебаниям связи NH-группы; интенсивная полоса поглощения в области 1666 см⁻¹, соответствующая колебаниям связи С=О-группы и интенсивная полоса поглощения в области 1609 см⁻¹, соответствующая колебаниям связи С=N-группы.

В ¹Н ЯМР-спектре (рис. 2) зарегистрированы два сигнала протонов Me₂Si-группы в области 0.03 м.д. и 0.21 м.д., которые характерны для протонов триметилсилильной группы при атоме азота и протонов триметилсилильной группри атоме кислорода соответственно. пы Зарегистрированы также сигналы протонов СН, N и СН, О групп морфолинового фрагмента в характерных для них областях. При этом наблюдается удвоение сигналов протонов метиленовых групп при атоме азота в области 2.84 м.д. и 3.34 м.д.

В ²⁹Si ЯМР-спектре (рис. 3) также зарегистрированы два сигнала кремния в области 5.96 м.д. и 7.34 м.д., соответствующие NSiMe₃ и OSiMe₃ группам.

Таким образом, отличие взаимодействия триметилсилилизоцианата с 4-(триметилсилил)-морфолином от его реакции с морфолином,



Схема 4. Реакция морфолина с триметилсилилизоцианатом. **Scheme 4.** Reaction of morpholine with trimethylsilyl isocyanate.



Рис. 1. ИК-спектр триметилсилилморфолин-4-карбоксимидоата 6 и *N*-(триметилсилил)морфолин-4-карбоксамида 6'. **Fig. 1.** IR spectrum of trimethylsilylmorpholine-4-carboxyimidoate 6 and *N*-(trimethylsilyl)morpholine-4-carboxamide 6'.



Puc. 2. ¹Н ЯМР-спектр триметилсилилморфолин-4-карбоксимидоата 6 и *N*-(триметилсилил)морфолин-4-карбоксамида 6'.
Fig. 2. ¹Н NMR spectrum of trimethylsilylmorpholine-4-carboxyimidoate 6 and *N*-(trimethylsilyl)morpholine-4-carboxamide 6'.

ззаключается в том, что во втором случае образуется N-(триметилсилил)морфолин-4-карбоксамид, то есть триметилсилилмочевина, для которой реализуется образование смеси

таутомерных форм (схема 5). Наличие такой амид-изоамидной таутомерии с участием Me₃Si-группы для кремнийсодержащих мочевин допускал ранее и J.F. Klebe с соавторами [12].



Рис. 3.²⁹Si ЯМР-спектр триметилсилилморфолин-4-карбоксимидоата 6 и *N*-(триметилсилил)морфолин-4-карбоксамида 6'. **Fig. 3.**²⁹Si NMR spectrum of trimethylsilylmorpholine-4-carboxyimidoate 6 and *N*-(trimethylsilyl)morpholine-4-carboxamide 6'.



Схема 5. Амид-изоамидная таутомерия с участием Me₃Si-группы для кремнийсодержащих мочевин. **Scheme 5.** Amide-isoamide tautomerism involving the Me₃Si group for silicon-containing ureas.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучено поведение производных морфолина в реакциях с изоцианатами. Установлено, что состав и строение образующихся продуктов определяются как наличием заместителя при атоме азота морфолина, так и типом используемого изоцианата. Показано, что в отличие от триметилсилильного производного морфолина, сам морфолин взаимодействует с триметилилилизоцианатом с образованием смеси таутомерных форм.

Вклад авторов

А.Д. Кирилин – идея исследования, общее руководство;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rakhlin V.I., Tsyrendorzhieva I.P., Sysoev S.V., Rumyantsev Yu.M., Maslova O.V., Kosinova M.L. 4-(Trimethylsilyl)morpholine: synthesis, characterization, and prospects of use in film deposition processes. *Russ. Chem. Bull.* 2017;66(12):2283–2289. https://doi.org/10.1007/s11172-017-2015-1

[Rakhlin V.I., Tsyrendorzhieva I.P., Sysoev S.V., Rumyantsev Yu.M., Maslova O.V., Kosinova M.L. 4-(Trimethylsilyl)morpholine: synthesis, characterization, and prospects of use in film deposition processes. *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya*. 2017;(12):2283–2289 (in Russ.).] **Л.О. Белова, Н.И. Кирилина** – написание текста статьи, анализ полученных результатов;

Н.А. Голуб, М.В. Плетнева – выполнение экспериментов, научное редактирование.

Authors' contributions

A.D. *Kirilin* – idea of the study and general management;

L.O. Belova, N.I. Kirilina – writing the text of the article and the analysis of the obtained results;

N.A. Golub, M.V. Pletneva – conducting the experiments.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

2. Yoshida K., Liu Q., Yasue R., Wada S., Kimura R., Konishi T., Ogasawara M. Versatile and Enantioselective Preparation of Planar-Chiral Metallocene-Fused 4-Dialkylaminopyridines and Their Application in Asymmetric Organocatalysis. *ACS Catalysis*. 2020;10(1):292-301. https://doi.org/10.1021/acscatal.9b04438

3. Zhong W., Xu W., Yang Q., Kato T., Liu Y., Maruoka K. A new approach for the copper-catalyzed functionalization of alkyl hydroperoxides with organosilicon compounds via *in-situ*-generated alkylsilyl peroxides. *Tetrahedron*. 2022;112:132627. https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132627 4. Zasukha S., Khairulin A., Shermolovich Y. The reactions of *N*-trimethylsilyl substituted ethers of α - and β -amino acids with sulfur tetrafluoride and morpholinosulfur trifluoride. *J. Sulfur Chem.* 2021;42(5):477–489. https://doi. org/10.1080/17415993.2021.1912045

5. Yang J., Shkrob I., Liu K., Connell J., Dietz-Rado N.L., Zhang Z., Liao C. 4-(Trimethylsilyl) Morpholine as a Multifunctional Electrolyte Additive in High Voltage LithiumIonBatteries. *J. Electrochem. Soc.* 2020;167(7):070533. https://doi.org/10.1149/1945-7111/ab7a9e

6 Herbig M., Kroke E. Low cost apparatus for rapid boiling point determination of small air sensitive samples under inert atmosphere. *Thermochimica Acta*. 2017;654:81–84. https://doi.org/10.1016/j.tca.2017.05.005

7.Herbig M., Böhme U., Kroke E. Insertion of CO₂ and related heteroallenes into the Si-N-bond of methyl(*N*-morpholino)silanes. *Inorg. Chim. Acta*. 2018;73:20–28. https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.12.020

8. Jahn U.A., Schroth W. Novel and simple method for the preparation of imivium salts. *Tetrahedron Lett.* 1993;34(37):5863–5866. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)73799-3 9. Sinitsa A.D., Parkhomenko N.A., Stukalo E.A. Reactions of trimethylsilylamines with α -substituted alkyl isocyanates. *Zhurnal Obshchei Khimii*. 1977;47(9):2077–2081 (in Russ.).

10. Belova L.O., Golub N.A., Storozhenko P.A., Kirilin A.D. Unusual Behavior of Nitrogen-Containing Organosilicon Compounds in the Reactions with Isocyanates. *Russ. J. Gen. Chem.* 2021;91(5):820–827. https://doi.org/10.1134/S1070363221050108

11. Kozyukov V.P., Sheludyakov V.D., Mironov V.F. Silicon-containing isocyanates. *Russ. Chem. Rev.* 1973;42(8):662–667. https://doi.org/10.1070/RC1973v-042n08ABEH002704

[Original Russian Text: Kozyukov V.P., Sheludyakov V.D., Mironov V.F. Silicon-containing isocyanates. *Uspekhi Khimii*. 1973;42(8):1451–1480 (in Russ.).]

12. Klebe J.F., Bush J.B., Lyon, J.E. The Addition of Silylamines and Silazanes to Isocyanates J. Am. Chem. Soc. 1964;86(20):4400–4406. https://doi.org/10.1021/ja01074a035

Об авторах:

Белова Лия Олеговна, д.х.н., профессор кафедры химии и технологии элементоорганических соединений им. К.А. Андрианова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: belova@mirea.ru. Scopus Author ID 7102282244, SPIN-код РИНЦ 3499-7697, https://orcid.org/0000-0002-3920-2908

Голуб Наталия Александровна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии элементоорганических соединений им. К.А. Андрианова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Е-mail: golub@mirea.ru. Scopus Author ID 56084643600, SPIN-код РИНЦ 4240-3509, https://orcid.org/0000-0001-9932-7588

Плетнева Мария Владимировна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии элементоорганических соединений им. К.А. Андрианова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: pletneva@mirea.ru. Scopus Author ID 37104888400, SPIN-код РИНЦ 9399-0150, https://orcid.org/0000-0002-4940-292X

Кирилина Надежда Ивановна, к.х.н., ведущий инженер, ГНЦ РФ АО «Государственный научноисследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений» (111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 38). E-mail: ous@eos.su. Scopus Author ID 57193056863, SPIN-код РИНЦ 4549-8907, https://orcid.org/0000-0001-9932-7588

Кирилин Алексей Дмитриевич, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой химии и технологии элементоорганических соединений им. К.А. Андрианова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: kirilin@mirea.ru, Scopus Author ID 6603604447, ResearcherID O-9744-215, SPIN-код РИНЦ 5500-5030, https://orcid.org/0000-0001-9225-9551

About the authors:

Liya **O.** *Belova*, Dr. Sci. (Chem.), Professor, K.A. Andrianov Department of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: belova@mirea.ru. Scopus Author ID 7102282244, RSCI SPIN-code 3499-7697, https://orcid.org/0000-0002-3920-2908

Nataliya A. Golub, Cand. Sci. (Chem.) Associate Professor, K.A. Andrianov Department of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: golub@mirea.ru. Scopus Author ID 56084643600, RSCI SPIN-code 4240-3509, https://orcid.org/0000-0001-9932-7588

Mariya V. Pletneva, Cand. Sci. (Chem.) Associate Professor, K.A. Andrianov Department of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: pletneva@mirea.ru. Scopus Author ID 37104888400, RSCI SPIN-code 9399-0150, https://orcid.org/0000-0002-4940-292X

Nadezhda I. Kirilina, Cand. Sci. (Chem.), Leading Engineer, State Scientific Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds (38, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia). E-mail: ous@eos.su. Scopus Author ID 57193056863, RSCI SPIN-code 4549-8907, https://orcid.org/0000-0001-9932-7588

Alexey D. Kirilin, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the K.A. Andrianov Department of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: kirilin@mirea.ru. Scopus Author ID 6603604447, ResearcherID O-9744-215, RSCI SPIN-code 5500-5030, https://orcid.org/0000-0001-9225-9551

Поступила: 08.04.2022; получена после доработки: 25.05.2022; принята к опубликованию: 26.09.2022. The article was submitted: April 08, 2022; approved after reviewing: May 25, 2022; accepted for publication: September 26, 2022.

БИОХИМИЯ И БИОТЕХНОЛОГИЯ

BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-384-393 УДК 615.275.2

(cc) BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Действие противовирусных миРНК на выработку цитокинов *in vitro*

А.В. Пак¹, Е.А. Пашков^{1,2,⊠}, Н.Д. Абрамова², А.В. Поддубиков², Ф.Г. Нагиева², Е.А. Богданова¹, Е.П. Пашков¹, О.А. Свитич^{1,2}, В.В. Зверев^{1,2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, 119991 Россия ²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова Минздрава России, Москва, 105064 Россия

[™] Автор для переписки, e-mail: pashckov.j@yandex.ru

Аннотация

Цели. Оценить динамику уровня экспрессии генов IL-1β и IL-28β (IFN-λ3) в результате комплексного нокдауна некоторых клеточных генов, чьи продукты экспрессии играют важную роль в репродукции вируса гриппа.

Методы. Вируссодержащую жидкость и клеточный лизат отбирали в течение 3-х дней с момента трансфекции и заражения и оценивали интенсивность вирусной репродукции методами титрования по цитопатическому действию. Концентрацию вирусной рибонуклеиновой кислоты (вРНК) и изменение экспрессии IL-1ß и IL-28ß (IFN-λ3) определяли методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). Для вычисления статистически значимых различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты. Использование каждого комплекса малых интерферирующих РНК (миРНК) приводило к снижению вирусной репродукции на 1-е сутки при множественности заражения 0.001. Применение комплексов А (FLT4.2 + Nup98.1) и D (FLT4.2 + Nup98.1 + Nup205) приводило к снижению вирусного титра на 2.8 lgTЦД₅₀/мл и на 2.1 lgTЦД₅₀/мл относительно применения неспецифической миРНК L2 и вирусного контроля (р ≤ 0.05).

Врезультате трансфекции комплексов В (Nup98.1+Nup205) и С (FLT4.2+Nup205) вирусный титр также снижался на 1.5 lgTLLД₅₀/мл и 1.8 lgTLLД₅₀/мл соответственно относительно неспецифической миPHK L2 и вирусного контроля ($p \le 0.05$). При проведении ОТ-ПЦР-РВ также было отмечено достоверное уменьшение концентрации вPHK. При использовании комплексов В, С и D концентрация вPHK снижалась на 1-е сутки в 14.5, 4.1 и 15.0 раз соответственно. На 2-е сутки в клетках с комплексами В и D наблюдалось уменьшение концентрации вPHK в 17.1 и 18.3 раз ($p \le 0.05$). Наряду со снижением вирусного титра и вPHK наблюдалось повышение экспрессии генов IL-1 β и IL-28 β на 1-е сутки при использовании всех комплексов миPHK относительно неспецифического и вирусного контроля ($p \le 0.05$). На 2-е сутки также наблюдалось повышение экспрессии з клетках с комплексом и в и D наблюдалось повышение экспрессии генов IL-1 β и IL-28 β на 1-е сутки при использовании всех комплексов миPHK относительно неспецифического и вирусного контроля ($p \le 0.05$). На 2-е сутки также наблюдалось повышение экспрессии з клетках с комплексами A и D, а на третьи – в клетках с комплексом D ($p \le 0.05$).

Выводы. Исследование показало, что применение комплексов миРНК приводит к выраженному противовирусному эффекту при одновременном подавлении активности клеточных генов (FLT4, Nup98 и Nup205). Параллельно с этим было выявлено, что при трансфекции комплексов, блокирующих образование продуктов экспрессии, необходимых для вирусной репродукции, повышается уровень экспрессии генов IL-1 β и IL-28 β . Данные результаты свидетельствуют о том, что используемые миРНК обладают не только противовирусной, но также и иммуномодулирующей активностью, что способствует более эффективному иммунному ответу организма.

Ключевые слова: РНК-интерференция, IL-1β, вирус гриппа А, IFN-λ3, экспрессия генов, миРНК, провоспалительные цитокины, IL-28β, вирусная РНК

Для цитирования: Пак А.В., Пашков Е.А., Абрамова Н.Д., Поддубиков А.В., Нагиева Ф.Г., Богданова Е.А., Пашков Е.П., Свитич О.А., Зверев В.В. Действие противовирусных миРНК на выработку цитокинов *in vitro*. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(5):384–393. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-384-393

RESEARCH ARTICLE

Effect of antiviral siRNAs on the production of cytokines in vitro

Anastasia V. Pak¹, Evgeny A. Pashkov^{1,2,⊠}, Natalia D. Abramova², Alexander V. Poddubikov², Firaya G. Nagieva², Ekaterina A. Bogdanova¹, Evgeny P. Pashkov¹, Oxana A. Svitich^{1,2}, Vitaliy V. Zverev^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991 Russia ²I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, 105064 Russia ^{\infty} Corresponding author, e-mail: pashckov.j@yandex.ru

Abstract

Objectives. To evaluate the dynamics of the expression level of IL-1 β and IL-28 β (IFN- λ 3) genes as a result of complex knockdown of some cellular genes, whose expression products play an important role in the reproduction of the influenza virus.

Methods. Following the collection of virus-containing liquid and cell lysate within three days from the moment of transfection and infection, the intensity of viral reproduction was assessed using the cytopathic effect titration method. The concentration of viral ribonucleic acid (vRNA) and change in the expression of IL-1 β and IL-28 β (IFN- λ 3) were determined by real-time reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (real-time RT-qPCR). The nonparametric Mann–Whitney test was used to statistically calculate significant differences between groups.

Results. The use of each small interfering ribonucleic acid (siRNA) complex led to a decrease in viral reproduction on the first day at the multiplicity of infection (MOI) of 0.001. The use of complex A (FLT4.2 + Nup98.1) and D (FLT4.2 + Nup98.1 + Nup205) led to a decrease in viral titer by 2.8 lgTCID₅₀/mL and by 2.1 lgTCID₅₀/mL relative to the use of nonspecific L2 siRNA and viral control ($p \le 0.05$). Transfection of complexes B (Nup98.1 + Nup205) and C (FLT4.2 + Nup205) also reduced the viral titer by 1.5 lgTCID₅₀/mL and 1.8 lgTCID₅₀/mL relative to nonspecific L2 siRNA and viral control ($p \le 0.05$). When conducting real-time RT-qPCR, a significant decrease in the concentration of viral RNA was also noted. When using complexes B, C, and D, the concentration of vRNA decreased on the first day by 14.5, 4.1, and 15 times, respectively. On the second day, a decrease in vRNA was observed in cells with B and D complexes by 17.1 and 18.3 times ($p \le 0.05$). Along with a decrease in the viral titer and vRNA, an increase in the expression of the IL-1 β and IL-28 β genes was observed on the first day when using all siRNA complexes relative to nonspecific and viral controls ($p \le 0.05$). On the second day, an increase was also observed in cells with A and D complexes, while on the third day, there was an increase in the expression of these genes in cells with complex D ($p \le 0.05$).

Conclusions. The use of siRNA complexes is shown to have a pronounced antiviral effect while simultaneously suppressing the activity of cellular genes (FLT4, Nup98 and Nup205). In parallel, the transfection of complexes that block the formation of expression products necessary for viral reproduction is demonstrated to lead to an increase in the level of expression of the IL-1 β and IL-28 β genes. These results indicate not only that the use of siRNA has antiviral activity, but also immunomodulatory activity, which can contribute to a more effective immune response of the body.

Keywords: RNA interference, IL-1 β , influenza A virus, IFN- λ 3, gene expression, siRNA, pro-inflammatory cytokines, IL-28 β , viral RNA

For citation: Pak A.V., Pashkov E.A., Abramova N.D., Poddubikov A.V., Nagieva F.G., Bogdanova E.A., Pashkov E.P., Svitich O.A., Zverev V.V. Effect of antiviral siRNAs on the production of cytokines *in vitro. Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(5):384–393 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-384-393

введение

Данная статья продолжает исследования по созданию универсальной платформы для быстрой разработки экономически эффективных и безопасных средств терапии вирусных инфекций, начатые в 2021 г. группой ученых Научноисследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (Россия) [1, 2].

Респираторные вирусные инфекции на сегодняшний день представляют из себя одну из наиболее глобальных мировых проблем, несущих тяжелые социальные и экономические последствия. Например, пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, с 2019 г. унесла жизни более 6.3 млн человек во всем мире¹, а гриппозная инфекция – почти 650000 жизней² только в 2021 г. Вирусные инфекции поражают не только респираторную, но и центральную нервную, мочеполовую, сердечно-сосудистую и иммунную системы, а также вызывают развитие бактериальных и грибковых осложнений [3–6].

Вирусы гриппа имеют белки, обладающие иммуномодулирующими свойствами и способные вызывать вторичные иммунодефициты. Среди

¹ https://coronavirus-graph.ru/mir, дата обращения 20.06.2022. / Accessed June 20, 2022.

² https://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/ events/2021/10/flu-awareness-campaign-2021, дата обращения 20.06.2022. / Accessed June 20, 2022.

них наиболее изученным является белок NS-1 (nonstructural protein-1). Одной из его основных функций является нарушение функционирования интерферон-опосредованных механизмов защиты организма, из-за чего снижается выработка провоспалительных цитокинов – интерлейкинов, что приводит к недостаточности иммунного ответа [7].

На сегодняшний день существует ряд этиопатогенетических, симптоматических тропных, и иммуномодулирующих препаратов, применяющихся для терапии гриппа. Однако достижение полного терапевтического эффекта от применения этих препаратов невозможно из-за появления новых резистентных форм вируса гриппа, развития аллергических реакций на лекарственные препараты, необходимости индивидуального подбора препаратов [8–11]. Остается также открытым вопрос применения иммуномодулирующих препаратов, поскольку эффект от их применения носит ограниченный характер, а в некоторых случаях способен повлечь за собой тяжелые последствия для самого пациента [12-14]. Использование противогриппозных препаратов также имеет определенные ограничения [15]. Для преодоления этих проблем необходимы дизайн и разработка принципиально новых противовирусных препаратов. Одна из перспективных технологий создания специфических антивирусных препаратов основана на механизме РНК-интерференции [16-18].

Ранее нами был показан выраженный противовирусный эффект от применения малых интерферирующих РНК (миРНК), направленных к одному, двум и более клеточным генам одновременно, чьи продукты экспрессии принимают важное участие в вирусной репродукции, однако не была выполнена оценка изменения экспрессии некоторых провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в формировании противовирусного иммунитета [1, 2, 19]. *IL-1* принимает участие в усилении экспрессии генов МСР-1 и МСР-3 и функциональном созревании тканевых макрофагов и дендритных клеток [20, 21]. Это приводит к усилению воспалительной реакции и активации эффективной системы презентации антигена. IFN-λ3 образуются раньше, чем интерфероны другого типа, и проявляют мощную защитную функцию на ранней стадии инфекции. Применение миРНК по отношению к клеточным генам, участвующим в процессе репродукции вируса гриппа, способно вирусную активность in снижать vitro И способствовать более эффективному иммунному ответу [18].

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования является оценка динамики уровня экспрессии генов $IL-1\beta$ и $IL-28\beta$ ($IFN-\lambda 3$) в результате

комплексного нокдауна некоторых клеточных генов, чьи продукты экспрессии играют важную роль в репродукции вируса гриппа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подбор миРНК, олигонуклеотидов, последовательности используемых миРНК, информация об используемом вирусе гриппа A/WSN/33 (H1N1), культурах клеток, методика оценки цитотоксичности комплексов миРНК, методика трансфекции клеток миРНК с последующим заражением, комплексы миРНК, использованные в работе, методика титрования вируса по конечной точке цитопатического действия представлены в наших более ранних исследованиях [1, 2, 19]. Экспрессия генов $IL-1\beta$ и $IFN-\lambda 3$ исследовалась методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ).

Выявление вирусной РНК

Тотальную РНК выделяли из клеточного лизата набором ExtractRNA (*Евроген*, Россия). Для постановки реакции обратной транскрипции применяли набор реагентов «ОТ-1» (*Синтол*, Россия). Изменение концентрации вирусной РНК (вРНК) контролировали с помощью количественной ОТ-ПЦР-РВ с набором праймеров и зондов к М-гену вируса гриппа A [22]. Для оценки экспрессии $IL-1\beta$ и *IFN*- $\lambda 3$ использовали ОТ-ПЦР-РВ, а также $2^{-\Delta\Delta Ct}$ критерий оценки экспрессии.

Для ПЦР-РВ использовали набор реагентов в присутствии красителя EVA Green и референсного красителя ROX (Синтол) и 2.5-кратную реакционную смесь для проведения ПЦР-РВ (Синтол). Рабочая концентрация праймеров и зондов составила 10 пмоль/мкл и 5 пмоль/мкл соответственно. Реакция ПЦР-РВ проводилась амплификаторе Д**Т-**96 (ДНК-технология, R Россия). Температурно-временной режим составил 95 °C — 5 мин (1 цикл), 62 °C — 40 с, 95 °C — 15 с (40 циклов). Праймеры и зонды синтезированы команией Синтол и представлены в [2].

Статистическая обработка данных

Статистическую значимость полученных результатов определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Разница считалась достоверной при уровне статистической значимости $0.01 \le p \le 0.05$. Показатели достоверности рассчитывались с использованием ПО «Minitab»³.

³ https://www.minitab.com/en-us/, дата обращения 08.06.2022. / Accessed June 08, 2022.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка цитотоксичности

Ранее подобные последовательности миРНК были использованы в исследовании по оценке противовирусного эффекта в отношении вируса гриппа. Подробные результаты оценки цитотоксичности представлены в работе [2].

Влияние комплексов миРНК на титр вируса

Для оценки эффективности противовирусного действия миРНК и снижения вирусной активности, на культуре клеток Madin-Darby Canine Kidney выполнялось титрование вируссодержащей жидкости, отбиравшейся на 24, 48 и 72 ч с момента трансфекции комплексов миРНК в культуру клеток А549. В отличие от нашего предыдущего исследования [1], в настоящей работе множественность заражения (MOI) составила 0.001. Было установлено, что при данном MOI использование всех комплексов миРНК, направленных к клеточным генам, приводит к достоверному снижению вирусной репродукции на первые сутки после заражения. Полученные данные показаны на рис. 1 и свидетельствуют о способности миРНК снижать вирусную активность *in vitro*. При трансфекции комплекса A, направленного к генам *FLT4* + *Nup98*, отмечалось достоверное снижение вирусного титра по сравнению с неспецифическим контролем на 2.8 lgTЦД₅₀/мл ($p \le 0.05$), а при трансфекции комплекса B (гены *Nup98* + *Nup205*) – на 1.5 lgTЦД₅₀/мл ($p \le 0.05$). Применение комплексов C (гены *FLT4* + *Nup205*) и D (гены *FLT4* + *Nup98* + *Nup205*) приводило к достоверному снижению вирусного титра по сравнению с неспецифическим контролем на 1.8 и на 2.1 lgTЦД₅₀/мл соответственно ($p \le 0.05$).

Влияние миРНК на концентрацию вРНК

На рис. 2 показано изменение концентрации вРНК *in vitro* в результате трансфекции миРНК. Оценка изменения концентрации вРНК проводилась с помощью ОТ-ПЦР-РВ. Отмечалось, что при MOI = 0.001 применение комплексов В, С и D приводило к достоверному снижению вРНК на первые сутки по сравнению с неспецифическим контролем в 14.5, 4.1 и 15 раз соответственно ($p \le 0.05$). На вторые сутки снижение вРНК отмечалось при использовании комплексов В и D в 17.1 и 18.3 раза ($p \le 0.05$).



Рис. 1. Влияние комплексов миРНК (A: *FLT4* + *Nup98*; B: *Nup98* + *Nup205*; C: *FLT4.2* + *Nup205*; D: *FLT4* + *Nup98* + *Nup205*), направленных к генам *FLT4*, *Nup98* и *Nup205* на репродукцию вируса гриппа ($p \le 0.05$). IAV – influenza A virus. На оси ординат указано изменение титра вируса в lgTIЦД₅₀/мл. На оси абсцисс указаны комплексы миРНК. **Fig. 1.** Influence of siRNAs complexes (A: *FLT4* + *Nup98*; B: *Nup98* + *Nup205*; C: *FLT4* + *Nup98*; D: *FLT4* + *Nup98* + *Nup205*) directed to the *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205* genes on the reproduction of the influenza virus ($p \le 0.05$). IAV—influenza A virus. The ordinate indicates the change in virus titer in lgTCD₅₀/mL. The abscissa shows siRNA complexes.



Рис. 2. Влияние комплексов миРНК

(A: *FLT4* + *Nup98*; B: *Nup98* + *Nup205*; C: *FLT4* + *Nup205*; D: *FLT4* + *Nup98* + *Nup205*) на концентрацию вРНК. (На графике данные приведены в \log_{10} , в тексте снижение указано в количестве раз) ($p \le 0.05$). IAV – influenza A virus. На оси ординат указано изменение количества вРНК в \log_{10} На оси абсцисс указаны комплексы миРНК.

Fig. 2. Effect of siRNA complexes (A: *FLT4* + *Nup98*; B: *Nup98* + *Nup205*; C: *FLT4* + *Nup205*; D: *FLT4* + *Nup98* + *Nup205*) on the concentration of viral RNA. (On the graph, the data are given in \log_{10} , in the text the decrease is indicated in the number of times) ($p \le 0.05$). IAV—influenza A virus. The ordinate indicates the change for vRNA in \log_{10} . The abscissa shows siRNA complexes.

Динамика экспрессии IL-1β и IFN-λ3

Оценка экспрессии IL-1 в и IFN- $\lambda 3$ выполнялась с помощью ОТ-ПЦР-РВ и критерия оценки экспрессии 2^{-ддСt}. На рис. 3 показаны результаты оценки экспрессии IL-1β. Было выявлено, что при MOI = 0.001 достоверное повышение экспрессии *IL-1* на 18% относительно неспецифического контроля отмечалось на 1 сутки при использовании комплекса А. При трансфекции комплексов В, С и D также отмечалось достоверное повышение экспрессии ІІ-1β на 10, 17 и 25% соответственно (*p* ≤ 0.05). На вторые сутки уровень экспрессии *IL-1β* повысился в клетках, трансфицированных комплексами A и D на 118 и 90% ($p \le 0.05$) по сравнению с неспецифическим контролем, а также превысил уровень экспрессии в незараженных клетках на 45 и 17% соответственно. На третьи сутки повышение экспрессии IL-1 β на 47% отмечалось в клетках, трансфицированных комплексом D ($p \le 0.05$). На рис. 4 представлены данные об изменении экспрессии IFN-λ3 в течение трех суток с момента трансфекции и заражения. Достоверное повышение экспрессии относительно неспецифического контроля отмечалось лишь на вторые сутки при использовании комплексов А и С на 10 и 24% соответственно ($p \le 0.05$).



Рис. 3. Влияние комплексов миРНК (A: *FLT4* + *Nup98*; B: *Nup98* + *Nup205*; C: *FLT4* + *Nup205*; D: *FLT4* + *Nup98* + *Nup205*) на изменение экспрессии *IL-1β* ($p \le 0.05$). IAV – influenza A virus. На оси ординат указано изменение уровня экспрессии *IL-1β*. На оси абсцисс указаны комплексы миРНК. **Fig. 3.** Effect of siRNA complexes (A: *FLT4* + *Nup98*; B: *Nup98* + *Nup205*; C: *FLT4* + *Nup205*; D: *FLT4* + *Nup98* + *Nup205*) on changes in *IL-1β* expression ($p \le 0.05$). IAV—influenza A virus. The ordinate shows the change in the expression level of *IL-1β*. The abscissa shows siRNA complexes.



Рис. 4. Влияние комплексов миРНК (A: *FLT4* + *Nup98*; B: *Nup98* + *Nup205*; C: *FLT4* + *Nup205*; D: *FLT4* + *Nup98* + *Nup205*) на изменение экспрессии *IFN-\lambda3* ($p \le 0.05$). IAV – influenza A virus. На оси ординат указано изменение уровня экспрессии *IFN-\lambda3*. На оси абсцисс указаны комплексы миРНК. **Fig. 4.** Effect of siRNA complexes (A: *FLT4* + *Nup98*; B: *Nup98* + *Nup205*; C: *FLT4* + *Nup205*; D: *FLT4* + *Nup98* + *Nup205*) on changes in *IFN-\lambda3* expression ($p \le 0.05$). IAV—influenza A virus. The ordinate shows the change in the expression level of *IFN-\lambda3*. The abscissa shows siRNA complexes.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа является исследованием по оценке влияния миРНК на индукцию выработки *IL-1* β и *IFN-\lambda3* и сопутствующего снижения вирусной активности. В исследовании была проведена серия экспериментов по оценке изменения экспрессии уровня IL-1 в и IFN- $\lambda 3$ при подавлении экспрессии клеточных генов FLT4, Nup98 и Nup205, важных для репродукции вируса гриппа с помощью миРНК. Для оценки эффективности экспрессии уровня цитокинов и снижения вирусной активности применялось два методических подхода, согласующихся между собой: титрование вируса по цитопатическому действию и ОТ-ПЦР-РВ. Было показано, что применение миРНК приводит к выраженному противовирусному эффекту, а также получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи между снижением вирусного титра, изменением количества вРНК и повышению уровня *IL-1* β и *IFN-\lambda3*. Параллельно с этим, ранее были получены результаты о низкой цитотоксичности комплексов миРНК, не приводящей к существенным нарушениям жизнедеятельности клеток после нокдауна одного или нескольких генов [2].

