

# ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

## Fine Chemical Technologies

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



18(3)

2023



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

# ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fine  
Chemical  
Technologies

- | Теоретические основы химической технологии
- | Химия и технология органических веществ
- | Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений
- | 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 18, № 3, 2023

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii =  
Fine Chemical Technologies  
Vol. 18, No. 3, 2023

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3>  
[www.finechem-mirea.ru](http://www.finechem-mirea.ru)

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

**Тонкие химические технологии =  
Fine Chemical Technologies  
2023, том 18, № 3**

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

**Учредитель и издатель**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»  
119454, РФ, Москва, пр-т 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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. Вернадского, 86, оф. Л-119.  
Тел.: +7 (499) 600-80-80 (#31288)  
E-mail: [seredina@mirea.ru](mailto:seredina@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  
2023, Vol. 18, No. 3**

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

**Founder and Publisher**

Federal State Budget  
Educational Institution of Higher Education  
“MIREA – Russian Technological University”  
78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.  
Publication frequency: bimonthly.  
The journal was founded in 2006. The name was Vestnik MITHHT 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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. Kornushko  
Dr. Sci. (Eng.), Prof. Anatolii V. Markov  
Dr. Sci. (Chem.), Prof. Yuri P. Miroshnikov  
Dr. Sci. (Chem.), Prof. Vladimir A. Tverskoy  
Desktop publishing Larisa G. Semernya  
86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russian Federation.  
Phone: +7 (499) 600-80-80 (#31288)  
E-mail: [seredina@mirea.ru](mailto:seredina@mirea.ru)

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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:ivanov_i@mirea.ru).

**Кардона Карлос Ариэль** – PhD, профессор Национального университета Колумбии, Манисалес, Колумбия. Scopus Author ID 7004278560, <http://orcid.org/0000-0002-0237-2313>, [ccardonaal@unal.edu.co](mailto: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](mailto:president@isuct.ru).

**Крут'ко Эльвира Тихоновна** – д.т.н., профессор Белорусского государственного технологического университета, Минск, Беларусь. Scopus Author ID 6602297257, [ela\\_krutko@mail.ru](mailto: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 Пушинского научного центра РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, [aiv@ibch.ru](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:ozerin@ispm.ru).

**Пакканен Тапани** – PhD, профессор, Департамент химии, Университет Восточной Финляндии, Йоенсуу, Финляндия.  
Scopus Author ID 7102310323, [tapani.pakkanen@uef.fi](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:a.toikka@spbu.ru).

**Трохимчук Анджей** – д.х.н., профессор, Химический факультет Вроцлавского политехнического университета, Вроцлав, Польша.  
Scopus Author ID 7003604847, [andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl](mailto:andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl).

**Тсivadze 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:pombeiro@ist.utl.pt).

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

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

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENTS**

**Химия и технология  
органических веществ**

*Зотов Ю.Л., Заправдина Д.М., Шишкин Е.В.,  
Попов Ю.В.*

Исследование кальцийсодержащих соединений  
в качестве катализаторов этерификации  
глицерина высшими карбоновыми кислотами **175**

*Костикова Н.А., Глухан Е.Н., Казаков П.В.,  
Антонова М.М., Климов Д.И.*

Оценка ресурсосберегающих технологий  
малотоннажных химических производств  
на соответствие принципам наилучших  
доступных технологий **187**

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

*Ведёхина Т.С., Чудинов М.В., Лукин А.Ю.*

Дизайн и синтез производных  
4-нитроимидазола с потенциальной  
антитуберкулезной активностью **219**

**Chemistry and Technology  
of Organic Substances**

*Zotov Yu.L., Zapravdina D.M., Shishkin E.V.,  
Popov Yu.V.*

Study of calcium-containing compounds  
as catalysts for the esterification of glycerol  
with higher carboxylic acids

*Kostikova N.A., Glukhan E.N., Kazakov P.V.,  
Antonova M.M., Klimov D.I.*

Assessment of resource-saving technologies  
in low-tonnage chemical industries  
for compliance with best available  
technologies principles

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

*Vedekhina T.S., Chudinov M.V., Lukin A.Yu.*

Design and synthesis  
of 4-nitroimidazole derivatives  
with potential antitubercular activity

## **Биохимия и биотехнология**

*Кочетков В.М., Гаганов И.С., Кочетков В.В.,  
Нюньков П.А.*

Технологическое и аппаратурное  
оформление ферментационного узла процесса  
получения биопротеина из природного газа

**230** Technology and implementation  
of fermentative units for bioprotein production  
from natural gas

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

*Трофименко Е.А., Бухаркина Т.В.,  
Вержичинская С.В.*

Модификация ускоренной термостабилизации  
полиакрилонитрильных волокон созданием  
градиента концентрации кислорода  
при получении углеродного волокна

**243** Modification of accelerated thermal  
stabilization of polyacrylonitrile fibers  
by creating an oxygen concentration gradient  
in the production of carbon fiber

## **Аналитические методы в химии и химической технологии**

*Лапина Е.А., Зверев С.А., Андреев С.В.,  
Сахаров К.А.*

Определение хлорсодержащих соединений  
в дезинфицирующих средствах с использованием  
ионообменной хроматографии

**254** Determination of chlorine-containing  
compounds in disinfectants using  
ion-exchange chromatography

## **Математические методы и информационные системы в химической технологии**

*Шаталов Д.О., Трачук К.Н., Айдакова А.В.,  
Ахмедова Д.А., Иванов И.С., Миненков Д.С.,  
Блажевич И.Ю., Кедик С.А.*