Было установлено, что при титровании вируса по цитопатическому действию каждый комплекс миРНК приводил к снижению вирусной активности на первые сутки после заражения. На рис. 1 предоставлены данные о том, что при MOI = 0.001 вирусный титр в клетках, обработанных комплексами A и D, снижался на 2.8 lgTЦД₅₀/мл и на 2.1 lgTЦД₅₀/мл соответственно по отношению к неспецифической миРНК *L2* ($p \le 0.05$). При трансфекции комплексов В и С, снижение вирусного титра составило 1.5 lgTЦД₅₀/мл и 1.8 lgTЦД₅₀/мл соответственно по сравнению с неспецифическим контролем *L2* ($p \le 0.05$).

По результатам ОТ-ПЦР-РВ отмечалось снижение количества вРНК в обработанных комплексами клетках по сравнению с неспецифическим и вирусным контролями. Использование комплексов В, С и D привело к достоверному снижению вРНК на первые сутки по сравнению с миРНК siL2 в 14.5, 4.1 и 15 раз соответственно ($p \le 0.05$). Снижение концентрации вРНК на вторые сутки отмечалось при использовании комплексов В и D в 17.1 и 18.3 раза соответственно ($p \leq 0.05$). Вызывает интерес, что при использовании комплекса А не отмечалось снижения концентрации вРНК, однако наблюдалось выраженное снижение вирусного титра. Подобный результат связан, по всей видимости, с тем, что используемая комбинация комплекса А, направленного к генам FLT4 и Nup98, приводила к частичному синтезу вРНК, однако сборка и выход вириона из клетки были ограничены, в то время как остальные комплексы, по всей видимости, полностью блокировали синтез вРНК, сборку и выход вириона. Схожие результаты отмечаются в работе J. Piasecka с соавторами, где также проводится оценка противовирусного эффекта миРНК [23].

Оценка экспрессии *IL-1* и *IFN-* λ 3 выполнялась с помощью ОТ-ПЦР-РВ и критерия оценки экспрессии 2^{-ддсt}. На рис. 3 и 4 приведены данные о динамике экспрессии IL-1 β и IFN- λ 3 в течение трех суток с момента трансфекции и заражения. Наиболее эффективное повышение экспрессии IL-1В отмечается при использовании комплексов А и D. На первые и вторые сутки после трансфекции рост экспрессии составил 18/118% для комплекса А и 25/90% для комплекса D соответственно по отношению к неспецифическому контролю L2 (*p* ≤ 0.05), а также превысил уровень экспрессии в незараженных клетках на 45% и 17% на вторые сутки. На третьи сутки также отмечалась повышенная экспрессия при использовании комплекса D на 47%. При использовании комплексов В и С, нарастание экспрессии отмечалось лишь на первые сутки на 10% и 17% соответственно $(p \leq$ 0.05). При оценке увеличения уровня

экспрессии *IFN-\lambda3* рост отмечался лишь на вторые сутки при использовании комплексов A и C на 10% и 24% соответственно по отношению к неспецифическому контролю ($p \leq 0.05$). Такой результат неоднородного роста экспрессии *IL-1* β и *IFN-\lambda3* связан, по всей видимости, с тем, что разные нуклеотидные последовательности миРНК могут по-разному индуцировать выработку провоспалительных цитокинов и интерферонов через Toll-подобные рецепторы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время особо актуальным является вопрос экстренного создания лекарственных средств для профилактики и терапии высококонтагиозных респираторных инфекций. Необходимо, чтобы данные лекарственные вещества были безопасны, нетоксичны для пациента и имели низкий спектр противопоказаний. Параллельно с этим, важным их свойством должна быть способность оказывать терапевтический и профилактический эффект несмотря на лекарственную устойчивость патогена. В настоящем исследовании приведены данные о том, что одновременный нокдаун нескольких клеточных генов, играющих важную роль в вирусной репродукции, посредством комплексов миРНК достоверно снижал активность гриппа in vitro. Наряду вирусную с этим отмечалось выраженное снижение вРНК и повышение уровня экспрессии *IL-1β* и IFN-λ3, несмотря на способность вируса гриппа оказывать иммуносупрессивное действие. Полученные результаты свидетельствуют 0 том, что использующиеся в работе миРНК обладают не только противовирусной активностью, но также и иммуномодулирующей активностью, что способствует более эффективному иммунному ответу организма. Дополнительно данные результаты позволят разработать принципы быстрого проектирования и создания специфических противовирусных средств, предназначенных для защиты от старых и новых патогенных вирусов, обеспечения противоэпидемической безопасности различных групп населения эффективного ответа на возникновение пандемий и случаев биотерроризма.

Благодарности

Исследование выполнено с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Научноисследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2021-676 от 28.07.2021.

Acknowledgments

The study was carried out using the scientific equipment of the Center for Collective Use of the I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, and supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Agreement No. 075-15-2021-676 dated July 28, 2021.

Вклад авторов

А.В. Пак, Е.А. Пашков, Н.Д. Абрамова – выполнение экспериментов;

Е.А. Пашков, Е.А. Богданова – написание текста статьи, анализ полученных результатов;

А.В. Поддубиков, Ф.Г. Нагиева – научное редактирование;

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

Authors' contributions

A.V. Pak, E.A. Pashkov, N.D. Abramova – conducting the experiments;

E.A. Pashkov, E.A. Bogdanova – writing the text of the article and the analysis of the obtained results;

A.V. Poddubikov, F.G. Nagieva - scientific editing;

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

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

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

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

2. Пашков Е.А., Файзулоев Е.Б., Корчевая Е.Р., Ртищев А.А., Черепович Б.С., Сидоров А.В., Поддубиков А.В., Быстрицкая Е.П., Дронина Ю.Е., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Нокдаун клеточных генов *FLT4*, *Nup98* и *Nup205* как супрессор вирусной активности гриппа A/WSN/33 (H1N1) в культуре клеток А549. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(6):476–489. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-476-489

[Pashkov E.A., Faizuloev E.B., Korchevaya E.R., Rtishchev A.A., Cherepovich B.S., Sidorov A.V., Poddubikov A.V., Bystritskaya E.P., Dronina Yu.E., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Knockdown of *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205* cellular genes as a suppressor for the viral activity of Influenza A/WSN/33 (H1N1) in A549 cell culture. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2021;16(6):476–489 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-476-489] 3. Sellers S.A., Hagan R.S., Hayden F.G., Fischer W.A. II. The hidden burden of influenza: A review of the extrapulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2017;11(5):372–393. https://doi. org/10.1111/irv.12470

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

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

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

7. Plotnikova M.A., Klotchenko S.A., Vasin A.V. Development of a multiplex quantitative PCR assay for the analysis of human cytokine gene expression in influenza A virus-infected cells. *J. Immunol. Methods.* 2016;430:51–55. https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.01.005

8. Wang J., Wu Y., Ma C., Fiorin G., Wang J., Pinto L.H., *et al.* Structure and inhibition of the drug-resistant S31N mutant of the M2 ion channel of influenza A virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110(4):1315–1320. https://doi.org/10.1073/pnas.1216526110

9. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur. J. Clin. Microβiol. Infect. Dis.* 2020;39(7):1201–1208. https://doi.org/10.1007/s10096-020-03840-9

10. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: Implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res.* 2009;81(2):132–140. https://doi. org/10.1016/j.antiviral.2008.10.009

11. Goldhill D.H., Te Velthuis A.J.W., Fletcher R.A., Langat P., Zambon M., Lackenby A., Barclay W.S. The mechanism of resistance to favipiravir in influenza. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;115(45):11613–11618. https://doi. org/10.1073/pnas.1811345115

12. Yang H., Winkler W., Wu X. Interferon Inducer IFI35 regulates RIG-I-mediated innate antiviral response through mutual antagonism with Influenza protein NS1. *J. Virol.* 2021;95(11):e00283–21. https://doi.org/10.1128/jvi.00283-21

13. Sa Ribero M., Jouvenet N., Dreux M., Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog.* 2020;16(7):e1008737. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008737

14. Hauser P., Khosla J., Aurora H., Laurin J., Kling M.A., Hill J., Gulati M., Thornton A.J., Schultz R.L., Valentine A.D., Meyers C.A., Howell C.D. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol. Psychiatry*. 2002;7(9):942–947. https://doi.org/10.1038/ sj.mp.4001119

15. Han J., Perez J., Schafer A., Cheng H., Peet N., Rong L., *et al.* Influenza virus: small molecule therapeutics and mechanisms of antiviral resistance. *Curr. Med. Chem.* 2018;25(38):5115–5127. https://doi.org/10.2174/0929867324 666170920165926

16. Fire A.Z. Gene silencing by double-stranded RNA. *Cell Death Differ*. 2007;14(12):1998–2012. https://doi. org/10.1038/sj.cdd.4402253

17. Fire A., Xu S.Q., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mell C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans. *Nature*. 1998;391(6669):806–811. https://doi.org/10.1038/35888

18. Estrin M.A., Hussein I.T.M., Puryear W.B., Kuan A.C., Artim S.C., Runstadler J.A. Host-directed combinatorial RNAi improves inhibition of diverse strains of influenza A virus in human respiratory epithelial cells. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197246. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0197246 19. Пашков Е.А., Корчевая Е.Р., Файзулоев Е.Б., Пашков Е.П., Зайцева Т.А., Ртищев А. А., Поддубиков А.В., Свитич О.А., Зверев В.В. Создание модели изучения противовирусного действия малых интерферирующих РНК *in vitro. Санитарный врач.* 2022;1. https://doi.org/10.33920/med-08-2201-07

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

20. Park H.S., Liu G., Thulasi Raman S.N., Landreth S.L., Liu Q., Zhou Y. NS1 Protein of 2009 Pandemic Influenza A Virus Inhibits Porcine NLRP3 Inflammasome-Mediated Interleukin-1 Beta Production by Suppressing ASC Uβiquitination. J. Virol. 201828;92(8):e00022–18. https://doi. org/10.1128/JVI.00022-18

21. Julkunen I., Melén K., Nyqvist M., Pirhonen J., Sareneva T., Matikainen S. Inflammatory responses in influenza A virus infection. *Vaccine*. 2000;19(Suppl. 1):S32–S37. https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00275-9

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

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

Об авторах:

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

Пашков Евгений Алексеевич, аспирант, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2); младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной иммунологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). Е-mail: pashckov.j@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 4933-1128, https://orcid. org/0000-0002-5682-4581

Абрамова Наталья Дмитриевна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной иммунологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: and960911@gmail.com. SPIN-код РИНЦ 1763-8942, https://orcid.org/0000-0002-7307-0515

Поддубиков Александр Владимирович, к.б.н., заведующий лабораторией микробиологии условно-патогенных бактерий, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5A). E-mail: poddubikov@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 9658-1553, https://orcid.org/0000-0001-8962-4765

Нагиева Фирая Галиевна, д.м.н., доцент, заведующий лабораторией гибридных клеточных культур, Научноисследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: fgn42@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 5897-3591, https://orcid.org/0000-0001-8204-4899 **Богданова Екатерина Александровна,** к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: bogdekaterin@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 7250-5808, https://orcid.org/0000-0002-5620-1843

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

Свитич Оксана Анатольевна, чл.-корр. Российской академии наук, д.м.н., директор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А); профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: svitichoa@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 8802-5569, https://orcid.org/0000-0003-1757-8389

Зверев Виталий Васильевич, академик РАН, д.б.н., профессор, научный руководитель Научноисследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А); заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). Е-mail: vitalyzverev@outlook.com. SPIN-код РИНЦ 2122-1808, https://orcid.org/0000-0002-0017-1892

About the authors:

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

Evgeny A. Pashkov, Postgraduate Student, A.A. Vorobiev Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia); Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: pashckov.j@yandex.ru. RSCI SPIN-code 4933-1128, https://orcid.org/0000-0002-5682-4581

Natalia D. Abramova, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: and960911@gmail.com. RSCI SPIN-code 1763-8942, https://orcid.org/0000-0002-7307-0515

Alexander A. Poddubikov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Microbiology of Opportunistic Pathogenic Bacteria, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: poddubikov@yandex.ru. RSCI SPIN-code 9658-1553, https://orcid.org/0000-0001-8962-4765

Firaya G. Nagieva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Hybrid Cell Cultures, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: fgn42@yandex.ru. RSCI SPIN-code 5897-3591, https://orcid.org/0000-0001-8204-4899

Ekaterina A. Bogdanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, A.A. Vorobiev Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: bogdekaterin@yandex.ru. RSCI SPIN-code 7250-5808, https://orcid.org/0000-0002-5620-1843

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

Oxana A. Svitich, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Head of the Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera," Head of the Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia); Professor, A.A. Vorobiev Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: svitichoa@yandex.ru. RSCI SPIN-code 8802-5569, https://orcid.org/0000-0003-1757-8389

Vitaliy V. Zverev, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biol.), Scientific Director of the Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia); Head of the A.A. Vorobiev Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: vitalyzverev@outlook.com. RSCI SPIN-code 2122-1808, https://orcid.org/0000-0002-0017-1892

Поступила: 19.07.2022; получена после доработки: 30.08.2022; принята к опубликованию: 20.09.2022. The article was submitted: July 19, 2022; approved after reviewing: August 30, 2022; accepted for publication: September 20, 2022.

БИОХИМИЯ И БИОТЕХНОЛОГИЯ

BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-394-409 УДК 577.151.042; 546.23

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Тиолзависимые механизмы действия селеносодержащих препаратов и толилфлуанида на истечение электролитов и активность пероксидазы в растениях кукурузы (Zea mays L.)

П.А. Полубояринов^{1,⊠}, Н.И. Щетинина¹, И.Я. Моисеева¹, Н.И. Микуляк¹, Н.А. Голубкина², А.П. Каплун³

¹Пензенский государственный университет, Пенза, 440026 Россия ²Федеральный научный центр овощеводства, ВНИИССОК, Московская обл., 143086 Россия ³МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия [∞] Автор для переписки, e-mail: poluboyarinovpavel@yandex.ru

Аннотация

Цели. Неорганические и органические соединения селена, как и ряд других тиоловых ядов, активируют ферменты в клетках разных организмов, однако механизм индукции ферментативной активности малоизучен, в связи с этим целью настоящей работы стало изучение механизма влияния соединений селена на индукцию активности фермента пероксидазы в тканях растений кукурузы.

Методы. Механизм блокирования сульфгидрильных групп (SH-групп) соединений селена исследовали на растениях кукурузы в сравнении с фунгицидом толилфлуанидом – классическим тиоловым ядом. Истечение электролитов определяли методом кондуктометрии и капиллярного электрофореза, фракции белков по методу Ермакова–Дурыниной, их концентрацию по Брэдфорду, активность пероксидазы по методу Бояркина.

Результаты. Было установлено, что диацетофенонилселенид (ДАФС-25) взаимодействовал с SH-групами, как и фунгицид толилфуанид, который является классическим органическим тиоловым ядом. ДАФС-25 стимулирует истечение катионов калия и аммония в 58 и 14 раз, а толилфлуанид в 4.4 и 1.5 раз в сравнении с контролем. Истечение электролитов из клеток растений кукурузы приводит к увеличению концентрации общего белка и особенно альбуминов. Концентрация альбуминов с ДАФС-25 возрастала в 2.4–4.5 раза, а с толилфлуанидом – в 2 раза. ДАФС-25 активировал фермент пероксидазу в корнях и надземной части кукурузы на 63% и 112%, а толилфлуанид на 73% и 63%, что говорит о схожем механизме их действия. L-цистеин снижает активность пероксидазы от действия ДАФС-25, т.е. снимает блокирование SH-групп. Слабее активируют пероксидазу Na₂SeO₃ и L-селеноцистин, которые также взаимодействуют с SH-группами. Содержание селена в растениях кукурузы уменьшается при добавлении L-цистеина в раствор с ДАФС-25, что говорит о снижении его поступления в растения.

Выводы. Исследования показали, что селенсодержащие вещества взаимодействуют с SH-группами клеток растений кукурузы, усиливая истечение электролитов и повышая концентрацию белков в тканях, особенно альбуминов, а, следовательно, увеличивая активность фермента пероксидазы.

Ключевые слова: диацетофенонилселенид, толилфлуанид, кукуруза, пероксидаза, электролиты, белки

Для цитирования: Полубояринов П.А., Щетинина Н.И., Моисеева И.Я., Микуляк Н.И., Голубкина Н.А., Каплун А.П. Тиолзависимые механизмы действия селеносодержащих препаратов и толилфлуанида на истечение электролитов и активность пероксидазы в растениях кукурузы (Zea mays L.). Тонкие химические технологии. 2022;17(5):394–409. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-394-409

RESEARCH ARTICLE

Thiol-dependent mechanisms of selenium-containing preparations and thiolylfluanide effect on electrolytes leaching and peroxidase activity in *Zea mays* L.

Pavel A. Poluboyarinov^{1,⊠}, Natalia V. Shchetinina¹, Inessa Ya. Moiseeva¹, Nadezhda I. Mikulyak¹, Nadezhda A. Golubkina², Alexander P. Kaplun³

¹Penza State University, Penza, 440026 Russia

²Federal Scientific Center of Vegetable Production, VNIISSOK, Moscow oblast, 143072 Russia ³MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

<sup>
Corresponding author, e-mail: poluboyarinovpavel@yandex.ru
</sup>

Abstract

Objectives. While organic and inorganic derivatives of selenium like thiol poisons are known to activate enzymes in cells of different organisms, the mechanism of enzyme activity induction is poorly studied. Therefore, the aim of the study was to investigate the effect of selenium compounds on peroxidase activity induction in maize tissues.

Methods. Mechanism of sulfhydryl groups blocking in selenium derivatives was studied on maize in comparison with fungicide tolylfluanid—a typical thiol poison. Electrolytes leakage was determined using conductometry and capillary electrophoresis, protein fractions—by the Ermakov–Durinina method, protein concentration—according to Bradford protein essay, and peroxidase activity—by the Boyarkin method.

Results. Diacetophenolylselenide (DAPS-25) was shown to react with SH-groups similarly with tolylfluanid fungicide. DAPS-25 increased K^+ and NH^+_+ leakage by 58 and 14 times, while appropriate increases for tolylfluanid were 4.4 and 1.5 times as compared to control. Increased total protein content—especially albumins—was due to electrolyte leakage from maize cells. DAPS-25 increased albumins concentration by 2.4–4.5 times, and tolylfluanid application by 2 times. Similar increase of peroxidase activity in maize roots and sprouts as a result of DAPS-25 (by 63% and 112%) and tolylfluanid (by 73% and 63%) application indicates close mechanism of their effect. Under DAPS-25 loading L-cysteine decreases peroxidase activity, which records the removal of SH-groups blockage. A less intensive effect was registered for sodium selenite and L-selenocystin, also capable of reacting with SH-groups. L-cysteine supplementation to DAPS-25 solution decreases selenium concentration in maize, indicating the decrease of selenium bioavailability.

Conclusions. The results indicated that selenium containing compounds react with SH-groups of maize cells increasing electrolytes leakage, protein content and especially albumins resulting in the increase of peroxidase activity.

Keywords: diacetophenonyl selenide, tolylfluanid, Zea mays, peroxidase, electrolytes, proteins

For citation: Poluboyarinov P.A., Shchetinina N.V., Moiseeva I.Ya., Mikulyak N.I., Golubkina N.A., Kaplun A.P. Thiol-dependent mechanisms of selenium-containing preparations and thiolylfluanide effect on electrolytes leaching and peroxidase activity in *Zea mays* L. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(5):394–409 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-394-409

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы широко исследуются каталитические функции микроэлемента селена, формирующего активные селенольные центры антиоксидантных ферментов и в первую очередь четырех селензависимых глутатионпероксидаз, селенсодержащих пептидов и белков [1].

Неорганические соли селена (селенат и селенит натрия) и органические соединения селена: эбселен, 2-фенилбензоселеназол-1,2-3(2н)-он)[2], селенопиран, 9-фенил-сим-нона-гидро-10-селенаантрацен¹, диацетофенонилселенид (ДАФС-25), 1,5-дифенил-3-селенапентадион-1,5 [3], (I), оказывают активирующее действие на ряд ферментов: каталазу, пероксидазу, супероксиддисмутазу, глутатиопероксидазу у растений [4–7], бактерий [8], насекомых [9], ракообразных [10], сельскохозяйственных животных и птиц [11, 12]. Особо следует отметить, что из 27 органических соединений селена и их 16 серосодержащих аналогов наибольшую активность ферментов фазы II – хиноинредуктазы (К.Ф. 1.6.5.5) и глутатион-S-трансферазы (К.Ф. 2.5.1.18) – индуцировали 9 селенсодержащих соединений: диметилдиселенид, дибензилдиселенид. дифенилдиселенид, бензилселенол, бензолселениновая кислота, эбселен, 2,5-дифенилселенофен, трифенилселенония хлорид, т.е. в основном те препараты, которые взаимодействуют с сульфгидрильными группами клеток гепатомы мышей (Нера-1с1с7) с образованием селеносульфидных связей [13]. Однако механизмы метаболизма селенорганических ксенобиотиков в биологических средах, их влияние на индукцию активности ферментов изучены недостаточно. Известно, что в высоких концентрациях неорганические соединения селена: селенит, селенат натрия, оксид селена, действуют как тиоловые яды, блокируя сульфгидрильные группы белков [14, 15]. К тиоловым ядам также относят тяжелые металлы: ртуть, кадмий и свинец.

¹ Блинохватов А.Ф. 9-*R*-сим-нонагидро-10-окса(халькогена) антрацены и соли 9-*R*-сим-октагидро-10-оксониа (халькогенониа) антрацена. Дис. докт. хим. наук. Саратов: СГУ; 1993. [Blinokhvatov A.F. 9-*R*-sim-nonahydro-10-оха (chalcogen) anthracene and 9-*R*-sim-octahydro-10-охопіит (chalcogenonia) anthracene salts. Dr. Sci. Thesis (Chem.). Saratov: SGU; 1993.]

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(5):394-409

Существует взаимосвязь утечки электролитов при повреждении мембран клеток корней пшеницы хлоридом ртути (HgCI₂), увеличении концентрации малонового диальдегида (МДА) супероксиддисмутазы, И активации каталазы, пероксидазы, аскорбатпероксидазы [16]. В условиях стресса и засухи у растений рапса, обработанных селенитом натрия обнаружено увеличение активности каталазы и аскорбатпероксидазы, в отличие от растений, не обработанных селеном, где уровень активности ферментов ниже [17].

Метод ингибиторов широко используется для определения механизма действия различных препаратов. Классическим тиоловым ядом является толилфлуанид (IV) (фунгицид Эупарена Мульти 500 г/кг), не содержащий селен. Относительно механизмов действия известно, что он неспецифически ингибирует биохимические процессы, в которых принимают участие ферменты и коферменты, содержащие сульфгидрильные группы, тиолсодержащие клеточные компоненты [18]. Как и все тиоловые яды, он увеличивает водопроницаемость клеточных мембран, способствует «вытеканию» ионов калия из клетки [19].

Механизм повышения активности ферментов может быть обусловлен синтезом изоферментов de novo, изменением конформации молекулы фермента или простетической группы под воздействием ингибитора, или каталитическим действием микроэлемента селена на селензависимые ферменты. Однако, ферменты антиоксидантной защиты (каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза), утилизирующие пероксиды и свободные радикалы, к селензависимым ферментам не относятся. В большинстве научных исследований прослеживается взаимосвязь, между действием тиоловых ядов ионов тяжелых металлов, селеновых препаратов и индукцией активности разных ферментов. Это может быть связано с утечкой электролитов, т.е. модификацией ионных каналов, аквапоринов, и приводить к увеличению концентрации белка в биомассе, а, как следствие, увеличению активности ферментов.

В связи с вышеизложенным, целью исследования является изучение механизма влияния соединений селена на индукцию активности фермента пероксидазы у проростков кукурузы (*Zea mays* L.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реактивы и приборы. В работе использовали реактивы: пероксид водорода 30%, бензидин, L-цистеина гидрохлорид, ацетон (*Вектон*, Россия), ДАФС-25 (*Сульфат*, Россия), толилфлуанид – фунгицид «Эупарен Мульти» (*BASF*, Германия).

Селенорганический ксенобиотик – ДАФС-25 и толилфлуанид растворяли в ацетоне и добавляли в раствор Кнопа². Селенит натрия и L-селеноцистин растворяли в 0.1 М НСІ (*Вектон*, Россия). В контрольные варианты были добавлены растворители – ацетон (х.ч.) и соляная кислота (х.ч.) (*Вектон*, Россия).

Определение электропроводности дистиллированной воды и растворов, проводили на кондуктометре «Эксперт-002-2-6» (*АналитПромПрибор*, Россия) по ГОСТ 6709-72³.

Определение неорганических катионов в воде проводили по методике М 01-31-2011⁴, используя систему капиллярного электрофореза Капель 105М (ГК «ЛЮМЭКС», Россия).

Активность пероксидазы определяли, используя фотометр КФК-3 (*ЗОМЗ*, Россия).

Изучение анатомии клеток корней кукурузы проводили под микроскопом Levenhuk D320L (*Левенгук*, Россия).

Проращивание семян кукурузы. Семена кукурузы (*Zea mays* L.) сорта «Краснодарский 291 АМВ» (*Гавриш*, Россия) и «Утренняя песня» (*Гавриш*, Россия) проращивали в течение 3 суток в термостате при температуре 25–26 °С [20]. Для опытов использовали проростки с длиной корней 1–2 см. Корни контрольных проростков погружали в раствор Кнопа или дистиллированную воду через перфорированную пластиковую пластину, а опытных – в раствор с добавлением препаратов. Корни проростков находились в растворе Кнопа или дистиллированной воде в течение всего времени опыта (3 суток).

Для определения фракций белков (альбуминов, глобулинов, проламинов и глютелинов) и активности пероксидазы неотделенные корни кукурузы погружали в растворы Кнопа, содержащие селенсодержащие препараты и толилфлуанид в разных концентрациях на 3 суток. Затем проростки разделяли на корни и надземную часть (далее проростки), измельчали, растирали и центрифугировали. Белки экстрагировали по методу Ермакова–Дурыниной [21]. Содержание отдельных фракций белков определяли по методу Брэдфорда [22]. Контролем

² Чесноков В.А., Базырина Е.Н., Бушуева Т.М., Ильинская Н.Л. Выращивание растений без почвы. Ленинград: Издательство Ленинградского университета; 1960. 170 с. [Chesnokov V.A., Bazyrina E.N., Bushueva T.M., Il'inskaya N.L. Growing plants without soil. Leningrad: Izd. Leningrad. Univ.; 1960. 170 p.]

³ ГОСТ 6709-72. Межгосударственный стандарт. Вода дистиллированная. Технические условия. М.: Стандартинформ; 2010. [GOST 6709-72. Interstate Standard. Distilled water. Specifications. Moscow: Standartinform; 2010.]

⁴ https://www.lumex.ru/complete_solutions/11ar03_01_02_1. php. Дата обращения: 18.04.2020. / Accessed April 18, 2020. служили проростки кукурузы, корни которых находились в растворе Кнопа без добавления препаратов.

Активность пероксидазы определяли по методу Бояркина при длине волны 610 нм. Метод основан на измерении времени, за которое в опытном растворе достигается определенная оптическая плотность (E = 0.250). Рассчитывалось изменение оптической плотности за 1 с в расчете на 1 г сырой ткани. В качестве субстрата использовали бензидин, в результате окисления которого образуется соединение синего цвета [23].

Определение наличия элементарного селена проводили качественной реакцией по Файглею и Весту [24]. Общее содержание селена в корнях и проростках кукурузы определяли флуориметрическим методом с диаминонафталином⁵.

Статистический анализ осуществляли с использованием теста Дункана и компьютерной статистической программе Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние ДАФС-25 и толилфлуанида на истечение электролитов из клеток корней растений кукурузы

При добавлении ДАФС-25 в раствор Кнопа на корнях проростков кукурузы идет реакция с образованием красной модификации элементного селена (рис. 1а). При микроскопировании можно отметить образование гранул элементного селена и сильный плазмолиз, что говорит об увеличении водопроницаемости клеточных мембран и истечения электролитов из клеток корня. Повышение водопроницаемости клеточных мембран характерно для некоторых тиоловых ядов [19].

Плазмолиз клеток корней кукурузы также отмечался в варианте с толилфлуанидом (рис. 1б). Таким образом, отделение протопласта от стенки клеток корня кукурузы взаимосвязано с наличием тиолового яда в растворе Кнопа.

Тиоловые яды могут нарушать работу калиевых каналов [19] и вызывают истечение электролитов из клеток. Для определения истечения электролитов из клеток корней, в качестве питательного раствора использовали дистиллированную воду вместо раствора Кнопа (табл. 1).





(B)

Рис. 1. Вид корней проростков кукурузы при 100-кратном увеличении: (а) ДАФС-25 в растворе Кнопа (0.025 мг Se/л, 0.16 ммоль/л);
(б) толилфлуанид (0.16 ммоль/л), (в) контроль.
Fig. 1. Maize roots with 100× magnification:
(a) DAPS-25 in Knop's solution (0.025 mg Se/L, 0.16 mM/L),
(b) tolylfluanide (0.16 mM/L), (c) control.

Таким образом, по данным табл. 1, можно судить о том, что ДАФС-25 способствует истечению электролитов из клеток корня, увеличивает водопроницаемость клеточных мембран, вызывая плазмолиз. Определение катионов, методом капиллярного электрофореза, показало наличие ионов аммония, калия, натрия, магния и кальция (табл. 2).

Анализ электрофореграмм и табл. 2 свидетельствует о том, что ДАФС-25 стимулирует истечение из клеток корня преимущественно катионов калия, а также катионов аммония, который по ионному радиусу очень похож на ион калия [25], что говорит о вероятной модификации ионных калиевых каналов ДАФС-25. В ионных калиевых каналах и аквапоринах присутствуют остатки аминокислоты цистеина [26], что делает их чувствительными

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(5):394-409

⁵ МУК 4.1.033-95. Методы контроля. Химические факторы. Определение селена в продуктах питания. Методические указания. М.: Информ.-изд. центр Госкомсанэпиднадзора России; 1995. [MUK 4.1.033-95. Methods of control. Chemical factors. Determination of selenium in food. Methodical instructions. Moscow: Inform.-izd. Tsentr Goskomsanepidemnadzora Rossii; 1995.]

Таблица 1. Электропроводность растворов из-под корней проростков кукурузы сорта «Краснодарский 291 AMB» (мкСм/см²)*

Сутки Days	Контроль, мкСм/см Control, µS/ст	ДАФС-25, 0.025 мг Se/л, мкСм/см DAPS-25, 0.025 mg Se/L, µS/сm
3	2.13 ± 0.17 a	2.04 ± 0.14 a
4	13.61 ± 0.54 b	70.24 ± 3.51 b
6	12.97 ± 0.65 b	265.20 ± 26.52 c

Table 1. Electrical conductivity of solution from roots of maize, Krasnodarsky 291 AMV (µS/cm²)*

* Значения в столбцах с одинаковыми буквами статистически не различаются согласно тесту Дункана при величине достоверности p < 0.05. / Values in columns with the same letters are not statistically different according to Duncan's test with a significance value of p < 0.05.

Таблица 2. Катионы электролита из-под корней проростков кукурузы сорта «Краснодарский 291 AMB» ($M\Gamma/n$)* Table 2. Cations of solutions from roots of maize, *Krasnodarsky 291 AMV* (mg/L)*

Варианты	Kатионы / Cations				
Variants	\mathbf{NH}_{4}^{+}	K ⁺	Na ⁺	Mg^{2+}	Ca ²⁺
Контроль Control	0.34 ± 0.01 a	3.57 ± 0.04 a	1.82 ± 0.04 a	0.37 ± 0.01 a	0.96 ± 0.013 a
ДАФС-25 DAPS-25	19.72 ± 0.78 b	52.17 ± 1.56 b	4.69 ± 0.15 b	$7.22\pm0.02~b$	$4.84\pm0.17~b$
Кратность увеличения истечения катионов, ДАФС-25, раз Multiplicity of increase in the expiration of cations, DAPS-25, times	58.0	14.6	2.6	19.5	5.0

* Значения в столбцах с разными буквами различаются при величине достоверности p < 0.001. / Values in columns with different letters are significantly different at p < 0.001.

к воздействию тиольных ядов – ионов ртути [27] и серебра [28] и последующему блокированию ионных каналов.

Аналогично происходило истечение электролитов из клеток корня в опыте с другим сортом кукурузы с добавлением ДАФС-25 и толилфлуанида (табл. 3).

Истечение электролитов в данном опыте наиболее активно проходило в варианте с

ДАФС-25 и в значительно меньшей степени в варианте с толилфлуанидом. Анализ методом капиллярного электрофореза также показал наличие ионов аммония, калия, натрия, магния и кальция (табл. 4).

Истечение ионов аммония из клеток корней кукурузы в 42 и 1.5 раза превосходит контроль в вариантах с ДАФС-25 и толилфлуанидом, а ионов калия в 16.7 и 4.4 раза соответственно.

Таблица 3. Электропроводность р	астворов из-под корней проростков кукурузы	л сорта «Утренняя песня» ((мкСм/см ²)*
Table 3. Electrical conductivity of se	olution from roots of maize, Utrennyaya Pesnyc	$\pi (\mu S/cm^2)^*$	

Сутки Days	Контроль Control	ДАФС-25, 0.025 мг Se/л, 0.16 ммоль/л DAPS-25, 0.025 mg Se/L, 0.16 mmol/L	Толилфлуанид, 0.16 ммоль/л Tolylfluanid, 0.16 mmol/L
3	2.047 ± 0.08	1.890 ± 0.1	1.789 ± 0.05
6	6.12 ± 0.36	101.7 ± 6.1	21.79 ± 1.1

* Значения с одинаковыми индексами статистически не различаются согласно тесту Дункана при p < 0.05. / Values with the same indices do not differ statistically according to the Duncan's test at p < 0.05.

Варианты	Kатионы / Cations					
Variants	\mathbf{NH}_{4}^{+}	\mathbf{K}^{+}	Na ⁺	Mg^{2+}	Ca ²⁺	
Контроль Control	0.164 ± 0.01 a	1.16 ± 0.04 a	0.268 ± 0.04 a	0.41 ± 0.01 a	1.76 ± 0.01 a	
ДАФС-25 DAPS-25	$6.90\pm0.78~b$	$19.36\pm1.56~\text{b}$	$0.96\pm0.15~\text{b}$	$3.58\pm0.02~b$	$3.39\pm0.17~\text{b}$	
Толилфлуанид Tolylfluanid	0.25 ± 0.03 c	5.10 ± 0.15 c	$0.56\pm0.01~\mathrm{c}$	$0.77\pm0.02~\mathrm{c}$	$2.26\pm0.05~\mathrm{c}$	
Кратность увеличение истечения катионов, ДАФС-25/толилфлуанид, раз Multiplicity increase in the expiration of cations, DAPS-25/tolylfluanid, times	42.0/1.52	16.7/4.4	3.56/2.0	8.7/1.88	1.9/1.3	

Таблица 4. Катионы электролита из-под корней проростков кукурузы сорта «Утренняя песня» ($M\Gamma/\pi$)* Table 4. Electrolyte cations of solution from roots of maize, *Utrennyaya Pesnya* (mg/L)*

* Значения в столбцах с разными буквами статистически различаются согласно тесту Дункана при p < 0.05. / Values in columns with different letters are statistically different according to Duncan's test at p < 0.05.

Истечение ионов натрия и кальция в 3.6 и 1.9 раз выше в вариантах с ДАФС-25 и толилфлуанидом. Концентрация ионов магния в растворе выше в 8.7 и 1.9 раз в вариантах с ДАФС-25 и толилфлуанидом по сравнению с контролем. В целом, толилфлуанид более селективен в отношении ионных каналов, чем ДАФС-25, и способствует истечению в основном катионов калия. Следует отметить отсутствие белка в исследованных растворах, что говорит об отсутствии разрушения клеточной стенки корней растений. В наших исследованиях ДАФС-25 (I) взаимодействует с восстановленным глутатионом и L-цистеином с образованием элементного селена и ацетофенона (II) [29–31]. В результате первой реакции образуется ацетофенон и S-(ацетофенилселенил)цистеин (III) (рис. 2). Это селеносульфидное соединение (III) детектируется методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Аналогичное вещество – S-(ацетофенилселенил)глутатион – образуется при взаимодействии восстановленного глутатиона и ДАФС-25.



(молярное соотношение 1:1, рН 7.0).



Возможно, что ДАФС-25 взаимодействует с цистеиновыми остатками в аквапоринах и калиевых каналах, увеличивая водопроницаемость клеточных мембран корней кукурузы (рис. 3а).

Кроме этого, истечение электролитов из клеток растений и их плазмолиз при добавлении толилфлуанида (IV) говорит об общем механизме действия обоих веществ в модификации ионных каналов (рис. 36).

Влияние ДАФС-25 и толилфлуанида на содержание и фракции белков растений кукурузы

При потере электролитов и обезвоживании организма наблюдается повышение концентрации белков и в первую очередь альбуминов [32]. Известно, что суммарный белок растений включает в себя альбумины и проламины – преимущественно низкомолекулярные, водорастворимые





Рис. 3. Схема взаимодействия ДАФС-25 (а) и толилфлуанида (б) с сульфгидрильными группами в ионных каналах клеток растений кукурузы. Fig. 3. Interaction of DAPS-25 (a) and tolylfluanide (b) with sulfhydryl groups in ionic channels of maize cells. и спирторастворимые белки, а также глобулины – белки, растворимые в растворах солей. Последнюю группу так называемых запасных высокомолекулярных белков составляют щелочерастворимые белки – глютелины.

Истечение электролитов из клеток растений кукурузы вызывает их обезвоживание и увеличивает концентрацию белков в них (рис. 4).



Рис. 4. Влияние ДАФС-25, цистеина и их смеси на количественный состав фракций белка в корнях (а) и надземной части (б) проростков кукурузы

(сорт «Краснодарский 291 АМВ»).

Fig. 4. Effect of DAPS-25, cysteine, and their mixture on quantitative composition of protein fractions in roots (a) and sprouts (b) of maize seedlings (*Krasnodarsky 291 AMV*).

ДАФС-25 увеличивал содержание альбуминов в надземной части в 4.5 раза, глобулинов – в 3.5 раза, проламинов и глютелинов – в 1.5 раза, а белка в сумме в 3.5 раза. По-видимому, ДАФС-25 вызывает обезвоживание клеток корней кукурузы за счет потери электролитов, что приводит к повышению концентрации белков. В другом опыте, с толилфлуанидом и ДАФС-25 также происходило увеличение фракции альбуминов и концентрации общего белка в корнях и надземной части проростков кукурузы (рис. 5).



 Рис. 5. Влияние ДАФС-25 и толилфлуанида

 на количественный состав фракций белка в корнях (а)

 и надземной части (б) проростков кукурузы

 (сорт «Утренняя песня»).

 Fig. 5. Effect of DAPS-25 and tolylfluanide

 on quantitative composition of protein fractions in roots (a)

and sprouts (b) of maize seedlings (Utrennyaya Pesnya).

Как и в предыдущем исследовании, содержание альбуминов в корнях в варианте с ДАФС-25 возросло в 2.4 раза, с толилфлуанидом в 2 раза. В надземной части содержание альбуминов изменялось менее значительно: в варианте с ДАФС-25 возросло на 6%, с толилфлуанидом в 1.4 раза. Концентрация остальных фракций белков изменяется менее значительно.

Таким образом, в вариантах с тиоловыми ядами – ДАФС-25 и толилфлуанидом – повышалось содержание фракции альбуминов и общего белка как в корнях, так и в надземной массе растений, что говорит об их обезвоживании.

Антидотом тиоловых ядов является аминокислота L-цистеин, которая содержит сульфгидрильную группу. Добавление L-цистеина в раствор Кнопа, содержащий ДАФС-25, показало, что содержание фракции альбуминов и суммарного белка в растениях кукурузы отличались от контроля не более чем на 10–20%. L-цистеин нивелировал действие ДАФС-25 (рис. 5), т.е. являлся его антидотом.

Влияние ДАФС-25 и толилфлуанида на активность пероксидазы в растениях кукурузы

Повышение содержания белка в тканях растений за счет потери электролитов под воздействием тиоловых ядов также должно приводить к повышению содержания белков-ферментов, и, как следствие, увеличению их активности. ДАФС-25 оказывал существенное влияние на активность пероксидазы как в корнях, так и проростках кукурузы (рис. 6а, 6б).

ДАФС-25 почти концентрациях во всех резко стимулировал активность фермента. Наиболее значительное увеличение активности пероксидазы наблюдалось в первые сутки под действием самой высокой концентрации ДАФС-25 -0.025 мг Se/л (63% в корнях и 112% в надземной части), менее значительное – при концентрации 0.0025 мг Se/л (29% в корнях и 57% в надземной части). В конце эксперимента ДАФС-25 в концентрации 0.00025 мг Se/л оказывал стимулирующее действие на активность пероксидазы в варианте с корнями – 29% (рис. 7а) и слабое ингибирующее влияние в проростках – 8.6% (рис. 7б). В контроле в ходе эксперимента активность пероксидазы в проростках изменялась мало, в корнях слегка повышалась.

Аналогично с другим сортом кукурузы, в варианте с ДАФС-25 отмечается повышение активности пероксидазы по сравнению с контролем (рис. 7в, 7г). В корнях кукурузы активность пероксидазы в варианте с толилфлуанидом на 73%, а с ДАФС-25 на 36% выше контроля. В надземной части в начале опыта активность пероксидазы выше в варианте с толилфлуанидом на 60%, а в конце опыта в варианте с ДАФС-25 на 95%. Таким образом, толилфлуанид, как и ДАФС-25, увеличивает активность пероксидазы, имея сходный механизм действия.

Известно, что тиолзависимые окислительновосстановительные механизмы могут модулировать активность аденозинтрифосфат-зависимого К⁺ канала в бета-клетке поджелудочной железы [33]. Окисление сульфгидрильных групп ртутьсодержащим



Рис. 6. Влияние ДАФС-25 на пероксидазную активность в корнях (а) и надземной части (б) проростков кукурузы (сорт «Краснодарский 291 АМВ»). 1 – Контроль; 2 – 0.025 мг Se/л; 3 – 0.0025 мг Se/л; 4 – 0.00025 мг Se/л. Влияние ДАФС-25 и толилфлуанида на активность пероксидазы в корнях (в) и надземной части (г) проростков кукурузы (сорт «Утренняя песня»). 1 – Контроль; 2 – ДАФС-25 (0.025 мг Se/л); 3 – толилфлуанид. По оси ординат – изменение оптической плотности (E₆₁₀); по оси абсцисс – время обработки, начиная с 3 суток от момента начала проращивания кукурузы.

Fig. 6. Effect of DAPS-25 on peroxidase activity in roots (a) and sprouts (b) on maize seedlings (*Krasnodarsky 291 AMV*).
1 - Control; 2 - 0.025 mg Se/L; 3 - 0.0025 mg Se/L; 4 - 0.00025 mg Se/L. Effect of DAPS-24 and tolylfluanides on peroxidase activity in roots (c) and sprouts (d) of maize seedlings (*Utrennyaya Pesnya*).
1 - Control; 2 - DAPS-25 (0.025 mg Se/L); 3 - tolylfluanide. The ordinate is the change in optical density (*E*₆₁₀); the abscissa axis is the processing time, starting from 3 days from the moment of the beginning of the corn germination.



Рис. 7. Изменение активности пероксидазы в корнях (а) и надземной части (б) проростков кукурузы, в варианте с ДАФС-25 при добавлении L-цистеина. По оси ординат – изменение оптической плотности (E_{610}); по оси абсцисс – время обработки, начиная с 3 суток от момента начала проращивания кукурузы. 1 – Контроль; 2 – 0.1% L-цистеин; 3 – 0.025 мг Se/л ДАФС-25; 4 – 0.025 мг Se/л ДАФС-25 + 0.1% L-цистеин. **Fig. 7.** Changes in peroxidase activity in roots (a) and sprouts (b) of maize seedlings treated with DAPS-25 and L-cysteine. The ordinate is the change in optical density (E_{610}); the abscissa axis is the processing time, starting from 3 days from the moment of the beginning of the corn germination. 1 – Control; 2 – 0.1% L-cysteine; 3 – 0.025 mg Se/L DAPS-25; 4 – 0.025 mg Se/L DAPS-25 + 0.1% L-cysteine.

тимеросалом и 2,2'-дитио-бис-(5-нитропиридином) (DTBNP) в микромолярных концентрациях вызывает быстрое блокирование канала, обратимое тиолами – дитиотреитолом и цистеином. Также избыток тиолов восстанавливает работу аквапоринов, заблокированных ионами ртути, серебра и других тяжелых металлов [26-28]. По всей видимости, ДАФС-25, взаимодействуя с сульфгидрильными группами, блокирует ионные каналы, что приводит к истечению электролитов из клетки (табл. 2 и 4), и, как следствие, к увеличению концентрации белков (рис. 5, 6) и активности пероксидазы (рис. 7). Соответственно, избыток L-цистеина должен восстановить работу ионных каналов, прекратить истечение электролитов из клетки, уменьшить концентрацию белков практически до значений контроля, и, как следствие, снизить активность пероксидазы.

В нашем исследовании, аминокислота L-цистеин снижает активность пероксидазы как в корнях, так и в надземной части кукурузы (рис. 7а, 7б).

данном опыте пероксидаза показывала B наибольшую активность в первые сутки в варианте с ДАФС-25 в концентрации 0.025 мг Se/л как в корнях, так и в надземной части (на 69% и 129% превышая контроль соответственно). В смеси ДАФС-25 (0.025 мг Se/л) с L-цистеином (0.1%) происходило значительное снижение активности пероксидазы до 42% и 79% в сравнении с вариантом, где был добавлен только ДАФС-25. Снижение активности пероксидазы говорит об уменьшении блокирующего действия ДАФС-25 в отношении ионных каналов клеток растений кукурузы, уменьшению истечения электролитов и снижению концентрации белков, в том числе фермента пероксидазы.

Аналогичное, но намного более слабое воздействие на повышение активности пероксидазы оказывает неорганическая соль селена – селенит натрия



Рис. 8. Влияние селенита натрия Na₂SeO₃ на активность пероксидазы в корнях (а) и надземной части (б) проростков кукурузы. По оси ординат – изменение оптической плотности (E_{610}); по оси абсцисс – время обработки, начиная с 3 суток от момента начала проращивания кукурузы. 1 – Контроль; 2 – 0.025 мг Se/л; 3 – 0.0025 мг Se/л; 4 – 0.00025 мг Se/л. **Fig. 8.** Effect of sodium selenite Na₂SeO₃ on peroxidase activity in roots (a) and sprouts (b) of maize seedlings. The ordinate is the change in optical density (E_{610}); the abscissa axis is the processing time, starting from 3 days from the moment of the beginning of the corn germination. 1 – Control; 2 – 0.025 mg Se/L;

3 - 0.0025 mg Se/L; 4 - 0.00025 mg Se/L.

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(5):394–409

в корнях (рис. 8а) и надземной части растений кукурузы (рис. 8б), который также взаимодействует с сульфгидрильными группами, как и ДАФС-25, образуя селенодисульфиды [34].

В целом, все концентрации селенита натрия начиная с самой высокой (0.025 мг Se/л) низкая концентрация (0.00025 мг Se/л) незначительно стимулирует активность пероксидазы в корнях, ближе к завершению опыта и несколько сильнее в надземной части проростков кукурузы. Вероятно, что относительно слабая стимуляция активности пероксидазы связана с затруднением транспорта отрицательно заряженного селенита-иона внутрь клетки. Так, например, тимеросал, который плохо проницаем для мембран, ингибирует активность каналов только при нанесении на внутриклеточную поверхность плазматической мембраны. Напротив, DTBNP, который является липофильным веществом, вызывал блокирование калиевого канала и, как следствие, деполяризацию мембранного потенциала даже при внеклеточном применении [35].

В опыте с аминокислотой L-селеноцистином, которая также взаимодействует с сульфгидрильными группами, пероксидазоподобная активность была повышена на 8.8–30.3% как в корнях, так и в надземной части растения в течение всего опыта (рис. 9).

Самая низкая концентрация L-селеноцистина (0.00025 мг Se/л) слабо стимулирует активность пероксидазы в корнях и надземной части проростков кукурузы. Более значительное увеличение активности пероксидазы наблюдается под действием средней концентрации (0.0025 мг Se/л) и в меньшей степени под действием высокой (0.025 мг Se/л) в надземной части проростков кукурузы.

Полученные данные позволяют говорить о сходной зависимости увеличения активности пероксидазы в проростках кукурузы селенита и L-селеноцистина. По-видимому, L-селеноцистин, как аминокислота и менее полярное соединение, чем селенит, легче поступает в клетку и, взаимодействуя с сульфгидрильными группами клетки, вызывает более сильную индукцию активности



Рис. 9. Влияние L-селеноцистина (Sec) на активность пероксидазы в корнях (а) и надземной части (б) проростков кукурузы. По оси ординат – изменение оптической плотности (E_{610}); по оси абсцисс – время обработки, начиная с 3 суток от момента начала проращивания кукурузы. 1 – Контроль; 2 – 0.025 мг Se/л;

3 – 0.0025 мг Se/л; 4 – 0.00025 мг Se/л.

Fig. 9. Effect of L-selenocystine (Sec) on peroxidase activity in roots (a) and sprouts (b) of maize seedlings.

The ordinate is the change in optical density (E_{610}) ; the abscissa axis is the processing time, starting from 3 days from the moment of the beginning of the corn germination.

1 - Control; 2 - 0.025 mg Se/L;

3 - 0.0025 mg Se/L; 4 - 0.00025 mg Se/L.

пероксидазы по сравнению с неорганической солью селена.

Общее содержание селена в корнях проростков кукурузы также зависит от наличия тиолов в растворе. Оно максимально в варианте с ДАФС-25 и значительно ниже в варианте совместного использования ДАФС-25 и L-цистеина (табл. 5).

Снижение общего содержания селена говорит о снижении поступления ДАФС-25 в растение

Таблица 5. Содержание	селена в корнях и надзе	мной части пр	оростков к	укурузы (1	икг/кг	сухой м	массы)
Table 5. Selenium content	in roots and sprouts of m	naize seedlings ((µg/kg of di	ry weight)			

Часть растения Plant part	Контроль Control	ДАФС-25 0.025 мг Se/л DAPS-25 0.025 mg Se/L	ДАФС-25 0.025 мг Se/л + цистеин, 0.1% DAPS-25 0.025 mg Se/L + cysteine, 0.1%
Корни / Roots	$40 \pm 3 a$	$19300 \pm 428 \text{ c}$	4853 ± 167 e
Надземная часть / Sprouts	$53 \pm 4 b$	$5099 \pm 278 \text{ d}$	4812 ± 135 e
из-за наличия экзогенных сульфгидрильных групп L-цистеина в растворе, а не в тканях корней проростков кукурузы, что также подтверждает действие серосодержащей аминокислоты, как антидота тиольных ядов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что тиолзависимые окислительно-восстановительные механизмы действия ДАФС-25 и органического тиолового яда - толилфлуанида - увеличивают водопроницаемость мембран клеток корней кукурузы, что приводит к утечке электролитов. Действие тиоловых ядов приводит к плазмолизу клеток растений кукурузы и увеличению концентрации белков, в первую очередь альбуминов. Повышение содержания белков в биомассе растений приводит к увеличению концентрации фермента, и, как следствие, к увеличению активности пероксидазы. Добавление в раствор, содержащий ДАФС-25, тиола – L-цистеина – приводит к уменьшению концентрации белков в биомассе растений и снижению активности пероксидазы. Аналогично, но значительно слабее по сравнению с липофильными ДАФС-25 и толилфлуанидом, увеличивают активность пероксидазы селенит натрия и L-селеноцистин, также взаимодействующие с сульфгидрильными группами клеток пероксидазы.

Вклад авторов

П.А. Полубояринов, **Н.И.** Щетинина, **Н.А.** Голубкина – выполнение экспериментов;

П.А. Полубояринов, И.Я. Моисеева, **Н.И. Микуляк** – написание текста статьи, анализ полученных результатов;

Н.А. Голубкина, А.П. Каплун, И.Я. Моисеева – научное редактирование;

П.А. Полубояринов, А.П. Каплун – идея исследования, общее руководство.

Authors' contributions

P.A. Poluboyarinov, N.V. Shchetinina, N.A. Golubkina – conducting the experiments;

P.A. Poluboyarinov, I.Ya. Moiseeva, N.I. Mikulyak – writing the text of the article and the analysis of the obtained results;

N.A. Golubkina, A.P. Kaplun, I.Ya. Moiseeva – scientific editing;

P.A. Poluboyarinov, A.P. Kaplun – idea of the study and general management.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Behn D., Weiss-Nowak C., Kalcklösch M., Westphal C., Gessner H., Kyriakopoulos A. Studies on the distribution and characteristics of new mammalian selenium-containing proteins. *Analyst.* 1995;120(3):823–825. https://doi.org/10.1039/an9952000823

2. Sies H. Ebselen, a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic. *Free Radic. Biol. Med.* 1993;14(3):313–323. https://doi.org/10.1016/0891-5849(93)90028-s

3. Древко Б.И., Антипов В.А., Жуков О.И. и др. Средство для лечения и профилактики болезней, вызываемых недостаточностью селена в организме сельскохозяйственных животных и птиц: пат. 2051681 РФ. Заявка № 93045743/15, заявл. 24.09.1993; опубл. 10.01.1996.

4. Усубова Е.З., Жижаев А.М., Миронов П.В. Влияние селена на физиологические показатели и продуктивность фасоли сорта «сакса» (*Phaseolus vulgaris* L.). *Фундаментальные исследования*. 2012;(3):257–260.

REFERENCES

1. Behn D., Weiss-Nowak C., Kalcklösch M., Westphal C., Gessner H., Kyriakopoulos A. Studies on the distribution and characteristics of new mammalian selenium-containing proteins. *Analyst.* 1995;120(3):823–825. https://doi.org/10.1039/an9952000823

2. Sies H. Ebselen, a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic. *Free Radic. Biol. Med.* 1993;14(3):313–323. https://doi.org/10.1016/0891-5849(93)90028-s

3. Drevko B.I., Antipov V.A., Zhukov O.I., et al. Means for the treatment and prevention of diseases caused by selenium deficiency in the body of farm animals and birds: RF Pat. 2051681. Publ. 10.01.1996. (in Russ.).

4. Usubova E.Z., Zhizhaev A.M., Mironov P.V. Effect of selenium on physiological parameters and efficiency of bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *Fundamental'nye issledovaniya* = *Fundamental Research*. 2012;(3):257–260 (in Russ.).

5. Полубояринов П.А., Голубкина Н.А. Изучение биохимической функции селена и его влияние на содержание белковых фракций и активность пероксидазы в проростках кукурузы. *Физиология растений*. 2015;62(3):396–403. https://doi.org/10.7868/S0015330315030161

6. Castillo-Godina R.G., Foroughbakhch-Pournavab R., Benavides-Mendoza A. Effect of selenium on elemental concentration and antioxidant enzymatic activity of tomato plants. J. Agr. Sci. Tech. 2016;18(1):233–244.

7. Huang C., Qin N., Sun L., Yu M., Hu W., Qi Z. Selenium improves physiological parameters and alleviates oxidative stress in strawberry seedlings under low-temperature stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):1900–1913. https://doi.org/10.3390/ijms19071913

8. Bebien M., Lagniel G., Garin J., Touati D., Vermeglio A., Labarre J. Involvement of superoxide dismutases in the response of *Escherichia coli* to selenium oxides. *J. Bacteriol.* 2002;184(6):1556–1564. https://doi.org/10.1128/ jb.184.6.1556-1564.2002

9. Строгов В.В., Родионова Т.Н. Влияние селена на функциональное состояние и хозяйственно-полезные качества пчелиных семей. Вестник ветеринарии. 2011;59(4):150–152.

10. Wang H.W., Cai D.B., Xiao G.H., Zhao C.L., Wang Z.H., Xu H.M., Guan Y.Q. Effects of selenium on the activity of antioxidant enzymes in the shrimp, *Neocaridina heteropoda*. *The Israeli Journal of Aquaculture – Bamidgeh*. 2009;61(4):322–332.

11. Боряев Г.И., Гаврюшина И.В., Федоров Ю.Н. Биохимический и физиологический статус ягнят в раннем постнатальном онтогенезе на фоне инъекций соединений селена суягным овцематкам. *Сельскохозяйственная био*логия. 2010;45(2):65–70.

12. Dzobo K., Naik Y.S. Effect of selenium on cadmiuminduced oxidative stress and esterase activity in rat organs. *South Afr. J. Sci.* 2013;109(5–6):1–8. https://doi.org/10.1590/ sajs.2013/965

13. Xiao H., Parkin K.L. Induction of phase II enzyme activity by various selenium compounds. *Nutr. Cancer*. 2006;55(2):210–223. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5502_13

14. Филов В.А. Бандман А.Л. Волкова Н.В. Грехова Т.Д. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V–VIII групп. Химия: Ленинград; 1989. С. 263–282.

15. Авцин А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. *Микроэлементозы человека*. М.: Медицина; 1991. С. 196–231.

16. Sahu G.K., Upadhyay S., Sahoo B.B. Mercury induced phytotoxicity and oxidative stress in wheat (*Triticum aestivum* L.) plants. *Physiol. Mol. Biol. Plants*. 2012;18(1):21–31. https://doi.org/10.1007/s12298-011-0090-6

17. Sofo A., Scopa A., Nuzzaci M., Vitti A. Ascorbate peroxidase and catalase activities and their genetic regulation in plants subjected to drought and salinity stresses. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(6):13561–13578. https://doi. org/10.3390/ijms160613561

18. Голышин Н.М. *Фунгициды*. М.: Колос; 1993. 318 с.

19. Yoshida M., Yokimoto M. Effects of fungicides on channels in the fungal membrane. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 1993;47(3):171–177. https://doi.org/10.1006/ pest.1993.1076

20. Дудка И.А., Вассер С.П. Методы экспериментальной микологии. Киев: Наукова Думка; 1982. 550 с. 5. Poluboyarinov P.A., Golubkina N.A. Investigation of the biochemical function of selenium and its influence on the content of protein fractions and peroxidase activity in maize seedlings. *Russ. J. Plant Physiol.* 2015;62(3):367–374. https://doi.org/10.1134/S1021443715030164

6. Castillo-Godina R.G., Foroughbakhch-Pournavab R., Benavides-Mendoza A. Effect of selenium on elemental concentration and antioxidant enzymatic activity of tomato plants. J. Agr. Sci. Tech. 2016;18(1):233–244.

7. Huang C., Qin N., Sun L., Yu M., Hu W., Qi Z. Selenium improves physiological parameters and alleviates oxidative stress in strawberry seedlings under low-temperature stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):1900–1913. https://doi.org/10.3390/ijms19071913

8. Bebien M., Lagniel G., Garin J., Touati D., Vermeglio A., Labarre J. Involvement of superoxide dismutases in the response of *Escherichia coli* to selenium oxides. *J. Bacteriol.* 2002;184(6):1556–1564. https://doi.org/10.1128/ jb.184.6.1556-1564.2002

9. Strogov V.V., Rodionova T.N. Influence of selenium on the functional state and economic parameters of honeybee colonies. *Vestnik veterinarii*. 2011;59(4):150–152 (in Russ.).

10. Wang H.W., Cai D.B., Xiao G.H., Zhao C.L., Wang Z.H., Xu H.M., Guan Y.Q. Effects of selenium on the activity of antioxidant enzymes in the shrimp, *Neocaridina heteropoda. The Israeli Journal of Aquaculture – Bamidgeh.* 2009;61(4):322–332.

11. Boryaev G.I., Gavryushina I.V., Fedorov Yu.N. Biochemical and physiological status of lambs in early postnatal ontogenesis against the background of selenium compounds injections to ewe in yean. *Sel skokhozyaistvennaya biologiya* = *Agricultural Biology*. 2010;45 (2):65–70 (in Russ.).

12. Dzobo K., Naik Y.S. Effect of selenium on cadmiuminduced oxidative stress and esterase activity in rat organs. *South Afr. J. Sci.* 2013;109(5–6):1–8. https://doi.org/10.1590/ sajs.2013/965

13. Xiao H., Parkin K.L. Induction of phase II enzyme activity by various selenium compounds. *Nutr: Cancer*. 2006;55(2):210–223. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5502 13

14. Filov V.A. Bandman A.L. Volkova N.V. Grekhova T.D. Vrednye khimicheskie veshchestva. Neorganicheskie soedineniya elementov V–VIII grupp (Harmful Chemical Substances. Inorganic Compounds of Elements of V–VIII groups). Leningrad: Khimiya; 1989. P. 263–282 (in Russ.).

15. Avtsin A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. *Mikroelementozy cheloveka (Human Microelementoses)*. Moscow: Meditsina; 1991. P. 196–231 (in Russ.).

16. Sahu G.K., Upadhyay S., Sahoo B.B. Mercury induced phytotoxicity and oxidative stress in wheat (*Triticum aestivum* L.) plants. *Physiol. Mol. Biol. Plants*. 2012;18(1):21–31. https://doi.org/10.1007/s12298-011-0090-6

17. Sofo A., Scopa A., Nuzzaci M., Vitti A. Ascorbate peroxidase and catalase activities and their genetic regulation in plants subjected to drought and salinity stresses. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(6):13561–13578. https://doi.org/10.3390/ ijms160613561

18. Golyshin N.M. Fungitsidy (Fungicides). Moscow: Kolos; 1993. 318 p. (in Russ.).

19. Yoshida M., Yokimoto M. Effects of fungicides on channels in the fungal membrane. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 1993;47(3):171–177. https://doi.org/10.1006/ pest.1993.1076

21. Минеев В.Г., Сычев В.Г., Амельянчик О.А., Болышева Т.Н., Гомонова Н.Ф., Дурынина Е.П., Егоров В.С., Егорова Е.В., Едемская Н.Л., Карпова Е.А., Прижукова В.Г. *Практикум по агрохимии*. М.: МГУ; 2001. 689 с.

22. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976;72(1–2):248–254. https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999

23. Гавриленко В.Ф., Ладыгина М.Е., Хандобина Л.М. Большой практикум по физиологии растений. Фотосинтез. Дыхание. М.: Высшая школа; 1975. 392 с.

24. Назаренко И.И., Ермаков А.Н. *Аналитическая химия селена и теллура*. М.: Наука; 1971. 248 с.

25. Угай Я.А. *Неорганическая химия*. М.: Высшая школа; 1989. 463 с.

26. Bienert G.P., Cavez D., Besserer A., Berny M.C., Gilis D., Rooman M., Chaumont F. A conserved cysteine residue is involved in disulfide bond formation between plant plasma membrane aquaporin monomers. *Biochem. J.* 2012;445(1):101–111. https://doi.org/10.1042/bj20111704

27. Frick A., Järvå M., Ekvall M., Uzdavinys P., Nyblom M., Törnroth-Horsefield S. Mercury increases water permeability of a plant aquaporin through a non-cysteinerelated mechanism. *Biochem. J.* 2013;454(3):491–499. https:// doi.org/10.1042/bj20130377

28. Sadok W., Sinclair T.R. Transpiration response of 'slow-wilting' and commercial soybean (*Glycine max* (L.) Merr.) genotypes to three aquaporin inhibitors. *J. Exp. Bot.* 2010;61(3):821–829. https://doi.org/10.1093/jxb/erp350

29. Полубояринов П.А., Вихрева В.А., Лещенко П.П., Ариповский А.Н., Лихачев А.Н. Образование элементарного селена при распаде молекулы селенорганического препарата ДАФС-25 под влиянием растущего мицелия грибов. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2009;16(4):33–37.

30. Полубояринов П.А., Лещенко П.П. Качественная реакция на цистеин, восстановленный глутатион и диацетофенонилселенид. *Журн. аналит. химии.* 2013;68(11):1063. https://doi.org/10.7868/S0044450213110108

31. Полубояринов П.А., Лещенко П.П., Моисеева И.Я., Колесникова С.Г., Эпштейн Н.Б. Механизм реакции элиминирования селена в диацетофенонилселениде под действием восстановленного глутатиона. *Журн. аналит. химии.* 2017;72(7):633–638. https://doi.org/10.7868/ S0044450217070118

32. Busher J.T. Serum Albumin and Globulin. In: Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. (Eds.). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*: 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 101. ISBN 978-0409900774.

33. Islam M.S., Berggren P.O., Larsson O. Sulfhydryl oxidation induces rapid and reversible closure of the ATP-regulated K⁺ channel in the pancreatic β -cell. *FEBS Lett.* 1993;319(1–2):128–132. https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80051-u

34. Полубояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швец В.И. Метаболизм и механизм токсичности селенсодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена. *Тонкие химические технологии*. 2019;14(1):5–24. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24 20. Dudka I.A., Vasser S.P. *Metody eksperimental'noi* mikologii (Experimental mycology methods). Kiev: Naukova Dumka; 1982. 550 p. (in Russ.).

21. Mineev V.G., Sychev V.G., Amel'yanchik O.A., Bolysheva T.N., Gomonova N.F., Durynina E.P., Egorov B.C., Egorova E.V., Edemskaya N.L., Karpova E.A., Prizhukova V.G. *Praktikum po agrokhimii (Practical work on agrochemistry)*. Moscow: MGU; 2001. 689 p. (in Russ.).

22. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976;72(1-2):248-254. https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999

23. Gavrilenko V.F., Ladygina M.E., Khandobina L.M. Bol'shoi praktikum po fiziologii rastenii. Fotosintez. Dykhanie (A Large Workshop on Plant Physiology. Photosynthesis. Breath). Moscow: Vysshaya shkola; 1975. 392 p. (in Russ.).

24. Nazarenko I.I., Ermakov A.N. Analiticheskaya khimiya selena i tellura (Analytical Chemistry of Selenium and Tellurium). Moscow: Nauka; 1971. 248 p. (in Russ.).

25. Ugai Ya.A. *Neorganicheskaya khimiya (Inorganic Chemistry)*. Moscow: Vysshaya shkola; 1989. 463 p. (in Russ.).

26. Bienert G.P., Cavez D., Besserer A., Berny M.C., Gilis D., Rooman M., Chaumont F. A conserved cysteine residue is involved in disulfide bond formation between plant plasma membrane aquaporin monomers. *Biochem. J.* 2012;445(1):101–111. https://doi.org/10.1042/bj20111704

27. Frick A., Järvå M., Ekvall M., Uzdavinys P., Nyblom M., Törnroth-Horsefield S. Mercury increases water permeability of a plant aquaporin through a non-cysteinerelated mechanism. *Biochem. J.* 2013;454(3):491–499. https://doi.org/10.1042/bj20130377

28. Sadok W., Sinclair T.R. Transpiration response of 'slow-wilting' and commercial soybean (*Glycine max* (L.) Merr.) genotypes to three aquaporin inhibitors. *J. Exp. Bot.* 2010;61(3):821–829. https://doi.org/10.1093/jxb/erp350

29. Poluboyarinov P.A., Vikhreva V.A., Leshchenko P.P., Aripovsky A.N., Likhachev A.N. Formation of elementary selenium decay of molecules of selenium-organic preparation DAFS-25 under influence of growing micella of mushrooms. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 16. Biologiya.* 2009;16(4):33–37 (in Russ.).

30. Poluboyarinov P.A., Leshchenko P.P. A qualitative reaction for cysteine, reduced glutathione and diacetophenonyl selenide. *J. Anal. Chem.* 2013;68(11):949–952. https://doi. org/10.1134/S1061934813110105

[Original Russian Text: Poluboyarinov P.A., Leshchenko P.P. A qualitative reaction for cysteine, reduced glutathione and diacetophenonyl selenide. *Zhurnal Analiticheskoi Khimii.* 2013;68(11):1063–1066 (in Russ.). https://doi.org/10.7868/S0044450213110108]

31. Poluboyarinov P.A., Leshchenko P.P., Moiseeva I.Ya., Kolesnikova S.G., Epshtein N.B. Mechanism of the reaction of selenium elimination in diacetophenonyl selenide under the action of reduced glutathione. *J. Anal. Chem.* 2017;72(7):739–744. https://doi.org/10.1134/S1061934817070103

[Original Russian Text: Poluboyarinov P.A., Leshchenko P.P., Moiseeva I.Ya., Kolesnikova S.G., Epshtein N.B. Mechanism of the reaction of selenium elimination in diacetophenonyl selenide under the action of reduced glutathione. *Zhurnal Analiticheskoi Khimii*. 2017;72(7):633–638 (in Russ.). https://doi.org/10.7868/S0044450217070118]

32. Busher J.T. Serum Albumin and Globulin. In: Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. (Eds.). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*: 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 101. ISBN 978-0409900774.

33. Islam M.S., Berggren P.O., Larsson O. Sulfhydryl oxidation induces rapid and reversible closure of the ATP-regulated K⁺ channel in the pancreatic β -cell. *FEBS Lett.* 1993;319(1–2):128–132. https://doi. org/10.1016/0014-5793(93)80051-u

34. Poluboyarinov P.A., Elistratov D.G., Shvets V.I. Metabolism and mechanism of toxicity of selenium-containing drugs supplements used for optimizing human selenium status. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2019;14(1):5–24 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24

Об авторах:

Полубояринов Павел Аркадьевич, к.с.-х.н., доцент кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40). E-mail: poluboyarinovpavel@yandex.ru. Scopus Author ID 55913331500, SPIN-код РИНЦ 1855-6069, https://orcid.org/0000-0001-9870-0272

Щетинина Наталья Викторовна, к.б.н., доцент кафедры «Физиология человека» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40). E-mail: singl71@list.ru. Scopus Author ID 6603851588, SPIN-код РИНЦ 1027-6691, https://orcid.org/0000-0002-0076-2553

Моисеева Инесса Яковлевна, д.м.н., декан лечебного факультета ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40). E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru. Scopus Author ID 7004249589, SPIN-код РИНЦ 9607-0306, https://orcid.org/0000-0003-1168-2871

Микуляк Надежда Ивановна, д.м.н., заведующий кафедрой «Физиология человека» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40). E-mail: normphys@mail.ru. Scopus Author ID 55904922500, ResearcherID S-7843-2016, SPIN-код РИНЦ 5278-7302, https://orcid.org/0000-0001-8473-5781

Голубкина Надежда Александровна, д.с.-х.н., главный научный сотрудник лабораторно-аналитического центра ФГБНУ «Федеральный научный центр овощеводства» (143080, Россия, Московская обл., Одинцовский городской округ, поселок ВНИИССОК, ул. Селекционная, д. 14). Е-mail: segolubkina45@gmail.com. Scopus Author ID 7004449622, ResearcherID AAV-1695-2020, SPIN-код РИНЦ 9284-3454, https://orcid.org/0000-0003-1803-9168

Каплун Александр Петрович, д.х.н., профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: alexander.p.kaplun@gmail.com. Scopus Author ID 7006433250, SPIN-код РИНЦ 5856-0218, https://orcid.org/0000-0002-5600-8648

About the authors:

Pavel A. Poluboyarinov, Cand. Sci. (Agricul.), Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Penza State University (40, Krasnaya ul., Penza, 440026, Russia). E-mail: poluboyarinovpavel@yandex.ru. Scopus Author ID 55913331500, RSCI SPIN-code 1855-6069, https://orcid.org/0000-0001-9870-0272

Natalia V. Shchetinina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Human Physiology, Penza State University (40, Krasnaya ul., Penza, 440026, Russia). E-mail: singl71@list.ru. Scopus Author ID 6603851588, RSCI SPIN-code 1027-6691, https://orcid.org/0000-0002-0076-2553

Inessa Ya. Moiseeva, Dr. Sci. (Med.), Dean of the Faculty of Medicine, Penza State University (40, Krasnaya ul., Penza, 440026, Russia). E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru. Scopus Author ID 7004249589, RSCI SPIN-code 9607-0306, https://orcid. org/0000-0003-1168-2871

Nadezhda I. Mikulyak, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Human Physiology, Penza State University (40, Krasnaya ul., Penza, 440026, Russia). E-mail: normphys@mail.ru. Scopus Author ID 55904922500, ResearcherID S-7843-2016, RSCI SPIN-code 5278-7302, https://orcid.org/0000-0001-8473-5781

Nadezhda A. Golubkina, Dr. Sci. (Agricul.), Chief Researcher, Laboratory and Analytical Center, Federal Scientific Center of Vegetable Production (14, Selektsionnaya ul., VNIISSOK, Odintsovo urban district, Moscow oblast, 143080, Russia). E-mail: segolubkina45@gmail.com. Scopus Author ID 7004449622, ResearcherID AAV-1695-2020, RSCI SPIN-code 9284-3454, https://orcid.org/0000-0003-1803-9168

Alexander P. Kaplun, Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: alexander.p.kaplun@gmail.com. Scopus Author ID 7006433250, RSCI SPIN-code 5856-0218, https://orcid.org/0000-0002-5600-8648

Поступила: 04.02.2022; получена после доработки: 30.03.2022; принята к опубликованию: 26.09.2022. The article was submitted: February 04, 2022; approved after reviewing: March 30, 2022; accepted for publication: September 26, 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/10.32362/2410-6593-2022-17-5-410-426 УДК 678.7; 678.764.43; 678.01

(cc) BY

RESEARCH ARTICLE

Synthesis of new photo-cured phosphorus-containing oligoestermethacrylates with a spacer in the structure ¹

Boris A. Buravov[∞], Ali Al-Khamzawi, Eugene S. Bochkarev, Nazmiya Kh. Grichishkina, Sergey V. Borisov, Nina V. Sidorenko, Oleg I. Tuzhikov, Oleg O. Tuzhikov

Volgograd State Technical University, Volgograd, 400005 Russia [™]Corresponding author, e-mail: byravov@ya.ru

Abstract

Objectives. To synthesize phosphorus-containing oligoestermethacrylates spatially separated by spacers of aliphatic or aromatic structure and evaluate their effect on photocuring kinetics. **Methods.** For determining the qualitative and quantitative composition of the synthesized compounds, the following methods were used: thin layer chromatography; chromatographic and mass spectrometry; infrared spectroscopy; ¹H, ¹³C, ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy; differential scanning calorimetry. The dielectric loss tangent was determined on a specially designed optical cell with an ultraviolet (UV) light source to an immittance meter. Elemental analysis was performed on an energy dispersive X-ray fluorescence spectrometer.

Results. Spatially separated oligoestermethacrylates based on phosphorus trichloride containing aliphatic or aromatic spacers in the structure were synthesized. During the interaction of glycidyl methacrylate with phosphorus trichloride in the mass of the latter, reaction products were shown to be formed both according to the Krasusky rule from the side of the a-carbon atom, as well as against this rule with the formation of isomeric products. Obtaining these compounds in bulk is possible only in the presence of a homopolymerization inhibitor. The influence of the spacer

¹ This paper is an updated and translated from Russian version of the original article in Russian published in *Izvestiya VolgGTU*, 2020. Original Russian Text © Buravov B.A., Bochkarev E.S., Al-Khamzawi A., Sidorenko N.V., Tuzhikov O.O., Tuzhikov O.I. Study of the influence of spacer on features of UV curing of photosphorose-containing metacrylates of various functionality. *Izvestiya VolgGTU*. 2020;12(247):136–143. https://doi.org/10.35211/1990-5297-2020-12-247-136-143

structure on the curing rate of oligoestermethacrylates under the action of UV radiation has been established. It has been shown that the introduction of a spacer into the oligomer structure is accompanied by an increase in the induction period by a factor of 39 compared to a sample without a spacer.

Conclusions. The results obtained indicate the possibility of obtaining new oligoestermethacrylates with aliphatic and aromatic spacers in the structure. The influence of the structure of the spacer on the kinetics of photocuring is determined.

Keywords: synthesis, oligoestermethacrylates, polymerization, phosphorus-containing flame retardants, kinetics, photocuring, DSC

For citation: Buravov B.A., Al-Khamzawi A., Bochkarev E.S., Grichishkina N.Kh., Borisov S.V., Sidorenko N.V., Tuzhikov O.I., Tuzhikov O.O. Synthesis of new photo-cured phosphorus-containing oligoestermethacrylates with a spacer in the structure. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(5):410–426. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-410-426

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Синтез новых фотоотверждаемых фосфорсодержащих олигоэфирметакрилатов со спейсером в структуре

Б.А. Буравов[⊠], А. Аль-Хамзави, Е.С. Бочкарев, Н.Х. Гричишкина, С.В. Борисов, Н.В. Сидоренко, О.И. Тужиков, О.О. Тужиков

Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, 400005 Россия [⊠]Автор для переписки, e-mail: byravov@ya.ru

Аннотация

Цели. Синтез фосфорсодержащих олигоэфирметакрилатов, пространственноразделенных спейсерами алифатического или ароматического строения, и оценка их влияния на кинетику фотоотверждения.

Методы. Для определения качественного и количественного состава синтезированных соединений использованы: тонкослойная хроматография; хромато-масс-спектрометрия; инфракрасная спектроскопия; ¹H, ¹³C, ³¹P спектроскопия ядерного магнитного резонанса; дифференциальная сканирующая калориметрия. Тангенс диэлектрических потерь определяли на специально разработанной оптической ячейке с УФ-источником света к измерителю иммитанса. Элементный анализ проводили на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре.

Результаты. Синтезированы пространственно разделенные олигоэфирметакрилаты на основе трихлорида фосфора, содержащие в структуре алифатический или ароматический спейсеры. Установлено, что при взаимодействии глицидилметакрилата с трихлоридом фосфора в массе последнего, образуются продукты реакции как по правилу Красуского со стороны а-углеродного атома, так и против правила с образованием изомерных продуктов. Получение данных соединений в массе возможно только в присутствии ингибитора гомополимеризации. Установлено влияние структуры спейсера на скорость отверждения олигоэфирметакрилатов под действием УФ-излучения. Показано, что введение спейсера в структуру олигомера сопровождается увеличением индукционного периода в 39 раз по сравнению с образцом, не содержащим спейсера. **Выводы.** Достигнутые результаты свидетельствуют о возможности получения новых олигоэфирметакрилатов со спейсерами алифатического и ароматического строения в структуре. Установлено влияние строения спейсера на кинетику фотоотверждения.

Ключевые слова: синтез, олигоэфирметакрилаты, полимеризация, фосфорсодержащие антипирены, кинетика, фотоотверждение, ДСК

Для цитирования: Buravov B.A., Al-Khamzawi A., Bochkarev E.S., Grichishkina N.Kh., Borisov S.V., Sidorenko N.V., Tuzhikov O.I., Tuzhikov O.O. Synthesis of new photo-cured phosphorus-containing oligoestermethacrylates with a spacer in the structure. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(5):410–426. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-410-426

INTRODUCTION

To solve the problem of combustibility of composite materials based on oligomeric binders, fire retardants of various nature are added to them. Some of these do not react with the main polymer during processing and operation, while others act as a reactive additive, for example, integrating into the structure of the cured binder [1, 2]. However, it should be noted that it is not always possible to balance the set of required performance characteristics necessary to obtain desired final products. For example, some flame retardants are able to transfer materials to the class of low combustibility, while worsening physical-mechanical, dielectric, technological the and operational properties [3]. The production of polymeric binders that reduce flammability while simultaneously improving physical and mechanical properties solves a number of the above problems, which are related, among other things, to the thermodynamic incompatibility of the binder and flame retardant.

In order to ensure the required level of properties in terms of resistance to combustion, phosphorus-containing polymeric materials and fillers based on organophosphorus, organophosphoruselement compounds are widely used. A promising method involves the synthesis and use of reactive compounds containing fragments of different sizes and structures (spacers) between reactive centers in a single molecule. However, the works describing such methods either present spacers that are located in the side chain of the resulting

polymer, or compounds having different spacer structures as co-reagents in the preparation of the cured material [4–6].

From our point of view, a more promising approach sets out to obtain bi, tri-, and tetra-functional compounds of the (meth)acrylate series in which the spacer is located between the functional polymerizable centers. For obtaining compounds with spacers, three reagents of different functionalities can be used. As a result of their sequential interaction, it is possible to obtain an oligomeric structure (Scheme 1).



Scheme 1. Structure of oligoestermethacrylate with spacers of various structures; A is a spacer of different structure and molecular weight.

Subsequently, in the process of polymerization at double bonds, the structures of a rigid-chain polymer are formed, in the mass of which there is a movable or limitedly movable spacer.

It is known that chemically bound phosphorus in the structure of (meth)acrylate compounds makes it possible to obtain polymers with reduced flammability. For example, the use of phosphoruscontaining monomers and oligomers of the (meth) acrylate series [7, 8] or phosphorus-containing epoxy resins [9] makes it possible to obtain materials with a satisfactory balance of physico-mechanical and heat-resistant properties with reduced flammability.

EXPERIMENTAL

For the synthesis of phosphorus-containing compounds capable of polymerization under the action of ultraviolet (UV) radiation, we used freshly distilled phosphorus trichloride (98%, analytical glycidyl grade, TU 2152-380-0763441-2002), methacrylate (GMA) (no less than 97%, purity, analytical grade, Sigma-Aldrich, USA), active diluent for epoxy resins grade E-181 (mass fraction of epoxy groups $\geq 25\%$, Chimex Limited, Russia, TU 2225-606-11131395-2003) and epoxy resin grade ED-20 (mass fraction of epoxy groups, 20.0-22.5%, Chimex Limited, GOST 10587-842). Prior to synthesis, the exact content of epoxy groups in epoxy resins was analytically determined. To obtain the polymers, a photoinitiator comprising bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)phenylphosphine oxide (BAPhO) (no more than 100%, chemically pure, Sigma-Aldrich, USA) was used. For thin layer chromatography (TLC), benzene (99.8%, chemically pure, Ekos-1, Russia) and freshly distilled ethanol (96.3%, Ferein, Russia) were used as the eluent.

Chromatographic and mass spectrometry were carried out on a GC/MS Saturn 2100T instrument (Varian, USA) with a VF-1ms quartz capillary column (100% methylpolysiloxane, 30 M × 0.25 mm, ID = 0.25 mm, $DF = 0.25 \mu \text{m}$, helium was used as a carrier gas) using a prepared 0.2% solution of the substance in acetone (99.8%, chemically pure, Ekos-1, Russia). Nuclear magnetic resonance (NMR) ¹H, ¹³C, and ³¹P spectroscopy was performed on a 300 plus instrument (Varian, Mercurv USA) with operating frequencies of 300, 75, and 121 MHz, respectively; here, CDCl, was used as a solvent. Chemical shifts are given on a scale of δ (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard. Spin-spin coupling constants (J) are given in Hz. Differential scanning calorimetry (DSC) was performed on a NETZSCH DSC 204 F1 instrument with a compressor cooling system and an OmniCure S2000 UV irradiation unit in an inert gas flow (argon, 90 mL/min) (Netzsch, Germany). The sample was placed in a standard open aluminum crucible. Controlled irradiation was carried out according to a temperature program

(20 °C, 4 min) comprising two identical isothermal segments using the full spectrum of the radiation source (power 1 W/cm²). The resulting curve was obtained by subtracting the second segment from the first in the NETZSCH Proteus software environment³. To determine the dielectric loss tangent, we used a specially designed optical cell with a UV light source connected to an E7-25 immittance meter (*MNIPI*, Belarus). Infrared (IR) spectra were recorded on an FT-801 spectrometer (*SIMEX*, Russia). Elemental analysis was performed on an EDX-8000 energy dispersive X-ray fluorescence spectrometer (*Shimadzu*, Japan).

For the study, several phosphorus-containing polymerizable compounds (PPC) were synthesized:

(PPC-1) is the reactive monomer without spacer;
 (PPC-2) is the spacer is introduced with E-181 epoxy resin;

-(PPC-3) is the spacer is inserted with epoxy resin ED-20.

The synthesis of phosphorus-containing polymerizable compounds was carried out in two stages. At the first stage, the reaction was carried out in a molar ratio of 1:2 according to the scheme:

$$PCl_{2} + 2A \rightarrow (A')_{2}$$
-PCl,

where A is one of unsaturated alpha oxides; A' is the structure of addition of unsaturated alpha oxides. At the second stage, the interaction of the bifunctional epoxide with residual chlorine in a ratio of 2:1 was carried out, leading to the preparation of a compound with a spacer, according to the scheme:

$$2(A')_2$$
-PCl + B \rightarrow $(A')_2$ -P-B'-P- $(A')_2$,

where B is one of diepoxy oligomers, B' is the structure formed as a result of addition of diepoxy oligomers.

As an object of comparison, a PPC-1 product was synthesized that did not contain a spacer. The reaction was carried out in excess of PCl_3 in one stage in a ratio of 1:3 with GMA (Scheme 2).

The synthesis of substances with spacers was carried out in two stages. At the first stage, a disubstituted intermediate was obtained (Scheme 3).

At the second stage, the disubstituted intermediate was added to epoxy resins (epoxy resin E-181 was used for PPC-2, ED-20 was used for PPC-3), the reactions were carried out in bulk (Schemes 4 and 5).

² GOST 10587-84. USSR State Standard. Uncured epoxy resins. Specifications. Moscow: Izd. Standartov; 1989.

³ https://analyzing-testing.netzsch.com/ru/priboryresheniya/differenczialnaya-skaniruyushhaya-kalorimetriyadsk-differenczialnyj-termicheskij-analiz-dta/dsc-204-f1phoenix, accessed April 15, 2022.



Scheme 2. Reaction of glycidyl methacrylate with phosphorus trichloride to produce the PPC-1 product.



Scheme 3. Reaction of phosphorus trichloride with glycidyl methacrylate to produce an intermediate.



Scheme 4. Reaction of the intermediate with epoxy resin E-181 to obtain the product PPC-2.

The composition and structure of the synthesized products were confirmed by IR and NMR spectral studies.

PPC-1, PPC-2, and PPC-3 products were used to prepare photocurable compositions in order to evaluate the effect of the spacer on the properties of the cured material.

PPC-1. Tris-[(1-chloromethyl-2-methacryloxy)ethoxy]phosphine (RF Pat. No. 2697721 [10])

A four-necked reactor equipped with a stirrer, a dropping funnel, a reflux condenser, and a thermometer,

which had been preliminarily purged with dry argon for 30 min (purging with argon was subsequently carried out throughout the entire process), was loaded with 5 g (0.036 mol) of phosphorus trichloride. A mixture of 15.49 g (0.11 mol) of glycidyl methacrylate (GMA) and 0.155 g (1 wt % of the mass of GMA) *N*-nitrosodiphenylamine was fed to it with constant stirring through a dropping funnel at such a rate that the temperature of the reaction mass did not exceed 15 °C, the reactor cooled with a mixture of salt and ice. After the addition of the mixture, the resulting reaction mass was kept for 2 h at 45 °C. Then, following evacuation for 60 min at a residual pressure



Scheme 5. Reaction of the intermediate with the epoxy resin ED-20 to obtain the product PPC-3.

of 5 mm Hg, the reaction mass was filtered on a Schott filter from the precipitated crystalline N-nitrosodiphenylamine. The yield of PPC-1 was 20.49 g (99.0%).

The product is a mobile liquid of light-yellow color, readily soluble in acetone and chloroform. Analysis for the content of epoxy groups showed their almost complete absence. Epoxy value (E.V.) = 0.066%, $n_D^{20} = 1.4935$; acid number (A.N.) = 11.58 mg KOH/g; bromine number (B.N.) = 85.3 g/100 g of organic substance.

The identification of the obtained product was carried out using NMR spectroscopy:

¹H NMR spectrum (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 1.85 (s, 9H), 3.51 (m, 6H), 3.72 (m, 6 H), 4.20 (m, 6 H), 4.42 (m, 6 H), 5.55 (s, 6 H), 6.6 (s, 6 H), 4.62 (m, 3 H) (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR spectrum (75 MHz, CDCl₃, TMC) δ, ppm: 17.9 (3C); 41.5; 62.4; 69.9; 124.3; 134.5; 164.5.

 ^{31}P NMR spectrum (121 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 140.54 P(OR)₃.

In order to determine the elemental composition, a sample of the test material was placed in a cuvette for measuring liquid samples equipped with a thin film window. The material of the cuvette bottom was polypropylene; the medium was vacuum. The study was conducted according to the standard procedure for the energy dispersive X-ray fluorescence spectrometer EDX-8000. Detection limits of P and Cl ~10 ppm. Found (%): P 6.14; Cl 18.44. Calculated (%): P 5.49; Cl 18.86.

PPC-2. ((((4-((1-(2-((bis((1-chloro-3-(methacryloyloxy)propan-2-yl)oxy)phosphine)oxy)-3-chlorophenoxy)-3-chloropropan-2-yl)oxy)-1-chlorobutan-2-yl)oxy)phosphindiyl)bis(oxy))bis(3-chloropropan-2,1-diyl)bis(2-methacrylate) (RF Pat. No. 2712107 [11])

A four-necked reactor equipped with a stirrer, a dropping funnel, a reflux condenser, and a thermometer, preliminarily purged with dry argon for 30 min (purging with argon was subsequently carried out throughout the entire process), was loaded with 5 g (0.036 mol) of phosphorus trichloride. A mixture of 10.33 g (0.073 mol) of HMA and 0.1 g (1 wt % of the mass of HMA) N-nitrosodiphenylamine was added to it, with constant stirring, from a dropping funnel at such a rate that the temperature of the reaction mass did not exceed 15 °C, the reactor was cooled a mixture of salt and ice. After the mixture was added, the resulting reaction mass was kept for 2 h at 45 °C. Then, the resulting intermediate was loaded into a dropping funnel and dosed into another four-necked reactor equipped with a stirrer, a thermometer, and a reflux condenser with E-181 diepoxide in the amount of 5.73 g (0.033 mol, based on the actual amount of epoxy groups). Upon completion of the addition of the mixture, the resulting reaction mass was kept for 2 h at 45 °C.

The reaction mass was additionally evacuated for 60 min at a residual pressure of 5 mm Hg and filtered on a Schott filter from the precipitated crystalline *N*-nitrosodiphenylamine. The yield of PPC-2 was 21.06 g (99.0%).

The product is a mobile liquid of light-yellow color, readily soluble in acetone and chloroform. Analysis for the content of epoxy groups showed their almost complete absence. E.V. = 0.04%; $n_D^{20} = 1.4951$; A.N. = 12.19 mg KOH/g; B.N. = 72.6 g/100 g of organic substance.

The product obtained was identified by NMR spectroscopy:

¹H NMR spectrum (300 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm: 1.66, 3.63, 3.65, 4.42 (17 CH₂), 3.48, 3.53, 3.86, 4.13 (7 CH), 2.01 (4 CH₃), 6.40, 6.48 (8 H).

¹³C NMR spectrum (75 MHz, CDCl₃, TMC) δ, ppm: 43.7, 46.9, 47, 50.7 (7 CH₂), 167.2 (4 C); 70.6, 71.6, 67.2, 86.2 (7 CH); 62.7, 67.9, 74.8, 73.4 (7 CH₂), 136 (4 C), 34.3, 125.2 (6 CH₂), 17.9 (4 CH₃).

³¹P NMR spectrum (121 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 141 P(OR)₃.

Found (%): P 5.02; Cl 22.41. Calculated (%): P 5.74; Cl 22.98.

PPC-3. ((((((((((2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis(oxy))bis(4,1-phenylene))bis(propan-2,2-diyl))bis(4.1-phenylene))bis(hydroxy))bis(1-chloropropane-3,2-diyl))bis(oxy))bis(phosphintriyl))tetrakis(oxy))tetrakis-(3-chloropropane-2,1-diyl)tetrakis(2-methyl acrylate) (RF Pat. No. 2712116 [12])

A four-necked reactor equipped with a stirrer, a dropping funnel, a reflux condenser, and a thermometer, which had been preliminarily purged with dry argon for 30 min (purging with argon was subsequently carried out throughout the entire process), was loaded with 5 g (0.036 mol) of phosphorus trichloride. With constant stirring, a mixture of 10.33 g (0.073 mol) of HMA and 0.1 g (1 wt % of the mass of HMA) N-nitrosodiphenylamine was added from a dropping funnel at a rate such that the temperature of the reaction mixture did not exceed 15 °C; the reactor was cooled with a mixture of salt and ice. After the mixture was added, the resulting reaction mass was kept for 2 h at 45 °C. Then, the resulting intermediate product was loaded into a dropping funnel and dosed into another four-necked reactor equipped with a stirrer, a thermometer, and a reflux condenser with ED-20 epoxy resin in the amount of 7.66 g (0.035 mol, based on the actual amount of epoxy groups). Upon completion of the addition of the mixture, the reaction mixture was kept for 2 h at 45 °C.

Before unloading the product, the reaction mass was evacuated for 60 min at a residual pressure of 5 mm Hg, filtered on a Schott filter from the precipitated crystalline *N*-nitrosodiphenylamine. The yield of PPC-3 was 22.99 g (99.0%).

The product is a mobile liquid of light-yellow color, readily soluble in acetone and chloroform. Analysis carried out to identify the content of epoxy groups revealed their almost complete absence. E.V. = 0.09%; $n_D^{20} = 1.5210$; A.N. = 13.46 mg KOH/g; B.N. = 74.62 g/100 g of organic substance.

The IR spectra of the synthesized compounds PPC-1, PPC-2, PPC-3 contain characteristic absorption bands of stretching vibrations of the C=O (1720 cm⁻¹), C=C (1640 cm⁻¹), C-Hal (760–770 cm⁻¹). There are no absorption bands corresponding to vibrations of the epoxy cycle (860 and 910 cm⁻¹) and P=O (1280–1300 cm⁻¹). Chemical analysis for the content of epoxy groups also showed their absence.

The product obtained was identified by NMR spectroscopy:

¹H NMR spectrum (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 1.66, 3.63, 3.65, 4.09, 4.21, 4.42 (14 CH₂); 4.04, 4.23, 4.13, 6.91, 7,19 (22 CH); 1.72, 2.01 (8 CH₃), 6.40, 6.48 (8 H); 3.58 (OH).

¹³C NMR spectrum (75 MHz, CDCl₃, TMC) δ, ppm: 46.9, 47, 67.9, 70.1, 125.2 (7 CH₂); 69, 70.6, 71.2, 86.2, 114.9, 127.7 (23 CH); 42.4, 136, 146.3, 156.9, 167.2 (18 C); 17.9, 30.9 (8 CH₃).

 31 P NMR spectrum (121 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 141 P(OR)₃.

Found (%): P 4.98; Cl 14.71. Calculated (%): P 5.23; Cl 17.97.

The obtained samples were studied by TLC (GOST 28366-89⁴) with subsequent determination of retention factor $R_{\rm f}$ values according to formula (1), sorbent: Sorbfil TLCP-AF-A plates (*SORBFIL*, Russia), eluents—benzene and ethanol in a ratio of 95:5, respectively. A chamber filled with iodine vapor was used to detect substances.

$$R_f = \frac{a}{b} , \qquad (1)$$

where a is the distance from the center of the spot to the starting line, mm; b is the distance from the solvent front to the starting line, mm.

RESULTS AND DISCUSSION

While it was not possible to obtain any monomeric products of the addition of GMA to PCl₃ in the absence of an inhibitor of GMA polymerization, whether in excess or in deficiency

⁴ GOST 28366-89. Interstate Standard. Reagents. Method of thin-layer chromatography. Moscow: Standartinform; 2008.

of phosphorus trichloride, the stabilizer (hydroquinone monomethyl ether) contained in the original monomer in the amount of 150 ppm did not prevent the polymerization process, which led to crosslinking of the product in the reactor.

Taking into account the data of [13-15], we used *N*-nitrosodiphenylamine dissolved in the monomer to prevent the polymerization of GMA in the reaction with phosphorus trichloride. The resulting product, according to the data of the authors of [16], can be a mixture of isomers **a**, **b**, and **c** (Fig. 1).

Characteristic peaks in the ¹H NMR spectra of PPC-1 were present in the following regions, ppm: 1.85 (s, 9H, ($\underline{\text{H}}_{3}\text{C}-\text{C}=$); 3.51 and 3.72 (m, 6H, -CH₂-Cl); 4.20 and 4.42 (m, 6 H, =CH-C $\underline{\text{H}}_{2}$ -O-C(O)-); 5.55 and 6.6 (s, 6 H, -CH=C $\underline{\text{H}}_{2}$); 4,62 (m, 3H, >P-O-C $\underline{\text{H}}$).

The ¹³C NMR spectra of PPC-1 contain the following peaks: at 17.9 ppm—assigned to the CH₃ groups at the carbon atom at the double bond; at 41.5 ppm—assigned to the groups ($-CH_2-CI$) formed during the opening of the epoxy ring; at 62.4 ppm—referred to ester acrylate groups ($-CH_2-O-$); line at 69.9 ppm—assigned to groups (>CH-O-P<); at 124.3 ppm—referred to the disubstituted carbon atom groups at the double bond ($-CH=CH_2$); at 134.5 ppm—referred to the trisubstituted carbon atom of the double bond ($-CH=CH_2$); at 164.5 ppm—referred to the carbon of the ether group (-O-C(O)-).

The ³¹P NMR spectra of PPC-1 contain characteristic peaks at 140.54 ppm assigned to the $P(OR)_3$ group; the absence of peaks at 3.3 ppm characteristic of P=O groups also indicates the absence of pentavalent phosphorus in the products.

The IR spectrum of PPC-1 contains characteristic absorption bands in the range of C=O (1720 cm⁻¹), C=C (1640 cm⁻¹), and C–Hal (760–770 cm⁻¹)

stretching vibrations. The bands at 1340 cm⁻¹ and 1500 cm⁻¹ are attributed to the vibrations of NO groups and the aromatic ring of the stabilizer *N*-nitrosodiphenylamine, respectively. The absorption band in the region of 1160 cm⁻¹ is assigned to bending vibrations of the C=O group. The absence of characteristic bands at 860 and 910 cm⁻¹ corresponding to vibrations of the epoxy cycle indicates their complete opening upon interaction with phosphorus trichloride. The absence of epoxy groups in the reaction product was also confirmed by chemical analysis. The absence of bands in the region of 1100–1200 cm⁻¹ characteristic of P=O groups indicates that pentavalent phosphorus is not formed during the synthesis of PPC-1.

The route of interaction is also confirmed by a decrease in the acid number of the synthesized products from 335.7 to 9.75 mg KOH/g and the absence of epoxy groups in them (see above), which is in agreement with the results of earlier studies [17].

Thus, the performed spectral studies confirm the formation of products of addition of GMA to phosphorus trichloride in the presence of nitrosodiphenylamine at three chlorine atoms.

The $R_{\rm f}$ value for PPC-1 was determined as the ratio of the distance from the spot center to the start to the distance from the mobile phase front to the start. The following results were obtained: $R_{\rm f}$ (A) = 0.124; $R_{\rm e}$ (B) = 0.299; $R_{\rm e}$ (C) = 0.39.

According to the results of TLC studies, the PPC-1 product is characterized by three separating spots, which were assigned to isomeric products \mathbf{a} , \mathbf{b} , and \mathbf{c} (Fig. 1) formed during the synthesis of PPC-1. This is confirmed by studies [16, 18], which describe the possibility of forming compounds both according to the Krasusky rule and against this rule.



Fig. 1. Structures of PPC-1 isomers.

Any violation of the Krasusky rule as a result of an excess of PCl_3 can subsequently lead to the formation of a mixture of products. The rule can be violated under the influence of functional groups at the oxirane ring [19]. In view of the above, the formation of three spots during TLC studies is determined by the presence of three compounds in the mixture: a product in which the addition of the GMA oxirane ring occurs only according to the Krasusky rule; only against Krasusky rule; the simultaneous presence of the attached GMA, both under the rule and against the Krasusky rule. This can occur during the interaction of phosphorus trichloride at different depths of its transformation.

Chromatographic and mass spectral studies have shown that PPC-1 isomers are capable of producing several fragment ions (Figs. 2 and 3).

Along with the results of IR and NMR analyses of the primary TLC data, chromatographic and mass spectral studies confirmed that a mixture of isomers was formed during the synthesis. Thus, the obtained results confirm the formation of putative PPC-1 isomeric compounds \mathbf{a} , \mathbf{b} , and \mathbf{c} (Fig. 1).

The synthesis of spatially separated bis-[phosphorus-di-etheracrylates] with spacers of various structures was carried out using intermediate products by partial replacement of chlorine atoms in phosphorus trichloride with glycidyl methacrylate. The resulting reaction mass was added to a bifunctional epoxide, for example, E-181 or ED-20 taken in a ratio of 2:1, respectively. Under such conditions, the diepoxide is inserted between two phosphorus atoms along the chlorine atoms. The basis for the conditions for the synthesis of substances with spacers (PPC-2 and PPC-3) was the experimental data obtained during the synthesis of PPC-1.

The ultimate goal of the research was to evaluate the effect of the spacer structure on the properties of crosslinked polymeric materials, which were determined by the structure of the bifunctional epoxide. Products of total chlorine substitution obtained by the interaction of phosphorus trichloride with GMA in a ratio of 1:3 were used as the basic object of comparison.

Figure 4 shows the IR spectra of GMA and end products that do not contain (PPC-1) and contain spacers (PPC-2, PPC-3). The insignificant difference seen in the spectra of the presented data is associated with the similar structure in the structure of the compounds.

The oxirane ring in glycidyl methacrylate has two transmission bands. The first band in the middle range of deformation of the C–O bond of the terminal oxirane group is centered at 906 cm⁻¹, while the second band observed at 3052 cm^{-1} is related to the C–H vibration of the methylene group of the epoxy ring. As well as being quite low, the intensity of this band is also very close to the transmission of the hydroxyl group; however, in epoxy monomers possessing a low degree of polymerization, it can be used to assess the qualitative presence of epoxy groups [20]. Here, it can be seen that a similar band is present in glycidyl methacrylate and absent in samples PPC-1, PPC-2, and PPC-3. The absence of vibrations of the C–O–C bonds



Fig. 2. PPC-1b fragment ion formation scheme (3-chloropropyl methacrylate fragment and 2-chloro-3-oxypropyl methacrylate fragment).



Fig. 3. Fragment of the chromatogram of a 0.2% solution of PPC-1 in acetone.

of the oxirane group in the region of $810-840 \text{ cm}^{-1}$ and $-CH_2$ in the region of $760-770 \text{ cm}^{-1}$ in the samples indicates the complete opening of oxirane rings.

Phosphorus containing samples contain bands corresponding to the carbonyl group >C=O in the region of 1719 cm⁻¹, $>C=CH_2$ in the region of 880–900 cm⁻¹, ether bond in the region of 1100–1200 cm⁻¹, C=C vibrations in the region of 1635 cm⁻¹, P–OR in the region of 940–945 cm⁻¹, R–CI in the region of 760–770 cm⁻¹. The addition

of a spacer between two reaction centers binding the phosphorus atoms is not accompanied by a significant difference in the spectra of PPC-2 and PPC-1. The band in the region of about 1500 cm⁻¹ in the IR spectrum of PPC-3 is assigned to vibrations of the aromatic ring; the band in the region of about 3000 cm^{-1} can be attributed to the hydroxyl group contained in the structure of ED-20.

Synthesized products PPC-1, PPC-2, and PPC-3 were used to obtain photocurable compositions.



Fig. 4. IR spectra of PPC-1, PPC-2, PPC-3, and GMA products.

Investigation of the processes of curing synthesized compounds

The curing of the compositions with peroxide initiators (benzoyl peroxide, dicumyl peroxide) did not lead to a positive result, which is probably due to the presence of trivalent phosphorus in the structure of the oligoether methacrylate, which deactivates peroxides. In this regard, curing was carried out under the action of UV radiation in the presence of a photoinitiator.

Phenyl bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphine oxide (BAPhO), which is effective in a wide range of the UV spectrum with acceptable initiation parameters, was chosen as the initiator of the UV curing process, as recommended by a number of authors [21–23].

Determination of the degree of completion of the processes of photocuring of the synthesized products was carried out using DSC.

The presented data (Fig. 5 and Table) demonstrates the influence of the spacer on the thermal effects of the photocuring process. Although the introduction of an aliphatic spacer (PPC-2) has little effect on both the maximum heat release and the time taken to achieve it, an aromatic moiety (PPC-3) has a greater effect on photocuring processes, increasing the time taken to reach maximum heat release to 0.6 min, probably as a result of steric hindrances.

The introduction of a spacer with an increase in the overall functionality of the resulting compound reduces the number of polymerizable groups due to the steric factor, which is also accompanied by a decrease in the thermal effect of photocuring. According to DSC data, the contribution of one methacrylic group to the total thermal effect of the gross curing process of the synthesized products was estimated, which was 0.09376, 0.03113, 0.01822 J/(mol·eq) for PPC-1, PPC-2, PPC-3, respectively. In the case of the PPC-3 sample, which has a more massive rigid spacer as compared to PPC-2, a lower density of the spatial structure is formed. This is probably due to the steric factor, which limits polymerization to a greater extent to groups in the side chain.

This fact was substantiated in [24] when calculating the quadratic critical conversion, whose physical meaning is the necessity to carried out at least two reactions of functional groups sequentially in order to ensure the formation of a crosslink. As a result of the first reaction, the polyfunctional oligomer must be integrated into the polymer chain and, therefore, suspended functional groups X must appear. Due to the second reaction of the interaction of the X group, the crosslink itself is formed. The authors conclude that the main reason for the deviation of the experimental gel point from the calculated one is the cyclization reaction, which limits the mobility of the polymerizing units, ultimately leading to a decrease in the thermal effect, which is also observed in our case

Of additional interest was the determination of the degree of completion of the mass photocuring processes. For this purpose, an E7-25 immittance meter was used as part of a device with a photocell equipped with LEDs with a total luminous flux of 0.0172 mW/cm² and a wavelength of 397 nm, which made it possible to evaluate the change in the dielectric properties of the material with time. The use of the developed measuring system was based on the well-known fact [24] that cured polymers have increased dielectric



Fig. 5. Time dependences of thermal effects of photo-curing PPC-1, PPC-2, and PPC-3.



Fig. 6. Integral dependences of thermal effects of photo-curing PPC-1, PPC-2, and PPC-3.

Method	Parameters	PPC-1	PPC-2	PPC-3
DSC	$Q_{ m max}$, mW/mg	16.36	15.99	14.43
	${\cal Q}_{ m sum},{ m J/g}$	158.5	147.8	93.4
	$Q_{\rm sum}$, J/mol	0.2813	0.1245	0.0729
	Q_{sum} , J/(mol·eq)	0.09376	0.03113	0.01822
	Time at Q_{\max} , min	0.2	0.1	0.6
DEA	$ au_{ m ind}$	50	1650	150
	τ _{0.9}	1100	2050	1430
	$a = \tau_{0.9} - \tau_{ind}$	1050	400	1280
	$1/a, \mathrm{s}^{-1}$	9.52.10-4	2.5.10-3	7.81.10-4

Table. Experime	ental data	of the	photo-curing	process
-----------------	------------	--------	--------------	---------

Note: DEA is dielectric analysis. Q_{max} is the maximum heat flow; Q_{sum} is the sum heat effect; τ_{ind} is the induction period; $\tau_{0.9}$ is 90% process completion time; *a* is the time of the initiated photo-curing process; 1/a is the photo-curing process rate.

properties due to the limitation of molecular mobility as a result of the formation of intermolecular chemical bonds.

For oligomers, the inductive effect turned out to be significant, the influence of which quickly leveled off as the chain length increased, and the reactivity of the group depended on the number of atoms located next to it [25]. In molecules with spacers, steric hindrances become of great importance, which determine the decrease in the reactivity of side functional groups.

The obtained measurement results were processed mathematically using the calculation method given below according to formula (2) [26].

$$\beta = \frac{C_{a_{\max}} - C_{a}}{C_{a_{\max}} - C_{a_{\min}}},\tag{2}$$

where C_a is the current value of the cell dielectric property index; $C_{a_{max}}$ and $C_{a_{min}}$ are the maximum and minimum value of the dielectric property index of the cell. The results are presented in Fig. 7.

The presented results indicate the effect of the spacer in the synthesized compounds on the curing process.



Fig. 7. Conversion degree of the photo-curing process PPC-1, PPC-2, and PPC-3 in the presence of the photoinitiator BAPhO 0.5 wt %.

Phosphorus-containing oligoether methacrylates cure relatively quickly without a spacer (PPC-1, Fig. 7). The pronounced inflection of the change curve of the dielectric properties of the studied oligomer can be used to characterize the time interval for the end of the gelation process, following which the rate of change in the dielectric properties increases and the polymerization process passes into the final phase of formation of the crosslinked polymer structure. The dynamics of photocuring of oligoether methacrylates with a spacer of different structure differs significantly from the one under consideration, including due to the absence of a pronounced gel formation area. The formation of a crosslinked PPC-2 polymer matrix proceeds with a significant induction period, which can be explained by the relatively higher mobility of ions not only of the oligomer, but also of the forming linear polymer, due to the presence of a flexible aliphatic space in its hinged part.

CONCLUSIONS

The possibility of obtaining new oligoether methacrylates with spacers in the chemical structure based on phosphorus trichloride, glycidyl methacrylate, and E-181 and ED-20 epoxy resins is confirmed. It is shown that the process of addition of the oxirane ring to phosphorus trichloride occurs both according to the Krasusky rule from the side of the α -carbon atom, and against this rule, with the formation of isomeric products.

The influence of the structure of the spacer on the rate of curing of oligomers under the action of UV radiation is determined.

According to dielectric analysis, photocuring in the bulk of oligoether methacrylates containing an aliphatic spacer is accompanied by an increase in the induction period of curing by a factor of 39, and an aromatic spacer by a factor of 4 compared to a sample without a spacer.

DSC studies established that the maximum thermal effect of UV curing (158.5 J/g) has an oligomer that does not contain a spacer. Meanwhile, the introduction of aliphatic and aromatic spacers leads to a decrease in the total thermal effect of the curing process to 147.8 and 93.4 J/g, respectively.

Acknowledgments

The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as a part of the state assignment (project code FZUS-2021-0013).

Благодарности

Работа выполнена при финансировании Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (шифр проекта FZUS- 2021-0013).

Authors' contributions

B.A. Buravov – carrying out syntheses, processing experimental data, and writing the text of the article;

A. Al-Hamzawi – conducting the experiment, data processing, and analysis of the results;

E.S. Bochkarev – analysis of research results, data processing;

N.Kh. Grichishkina – literature analysis, formalization of the list of references and interpretation of IR spectra;

S.V. Borisov - conducting IR research;

N.V. Sidorenko – conducting DSC research;

O.I. Tuzhikov – consultation on the chemistry of phosphorus-containing compounds, as well as planning, methodology, and implementation of the study;

O.O. *Tuzhikov* – the idea of the study, consultation on conducting experiments, writing the text of the article.

Вклад авторов

Б.А. Буравов – проведение синтезов, обработка экспериментальных данных, написание текста статьи;

А. Аль-Хамзави – выполнение эксперимента, анализ, обработка данных;

Е.С. Бочкарев – анализ результатов исследований, обработка данных;

Н.Х. Гричишкина – анализ литературы, формализация списка литературы и помощь в расшифровке ИК спектров;

С.В. Борисов – проведение ИК-исследований;

Н.В. Сидоренко – проведение ДСК-исследований; **О.И. Тужиков** – консультация по вопросам химии фосфорсодержащих соединений, а также планирования,

фосфорсодержащих соединении, а также планирования, методологии и реализации исследования; **О.О. Тужиков** – идея исследования, консультация по

вопросам проведения экспериментов, написание текста статьи.

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

REFERENCES

1. Levchik S.V. Introduction to Flame Retardancy and Polymer Flammability. In: Morgan A.B., Wilkie C.A. (Eds.). *Flame Retardant Polymer Nanocomposites*. John Wiley & Sons, Inc.; 2006. P. 1–29. https://doi. org/10.1002/9780470109038.ch1

2. Tuzhikov O.I., Khokhlova T.V., Bondarenko S.N., et al. Elastomery i plastiki s ponizhennoi goryuchest'yu: monografiya (Elastomers and plastics with reduced flammability: monograph). Volgograd: Politekhnik; 2005. 214 p. (in Russ.). ISBN 5-230-04464-0

3. Berlin Al.Al. Combustion of polymers and polymer materials of reduced flammability. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal* = *Soros Educational Journal*. 1996;2(9):57–63 (in Russ.).

4. Wang Z, Liang B. Synthesis and properties of phosphorus and nitrogen containing intumescent flame-retardant curing agent for epoxy resin. *Plast. Rubber Compos.* 2018;47(7):306–314. https://doi.org/10.1080/14658011.2018. 1491702

5. Bier F., Six J.-L., Durand A. DOPO-Based Phosphorus-Containing Methacrylic (Co)Polymers: Glass Transition Temperature Investigation. *Macromol. Mater. Eng.* 2019;304(4). https://doi.org/10.1002/mame.201800645

6. Harada M., Hirotani M., Ochi M. Synthesis and improved mechanical properties of twin-mesogenic epoxy thermosets using siloxane spacers with different lengths. *J. Appl. Polym. Sci.* 2019;136(34):47891. https://doi. org/10.1002/app.47891

7. Luo C., Zuo J., Wang F., Lin F., Zhao J., Xu Z. Click chemistry-assisted preparation and properties of phosphorus and nitrogen synergistic flame retardant optical resin with a high refractive index. *J. Appl. Polym. Sci.* 2018;135(38):46648. https://doi.org/10.1002/app.46648

8. Yang X., Chen S., Chen S., Xu H. Influencing factors on liquid crystalline properties of cholesterol side-chain liquid crystalline polymers without spacer: molecular weight and copolymerisation. *Liq. Cryst.* 2019;46(12):1827–1842. https://doi.org/10.1080/02678292.2019.1606352

9. Brigadnov K.A., Bilichenko Y.V., Polyakov V.A., Borisov R.S., Gusev K.I., Rudakova T.A., *et al.* Epoxy oligomers modified with epoxyphosphazenes. *Polym. Sci. Ser. B.* 2016;58(5):549–555. https://doi.org/10.1134/ S1560090416050018

[Original Russian Text: Brigadnov K.A., Bilichenko Y.V., Polyakov V.A., Borisov R.S., Gusev K.I., Rudakova T.A., Filatov S.N., Kireev V.V. Epoxy oligomers modified with epoxyphosphazenes. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya*. *Seriya B.* 2016;58(5):387–393 (in Russ.). https://doi. org/10.7868/S2308113916050016]

10. Tuzhikov O.I., Tuzhikov O.O., Buravov B.A., *et al.* Method for obtaining thermo- and heat-resistant polymers based on tris-[(1-chloromethyl-2-methacryloxy)ethoxy]phosphines. RF Pat. 2697721, MPK C07F9/141, C08G 79/04. Volgograd: VolgGTU; 18.08.2019.

11. Tuzhikov O.I., Tuzhikov O.O., Buravov B.A., *et al.* Application of oligoesteracrylate ((((4-((1-(2-((bis((1-chloro-3-(methacryloyloxy)propan-2-yl)oxy)phosphine)-oxy)-3-chlorophenoxy)-3-chloropropan-2-yl)oxy)-1-chlorobutan-2-yl)oxy)phosphindiyl)bis(oxy))bis(3-chloropropan-2,1-diyl)-bis(2-methacrylate) as a monomer for the production of thermo- and heat-resistant polymers with reduced flammability. RF Pat. 2712107. MPK C08G 79/04, C08F 279/06, C07F 9/00. Volgograd: VolgGTU; 24.01.2020.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Levchik S.V. Introduction to Flame Retardancy and Polymer Flammability. In: Morgan, A.B., Wilkie C.A. (Eds.). *Flame Retardant Polymer Nanocomposites*. John Wiley & Sons, Inc.; 2006. P. 1–29. https://doi. org/10.1002/9780470109038.ch1

2. Тужиков О.И., Хохлова Т.В., Бондаренко С.Н. и др. Эластомеры и пластики с пониженной горючестью: монография. Волгоград: Политехник; 2005. 214 с. ISBN 5-230-04464-0

3. Берлин Ал. Ал. Горение полимеров и полимерные материалы пониженной горючести. Соросовский образовательный журнал. 1996;2(9):57–63.

4. Wang Z., Liang B. Synthesis and properties of phosphorus and nitrogen containing intumescent flame-retardant curing agent for epoxy resin. *Plast. Rubber Compos.* 2018;47(7):306–314. https://doi.org/10.1080/14658011.2018. 1491702

5. Bier F., Six J.-L., Durand A. DOPO-Based Phosphorus-Containing Methacrylic (Co)Polymers: Glass Transition Temperature Investigation. *Macromol. Mater. Eng.* 2019;304(4). https://doi.org/10.1002/ mame.201800645

6. Harada M., Hirotani M., Ochi M. Synthesis and improved mechanical properties of twin-mesogenic epoxy thermosets using siloxane spacers with different lengths. *J. Appl. Polym. Sci.* 2019;136(34):47891. https://doi. org/10.1002/app.47891

7. Luo C., Zuo J., Wang F., Lin F., Zhao J., Xu Z. Click chemistry-assisted preparation and properties of phosphorus and nitrogen synergistic flame retardant optical resin with a high refractive index. *J. Appl. Polym. Sci.* 2018;135(38):46648. https://doi.org/10.1002/app.46648

8. Yang X., Chen S., Chen S., Xu H. Influencing factors on liquid crystalline properties of cholesterol side-chain liquid crystalline polymers without spacer: molecular weight and copolymerisation. *Liq. Cryst.* 2019;46(12):1827–1842. https://doi.org/10.1080/02678292.2019.1606352

9. Бригаднов К.А., Биличенко Ю.В., Поляков В.А., Борисов Р.С., Гусев К.И., Рудакова Т.А., Филатов С.Н., Киреев В.В. Эпоксидные олигомеры, модифицированные эпоксифосфазенами. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б.* 2016;58(5):387–393. https://doi.org/10.7868/ S2308113916050016

10. Тужиков О.И., Тужиков О.О., Буравов Б.А. и др. Способ получения термо- и теплостойких полимеров на основе трис-[(1-галогенметил-2-метакрилокси)этоксифосфинов. Пат. 2697721 РФ. МПК С07F9/141, С08G 79/04. Заявитель патентообладатель ВолгГТУ (RU). № 2019117090, заявл. 03.06.2019. опубл. 18.08.2019.

11. Тужиков О.И., Тужиков О.О., Буравов Б.А., Бочкарев Е.С., Солодовникова К.В., Хохлова Т.В., Сидоренко Н.В., Аль-Хамзави А.Х.Д. Применение олигоэфиракрилата ((((4-((1-(2-((бис((1-галоген-3-(метакрилоилокси)-пропан-2-ил)окси)фосфин)окси)-3галогенпропокси)3-хлорпропан-2-ил)окси)-1-галогенбутан-2-ил)окси)фосфиндиил)бис(окси))бис(3-галогенпропан-2,1-диил)бис(2-метакрилата) в качестве мономера для получения термо- и теплостойких полимеров с пониженной горючестью. Пат. 2712107 РФ. МПК С08G79/04, С08F279/06, С07F9/00. Волгоград: ВолгГТУ; 2020.

Synthesis of new photo-cured phosphorus-containing oligoestermethacrylates with a spacer in the structure

13. Dogadkin B.A, Dontsov A.A., Shershnev V.A. *Khimiya elastomerov (Chemistry of elastomers)*. Moscow: Khimiya; 1981. 376 p. (in Russ.).

14. Efros L.S., Gorelik M.V. *Khimiya i tekhnologiya* promezhutochnykh produktov (*Chemistry and technology of intermediate products*). Leningrad: Khimiya; 1979. 544 p. (in Russ.).

15. Gorbunov B.N., Gurvich Ya.A., Maslova I.P. Khimiya i tekhnologiya stabilizatorov polimernykh materialov (Chemistry and technology of stabilizers of polymer materials). Moscow: Khimiya; 1981. 368 p. (in Russ.).

16. Khardin A.P., Tuzhikov O.I., V'yunov K.A., Khokhlova T.V. Kinetics of the reaction of phenoxymethylphosphonic acid chloride with glycidyl methacrylate. *Zhurnal Obshchei Khimii*. 1979;49(5):1031–1035 (in Russ.). URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22974331

17. Tuzhikov O.I., Khokhlova T.V., Bondarenko S.N., Dkhaibe M., Orlova S.A. Modification of epoxy-4,4'isopropylidenediphenol resins with phosphorylated methacrylates for preparing compounds of the interpenetrating polymer network type. *Russ. J. Appl. Chem.* 2009;82(11):2034–2040. https://doi.org/10.1134/S107042720911024X

[Original Russian Text: Tuzhikov O.I., Khokhlova T.V., Bondarenko S.N., Dkhaibe M., Orlova S.A. Modification of epoxy-4,4'-isopropylidenediphenol resins with phosphorylated methacrylates for preparing compounds of the interpenetrating polymer network type. *Zhurnal Prikladnoi Khimii*. 2009;82(11):1887–1893 (in Russ.). URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44517526]

18. Khardin A.P., Tuzhikov O.I., V'yunov K.A., Khokhlova T.V., Rygalov L.N. Kinetics of reactions of phenoxymethylphosphonic acid chloride with unsymmetrical alpha-oxides. *Zhurnal Obshchei Khimii*. 1980;50(8):1733–1738 (in Russ.). URL: https://elibrary.ru/ item.asp?id=21264731

19. Malinovskii M.S. *Okisi olefinov i ikh proizvodnye* (*Oxides of olefins and their derivatives*). Moscow: Goskhimtekhizdat; 1961. 553p. (in Russ.).

20. Chike K.E., Myrick M.L., Lyon R.E., Angel S.M. Raman and near-infrared studies of an epoxy resin. *Appl. Spectrosc.* 1993;47(10):1631–1635. https://doi.org/10.1366/0003702934334714

21. Guerra A.J., Lammel-Lindemann J., Katko A., Kleinfehn A., Rodriguez C.A., Catalani L.H., *et al.* Optimization of photocrosslinkable resin components and 3D printing process parameters. Acta Biomater. 2019;97:154–161. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.07.045

22. Lima A.F., Salvador M.V.O., Dressano D., Saraceni C.H.C., Gonçalves L.S., Hadis M., *et al.* Increased rates of photopolymerisation by ternary type II photoinitiator systems in dental resins. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2019;98:71–78. https://doi.org/10.1016/j. jmbbm.2019.06.005

23. Salgado V.E., Albuquerque P.P.A.C., Cavalcante L.M., Pfeifer C.S., Moraes R.R., Schneider L.F.J. Influence of photoinitiator system and nanofiller size on the optical properties and cure efficiency of model composites. *Dent. Mater.* 2014;30(10):e264–e271. https://doi. org/10.1016/j.dental.2014.05.019 12. Тужиков О.И., Тужиков О.О., Буравов Б.А. и др. Применение олигоэфиракрилата ((((((((((((с-гидроксипропан-1,3-диил) бис (окси)) бис (4,1-фенилен)) бис (пропан-2,2-диил)) бис (4,1-фенилен)) бис(окси)) бис (1-галогенпропан-3,2-диил)) бис (окси)) бис(фосфинтриил)) тетракис (окси)) тетракис (3-галогенпропан-2,1-диил) тетракис (2-метилакрилата) в качестве мономера для получения термо- и теплостойких полимеров с пониженной горючестью. Пат. 2712116 РФ. МПК С08G79/04, С07F 9/141. Заявитель патентообладатель ВолгГТУ (RU). № 2019126186, заявл. 20.08.2019. опубл. 24.01.2020. Бюл. № 3.

13. Догадкин Б.А, Донцов А.А., Шершнев В.А. *Химия эластомеров.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: Химия; 1981. 376 с.

14. Эфрос Л.С., Горелик М.В. Химия и технология промежуточных продуктов. Л.: Химия; 1979. 544 с.

15. Горбунов Б.Н., Гурвич Я.А., Маслова И.П. Химия и технология стабилизаторов полимерных материалов. М.: Химия; 1981. 368 с.

16. Хардин А.П., Тужиков О.И., Вьюнов К.А., Хохлова Т.В. Кинетика реакции хлорангидрида феноксиметилфосфоновой кислоты с глицидилметакрилатом. *Журн. общей химии.* 1979;49(5):1031–1035. URL: https:// www.elibrary.ru/item.asp?id=22974331

17. Тужиков О.И., Хохлова Т.В., Бондаренко С.Н., Дхайбе М., Орлова С.А. Модификация эпоксидиановых смол фосфорсодержащими метакрилатами для получения компаундов типа взаимопроникающих полимерных сеток. *Журн. прикладной химии.* 2009;82(11):1887–1893. URL: https://www.elibrary.ru/ item.asp?id=44517526

18. Хардин А.П., Тужиков О.И., Вьюнов К.А., Хохлова Т.В., Рыгалов Л.Н. Кинетика реакций хлорангидрида феноксиметилфосфоновой кислоты с нессиметричными альфа-окисями. Журн. общей химии.1980;50(8):1733–1738. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=21264731

19. Малиновский М.С. *Окиси олефинов и их производ*ные. М.: Госхимтехиздат; 1961. 553 с.

20. Chike K.E., Myrick M.L., Lyon R.E., Angel S.M. Raman and near-infrared studies of an epoxy resin. *Appl. Spectrosc.* 1993;47(10):1631–1635. https://doi. org/10.1366/0003702934334714

21. Guerra A.J., Lammel-Lindemann J., Katko A., Kleinfehn A., Rodriguez C.A., Catalani L.H., *et al.* Optimization of photocrosslinkable resin components and 3D printing process parameters. Acta Biomater. 2019;97:154–161. https:// doi.org/10.1016/j.actbio.2019.07.045

22. Lima A.F., Salvador M.V.O., Dressano D., Saraceni C.H.C., Gonçalves L.S., Hadis M., *et al.* Increased rates of photopolymerisation by ternary type II photoinitiator systems in dental resins. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2019;98:71–78. https://doi.org/10.1016/j. jmbbm.2019.06.005

23. Salgado V.E., Albuquerque P.P.A.C., Cavalcante L.M., Pfeifer C.S., Moraes R.R., Schneider L.F.J. Influence of photoinitiator system and nanofiller size on the optical properties and cure efficiency of model composites. *Dent. Mater.* 2014;30(10):e264–e271. https://doi.org/10.1016/j.den-tal.2014.05.019

24. Иржак В.И., Межиковский С.М. Кинетика отверждения олигомеров. *Успехи химии*. 2008;77(1):78–104. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=9933186

25. Иржак В.И., Межиковский С.М. Химическая физика отверждения олигомеров: монография. М.: Издательство Юрайт; 2020. 276 с.

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(5):410-426

24. Irzhak V.I., Mezhikovskii S.M. Kinetics of Oligomer Curing. *Russ. Chem. Rev.* 2008;77(1):77–103. https://doi.org/10.1070/RC2008v077n01ABEH003752

[Original Russian Text: Irzhak V.I., Mezhikovskii S.M. Kinetics of Oligomer Curing. *Uspekhi Khimii*. 2008;77(1):78–104 (in Russ.). URL: https://elibrary.ru/item. asp?id=9933186]

25. Irzhak V.I., Mezhikovskii S.M. *Khimicheskaya fizika* otverzhdeniya oligomerov: monografiya (Chemical physics of curing oligomers: monograph). Moscow: Yurait; 2020. 276 p. (in Russ.).

26. Tuzhikov O.O., Buravov B.A., Bochkarev E.S., Avvakumov V.E., Sidorenko N.V., *et al.* Effect of soluble PVC and copolimer A-15-O in epoxy resin on physicalmechanical properties of hydroxo- silicated polymerated systems and their fire retardant effect. *Izvestiya VolgGTU* = *Izvestia VSTU*. 2018;12(222):106–113 (in Russ.). 26. Тужиков О.О., Буравов Б.А., Бочкарев Е.С., Аввакумов В.Е., Сидоренко Н.В. и др. Влияние растворенных ПВХ и сополимера А-15-О в эпоксидном связующем на физико-механические свойства и огнестойкость наполненных гидроксосиликатами отвержденных полимерных систем. *Известия ВолгГТУ*. 2018;12(222):106–113.

About the authors:

Boris A. Buravov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of General and Inorganic Chemistry; Senior Researcher, Laboratory of Polymer, Composite and Hybrid Functional Materials, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: byravov@ya.ru. ResearcherID AAH-5810-2021, RSCI SPIN-code 6730-5763, https://orcid.org/0000-0001-9039-571X

Ali Al-Khamzawi, Postgraduate Student, Department of General and Inorganic Chemistry, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: ali.alhamzawi80@gmail.com. ResearcherID M-2885-2017, RSCI SPIN-code 2551-0018, https://orcid.org/0000-0003-4491-494X

Eugene S. Bochkarev, Junior Researcher, Laboratory of Polymer, Composite and Hybrid Functional Materials, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: w_tovn@mail.ru. Scopus Author ID 57222574440, RSCI SPIN-code 6024-6675, https://orcid.org/0000-0002-2343-1562

Nazmiya Kh. Grichishkina, Senior Lecturer, Department of General and Inorganic Chemistry, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: nazmija3545@mail.ru. RSCI SPIN-code 5661-4527, https://orcid.org/0000-0002-2208-4992

Sergey V. Borisov, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Chemistry and Processing Technology of Elastomers; Senior Researcher, Laboratory of Polymer, Composite and Hybrid Functional Materials, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: borisov.volgograd@yandex.ru. Researcher ID AAF-1221-2021, Scopus Author ID 57193435253, RSCI SPIN-code 4774-4238, https://orcid.org/0000-0003-4400-0822

Nina V. Sidorenko, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Chemistry and Processing Technology of Elastomers, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: nvsidorenko@vstu.ru. ResearcherID A-9544-2014, Scopus Author ID 16308435400, RSCI SPIN-code 5155-3692, https://orcid.org/0000-0002-6113-290X

Oleg I. Tuzhikov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of Technology of Macromolecular and Fibrous Materials, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: tuzhikov_oi@vstu.ru. Scopus Author ID 6507272270, RSCI SPIN-code 7255-0330, https://orcid.org/0000-0003-1893-2861

Oleg O. Tuzhikov, Dr. Sci. (Eng.), Associate Professor, Head of the Department of General and Inorganic Chemistry, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: cand@vstu.ru. Scopus Author ID 12645529200, RSCI SPIN-code 8142-5915, https://orcid.org/0000-0001-6316-8896

Об авторах:

Буравов Борис Андреевич, к.х.н., доцент кафедры общей и неорганической химии; старший научный сотрудник лаборатории полимерных, композитных и гибридных функциональных материалов ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: byravov@ya.ru. ResearcherID AAH-5810-2021, SPIN-код РИНЦ 6730-5763, https://orcid.org/0000-0001-9039-571X

Аль-Хамзави Али, аспирант кафедры общей и неорганической химии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). Е-mail: ali.alhamzawi80@gmail.com. ResearcherID M-2885-2017, SPIN-код РИНЦ 2551-0018, https://orcid.org/0000-0003-4491-494X

Synthesis of new photo-cured phosphorus-containing oligoestermethacrylates with a spacer in the structure

Бочкарев Евгений Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории полимерных, композитных и гибридных функциональных материалов ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). Е-mail: w_tovn@mail.ru. Scopus Author ID 57222574440, SPIN-код РИНЦ 6024-6675, https://orcid.org/0000-0002-2343-1562

Гричишкина Назмия Хуршид-кызы, старший преподаватель кафедры общей и неорганической химии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). Е-mail: nazmija3545@mail.ru. SPIN-код РИНЦ 5661-4527, https://orcid.org/0000-0002-2208-4992

Борисов Сергей Владимирович, к.т.н., доцент кафедры химии и технологии переработки эластомеров; старший научный сотрудник лаборатории полимерных, композитных и гибридных функциональных материалов ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: borisov.volgograd@yandex.ru. Researcher ID AAF-1221-2021, Scopus Author ID 57193435253, SPIN-код РИНЦ 4774-4238, https://orcid.org/0000-0003-4400-0822

Сидоренко Нина Владимировна, к.т.н., доцент кафедры химии и технологии переработки эластомеров ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: nvsidorenko@vstu.ru. ResearcherID A-9544-2014, Scopus Author ID 16308435400, SPIN-код РИНЦ 5155-3692, https://orcid.org/0000-0002-6113-290X

Тужиков Олег Иванович, д.х.н., профессор кафедры технологии высокомолекулярных и волокнистых материалов ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: tuzhikov_oi@vstu.ru. Scopus Author ID 6507272270, SPIN-код РИНЦ 7255-0330, https://orcid.org/0000-0003-1893-2861

Тужиков Олег Олегович, д.т.н., доцент, заведующий кафедрой общей и неорганической химии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: cand@vstu.ru. Scopus Author ID 12645529200, SPIN-код РИНЦ 8142-5915, https://orcid.org/0000-0001-6316-8896

> The article was submitted: July 04, 2022; approved after reviewing: July 14, 2022; accepted for publication: October 04, 2022. Поступила: 04.07.2022; получена после доработки: 14.07.2022; принята к опубликованию: 04.10.2022.

Translated from Russian into English by H. Moshkov Edited for English language and spelling by Thomas Beavitt

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-427-438 УДК 546.05

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Взаимодействие аниона $[2-B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$

с вторичными аминами

Е.Ю. Матвеев^{1,2,⊠}, С.С. Новиков¹, В.Я. Левицкая¹, А.И. Ничуговский¹, И.Е. Соколов^{1,3}, К.Ю. Жижин^{1,2}, Н.Т. Кузнецов²

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

²Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

³Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, 109240 Россия

[⊠]Автор для переписки, e-mail: cat1983@yandex.ru

Аннотация

Цепи. ¹⁰В-нейтронозахватная терапия является одним из наиболее перспективных методов лечения злокачественных опухолей. В качестве борсодержащих агентов нередко применяются соединения на основе кластерных анионов бора $[B_n H_n]^{2-}$ (n = 10, 12), как имеющие очень высокую удельную концентрацию атомов бора в расчете на одну частицу. Однако использование таких соединений связано с необходимостью разработки новых методов функционализации борных кластеров, связанных с получением борсодержащих производных с биологически активными функциональными группами. Одним из наиболее удобных методов модификации анионов $[B_n H_n]^{2-}$ (n = 10, 12) является взаимодействие их производных, содержащих циклические заместители оксониевого типа, с отрицательно заряженными или нейтральными нуклеофильными реагентами. Раскрытие заместителей данного типа приводит к образованию клозо-боратов с функциональными группами, отделенными от кластера алкоксильной

спейсерной цепочкой. Целью настоящего исследования является разработка методов синтеза производных клозо-декаборатного аниона [B₁₀H₁₀]²⁻ с пендантными азотсодержащими группами.

Методы. Общий контроль протекания реакций раскрытия циклических заместителей осуществлялся на основании данных ¹¹В спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Строение полученных производных, в том числе природу присоединенных функциональных групп определяли на основании данных ¹H, ¹³С ЯМР с тестом на присоединенные протоны (АРТ) и инфракрасной спектроскопии (ИК). Молекулярную массу синтезированных соединений подтверждали методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ИЭР-МС).

Результаты. Исследовано взаимодействие аниона $[2-B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$ с вторичными аминами (диметиламин, дипропиламин, диаллиламин, дибутиламин, диизобутиламин, морфолин, ди-втор-бутиламин) в среде этанола. Показано, что в результате реакций происходит раскрытие циклического заместителя с присоединением нуклеофильного реагента. Синтезированы семь новых производных клозо-декаборатного аниона с пендантными азотсодержащими группами.

Выводы. Разработан новый метод получения клозо-декаборатов с аммониевыми группами, отделенными от борного кластера алкоксильной спейсерной группой. Показано, что применение аминов различного строения принципиально не влияет на ход протекающих реакций и позволяет эффективно регулировать состав и строение целевых производных. Полученные соединения могут быть вовлечены в дальнейшие реакции модификации за счет реакционноспособной пендантной группы, а также могут быть использованы в роли эффективных полидентатных лигандов. Клозо-декабораты с пендантными азотсодержащими группами и их производные представляют значительный интерес в синтезе соединений, перспективных для применения в ¹⁰В-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей.

Ключевые слова: кластерные анионы бора, клозо-декаборатный анион, оксониевые производные клозо-декаборатного аниона, раскрытие циклического заместителя, вторичные амины, ¹⁰В-нейтронозахватная терапия злокачественных опухолей

Для цитирования: Матвеев Е.Ю., Новиков С.С., Левицкая В.Я., Ничуговский А.И., Соколов И.Е., Жижин К.Ю., Кузнецов Н.Т. Взаимодействие аниона [2-B₁₀H₉O(CH₂)₄O]⁻ с вторичными аминами. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(5):427–438. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-427-438

RESEARCH ARTICLE

Interaction of the anion $[2-B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^$ with secondary amines

Evgeniy Yu. Matveev^{1,2, \boxtimes}, Sergey S. Novikov¹, Valeriya Ya. Levitskaya¹, Artemiy I. Nichugovskiy¹, Ilya E. Sokolov^{1,3}, Konstantin Yu. Zhizhin^{1,2}, Nikolay T. Kuznetsov²

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

²Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

³Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, 109240 Russia ^{III}Corresponding author, e-mail: cat1983@yandex.ru

Abstract

Objectives. One of the most promising methods of treating malignant tumors is ¹⁰B-neutron capture therapy. While compounds based on cluster boron anions $[B_nH_n]^{2^-}$ (n = 10, 12) are often used as boron-containing agents due to the very high specific concentration of boron atoms per particle, the use of such compounds is associated with the need to develop new methods for the functionalization of boron clusters associated with the production of boron-containing derivatives containing biologically active functional groups. One of the most convenient methods of modification of $[B_nH_n]^{2^-}$ (n = 10, 12) anions is the interaction of their derivatives containing cyclic oxonium-type substituents with negatively charged or neutral nucleophilic reagents. The disclosure of substituents of this type leads to the formation of closo-borates with functional groups separated from the cluster by an alkoxyl spacer chain. The purpose of this study is to develop methods for the synthesis of derivatives of the closo-decaborate anion $[B_{10}H_{10}]^{2^-}$ with pendant nitrogen-containing groups.

Methods. The general control of the reactions of the disclosure of cyclic substituents was carried out on the basis of ¹¹B nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy data. The structure of the obtained derivatives, including the nature of the attached functional groups, was determined using ¹H, ¹³C attached proton test (APT) NMR and infrared (IR) spectroscopy data. The molecular weight of the synthesized compounds was confirmed by electrospray ionization mass-spectrometry (ESI–MS).

Results. The interaction of the anion $[2-B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$ with secondary amines (dimethylamine, dipropylamine, diallylamine, dibutylamine, diisobutylamine, morpholine, di-sec-butylamine) in an ethanol environment is investigated. As a result of the reactions, a cyclic substituent is shown to expand with the addition of a nucleophilic reagent. Seven new derivatives of the closo-decaborate anion with pendant nitrogen-containing groups have been synthesized.

Conclusions. A developed method for obtaining closo-decaborates with ammonium groups separated from the boron cluster by an alkoxyl spacer group is presented. It is shown that the use of amines of various structures does not fundamentally affect the course of the reactions, allowing the composition and structure of the target derivatives to be effectively regulated. The resulting compounds can be involved in further modification reactions due to a reactive pendant group, as well as being suitable for use as effective polydentate ligands. Closo-decaborates with pendant nitrogen-containing groups and their derivatives are of considerable interest in the synthesis of compounds for use in ¹⁰B-neutron capture therapy of malignant tumors.

Keywords: cluster boron anions, closo-decaborate anion, oxonium derivatives of closo-decaborate anion, disclosure of cyclic substituent, secondary amines, ¹⁰B-neutron capture therapy of malignant tumors

For citation: Matveev E.Yu., Novikov S.S., Levitskaya V.Ya., Nichugovskiy A.I., Sokolov I.E., Zhizhin K.Yu., Kuznetsov N.T. Interaction of the anion $[2-B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$ with secondary amines. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(5):427–438 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-427-438

введение

Кластерные анионы бора $[B_n H_n]^{2-}$ (n = 10, 12) представляют собой один из уникальных примеров полностью неорганических кластеров, обладающих высокой устойчивостью к действию окислителей и склонностью к замещению экзо-полиэдрических атомов водорода на различные функциональные группы [1–3]. Производные на основе борных полиэдров этого класса находят все более широкое применение в науке и технике, причем одной из наиболее значимых областей остается медицинская сфера, а именно ¹⁰В-нейтронозахватная терапия злокачественных опухолей [4–14]. В связи с этим очень актуальной является разработка новых методов синтеза *клозо*-боратов, содержащих биологически активные группы, которые также могут быть модифицированы.

Функционализация кластерных анионов бора может быть связана как непосредственно с борным кластером, так и с уже введенными функциональными группами. Одним из основных методов прямой функционализации анионов $[B_nH_n]^{2-}$ (*n* = 10, 12) является электрофильноиндуцируемое нуклеофильное замешение substitution. (electrophilic-induced nucleophilic EINS) экзо-полиэдрических атомов водорода на различные функциональные группы [15-19]. Такой метод позволяет получать обширный круг клозо-боратов, но имеет и недостатки, связанные с возможным взаимодействием нуклеофильных реагентов с кислотами Льюиса, которые являются инициаторами подобных процессов. Модификация уже введенных экзо-полиэдрических групп позволяет значительно расширить круг получаемых борсодержащих соединений. Например, в последние годы набирает популярность метод модификации тиольных и нитрильных производных анионов [В.Н.]²⁻ [20-23]. Однако часто необходимо получать соединения, содержащие так называемые пендантные функциональные группы, отделенные относительно инертным фрагментом от борного кластера, чтобы избежать влияния последнего. Поэтому одним из наиболее удобных методов функционализации борных кластеров является замещение экзо-полиэдрических атомов водорода на молекулы циклических простых эфиров с последующим раскрытием образующихся циклических заместителей оксониевого типа с помощью нуклеофилов. В результате таких реакций образуются клозо-бораты с пендантными функциональными группами, присоединенными к борному кластеру через алкоксильную спейсерную цепь. Применение обширного круга нуклеофильных реагентов позволяет получать производные анионов [В, Н]²⁻ с заданным строением [24-30].

Цель настоящей работы – выявление условий и особенностей взаимодействия 1,4-диоксанового производного *клозо*-декаборатного аниона, [2-В₁₀Н₉O(CH₂)₄O]⁻, с вторичными аминами (диметиламин, дипропиламин, диаллиламин, дибутиламин, диизобутиламин, ди-*втор*-бутиламин, морфолин), в ходе которого образуются *клозо*-декабораты с пендантными аммониевыми группами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы физико-химического анализа

Инфракрасные (ИК) спектры соединений записывали на ИК-Фурье спектрометре Инфралюм ФТ-02 (*Люмэкс*, Россия) в области 400–4000 см⁻¹. Образцы готовили в виде таблеток из смеси исследуемого соединения и КВг. ¹Н, ¹¹В, ¹³С спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) растворов исследуемых веществ в полностью дейтерированном диметилсульфоскиде (ДМСО-d₄) с тестом на прикрепленные протоны (англ. Attached Proton Test, АРТ) записывали на ЯМР-спектрометре DPX-300 (Bruker, Германия) на частотах 300.3, 96.32 и 75.49 МГц соответственно с внутренней стабилизацией по дейтерию. Масс-спектры записывали использованием тройного квадрупольного с масс-спектрометра TSQ Quantum Access MAX (Thermo Fisher Scientific, США), снабженного источником API (HESI-II), четырехканальным насосом Agilent 1200 G1311A (Agilent, США) и 6-портовым инжектором с внешней петлей объемом 0.002 см³. Образцы вводили в источник ионов путем ручной петлевой инжекции в поток растворителя. В качестве растворителей использовали ацетонитрил (ACN) класса для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и деионизированную воду, полученную на установке Milli-Q (Millipore, США). Расход насоса был установлен на уровне 0.4 мл/мин в изократическом режиме ACN/H₂O (50:50). Ионизацию электрораспылением (ИЭР) проводили в режиме регистрации отрицательно заряженных ионов при следующих условиях: напряжение распыления - 2.5 кВ, температура трубки для переноса ионов 350 °С, температура испарителя 300 °C, давление газа (N₂) 35 у.е., расход вспомогательного газа 10 у.е. Масс-спектры (МС) записывали в режиме полного сканирования в диапазоне *m/z* 100-600. Сбор и обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Xcalibur (версия 2.0).

Элементный анализ на бор проводили на масс-спектрометре с индуктивно связанной плазмой ELAN DRC-е (*PerkinElmer*, США). Содержание углерода, водорода и азота в образцах определяли на элементном CHNS-анализаторе EuroEA 3000 (*Eurovector Instrument*, Италия).

Материалы

[2-(1-(1,4-диоксаний))]нонагидро-клозо-декаборат тетрабутиламмония, (*n*-Bu₄N)[B₁₀H₉O(CH₂)₄O] был синтезирован по разработанной ранее методике [31]. 1,4-диоксан очищали согласно [32]. Диметиламин (33% водный раствор, Sigma-Aldrich, США), дибутиламин (>99.5%, Sigma-Aldrich, США), дипропиламин (99%, Sigma-Aldrich, CША), диаллиламин (99%, Sigma-Aldrich, США), ди(втор-бутил)амин (99%, Sigma-Aldrich, США), диизобутиламин (99%, Sigma-Aldrich, США), морфолин (99%, Sigma-Aldrich, США), этанол (95%, Sigma-Aldrich, США), 1-пентанол (99%, Sigma-Aldrich, США), метанол (99.9%, Merck, Германия), иодид цезия (х.ч., Химмед, Россия), хлорид тетрафенилфосфония (99.9%, Sigma-Aldrich, США), диметилформамид (99.8%, Sigma-Aldrich, CIIIA).

Эксперимент

К суспензии 45 мг (0.1 ммоль) (Bu_4N)[$B_{10}H_9O(CH_2)_4O$] в 10 мл этанола (95%) добавляли 0.6 ммоль вторичного амина (40 мкл 33% водного раствора диметиламина или 85 мкл дипропиламина, или 105 мкл дибутиламина, или 105 мкл диизобутиламина, или 52 мкл морфолина, или 75 мкл диаллиламина) и нагревали при перемешивании в течение 2 ч при температуре кипения. К полученному бесцветному или светло-желтому раствору добавляли 200 мкл 2 *M* раствора фторида цезия в метаноле. Образовавшийся белый или светло-желтый осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из смеси вода-метанол (1:1) и высушивали при глубоком вакууме.

2-[2-(2-диметиламмониоэтокси)этокси)]нонагидро-*клозо*-декаборат цезия, Cs[B₁₀H₉O(CH₂),O(CH₂),NH(CH₃),]

Выход: 0.030 г (79%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.16 (с, 1H, N<u>H</u>), 3.65 (т, 2H, C<u>H</u>, (а)), 3.40 (т, 2H, C<u>H</u>₂ (γ)), 3.16 (м, 4H, C<u>H</u>₂ (β, δ)), 2.77 (c, 6H, C<u>H</u>₃ (є)), от 1.00 до -0.50 (м, 9Н, В₁₀<u>Н</u>₀). ¹¹В {¹H} ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 0.8 (с, <u>В</u>О (2)), -0.3, -3.5 (оба с, по 1В, <u>В</u>Н (10, 1)), -21.5 (с, <u>В</u>Н (3, 5, 6, 9)), -27.2 (c, 2B, <u>BH</u> (7, 8)), -31.5 (c, 1B, <u>BH</u> (4)). ¹³C APT *SIMP*, (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 71.2 (<u>C</u>H₂ (β)), 70.1 (<u>C</u>H₂ (γ)), 63.2 $(\underline{CH}_{2}(\alpha)), 55.2(\underline{CH}_{2}(\delta)), 42.8(\underline{CH}_{2}(\epsilon)).$ ИК (KBr, cm⁻¹): $3075,2720(v(N^+-H)),2467(v(B-H)),1471(\delta(H-N^+-H)).$ Найдено (%): С, 18.59; Н, 3.58; N, 3.61; В, 28.12; С₆H₂₄B₁₀CsNO₂. Вычислено (%): С, 18.80; Н, 3.61; N, 3.65; B, 28.20. ИЭР-МС. Найдено, m/z: 250.3 $[B_{10}H_0O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2)_2]^-$. $(C_{6}H_{24}B_{10}NO_{2}).$ Вычислено: *M* = 250.3.

2-[2-(2-дипропиламмониоэтокси)этокси)]нонагидро-*клозо*-декаборат цезия, Cs[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂NH(CH₂CH₂CH₃)₂]

Выход: 0.036 г (81%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 9.81 (с, 1H, N<u>H</u>), 3.68 (т, 2H, C<u>H</u>, (а)), 3.38 (т, 2H, C $\underline{H}_{2}(\gamma)$), 3.20 (r, 2H, C $\underline{H}_{2}(\beta)$), 3.13 (r, 2H, C $\underline{H}_{2}(\delta)$), 2.51 (τ, 4H, C<u>H</u>₂ (ε)), 1.72 (м, 4H, C<u>H</u>₂ (ζ)), 0.93 (τ, 6H, С<u>Н</u>, (η)), от 1.00 до -0.50 (м, 9H, В₁₀<u>H</u>₀). ¹¹В {¹H} ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.4 (с, <u>B</u>O (2)), -0.1, -3.7 (оба с, по 1В, <u>В</u>Н (10, 1)), -21.3 (с, <u>В</u>Н (3, 5, 6, 9)), -27.3 (c, 2B, <u>B</u>H (7,8)), -31.2 (c, 1B, <u>B</u>H (4)). ¹³С АРТ ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 70.5 (<u>С</u>H₂ (β)), 70.1 (<u>С</u>H₂ (γ)), 54.9 $(\underline{CH}_{2}(\alpha)), 50.8 (\underline{CH}_{2}(\delta)), 23.1 (\underline{CH}_{2}(\epsilon)), 16.3 (\underline{CH}_{2}(\zeta)),$ 10.9 (<u>CH</u>, (η)). IK (KBr, cm⁻¹): 3079, 2715 (v(N⁺-H)), 2449 (v(B-H)), 1481 (б(H-N+-H)). Найдено (%): C, 27.14; H, 7.26; N, 3.15; B, 24.49; C₁₀H₂₂B₁₀CsNO₂. Вычислено (%): С, 27.33; Н, 7.34; N, 3.18; В, 24.60. ИЭР-МС. Найдено, m/z: 306.4 [B₁₀H₀O(CH₂)₂O(CH₂)₂NH(C₃H₇)₂]⁻. $(C_{10}H_{32}B_{10}NO_2)$. Вычислено: M = 306.3.

2-[2-(2-дибутиламмониоэтокси)этокси)]нонагидро-*клозо*-декаборат цезия, Cs[B₁₀H₉O(CH₂),O(CH₂),NH(CH₂CH₂CH₂),]

Выход: 0.38 г (82%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 9.80 (c, 1H, N<u>H</u>), 3.63 (T, 2H, C<u>H</u>, (α)), 3.35 (T, 2H, C<u>H</u>, (γ)), 3.17 (τ, 2H, C<u>H</u>₂ (β)), 3.12 (τ, 2H, C<u>H</u>₂ (δ)), 2.51 (τ, 4H, CH₂ (ϵ)), 1.62 (M, 4H, CH₂ (ζ)), 1.33 (M, 4H, CH₂ (η)), 0.93 (т, 6H, C<u>H</u>₂ (θ)), от 1.00 до -0.50 (м, 9H, B₁₀<u>H</u>₀). ¹¹B {¹H} ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.9 (с, <u>B</u>O (2)), 0.1, -3.6 (оба с, по 1В, <u>В</u>Н (10, 1)), -21.4 (с, <u>В</u>Н (3, 5, 6, 9)), -27.3 (c, 2B, <u>BH</u> (7, 8)), -31.4 (c, 1B, <u>BH</u> (4)). ¹³C APT ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 70.5 (<u>C</u>H₂ (β)), 57.6 (<u>C</u>H₂ (γ)), 53.2 (<u>C</u>H₂ (α)), 50.8 (<u>C</u>H₂ (δ)), 23.1 (<u>C</u>H₂ (ε)), 19.6 (<u>CH</u>₂ (ζ)), 19.2 (<u>CH</u>₂ (η)), 13.7 (<u>C</u>H₂ (θ)). ИК (KBr, cm⁻¹): 3079, 2715 (v(N⁺-H)), 2449 (v(B-H)), 1483 (δ(H–N⁺–H)). Найдено (%): С, 30.65; Н, 7.72; N, 2.93; В, 22.98; С₁₂Н₃₆В₁₀СsNO₂. Вычислено (%): С, 30.83; Н, 7.76; N, 2.99; В, 23.12. ИЭР-МС. Найдено, *m/z*: 334.2 $[B_{10}H_{0}O(CH_{2})_{2}O(CH_{2})_{2}NH(CH_{2}CH_{2}CH_{2}CH_{2})_{2}]^{-}$. $(C_{12}H_{36}B_{10}NO_2)$. Вычислено: M = 334.4.

2-[2-(2-ди(2-метилпропил)аммониоэтокси)этокси)]нонагидро-*клозо*-декаборат цезия, Cs[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂NH(CH₂CH(CH₃)₂)₂]

Выход: 0.36 г (77%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 9.82 (c, 1H, N<u>H</u>), 3.32 (T, 2H, C<u>H</u>, (α)), 3.17 (T, 2H, C<u>H</u>, (γ)), 3.07 (τ, 2H, C \underline{H}_2 (β)), 2.43 (τ, 2H, C \underline{H}_2 (δ)), 2.08 (д, 4H, CH₂ (ε)), 1.61 (м, 2H, CH (ζ)), 0.82 (д, 6H, CH₂ (η)), от 1.00 до -0.50 (м, 9H, В₁₀<u>H</u>₉). ¹¹В {¹H} ЯМР (ДМСО-*d*6, б, м.д.): 0.6 (с, <u>В</u>О (2)), -0.4, -3.1 (оба с, по 1В, <u>В</u>Н (10, 1)), -21.3 (с, <u>В</u>Н (3, 5, 6, 9)), -27.0 (c, 2B, <u>B</u>H (7,8)), -31.6 (c, 1B, BH (4)). ¹³С АРТ ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 72.2 (<u>C</u>H₂ (β)), 69.4 (<u>C</u>H₂ (γ)), 68.6 $(\underline{CH}_{2}(\alpha)), 64.0 (\underline{CH}_{2}(\delta)), 54.0 (\underline{CH}(\epsilon)), 26.3 (\underline{CH}_{3}(\zeta)),$ 20.7 (<u>CH</u>₂ (η)). ИК (КВг, см⁻¹): 3082, 2694 (v(N⁺-H)), 2448 (v(B-H)), 1468 (б(H-N⁺-H)). Найдено (%): С, 30.62; H, 7.70; N, 2.94; B, 23.02; $C_{12}H_{36}B_{10}$ CsNO₂. Вычислено (%): С, 30.83; Н, 7.76; N, 2.99; В, 23.12. ИЭР-МС. Найдено, *m/z*: 334.3 [B₁₀H₂O(CH₂),O(CH₂),NH(CH₂CH(CH₂)),]. $(C_{12}H_{36}B_{10}NO_{2})$. Вычислено: M = 334.4.

2-[2-(2-*N*-морфолиламмониоэтокси)этокси)]нонагидро-*клозо*-декаборат цезия, Cs[B₁₀H₂O(CH₂),O(CH₂),NH(CH₂CH₂),O)]

B_bIXOJ: 0.36 г (85%). ¹H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ, м.д.): 4.55 (c, 1H, N<u>H</u>), 3.56 (т, 2H, C<u>H</u>₂ (ζ)), 3.35 (т, 2H, C<u>H</u>₂ (α)), 3.19 (т, 2H, C<u>H</u>₂ (γ)), 3.05 (т, 2H, C<u>H</u>₂ (β)), 2.36 (т, 2H, C<u>H</u>₂ (δ)), 2.32 (м, 2H, C<u>H</u>₂ (ε)), от 1.00 до -0.50 (м, 9H, B₁₀<u>H</u>₉). ¹¹B {¹H} ЯМР (ДМСО- d_6 , δ, м.д.): 1.5 (с, <u>B</u>O (2)), -0.2, -3.2 (оба с, по 1B, <u>B</u>H (10, 1)), -21.3 (с, <u>B</u>H (3, 5, 6, 9)), -27.0 (с, 2B, <u>B</u>H (7, 8)), -31.4 (с, 1B, <u>B</u>H (4)). ¹³C APT ЯМР (ДМСО- d_6 , δ, м.д.): 72.2 (<u>C</u>H₂ (β)), 69.3 (<u>C</u>H₃ (ζ)), 66.7 (<u>C</u>H₂ (γ)), 65.9 (<u>C</u>H₂ (α)),

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies. 2022;17(5):427-438

58.0 (<u>CH</u>₂ (δ)), 53.4 (<u>CH</u>₂ (ε)). ИК (KBr, см⁻¹): 3071, 2726 (v(N⁺–H)), 2454 (v(B–H)), 1456 (δ(H–N⁺–H)). Найдено (%): C, 22.41; H, 6.10; N, 3.23; B, 25.24; C₈H₂₆B₁₀CsNO₃. Вычислено (%): C, 22.59; H, 6.16; N, 3.29; B, 25.41. ИЭР-МС. Найдено, *m/z*: 292.2 [B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂NH(CH₂CH₂)₂O)]⁻. (C₈H₂₆B₁₀NO₃). Вычислено: *M* = 292.3.

2-[2-(2-диаллиламмониоэтокси)этокси)]нонагидро-*клозо*-декаборат цезия, Cs[B₁₀H₂O(CH,),O(CH,),NH(CH,CH=CH,),)]

Выход: 0.34 г (79%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 9.85 (с, 1H, N<u>H</u>), 5.83 (м, 2H, C<u>H</u> (ζ)), 5.12 (д, 4H, C<u>H</u>, (η)), 3.38 (τ , 2H, C<u>H</u>, (α)), 3.20 (τ , 2H, C<u>H</u>, (γ)), 3.11 (T, 2H, C<u>H</u>₂ (β)), 3.04 (д, 4H, C<u>H</u>₂ (ε)), 2.52 (T, 2H, C<u>H</u>₂ (б)), от 1.00 до −0.50 (м, 9Н, В₁₀<u>Н</u>₀). ¹¹В {¹H} ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.1 (с, <u>В</u>О (2)), -0.3, -3.2 (оба с, по 1В, <u>В</u>H (10, 1)), -21.4 (с, <u>В</u>H (3, 5, 6, 9)), -27.2 (с, 2B, <u>BH</u> (7, 8)), -31.7 (c, 1B, <u>BH</u> (4)). ¹³C APT *SMP* (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 135.7 (<u>С</u>H (ζ)), 117.4 (<u>С</u>H₂(η)), 72.2 $(\underline{CH}_{2}(\beta)), 69.4 (\underline{CH}_{2}(\gamma)), 67.9 (\underline{CH}_{2}(\alpha)), 56.4 (\underline{CH}_{2}(\delta)),$ 52.2 (<u>С</u>Н₂ (ε)). ИК (КВг, см⁻¹): 3079, 2716 (v(N⁺-H)), 3025 (ν(=C-H)), 2455 (ν(B-H)), 1446 (δ(H-N⁺-H)). Найдено (%): С, 27.40; Н, 6.42; N, 3.17; В, 24.68; С₁₀Н₂₈В₁₀CsNO₂. Вычислено (%): С, 27.58; Н, 6.48; N, 3.21; B, 24.83. ИЭР-МС. Найдено, m/z: 302.4 $[B_{10}H_{9}O(CH_{2}),O(CH_{2}),NH(CH_{2}CH=CH_{2}),)]^{-}$. $(C_{10}H_{28}B_{10}NO_{2})$. Вычислено: M = 302.3.

2-[2-(2-ди(2-бутил)аммониоэтокси)этокси)]нонагидро-*клозо*-декаборат цезия, Cs[B₁₀H₂O(CH₂),O(CH₂),NH(CH(CH₂)(CH₂),]

К суспензии 45 мг (0.1 ммољ) (Ви₄N)[В₁₀H₉O(CH₂)₄O] в 10 мл 1-пентанола (95%) добавляли 0.6 ммоль (105 мкл) ди-*втор*-бутиламина и нагревали при перемешивании в течение 6 ч при температуре 110–120 °С. К полученному бесцветному раствору добавляли 200 мкл 2 *М* раствора фторида цезия в метаноле. Образовавшийся белый или светложелтый осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из смеси вода-метанол (1:1) и высушивали на глубоком вакууме.

Выход: 0.33 г (72%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 6.57 (с, 1H, N<u>H</u>), 3.38 (т, 2H, C<u>H</u>, (а)), 3.16 (T, 2H, C<u>H</u>₂ (γ)), 3.06 (T, 2H, C<u>H</u>₂ (β)), 2.55 (T, 2H, $CH_{2}(\delta)$, 1.23 (T, 2H, CH (ϵ)), 1.09 (M, 4H, CH₂(ζ)), 0.89 (t, 6H, CHC \underline{H}_3 (η)), 0.80 (t, 6H, CH₂C \underline{H}_3 (θ)), от 1.00 до -0.50 (м, 9Н, В₁₀<u>Н</u>₉). ¹¹В {1H} ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.3 (с, <u>В</u>О (2)), -0.4, -3.2 (оба с, по 1В, <u>В</u>Н (10, 1)), -21.4 (с, <u>В</u>Н (3, 5, 6, 9)), -27.1 (c, 2B, <u>B</u>H (7, 8)), -31.9 (c, 1B, <u>B</u>H (4)). ¹³С АРТ ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 72.2 (<u>С</u>H₂ (β)), 69.4 ($\underline{CH}_{2}(\gamma)$), 65.5 ($\underline{CH}_{2}(\alpha)$), 62.7 ($\underline{CH}_{2}(\delta)$), 28.6 (<u>CH</u> (ϵ)), 18.1 (<u>CH</u>₂ (ζ)), 17.3 (CH<u>C</u>H₂ (η)), 11.7 $(CH_{2}CH_{2}(\theta))$. UK (KBr, cM^{-1}): 3079, 2732 ($v(N^{+}-H)$), 2456 (v(B-H)),1457 $(\delta(H-N^{+}-H)).$ Найдено (%): С, 30.63; Н, 7.70; N, 2.91; В, 23.00; С₁₂Н₃₆В₁₀CsNO₂. Вычислено (%): С, 30.83; Н, 7.76; N, 2.99; B, 23.12. ИЭР-МС. Найдено, m/z: 334.3 $[B_{10}H_{0}O(CH_{2}),O(CH_{2}),NH(CH(CH_{3})(CH_{2}CH_{3})),]^{-}.$ $(C_{12}H_{36}B_{10}NO_{2})$. Вычислено: M = 334.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами изучено взаимодействие 1,4-диоксанового производного *клозо*-декаборатного аниона $[B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$ с вторичными аминами в среде этанола. В ходе исследований показано, что в результате реакций происходит раскрытие циклического заместителя оксониевого типа с последующим присоединением пендантных аммониевых функциональных групп (см. схему).



Схема. Взаимодействие аниона $[B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$ с вторичными аминами. Scheme. Interaction of the $[B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$ anion with secondary amines.

¹¹В {¹H} ЯМР спектроскопия является очень удобным способом первичного контроля реакций раскрытия 1,4-диоксанового заместителя в анионе $[B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$. Важно отметить, что общий вид спектра, характерный для монозамещенных *клозо*-декаборатов $[B_{10}H_9R]^{x-}$ (x = 1, 2) сохраняется, однако наблюдается существенное изменение химических сдвигов сигналов (рис. 1).

Так, сигналы от апикальных атомов бора, проявляющиеся в ¹¹В ЯМР спектре исходного соединения $Bu_4N[B_{10}H_9O(CH_2)_4O]$ при 0.8 м.д. и -6.4 м.д., в спектре цезиевой соли производного $[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2CH(CH_3)_2)_2]^-$ сближаются до -0.4 м.д. и -3.1 м.д., соответственно. Синглет от *ипсо*-атома бора, связанного с атомом кислородом, сдвигается с 7.9 м.д. до 0.6 м.д. Он является единственным сигналом, который не расщепляется в дублет в отсутствии широкополосного подавления спин-спинового взаимодействия В–Н. Сигналы от остальных экваториальных атомов в сильном поле перераспределяются относительно спектра исходного аниона $[B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$:



Рис. 1. ¹¹В {¹H} ЯМР-спектры $Bu_4N[B_{10}H_9O(CH_2)_4O]$ (сверху) и $Cs[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2CH(CH_3)_2)_2]$ (снизу). Fig. 1. ¹¹B {¹H} NMR spectra of $Bu_4N[B_{10}H_9O(CH_2)_4O]$ (top) and $Cs[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2CH(CH_3)_2)_2]$ (bottom).

в спектре продукта реакции наблюдаются три сигнала при -21.3, -27.0 и -31.56 м.д. с соотношением интегральных интенсивностей 4:2:1. Такие изменения в спектральной картине можно объяснить перераспределением электронной плотности на атомах бора вследствие изменения типа связи В-О с оксониевого на алкоксильный.

Описанные изменения позволяют однозначно судить о протекании процесса раскрытия циклического заместителя в 1,4-диоксановом производном *клозо*-декаборатного аниона, но в то же время не предоставляют практически никакой информации о строении алкоксильного спейсера и введенной пендантной группы, так как являются очень схожими для всех полученных соединений. Эти данные получены при анализе ИК, ¹³С АРТ и ¹Н ЯМР-спектров образующихся производных.

Так, в ИК-спектрах синтезированных соединений с пендантными аммониевыми группами присутствуют полосы поглощения в областях 2690–3100 см⁻¹ и 1440–1490 см⁻¹, которые относятся к валентным колебаниям связей N⁺–Н и деформационным колебаниям связей H–N⁺–Н соответственно. Борный кластер представлен в ИК-спектрах продуктов высокоинтенсивной полосой поглощения от валентных колебаний В–Н в диапазоне 2449–2467 см⁻¹. Такой вид спектров свидетельствует о раскрытии циклического заместителя и присоединении пендантных азотсодержащих групп.

Спектры ¹Н ЯМР полученных производных *клозо*-декаборатного аниона претерпевают

значительные изменения по сравнению со спектром исходного аниона $[B_{10}H_0O(CH_2)_4O]^-$. В частности, в его ¹Н ЯМР спектре присутствуют только два триплета при 3.85 м.д. и 4.31 м.д. от неэквивалентных метиленовых групп циклического заместителя, а в спектре $Cs[B_{10}H_{0}O(CH_{2})_{2}O(CH_{2})_{2}NH(CH_{2}CH(CH_{3})_{2})_{2}]$ появляются четыре триплета с равной интегральной интенсивностью от протонов алкоксильной цепи при 3.32 м.д. (α), 3.17 м.д. (γ), 3.07 м.д. (β) и 2.43 м.д. (б), а также сигналы от пендантной группы при 2.08 (д, CH₂ (ε)), 1.61 (м, 2H, CH (ζ)) и 0.82 (д, 6H, CH₂ (п)) м.д. (рис. 2). Подобные изменения наблюдаются в спектрах и других полученных соединений. Необходимо отметить, что сигналы от атомов водорода борного кластера, как правило, представляют собой чрезвычайно уширенный мультиплет в диапазоне от 1.00 до -0.50 м.д. и не представляют существенного интереса.

В ¹³С АРТ спектрах синтезированных соединений также наблюдаются интересные изменения, связанные с раскрытием 1,4-диоксанового заместителя и введением концевой аммониевой группы. Так, В спектре цезиевой соли аниона $[B_1, H_0O(CH_2), O(CH_2), NH(CH_2CH(CH_2),)]^{-1}$ присутствуют четыре сигнала при 54.0, 26.3 и 20.7 м.д. от ε-, ζ - и η-атомов углерода группы –NH(CH₂CH(CH₂)₂)₂. Сигналы от атомов углерода спейсерной цепи наблюдаются при 72.2 (β), 69.4 (γ), 68.6 (α), 64.0 (δ) м.д. (рис. 3).

Состав синтезированных производных клозодекаборатного аниона подтвержден с помощью



Рис. 2. ¹Н ЯМР-спектр $Cs[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2CH(CH_3)_2)_2]$ в ДМСО- d_6 . Fig. 2. ¹H NMR spectrum of $Cs[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2CH(CH_3)_2)_2]$ in DMSO- d_6 .



метода ИЭР-МС. Например, на масс-спектре соединения $Cs[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2]$ в отрицательном режиме ионизации ИЭР-МС наблюдается ион с максимальной интенсивностью при m/z 334.2 от однозарядного аниона состава $[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2]^-$ (рис. 4). Интересно отметить, что взаимодействие аниона $[B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$ с ди-*втор*-бутиламином практически не протекает в этаноле при кипячении в течение 8 ч, поэтому данную реакцию проводили в среде более высококипящего растворителя (1-пентанола). Это можно связать со стерическими затруднениями при образовании аниона $[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH(CH_2)(CH_2CH_2))_2]^-$.



Рис. 4. ИЭР-МС спектр соединения $Cs[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2]$ в отрицательном режиме ионизации. Fig. 4. ESI-MS spectrum of the $Cs[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2]$ in the negative ionization mode.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании разработан метод синтеза новых производных *клозо*-декаборатного аниона с присоединенными к кластерному аниону молекулами вторичных аминов (диметиламин, дипропиламин, диаллиламин, дибутиламин, диизобутиламин, морфолин, ди-*втор*-бутиламин) в качестве пендантных групп.

Показано, что данный метод отличается высокими выходами целевых соединений (72–88%), простотой исполнения и позволяет селективно получать азотсодержащие производные аниона $[B_{10}H_{10}]^{2-}$. Данные соединения могут быть использованы в качестве эффективных полидентатных лигандов, а также введены в дальнейшие реакции модификации за счет присоединенной пендантной группы.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Минобрнауки России в рамках Соглашения № 075-15-2021-689 от 01.09.2021 г.

Acknowledgments

The study was performed using the equipment of the Centers for Collective Use of the MIREA – Russian Technological University, Agreement No. 075-15-2021-689, September 01, 2021.

Вклад авторов

Е.Ю. Матвеев – постановка задачи, разработка концепции научной работы, написание статьи;

С.С. Новиков – проведение исследований, сбор и анализ результатов;

В.Я. Левицкая – проведение исследований, сбор и анализ результатов;

А.И. Ничуговский – получение и обработка физико-химических характеристик полученных соединений;

И.Е. Соколов – получение и обработка физикохимических характеристик полученных соединений;

К.Ю. Жижин – разработка концепции научной работы, консультация по вопросам методологии исследования;

H.T. Кузнецов – разработка концепции научной работы, консультация по вопросам методологии исследования.

Authors' contributions

E.Yu. Matveev – formulation of the problem, development of the scientific concept, and writing the text of the article;

S.S. Novikov – performing experimental studies, collecting and analyzing the results;

V.Ya. *Levitskaya* – performing experimental studies, collecting and analyzing the results;

A.I. Nichugovskiy – obtaining and processing physicochemical characteristics of synthesized compounds;

I.E. **Sokolov** – obtaining and processing physicochemical characteristics of synthesized compounds;

K.Yu. Zhizhin-development of the scientific concept, consultation on research methodology;

N.T. Kuznetsov – development of the scientific concept, consultation on research methodology.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Zhao X., Yang Z., Chen H., Wang Z., Zhou X., Zhang H. Progress in three-dimensional aromatic-like *closo*-dodecaborate. *Coord. Chem. Rev.* 2021;444:214042. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214042

2. Sivaev I. B., Prikaznov A.V., Naoufal D. Fifty years of the *closo*-decaborate anion chemistry. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* 2010;75(11):1149–1199. https://doi.org/10.1135/cccc2010054

3. Sivaev I.B., Bregadze V.I., Sjöberg S. Chemistry of *closo*-dodecaborate anion $[B_{12}H_{12}]^{2}$: a review. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* 2002;67(6):679–727. https://doi. org/10.1135/cccc20020679

4. Pakhomov S., Kaszynski P., Young V.G. 10-Vertex closo-boranes as potential π linkers for electronic materials. Inorg. Chem. 2000;39(10):2243–2245. https://doi.org/10.1021/ic991350t 5. Paskevicius M., Hansen B.R., Jørgensen M., Richter B., Jensen T.R. Multifunctionality of silver *closo*boranes. *Nat. Commun.* 2017;8(1):15136. https://doi. org/10.1038/ncomms15136

6. Ringstrand B. Boron clusters as structural elements of novel liquid crystalline materials. *Liquid Crystals Today*. 2013;22(2):22–35. https://doi.org/10.1080/135831 4X.2013.829932

7. Zharkov D.O., Yudkina A.V., Riesebeck T., Loshchenova P.S., Mostovich E.A., Dianov G.L. Boroncontaining nucleosides as tools for boron-neutron capture therapy. *Am. J. Cancer Res.* 2021;11(10):4668–4682.

8. Goszczyński T.M., Fink K., Boratyński J. Icosahedral boron clusters as modifying entities for biomolecules. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2018;18(sup1):205–213. https://doi.org/10.1 080/14712598.2018.1473369

9. Ali F., Hosmane N.S., Zhu Y. Boron chemistry for medical applications. *Molecules*. 2020;25(4):828. https://doi. org/10.3390/molecules25040828

10. Bregadze V.I., Sivaev I.B., Glazun S.A. Polyhedral boron compounds as potential diagnostic and therapeutic antitumor agents. *Anti-Cancer Agents Med. Chem. (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents).* 2006;6(2):75–109. http://doi.org/10.2174/187152006776119180

11. Barth R.F., Mi P., Yang W. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. *Cancer Commun.* 2018;38(1):1–15. https://doi.org/10.1186/s40880-018-0299-7

12. Jørgensen M., Hansen B.R., Lee Y.S., Cho Y.W., Jensen T.R. Crystal Structures and Energy Storage Properties of Ammine Sodium Decahydro-*closo*-decaboranes (Na₂B₁₀H₁₀·*n*NH₂, n = 1, 2). *J. Phys. Chem. C.* 2019;123(33):20160–20166. https://doi.org/10.1021/acs.jp-cc.9b06084

13. Suzuki M. Boron neutron capture therapy (BNCT): a unique role in radiotherapy with a view to entering the accelerator-based BNCT era. *Int. J. Clin. Oncol.* 2020;25(1):43–50. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01480-4

14. Moss R.L. Critical review, with an optimistic outlook, on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). *Appl. Radiat. Isot.* 2014;88:2–11. https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.109

15. Matveev E.Y., Kubasov A.S., Razgonyaeva G.A., Polyakova I.N., Zhizhin K.Y., Kuznetsov N.T. Reactions of the $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ anion with nucleophiles in the presence of halides of group IIIA and IVB elements. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2015;60(7):776–785. https://doi.org/10.1134/S0036023615070104

16. Zhizhin K.Y., Zhdanov A.P., Kuznetsov N.T. Derivatives of *closo*-decaborate anion $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ with *exo*-polyhedral substituents. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2010;55(14):2089–2127. https://doi.org/10.1134/S0036023610140019

17. Stogniy M.Y., Erokhina S.A., Sivaev I.B., Bregadze V.I. Nitrilium derivatives of polyhedral boron compounds (boranes, carboranes, metallocarboranes): Synthesis and reactivity. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 2019;194(10):983–988. https://doi.org/10.1080/104265 07.2019.1631312

18. Klyukin I.N., Zhdanov A.P., Matveev E.Y., Razgonyaeva G.A., Grigoriev M.S., Zhizhin K.Y., Kuznetsov N.T. Synthesis and reactivity of *closo*-decaborate anion derivatives with multiple carbon–oxygen bonds. *Inorg. Chem. Commun.* 2014;50:28–30. https://doi.org/10.1016/j.in-oche.2014.10.008

19. Klyukin I.N., Kubasov A.S., Limarev I. P., *et al.* The new approach to formation of *exo* boron–oxygen bonds from the decahydro-*closo*-decaborate(2-) anion. *Polyhedron.* 2015;101:215–222. https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.09.025

20. Nelyubin A.V., Klyukin I.N., Novikov A.S., *et al.* Nucleophilic addition of amino acid esters to nitrilium derivatives of *closo*-decaborate anion. *Mendeleev Commun.* 2021;31(2):201–203. https://doi.org/10.1016/J. MENCOM.2021.03.018

21. Nelyubin A.V., Selivanov N.A., Bykov A.Y., et al. Primary Amine Nucleophilic Addition to Nitrilium Closo-Dodecaborate $[B_{12}H_{11}NCCH_3]$: A Simple and Effective Route to the New BNCT Drug Design. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(24):13391. https://doi.org/10.3390/ijms222413391 22. Kubasov A.S., Turishev E.S., Polyakova I.N., Matveev E.Y., Zhizhin K.Y., Kuznetsov N.T. The method for synthesis of 2-sulfanyl *closo*-decaborate anion and its S-alkyl and S-acyl derivatives. *J. Organomet. Chem.* 2017;828:106–115. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.11.035

23. Kubasov A.S., Matveev E.Y., Turyshev E.S., Polyakova I.N., Nichugovskiy A.I., Zhizhin K.Y., Kuznetsov N.T. Synthesis and stability studies of derivatives of the 2-sulfanyl-*closo*-decaborate anion $[2-B_{10}H_9SH]^{2-}$. *Inorganica Chim. Acta.* 2018;477:277–283. https://doi. org/10.1016/j.ica.2018.03.013

24. Semioshkin A. A., Sivaev I. B., Bregadze V. I. Cyclic oxonium derivatives of polyhedral boron hydrides and their synthetic applications. *Dalton Trans.* 2008;(8):977–992. https://doi.org/10.1039/B715363E

25. Orlova A.V., Kondakov N.N., Kimel B.G., Kononov L.O., Kononova E.G., Sivaev I.B., Bregadze V.I. Synthesis of novel derivatives of *closo*-dodecaborate anion with azido group at the terminal position of the spacer. *Appl. Organomet. Chem.* 2007;21(2):98–100. https://doi.org/10.1002/aoc.1151

26. Matveev E.Yu., Akimov S.S., Kubasov A.S., Nichugovskiy A.I., Nartov A.S., Retivov V.M., Zhizhin K.Yu., Kuznetsov N.T. Reaction of the $[B_{10}H_9O_2C_4H_8]$ anion with C-nucleophiles. *Rus. J. Inorg. Chem.* 2017;62(6):808–813 https://doi.org/10.1134/S0036023617060146

27. Matveev E.Y., Limarev I.P., Nichugovskii A.I., Bykov A.Y., Zhizhin K.Y., Kuznetsov N.T. Derivatives of *closo*-decaborate anion with polyamines. *Rus. J. Inorg. Chem.* 2019;64(8):977–983. https://doi.org/10.1134/ S0036023619080084

28. Bregadze V.I., Sivaev I.B., Dubey R.D., Semioshkin A., Shmal'ko A.V., Kosenko I.D., Hosmane N.S. Boron-Containing Lipids and Liposomes: New Conjugates of Cholesterol with Polyhedral Boron Hydrides. *Chem. Eur. J.* 2020;26(61),13832–13841. https://doi.org/10.1002/chem.201905083

29. Grin M.A., Semioshkin A.A., Titeev R.A., *et al.* Synthesis of a cycloimide bacteriochlorin *p* conjugate with the *closo*-dodecaborate anion. *Mendeleev Commun.* 2007;17(1):14–15. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2007.01.005

30. Matveev E.Y., Akimov S.S., Kubasov A.S., Retivov V.M., Zhizhin K.Y., Kuznetsov N.T. The method for obtaining a derivative *closo*-decaborate anion with pendante DTPA-group. *Fine Chem. Technol*.2019;14(1):59–65. https:// doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-1-59-65

31. Zhizhin K.Yu., Mustyatsa V.N., Malinina E.A., *et al.* Interaction of *closo*-decaborate anion $B_{10}H_{10}^{2-}$ with cyclic ethers. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2004;49(2):180–189.

32. Becker H., Domshke G., Fanghanel E. Organikum. Organisch-chemisches Grundpraktikum. Berlin: VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften; 1990. 751 p.

Об авторах:

Матвеев Евгений Юрьевич, к.х.н., доцент кафедры неорганической химии им. А.Н. Реформатского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 86); научный сотрудник лаборатории химии легких элементов и кластеров, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т, 31). Е-mail: cat1983@yandex.ru. Scopus Author ID 7005337961, https://orcid.org/0000-0003-0478-0705

Новиков Сергей Сергеевич, студент, кафедра неорганической химии им. А.Н. Реформатского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 86). E-mail: exsergion@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-8489-1506

Левицкая Валерия Ярославовна, студентка, кафедра неорганической химии им. А.Н. Реформатского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 86). E-mail: valeriialy9@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-6479-2957

Ничуговский Артемий Игоревич, младший научный сотрудник, кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 86). E-mail: ainichugovskiy@gmail.com. Scopus Author ID 57201401857, ResearcherID AAN-9946-2020, SPIN-код РИНЦ 1153-0929, https://orcid.org/0000-0003-2523-2054

Соколов Илья Евгеньевич, инженер, Центр коллективного пользования ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 86); младший научный сотрудник, ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, 2/14). Е-mail: sokolov_iliya@yahoo.com. Scopus Author ID 57214011688, ResearcherID AAZ-5229-2021, SPIN-код РИНЦ 6337-4978, https://orcid.org/0000-0003-2819-6001

Жижин Константин Юрьевич, чл.-корр. РАН, д.х.н., профессор кафедры неорганической химии им. А.Н. Реформатского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 86); заместитель директора по научной работе, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т, 31). E-mail: kyuzhizhin@igic.ras.ru. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, SPIN-код РИНЦ 4605-4065, https://orcid.org/0000-0002-4475-124X

Кузнецов Николай Тимофеевич, академик РАН, д.х.н., заведующий лабораторией, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т, 31). E-mail: ntkuz@igic.ras.ru. Scopus Author ID 56857205300, ResearcherID S-1129-2016, SPIN-код РИНЦ 3876-6006, https://orcid.org/0000-0002-0131-6387

About the authors:

Evgeniy Yu. Matveev, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, A.N. Reformatskii Department of Inorganic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); Researcher, Laboratory of Chemistry of Light Elements and Clusters, N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, (31, Leninskii pr., Moscow, 119991, Russia). E-mail: cat1983@yandex.ru. Scopus Author ID 7005337961, https://orcid.org/0000-0003-0478-0705

Sergey S. Novikov, Student, A.N. Reformatskii Department of Inorganic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: exsergion@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-8489-1506

Valeriia Ya. Levitskaia, Student, A.N. Reformatskii Department of Inorganic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: valeriialy9@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-6479-2957

Artemiy I. Nichugovskiy, Junior Researcher, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biological 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: ainichugovskiy@gmail.com. Scopus Author ID 57201401857, ResearcherID AAN-9946-2020, RSCI SPIN-code 1153-0929, https://orcid.org/0000-0003-2523-2054

Ilya E. Sokolov, Engineer, Shared Science and Training Center for Collective Use, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); Junior Researcher, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (2/14, Ustinskii proezd, Moscow, 109240, Russia). E-mail: sokolov_iliya@yahoo.com. Scopus Author ID 57214011688, ResearcherID AAZ-5229-2021, RSCI SPIN-code 6337-4978, https://orcid.org/0000-0003-2819-6001

Konstantin Yu. Zhizhin, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Reformatskii Department of Inorganic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); Deputy Director for Research, N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences (31, Leninskii pr., Moscow, 119991, Russia). E-mail: kyuzhizhin@igic.ras.ru. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, RSCI SPIN-code 4605-4065, https://orcid.org/0000-0002-4475-124X

Nikolay T. Kuznetsov, Full Member at the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Head of the Laboratory of Chemistry of Light Elements and Clusters, N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, (31, Leninskii pr., Moscow, 119991, Russia). E-mail: ntkuz@igic.ras.ru. Scopus Author ID 56857205300, ResearcherID S-1129-2016, RSCI SPIN-code 3876-6006, https://orcid.org/0000-0002-0131-6387

Поступила: 15.06.2022; получена после доработки: 24.06.2022; принята к опубликованию: 15.09.2022. The article was submitted: June 15, 2022; approved after reviewing: June 24, 2022; accepted for publication: September 15, 2022.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-439-449 УДК 666.3.015.4

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Влияние активирующих добавок на процесс холодного спекания высокоэнтропийной керамики (MnFeCoNiCu)₃O₄

А.В. Смирнов^{1,⊠}, Ю.Д. Ивакин^{1,2}, М.В. Корнюшин¹, А.А. Холодкова^{1,2}, А.А. Васин¹, С. Аюдинян³, А.В. Киракосян³

¹Инжиниринговый центр мобильных решений, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, 119454 Россия

²Химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119234 Россия

³Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна, Ереван, 0014 Армения [©]Автор для переписки, e-mail: smirnov_av@mirea.ru

Аннотация

Цели. Получение экспериментальных данных о влиянии вида активирующей добавки на процесс холодного спекания высокоэнтропийной керамики состава (MnFeCoNiCu)₃O₄. В качестве активирующих добавок были использованы: ацетат аммония (CH₃COONH₄), уксусная кислота (CH₃COOH), аммоний хлористый (NH₄Cl), калий фтористый 2-х водный (KF·2H₂O), литий фтористый (LiF), натрий фтористый (NaF), гидроксид натрия (NaOH). **Методы.** Синтез исходного порошка методом низкотемпературного самораспространяющегося синтеза; исследование гранулометрического состава порошка методом лазерной дифракции; анализ формы частиц и микроструктуры скомпактированных образцов методом сканирующей электронной микроскопии; анализ фазового состава методом рентгенофазового анализа; консолидация образцов высокоэнтропийной керамики методом холодного спекания; плотность исходного порошка и относительная плотность образцов керамики холодного спекания определялись методом Архимеда.

Результаты. Образцы с относительной плотностью свыше 0.70 получены с применением дистиллированной воды, CH₃COONH₄ и NaOH в процессе холодного спекания при температуре 300 °C, времени выдержки 30 мин и давлении прессования 315 МПа.

© Смирнов А.В., Ивакин Ю.Д., Корнюшин М.В., Холодкова А.А., Васин А.А., Аюдинян С., Киракосян А.В., 2022

Выводы. Впервые экспериментально показано влияние вида активирующей добавки на относительную плотность образцов высокоэнтропийной керамики (MnFeCoNiCu)₃O₄, полученных с помощью процесса холодного спекания. Микроструктуры образцов имеют выраженные отличия: 20 мас. % дистиллированной воды не приводит к росту зерен, наблюдается только их уплотнение до 0.71 относительной плотности; при добавлении 0.1 мас. % CH₃COONH₄ и NaOH наблюдается рост среднего размера зерен при достижении близких показателей относительной плотности (0.70 и 0.71 соответственно). Рентгенодифракционный анализ показал, что процесс холодного спекания порошка (MnFeCoNiCu)₃O₄ не приводит к изменению фазового состава исходного порошка, что свидетельствует о сохранении высокоэнтропийной структуры.

Ключевые слова: высокоэнтропийная керамика, оксидная керамика, процесс холодного спекания, спекание, фазовый состав

Для цитирования: Смирнов А.В., Ивакин Ю.Д., Корнюшин М.В., Холодкова А.А., Васин А.А., Аюдинян С., Киракосян А.В. Влияние активирующих добавок на процесс холодного спекания высокоэнтропийной керамики (MnFeCoNiCu)₃O₄. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(5):439–449. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-439-449

RESEARCH ARTICLE

Effect of activating additives on the cold sintering process of (MnFeCoNiCu)₃O₄ high-entropy ceramics

Andrey V. Smirnov^{1,⊠}, Yuri D. Ivakin^{1,2}, Maxim V. Kornyushin¹, Anastasia A. Kholodkova^{1,2}, Alexander A. Vasin¹, Sofia Ayudinyan³, Hasmik V. Kirakosyan³

¹Mobile Solutions Engineering Center, MIREA – Russian Technological University, Moscow, 119454 Russia

²Faculty of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia ³A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics, National Academy of Sciences, Yerevan, 0014 Armenia

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

Abstract

Objectives. To obtain experimental data on the effect of activating additive type on the cold sintering process of $(MnFeCoNiCu)_3O_4$ high-entropy ceramic. The following substances were used as activating additives: ammonium acetate (CH_3COONH_4) , acetic acid (CH_3COOH) , ammonium chloride (NH_4Cl) , potassium fluoride dihydrate $(KF \cdot 2H_2O)$, lithium fluoride (LiF), sodium fluoride (NaF), and sodium hydroxide (NaOH).

Methods. Synthesis of the initial powder by low-temperature self-propagating method; investigation of the powder particles size distribution by laser diffraction method; analysis of the particle shape and compacted sample microstructure by scanning electron microscopy; investigation of the phase composition by X-ray phase analysis; high-entropy ceramic sample consolidation by cold sintering process. The density of the initial powder and the relative density of cold sintered samples were determined by the Archimedes method.

Results. Samples with a relative density of over 0.70 were obtained using distilled water, CH_3COONH_4 and NaOH during cold sintering at 300 °C, with a holding time of 30 min and pressure 315 MPa.

Conclusions. For the first time, the effect of the type of activating additive on the relative density of high-entropy ceramics (MnFeCoNiCu)₃ O_4 samples obtained by cold sintering process has been experimentally demonstrated. The samples microstructures have pronounced differences: 20 wt % distilled water does not lead to grain growth, with only their compaction to 0.71 relative density observed; however, the addition of 0.1 wt % CH_3COONH_4 and NaOH increases the average grain size when reaching similar relative densities (0.70 and 0.71, respectively). X-ray diffraction analysis showed that the cold sintering process does not lead to a change in the phase composition of the initial (MnFeCoNiCu)₃ O_4 powder, confirming the preservation of the high-entropy structure.

Keywords: high-entropy ceramics, oxide ceramics, cold sintering process, sintering, phase composition

For citation: Smirnov A.V., Ivakin Yu.D., Kornyushin M.V., Kholodkova A.A., Vasin A.A., Ayudinyan S., Kirakosyan H.V. Effect of activating additives on the cold sintering process of $(MnFeCoNiCu)_{3}O_{4}$ high-entropy ceramics. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(5):439–449 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-439-449

введение

Высокоэнтропийные материалы были впервые описаны в 2004 г. в качестве инновационных металлических неупорядоченных многокомпонентных сплавов с перспективными приложениями [1]. Количество сочетаний компонентов композиции, которое можно охватить с помощью данного подхода, практически безгранично, и до сих пор исследовано очень ограниченное количество вариантов. Тем не менее, ранее было показано, что несколько высокоэнтропийных сплавов обладают исключительными механическими и эксплуатационными свойствами, превосходящими свойства обычных сплавов [2]. Позже, в 2015 г. была продемонстрирована стабилизация энтропии в смеси оксидов и были получены первые образцы так называемой высокоэнтропийной керамики. Было показано, что высокоэнтропийные керамические системы обладают перспективными свойствами для широкого спектра применений: теплозащитные покрытия, термоэлектрики, катализаторы, аккумуляторы и износостойкие покрытия [3]. В последние годы было исследовано несколько высокоэнтропийных оксидных систем, таких как ферримагнитные (CoCrFeMnNi)₃O₄ [4, 5] и ферромагнитные (CoCrFeMnZn)₃O₄ и (CoCrFeNiZn)₃O₄ [6]; перовскиты с редкоземельными элементами (La(CoCrFeMnNi)O₂), проявляющие сложное магнитное состояние с преобладанием антиферромагнитных взаимодействий [7]. Было обнаружено, что высокоэнтропийный оксидный керамический материал со структурой типа каменной соли (MgCoNiCuZn)O демонстрирует дальнодействующий магнитный

порядок, несмотря на структурный беспорядок случайно распределенных магнитных ионов. Предполагается, что аналогичные магнитные свойства могут быть реализованы в высокоэнтропийных оксидных керамических материалах с различными типами кристаллической решетки и различными составами элементов, в частности, в системе (MnFeCoNiCu)₃O₄ [8].

Одной из основных проблем в исследованиях свойств вышеописанных перспективных высокоэнтропийных оксидных керамических материалов является сохранение высокоэнтропийной структуры исходных порошковых материалов в процессе их спекания. Высокие температуры спекания (обычно более 1000 °C) приводят к нарушению высокоэнтропийной структуры в результате фазовых превращений, испарения, химических реакций и разложения высокоэнтропийных фаз [3]. Для стабильного получения образцов высокоэнтропийной керамики необиспользовать способы консолидации ходимо при температурах, не превышающих температуры синтеза исходных высокоэнтропийных керамических порошков, которые находятся в диапазоне 350-750 °C [3, 9].

В настоящее время разработан и активно исследуется новый способ спекания керамики с использованием жидкой фазы, давления прессования и температур ниже 550 °С. Инновационный метод получил название процесс холодного спекания (англ. Cold Sintering Process, CSP) [10, 11]. Установлено, что, благодаря участию в процессе жидкой фазы чаще всего воды или водных растворов кислот и щелочей, температуры спекания оксидных керамических материалов значительно понижаются, вплоть до диапазона
200–400 °С и ниже, а в некоторых случаях и до комнатной температуры [12]. Кроме того, некоторые материалы, например, ZnO, удается уплотнить до более чем 90% от их теоретической плотности за время менее 15 мин при температуре ниже 300 °С [13]. Схема процесса холодного спекания представлена на рис. 1.



Рис. 1. Схема реализации процесса холодного спекания. **Fig. 1.** Scheme of the cold sintering process.

Основными параметрами процесса холодного спекания являются: усилие прессования, температура в пресс-форме, время выдержки под действием заданного давления и температуры, вид и концентрация активирующей добавки, концентрация жидкой фазы, свойства керамического порошкового материала (его растворимость, размер частиц и гранулометрический состав (рис. 2)) [14]. Данные параметры подбираются для каждого конкретного материала экспериментально. Механизм, или механизмы процесса холодного спекания находятся в стадии изучения. В настоящее время в литературе предложены три механизма переноса массы в процессе холодного спекания: растворение – осаждение [11]; перенос массы за счет поверхностной диффузии в слое с повышенным содержанием дефектов, образовавшихся вследствие диссоциативной адсорбции воды оксидными частицами [13]; перенос массы за счет





Fig. 2. Main parameters of the cold sintering process [14].

поверхностного растекания и коалесценции частиц благодаря появлению твердофазной подвижности структуры оксидов вследствие обмена молекулами воды между средой и формами воды, связанными в структуре оксидных частиц [15].

Выбор добавок, активирующих холодное спекание, основан на представлениях о механизме процесса. Это могут быть добавки, повышающие растворимость оксидных частиц в водной среде благодаря изменению pH. Добавка NaOH увеличивает pH водного раствора, создавая щелочную среду. Уксусная кислота уменьшает рН раствора и способствует растворению оксидов в кислой среде. Протон кислоты при адсорбции на оксидных частицах увеличивает в них содержание гидроксильных групп (связанных форм воды в структуре оксидов) и повышает структурную подвижность [16]. Ацетат аммония или хлорид аммония, добавленные в воду, также создают кислую среду за счет гидролиза при повышении температуры. Кроме того, как показали исследования холодного спекания, ацетатный ион способен диффундировать в объем оксидных частиц и обмениваться со средой, вызывая повышение структурной подвижности [16, 17]. Добавка фторидов при гидролизе приводит к образованию HF, что может увеличить растворимость оксидов также за счет образования фторидных комплексов [18]. На данный момент, в литературе не описаны эксперименты по изучению влияния активирующих добавок на процесс холодного спекания высокоэнтропийной керамики вообще, и состава (MnFeCoNiCu)₃O₄ в частности.

В работе [19] впервые была экспериментально показана принципиальная возможность получения образцов высокоэнтропийной керамики состава (MnFeCoNiCu)₃O₄ в процессе холодного спекания с применением в качестве жидкой фазы 20 мас. % дистиллированной воды. Образцы керамики с пористостью 28–31% получены при температуре 300 °С при временах выдержки 3, 30 и 60 мин и давлении прессования 315 МПа.

Целью настоящего исследования является получение новых экспериментальных данных о влиянии вида активирующей добавки на процесс холодного спекания высокоэнтропийной керамики (MnFeCoNiCu)₃O₄. Влияние вида активирующей добавки оценивалось по относительной плотности образцов. Наиболее плотные образцы были подвергнуты анализу микроструктуры и фазового состава.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исходного материала был использован порошок высокоэнтропийного оксидного керамического материала (MnFeCoNiCu)₃O₄, синтезированный методом низкотемпературного

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies. 2022;17(5):439-449

самораспространяющегося синтеза (или объемного горения) в воздушной среде из эквимолярной смеси нитратов металлов Mn, Fe, Co, Ni, Cu. Для приготовления смеси прекурсоров гидраты нитратов металлов (Me(NO₂)) (Sigma-Aldrich, США) вместе с органическим топливом (лимонной кислотой) растворяли в деионизированной воде собственного изготовления для получения насыщенного раствора. Однородную смесь заливали в стакан из кварцевого стекла и нагревали на электронагревателе. После испарения воды образовывалась вязкая жидкость (золь, затем гель), которая самовоспламенялась при температуре более 200 °С (так называемое объемное горение, сопровождающееся выделением газа и дыма). Для отслеживания реакции в различных тепловых режимах использовались измерения хромель-алюмелевой термопарой (НПП «Эталон», Россия), максимальная температура синтеза составляла около 450 °С. После остывания, продукт синтеза извлекался из стакана и растирался в агатовой ступке.

Процесс холодного спекания проводился в стальной пресс-форме с индукционным нагревом (рис. 3а). Пресс-форма в сборе содержала три пуансона: верхний, средний и нижний (диаметром 11 мм), между верхним и средним пуансонами располагалась смесь порошка (MnFeCoNiCu), O₄ с жидкой фазой, а между средним и нижним пуансонами размещалось медное уплотнительное кольцо (рис. 3б). Уплотнение использовалось для предотвращения выдавливания смеси через зазоры в пресс-форме во время прессования. Непосредственно перед помещением в пресс-форму, 0.4 г порошка (MnFeCoNiCu)₂O₄ и 0.08 мл воды (20 мас. %) смешивались в чаше при тщательном перемешивании. Термопара была зафиксирована в пресс-форме в углублении рядом с образцом. Пресс-форма с индукционным нагревателем была установлена

по оси гидравлического пресса. Усадку порошка в пресс-форме контролировали путем измерения осевого смещения нижней платформы гидравлического пресса с помощью механического индикатора перемещения часового типа (с ценой деления 10 мкм) (*ВладПромаш*, Россия), закрепленного на раме гидравлического пресса.

Использовались следующие режимы процесса холодного спекания: температуры спекания 250 и 300 °C, скорость нагрева до температуры спекания 20 мин, время выдержки 30 мин. Режимы были выбраны на основании результатов работы [19]. Во всех экспериментах количество жидкой фазы составляло 20 мас. %: дистиллированная вода или водный раствор 0.1 мас. % активирующей добавки. В качестве активирующих добавок были использованы: ацетат аммония (CH, COONH,) (Химпром-М, Россия), уксусная кислота (СН, СООН) (РХЗ «НОРДИКС», Россия), аммоний хлористый (NH₄Cl) (Химпром-М, Россия), калий фтористый 2-х водный (КF·2H₂O) (РХЗ «НОРДИКС», Россия), литий фтористый (LiF) (Alfa Aesar, США), натрий фтористый (NaF) (Alfa Aesar, США), гидроксид натрия (NaOH) (Alfa Aesar, США). Все реактивы использовались квалификации х.ч.

Характеризация исходного порошка по гранулометрическому составу проводилась с помощью лазерного анализатора размеров частиц LS 13 320 MW (*Beckman Coulter*, США). Для деагломерации исходного порошка проба перед измерением гранулометрического состава помещалась в стеклянную пробирку с водой и подвергалась воздействию ультразвука (УЗ) в ультразвуковой ванне с мощностью 60 Вт. Плотность исходного порошка и относительная плотность образцов керамики холодного спекания определялись методом Архимеда. Морфология исходного порошка и микроструктура образцов



(a)



Рис. 3. (а) Стальная пресс-форма с индукционным нагревателем в сборе на гидравлическом прессе; (б) детали пресс-формы.

Fig. 3. (a) Steel mold with induction heater on hydraulic press; (b) mold parts.

керамики исследовались методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с помощью электронного микроскопа JSM-6390 LA (JEO, Токио, Япония). Средний размер зерен образцов керамики холодного спекания определялся при анализе СЭМ изображений сколов образцов. Измерялся диаметр частиц с хорошо выраженным контуром. В итоге, результаты измерений содержат как размер отдельных частиц, так и их плотных агрегатов. Фазовый анализ синтезированного порошка и измельченных образцов керамики холодного спекания выполняли на рентгеновском дифрактометре XRD-6000 (Shimadzu, Киото, Япония) с СиКа излучением в диапазоне $10^{\circ} \le 2\theta \le 70^{\circ}$ и с шагом $2\theta = 0.02^{\circ}$. Дифрактограммы образцов сопоставлялись с данными базы PDF-2 [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Микрофотография исходного порошка (MnFeCoNiCu)₃O₄ после синтеза представлена на рис. 4. Порошок представляет из себя крупные частицы пористых агломератов, что является характерным для порошков, полученных методом низкотемпературного самораспространяющегося синтеза (объемного горения). Анализ гранулометрического состава (табл. 1) подтвердил наличие преимущественно



крупных агломератов с модальным диаметром $d_{\rm M} = 45.9$ мкм. После УЗ обработки средний размер частиц уменьшился примерно вдвое, то есть использование УЗ привело к разрушению значительного количества крупных агломератов и агрегатов. Пикнометрическая плотность порошка, измеренная по методу Архимеда, составила 5.14 г/см³.

В результате серии экспериментов по холодному спеканию порошка (MnFeCoNiCu)₂O₄ установлено, что относительной плотности образцов ≥0.70 удается достичь только при использовании дистиллированной воды, либо водных растворов СН₃СООNН₄ и NaOH (табл. 2). При давлении прессования 315 МПа, времени выдержки 30 мин, длительности нагрева 20 мин и концентрации добавки 0.1 мас. % наибольшая относительная плотность образцов стабильно достигалась при температуре 300 °С. Образцы обладали достаточной транспортной прочностью для извлечения из пресс-формы, измерения относительной плотности методом Архимеда и последующих измерений электрических и магнитных свойств (результаты исследований физических свойств образцов высокоэнтропийной керамики будут представлены в отдельной публикации). Возможно, увеличение концентрации эффективных активирующих добавок (CH₂COONH₄ и NaOH) позволит снизить температуру процесса при сохранении значений относительной



Рис. 4. СЭМ изображение порошка (MnFeCoNiCu)₃O₄. Fig. 4. SEM image of the (MnFeCoNiCu)₃O₄ powder.

Таблица 1.	Результаты	измерения г	ранулометри	ического со	остава пор	ошка (Mn	FeCoNi	Cu) ₃ O
Table 1. Rea	sults of the g	ranulometric	composition	measureme	nt for (Mn	FeCoNiCu	$_{3}O_{4}$ pov	vder

N⁰	Условия Conditions	d _м , мкм d _м , µm	d ₁₀ , мкм d ₁₀ , µm	d ₅₀ , мкм d ₅₀ , µm	d ₉₀ , мкм d ₉₀ , µm	S_{ya}^{*} ,* cm ² /cm ³ S_{sp}^{*} ,* cm ² /cm ³
1	Без УЗ Without ultrasonic treatment	45.9	8.9	32.0	73.8	3466
2	После УЗ After ultrasonic treatment	20.4	6.0	18.1	36.4	5145

* *S*_{ул} – удельная площадь поверхности.

* S_{sn}^{yA} is the specific surface area.

Активирующая добавка Activating additive	Температура, °C Temperature, °C	Режимы холодного спекания* Cold sintering modes*	Относительная плотность Relative density
ШО	250		0.69
H ₂ O	300		0.71
	250		0.68
CH ₃ COONH ₄	300		0.70
CH COOL	250		0.65
CH ₃ COOH	300		0.67
NIL CI	250	<i>P</i> = 315 МПа	0.64
NH ₄ CI	300	<i>t</i> = 30 мин	0.65
	250	<i>P</i> = 315 MPa	0.54
KF ² 2H ₂	300	$t = 30 \min$	0.55
L'E	250		0.60
LIF	300		0.59
NaE	250		0.63
INаг	300		0.64
NeOH	250		0.70
NaOH	300	1	0.71

Таблица 2. Влияние активирующих добавок на относительную плотность образцов холодного спекания **Table 2.** Effect of activating additives on the relative density of cold-sintered samples

* *Р* – давление прессования, *t* – время выдержки.

* P is the compression-molding pressure; t is the holding time.

плотности свыше 0.70. В условиях данного эксперимента увеличение температуры процесса холодного спекания невозможно по причине сильной адгезии образца к пуансонам при температуре 350 °C [19].

Наиболее плотные образцы холодного спекания (рис. 5), полученные с применением воды и водных растворов CH₂COONH₄ и NaOH были исследованы методами СЭМ и рентгенодифракционного анализа. Анализ микроструктур образцов (рис. 6), полученных при разных составах жидкой фазы и идентичных режимах холодного спекания, свидетельствует о заметном эффекте активирующих добавок CH₂COONH₄ и NaOH. При использовании дистиллированной воды наблюдается изменение морфологии исходных частиц порошка, образование зерен, их уплотнение и незначительный рост размеров (рис. 6а). Можно заключить, что наличие 20 мас. % дистиллированной воды и механического давления 315 МПа достаточно для инициации процесса холодного спекания порошсостава (MnFeCoNiCu)₂O₄ при температуре 300 °С в течение 30 мин. При добавлении 0.1 мас. % СН₃СООNH₄ (рис. 6б) и NaOH (рис. 6в) наблюдается выраженный рост зерен при достижении близких показателей относительной плотности (0.70 и 0.71 соответственно). Процесс холодного спекания



Рис. 5. Образец керамики холодного спекания из порошка (MnFeCoNiCu) $_{3}O_{4}$, относительная плотность 0.71 (температура 300 °C, 0.1 мас. % NaOH). Fig. 5. Cold-sintered ceramic sample from (MnFeCoNiCu) $_{3}O_{4}$ powder, relative density 0.71 (temperature 300 °C, 0.1 wt % of NaOH).

протекает более интенсивно в водной среде, содержащей СН₃СООNH₄ и NaOH. Это значит, что данные активирующие добавки, в случае с порошком состава (MnFeCoNiCu)₃O₄, инициируют растворение поверхности частиц порошка и/или увеличивают количество дефектов в поверхностном слое частиц порошкового материала и, как следствие, увеличивают твердофазную подвижность его



Рис. 6. Микроструктура образцов и гистограммы распределения по размерам частиц керамики (MnFeCoNiCu)₃O₄ холодного спекания, полученных при разных составах жидкой фазы: (a) H₂O;
(б) 0.1 мас. % CH₃COONH₄; (в) 0.1 мас. % NaOH. Температура 300 °C, давление прессования 315 MПа, выдержка 30 мин.
Fig. 6. Microstructure and particle size distribution histogram of cold-sintered (MnFeCoNiCu)₃O₄ ceramic samples obtained at different compositions of the liquid phase: (a) H₂O; (b) 0.1 wt % CH₃COONH₄; (c) 0.1 wt % NaOH. Temperature 300 °C, compression-molding pressure 315 MPa, dwell 30 min.

кристаллической структуры. Для детального изучения влияния CH₃COONH₄ и NaOH на микроструктуру и свойства высокоэнтропийной керамики холодного спекания состава (MnFeCoNiCu)₃O₄ запланированы дальнейшие исследования распределения зерен по размерам с помощью анализа СЭМ изображений, характеризация электрических и магнитных свойств образцов в зависимости от концентрации активирующей добавки и режимов процесса.

На рис. 7 представлены результаты рентгенодифракционного анализа фазового состава исходного порошка (рис. 7а) и образцов холодного спекания (рис. 76-7г). Все дифрактограммы имеют идентичные паттерны рефлексов, соответствующие фазе со структурой шпинели и дополнительные рефлексы, свидетельствующие о присутствии второй фазы со структурой каменной соли. Присутствие двух фаз отличает высокоэнтропийную оксидную керамику (MnFeCoNiCu)₃O₄, исследованную в данной работе, от описанного в статье [21] материала схожего химического состава, но имеющего только одну фазу со структурой шпинели. Данный факт представляет значительный интерес, так как свойства высокоэнтропийной керамики (MnFeCoNiCu)₃O₄ с одной и двумя фазами могут иметь значительные отличия. В целом, можно констатировать, процесс ЧТО холодного спекания порошка



Рис. 7. Рентгенограммы:(а) исходный порошок (MnFeCoNiCu) $_{3}O_{4}$;(б) образец холодного спекания, 0.1 мас. % NaOH;(в) образец холодного спекания, 0.1 мас. % CH $_{3}$ COONH $_{4}$;(г) образец холодного спекания, $H_{2}O$.Цифрами отмечены фазы типов: 1 – шпинель;2 – каменная соль. Температура 300 °C,давление прессования 315 МПа, выдержка 30 мин.Fig. 7. XRD patterns of:(a) initial powder (MnFeCoNiCu) $_{3}O_{4}$;(b) cold-sintered sample, 0.1 wt % of NaOH;(c) cold-sintered sample, 0.1 wt % of CH $_{3}$ COONH $_{4}$;(d) cold-sintered sample, H $_{2}O$.Phase types indicated: 1—spinel; 2—rock salt. Temperature 300 °C,compression-molding pressure 315 MPa, dwell 30 min.

 $(MnFeCoNiCu)_{3}O_{4}$ при температуре 300 °C и с использованием водной среды с добавками 0.1 мас. % CH₃COONH₄ и NaOH не приводит к изменению фазового состава исходного порошка, что свидетельствует о сохранении высокоэнтропийной структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые экспериментально показано влияние вида активирующей добавки на относительную плотность образцов высокоэнтропийной керамики (MnFeCoNiCu)₃O₄, полученных с помощью процесса холодного спекания. Образцы керамики с относительной плотностью 0.70-0.71 получены при использовании в качестве жидкой среды 20 мас. % дистиллированной воды или водного раствора 0.1 мас. % СН,СООНН, или NaOH. Образцы высокоэнтропийного керамического материала были получены при температуре 300 °C, времени выдержки 30 мин и давлении прессования 315 МПа. Микроструктуры образцов имеют выраженные отличия: 20 мас. % дистиллированной воды не приводит к выраженному росту зерен, наблюдается только их уплотнение до 0.71 относительной плотности; при добавлении 0.1 мас. % CH₂COONH₄ и NaOH наблюдается заметный рост зерен при лостижении близких показателей относительной плотности (0.70 и 0.71 соответственно). Для детального изучения этого эффекта запланированы дальнейшие исследования распределения зерен по размерам и физических свойств образцов зависимости от концентрации активирующей добавки и режимов процесса. Рентгенодифракционный анализ показал, что процесс холодного спекания порошка (MnFeCoNiCu)₂O₄ при температуре 300 °C и с использованием водной среды с добавками 0.1 мас. % CH₂COONH₄ и NaOH не приводит к изменению фазового состава исходного порошка, что свидетельствует о сохранении высокоэнтропийной структуры.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Соглашение № 075-15-2021-974 от 28 сентября 2021 г.; прикладные исследования проведены по теме «Разработка технологических приемов снижения температуры спекания высокоэнтропийных керамических материалов на основе оксидов переходных металлов». Работа проводилась с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Объединенный учебно-научный центр коллективного пользования» МИРЭА – Российского технологического университета и Центра коллективного пользования «Наукоемкие технологии машиностроения» Московского Политеха. Также работа была поддержана Комитетом по науке Министерства образования, науки, культуры и спорта Республики Армения в рамках исследовательского проекта № 20TTWS-2F040.

Acknowledgments

The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Agreement No. 075-15-2021-974 of September 28, 2021. The applied research was conducted on the topic of "Development of technological methods for reducing the sintering temperature of high-entropy ceramic materials based on transition metal oxides." The work was carried out with the use of equipment of the Joint Educational and Scientific Center for Collective Use at the MIREA – Russian Technological University and the Center for Collective Use "High-Tech Technologies of Mechanical Engineering" at the Moscow Polytechnic University.

Also, the work was supported by the Science Committee of the Ministry of Education, Science, Culture and Sports of the Republic of Armenia, the research project No. 20TTWS-2F040.

Вклад авторов

А.В. Смирнов – концептуализация исследования и написание рукописи;

Ю.Д. Ивакин – концептуализация исследования, выбор активирующих добавок, анализ микроструктур, редактирование рукописи;

М.В. Корнюшин – выполнение экспериментов, структурирование первичных данных;

А.А. Холодкова – анализ рентгеновских дифрактограмм, редактирование рукописи;

А.А. Васин – редактирование рукописи и подготовка рисунков;

С. Айдинян – синтез исходного порошка и редактирование рукописи;

А.В. Киракосян – синтез исходного порошка и редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.V. Smirnov – research conceptualization and writing the text of the article;

Yu.D. Ivakin – research conceptualization, selection of activating additives, microstructure analysis, and editing the text of the article;

M.V. Kornyushin – conducting research and data curation;

A.A. *Kholodkova* – analysis of X-ray diffractograms and editing the text of the article;

A.A. Vasin – visualization and editing the text of the article;

S. Aydinyan – initial powder synthesis and editing the text of the article;

A.V. *Kirakosyan* – initial powder synthesis and editing the text of the article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yeh J.-W., Chen S.-K., Lin S.-J., Gan J.-Y., Chin T.-S., Shun T.-T., *et al.* Nanostructured High-Entropy Alloys with Multiple Principal Elements: Novel Alloy Design Concepts and Outcomes. *Adv. Eng. Mater.* 2004;6(5):299–303. https://doi.org/10.1002/adem.200300567

2. George E.P., Raabe D., Ritchie R.O. High-entropy alloys. *Nat. Rev. Mater.* 2019;4(8):515–34. https://doi.org/10.1038/ s41578-019-0121-4

3. Oses C., Toher C., Curtarolo S. High-entropy ceramics. *Nat. Rev. Mater.* 2020;5(4):295–309. https://doi.org/10.1038/ s41578-019-0170-8

4. Dąbrowa J., Stygar M., Mikuła A., Knapik A., Mroczka K., Tejchman W., *et al.* Synthesis and microstructure of the (Co,Cr,Fe,Mn,Ni)₃O₄ high entropy oxide characterized by spinel structure. *Mater. Lett.* 2018;216:32–6. https://doi. org/10.1016/j.matlet.2017.12.148

5. Mao A., Quan F., Xiang H.-Z., Zhang Z.-G., Kuramoto K., Xia A.-L. Facile synthesis and ferrimagnetic property of spinel (CoCrFeMnNi)₃O₄ high-entropy oxide nanocrystalline powder. *J. Mol. Struct.* 2019;1194:11–18. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.05.073

6. Mao A., Xiang H.-Z., Zhang Z.-G., Kuramoto K., Zhang H., Jia Y. A new class of spinel high-entropy oxides with controllable magnetic properties. *J. Magn. Magn. Mater.* 2020;497:165884. https://doi.org/10.1016/j. jmmm.2019.165884

7. Witte R., Sarkar A., Kruk R., Eggert B., Brand R.A., Wende H., *et al.* High-entropy oxides: An emerging prospect for magnetic rare-earth transition metal perovskites. *Phys. Rev. Mater.* 201913;3(3):034406. https://doi.org/10.1103/Phys-RevMaterials.3.034406

8. Jimenez-Segura M.P., Takayama T., Bérardan D., Hoser A., Reehuis M., Takagi H., *et al.* Long-range magnetic ordering in rocksalt-type high-entropy oxides. *Appl. Phys. Lett.* 2019;114(12):122401. https://doi. org/10.1063/1.5091787

9. Dai S., Li M., Wang X., Zhu H., Zhao Y., Wu Z. Fabrication and magnetic property of novel (Co,Zn,Fe,Mn,Ni)₃O₄ high-entropy spinel oxide. *J. Magn. Magn. Mater.* 2021;536:168123.https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2021.168123

10. Bordia R.K., Kang S.L., Olevsky E.A. Current understanding and future research directions at the onset of the next century of sintering science and technology. *J. Am. Ceram. Soc.* 2017;100(6):2314–2352. https://doi.org/10.1111/jace.14919

11. Guo J., Floyd R., Lowum S., Maria J.-P., Herisson de Beauvoir T., Seo J.-H., Randall C.A. Cold Sintering: Progress, Challenges, and Future Opportunities. *Annu. Rev. Mater. Res.* 2019;49(1):275–295. https://doi. org/10.1146/annurev-matsci-070218-010041 12. Maria J.-P., Kang X., Floyd R.D., Dickey E.C., Guo H., Guo J., *et al.* Cold sintering: Current status and prospects. *J. Mater. Res.* 2017;32(17):3205–3218. https://doi. org/10.1557/jmr.2017.262

13. Gonzalez-Julian J., Neuhaus K., Bernemann M., Pereira da Silva J., Laptev A., Bram M., *et al.* Unveiling the mechanisms of cold sintering of ZnO at 250 °C by varying applied stress and characterizing grain boundaries by Kelvin Probe Force Microscopy. *Acta Mater.* 2018;144(1):116–128. https://doi.org/10.1016/j.actamat.2017.10.055

14. Galotta A., Sglavo V.M. The cold sintering process: A review on processing features, densification mechanisms and perspectives. *J. Eur. Ceram. Soc.* 2021;41(16):1–17. https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2021.09.024

15. Ivakin Y., Smirnov A., Kholodkova A., Vasin A., Kormilicin M., Kornyushin M., *et al.* Comparative Study of Cold Sintering Process and Autoclave Thermo-Vapor Treatment on a ZnO Sample. *Crystals.* 2021;11(1):71. https://doi.org/10.3390/cryst11010071

16. Ivakin Yu.D., Smirnov A.V., Kormilitsin M.N., Kholodkova A.A., Vasin A.A., Kornyushin M.V., Tarasovskii V.P., Rybal'chenko V.V. Effect of Mechanical Pressure on the Recrystallization of Zinc Oxide in a Water Fluid Medium under Cold Sintering. *Russ. J. Phys. Chem. B.* 2021;15(8):1228–1250. https://doi.org/10.1134/ S1990793121080054

17. Ivakin Y.D., Smirnov A.V., Kurmysheva A.Yu., Kharlanov A.N., Solís Pinargote N.W., Smirnov A., *et al.* The Role of the Activator Additives Introduction Method in the Cold Sintering Process of ZnO Ceramics: CSP/SPS Approach. *Materials.* 2021;14(21):6680. https://doi. org/10.3390/ma14216680

18. Nakajima T., Žemva B., Tressaud A. Advanced Inorganic Fluorides: Synthesis, Characterization and Applications. Elsevier; 2000. 701 p. https://doi.org/10.1016/ B978-0-444-72002-3.X5000-5

19. Smirnov A.V., *et al.* The Cold Sintering Process of High-Entropy Ceramics (MnFeCoNiCu)₃O₄. *Int. J. Mech. Eng.* 2021;6(3):1–6.

20. Gates-Rector S., Blanton T. The Powder Diffraction File: A Quality Materials Characterization Database. *Powder Diffr*. 2019;34(4):352–360. https://doi.org/10.1017/S0885715619000812

21. Wang D., Liu Z., Du S., Zhang Y., Li H., Xiao Z., *et al.* Low-temperature synthesis of small-sized highentropy oxides for water oxidation. *J. Mater. Chem. A.* 2019;7(42):24211–24216. https://doi.org/10.1039/C9TA08740K

Об авторах:

Смирнов Андрей Владимирович, к.т.н., заведующий отделением технологий перспективных материалов Инжинирингового центра мобильных решений, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: smirnov_av@mirea.ru. ResearcherID J-2763-2017, Scopus Author ID 56970389000, SPIN-код РИНЦ 2919-9250, https://orcid.org/0000-0002-4415-5747

Ивакин Юрий Дмитриевич, к.х.н., старший научный сотрудник кафедры физической химии, Химический факультет, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, 1, стр. 3). E-mail: yu.ivakin@mail.ru. ResearcherID N-9483-2013, Scopus Author ID 6603058433, SPIN-код РИНЦ 7337-4173, https://orcid.org/0000-0002-8416-3071

Корнюшин Максим Витальевич, инженер лаборатории керамических и композиционных материалов Инжинирингового центра мобильных решений, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). Е-mail: kornyushin@mirea.ru. Scopus Author ID 57219230569, SPIN-код РИНЦ 7995-3408, https://orcid.org/0000-0001-6104-7716

Холодкова Анастасия Андреевна, к.х.н., младший научный сотрудник кафедры физической химии, Химический факультет, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, 1, стр. 3). E-mail: anakholo@gmail.com. ResearcherID M-2169-2016, Scopus Author ID 56530861400, SPIN-код РИНЦ 7256-7784, https://orcid.org/0000-0002-9627-2355

Васин Александр Александрович, к.т.н., ведущий научный сотрудник лаборатории керамических и композиционных материалов Инжинирингового центра мобильных решений, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). Е-mail: alexandrvasin123@gmail.com. Researcher ID K-3214-2015, Scopus Author ID 57211840246, SPIN-код РИНЦ 3864-9132, https://orcid.org/0000-0002-9501-2316

София Айдинян, к.х.н., старший научный сотрудник, Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна (0014, Армения, Ереван, ул. П. Севака, д. 5/2). E-mail: sofiyaaydinyan25@gmail.com. Scopus Author ID 24479551800, https://orcid. org/0000-0001-6530-6308

Асмик В. Киракосян, к.х.н., младший научный сотрудник, Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна (0014, Армения, Ереван, ул. П. Севака, д. 5/2). E-mail: hasmik-kirakosyan@list.ru. Scopus Author ID 56925595700, https://orcid. org/0000-0003-1103-7952

About the authors:

Andrey V. Smirnov, Cand. Sci. (Eng.), Head of the Department of Advanced Materials Technologies of the Mobile Solutions Engineering Center, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: smirnov_av@mirea.ru. ResearcherID J-2763-2017, Scopus Author ID 56970389000, RSCI SPIN-code 2919-9250, https://orcid. org/0000-0002-4415-5747

Yuri D. Ivakin, Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, Department of Physical Chemistry, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University (1-3, Kolmogorova ul., Moscow, 119234, Russia). E-mail: yu.ivakin@mail.ru. ResearcherID N-9483-2013, Scopus Author ID 6603058433, RSCI SPIN-code 7337-4173, https://orcid.org/0000-0002-8416-3071

Maxim V. Kornyushin, Engineer, Laboratory of Ceramic and Composite Materials of the Mobile Solutions Engineering Center, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: kornyushin@mirea.ru. Scopus Author ID 57219230569, RSCI SPIN-code 7995-3408, https://orcid.org/0000-0001-6104-7716

Anastasia A. Kholodkova, Cand. Sci. (Chem.), Junior Researcher, Department of Physical Chemistry, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University (1-3, Kolmogorova ul., Moscow, 119234, Russia). E-mail: anakholo@gmail.com. ResearcherID M-2169-2016, Scopus Author ID 56530861400, RSCI SPIN-code 7256-7784, https://orcid.org/0000-0002-9627-2355

Alexander A. Vasin, Cand. Sci. (Eng.), Leading Researcher, Laboratory of Ceramic and Composite Materials of the Engineering Center for Mobile Solutions, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: alexandrvasin123@gmail.com. ResearcherID K-3214-2015, Scopus Author ID 57211840246, RSCI SPIN-code 3864-9132, https://orcid.org/0000-0002-9501-2316

Sofia Aydinyan, Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics (5/2, P. Sevak ul., Yerevan, 0014, Armenia). E-mail: sofiyaaydinyan25@gmail.com. Scopus Author ID 24479551800, https://orcid. org/0000-0001-6530-6308

Hasmik V. Kirakosyan, Cand. Sci. (Chem.), Junior Researcher, A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics (5/2, P. Sevak ul., Yerevan, 0014, Armenia). E-mail: hasmik-kirakosyan@list.ru. Scopus Author ID 56925595700, https://orcid.org/0000-0003-1103-7952

Поступила: 19.04.2022; получена после доработки: 08.07.2022; принята к опубликованию: 16.09.2022. The article was submitted: April 19, 2022; approved after reviewing: July 08, 2022; accepted for publication: September 16, 2022.

ИСПРАВЛЕНИЯ ERRATUM

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-420-421



Исправление к статье «Бифункциональные хелаторы к катиону галлия»

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

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies. 2022;17(2):107-130 (Russ., Eng.).

На странице 126 в разделе Благодарности вместо

Благодарности

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

Acknowledgments

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

следует читать:

Благодарности

Представленная работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (проект FSSM-2020-0004) «Разработка основ получения и изучение взаимодействия с организмом новых мультифункциональных наноразмерных макромолекулярных систем адресной доставки лекарственных веществ, диагностических и радиофармпрепаратов для борьбы с основными социально значимыми заболеваниями, в том числе методами тераностики». Авторский коллектив выражает благодарность Семчуковой М.И. и Антонову Г.А. за помощь в подготовке материалов статьи.

Acknowledgments

The presented work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the state task (project FSSM-2020-0004) "Development of the basics for obtaining and studying the interaction with the body of new multifunctional nanosized macromolecular systems for the targeted delivery of drugs, diagnostics and radiopharmaceuticals to combat the main socially significant diseases, including theranostics. The authors are grateful to M.I. Semchukova and G.A. Antonov for their help in preparing the materials of the article.

Оригинальная статья может быть найдена https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-107-130

Erratum to the article: "Bifunctional gallium cation chelators"

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

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

Page 126, in Acknowledgments instead of

Acknowledgments

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

should read:

Acknowledgments

The presented work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the state task (project FSSM-2020-0004) "Development of the basics for obtaining and studying the interaction with the body of new multifunctional nanosized macromolecular systems for the targeted delivery of drugs, diagnostics and radiopharmaceuticals to combat the main socially significant diseases, including theranostics. The authors are grateful to M.I. Semchukova and G.A. Antonov for their help in preparing the materials of the article.

The original article can be found under https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-107-130

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом университете. 119454, РФ, Москва, пр-т Вернадского, д. 78. Подписано в печать *31.10.2022*. Формат 60×90/8. Печать цифровая. Уч.-изд. листов 10.25. Тираж 100 экз. Заказ № 900.

Подписку на печатную версию журнала *Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies* можно оформить через ООО «Агентство «Книга-Сервис», www.akc.ru. Подписной индекс: **36924**. Printed in MIREA – Russian Technological University. 78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation. Signed to print on *October 31, 2022*. Format 60×90/8. Digital print. C.p.l. 10.25. 100 copies. Odder no. 900.

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**.