Реализация фармацевтической разработки  
с применением многофакторного анализа  
многокритериальной оптимизации на примере  
этапа очистки гидросукцината  
олигогексаметиленгуанидина

**267** Implementation of pharmaceutical development  
using multivariate analysis of multi-criteria  
optimization on the example of the stage  
of purification of oligohexamethyleneguanidine  
hydrosuccinate

## **Biochemistry and Biotechnology**

*Kochetkov V.M., Gaganov I.S., Kochetkov V.V.,  
Nyunkov P.A.*

Technology and implementation  
of fermentative units for bioprotein production  
from natural gas

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

*Trofimenko E.A., Bukharkina T.V.,  
Verzhichinskaya S.V.*

Modification of accelerated thermal  
stabilization of polyacrylonitrile fibers  
by creating an oxygen concentration gradient  
in the production of carbon fiber

## **Analytical Methods in Chemistry and Chemical Technology**

*Lapina E.A., Zverev S.A., Andreev S.V.,  
Sakharov K.A.*

Determination of chlorine-containing  
compounds in disinfectants using  
ion-exchange chromatography

## **Mathematics Methods and Information Systems in Chemical Technology**

*Shatalov D.O., Trachuk K.N., Aydakova A.V.,  
Akhmedova D.A., Ivanov I.S., Minenkov D.S.,  
Blazhevich I.Yu., Kedik S.A.*

Implementation of pharmaceutical development  
using multivariate analysis of multi-criteria  
optimization on the example of the stage  
of purification of oligohexamethyleneguanidine  
hydrosuccinate

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**  
**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES**

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-175-186>



УДК 547.426.21/.23

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Исследование кальцийсодержащих соединений  
в качестве катализаторов этерификации глицерина  
высшими карбоновыми кислотами**

**Ю.А. Зотов<sup>✉</sup>, Д.М. Заправдина, Е.В. Шишкин, Ю.В. Попов**

Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, 400005 Россия

<sup>✉</sup> Автор для переписки, e-mail: [ylzotov@mail.ru](mailto:ylzotov@mail.ru)

**Аннотация**

**Цели.** Исследовать каталитическую активность кальцийсодержащих основных катализаторов для процесса этерификации глицерина высшими карбоновыми кислотами с целью разработки малоотходной технологии получения многофункциональных добавок. Провести оценку возможности применения продуктов реакции для переработки поливинилхлорида.

**Методы.** За расходом олеиновой кислоты во время синтеза наблюдали с использованием титриметрического метода анализа с визуальной индикацией. Строение синтезированных кальцийсодержащих катализаторов было подтверждено методом инфракрасной спектроскопии. Для глицерата кальция дополнительно был проведен элементный анализ. Количественный и качественный анализ полученных смесей глицеридов олеиновой кислоты проводили с использованием хромато-масс-спектрометрии. Образец многофункциональной добавки прошел испытания в модельной рецептуре пластика медицинского назначения на основе поливинилхлорида.

**Результаты.** Установлено, что каталитическая активность производных кальция в реакции этерификации глицерина высшими карбоновыми кислотами возрастает в ряду  $\text{CaO} < \text{Ca(OH)}_2 < \text{Ca(C}_{17}\text{H}_{33}\text{COO)}_2 < \text{Ca(C}_2\text{H}_5\text{O)}_2 < \text{Ca(C}_4\text{H}_9\text{O)}_2 < \text{Ca(C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2$ , при этом использование глицерата кальция в качестве катализатора в количестве от 1 до 6 мол. % повышает конверсию карбоновой кислоты с 58 до 86% за 10 ч проведения синтеза. Обнаружено, что при изменении количества глицерата кальция от 1.5 до 6 мол. % конверсия карбоновой кислоты практически не меняется.

Выбранный в ходе исследований глицерат кальция в качестве катализатора позволяет получить многофункциональную добавку, обладающую термостабилизирующим и пластифицирующим действием на полимерную композицию. Введение разработанной добавки в рецептуру поливинилхлоридной композиции медицинского назначения снижает при переработке крутящий момент и сокращает время достижения «сухой» точки. Оба этих фактора позволили снизить затраты энергии при выпуске продукции более чем на 11% по сравнению с контрольной композицией.

**Выводы.** Установлено, что алкоголяты кальция катализируют реакцию этерификации глицерина олеиновой (или высшими) кислотой, повышают конверсию исходных веществ и селективность образования моноглицеридов по сравнению с оксидом, гидроксидом и олеатом кальция. Найдено, что оптимальное соотношение компонентов глицерин : олеиновая кислота : глицерат кальция составляет 1 : 1 : 0.015 и позволяет достичь максимальной конверсии олеиновой кислоты (до 86%) за 10 ч синтеза. Предложен способ этерификации глицерина высшими карбоновыми кислотами в присутствии кальцийсодержащего катализатора. Данный способ позволяет исключить стадию очистки от катализатора и получить композицию, обладающую свойствами многофункциональной добавки для переработки поливинилхлорида.

**Ключевые слова:** этерификация, глицерин, олеиновая кислота, алкоголяты кальция, глицерат кальция

*Для цитирования:* Зотов Ю.Л., Заправдина Д.М., Шишкин Е.В., Попов Ю.В. Исследование кальцийсодержащих соединений в качестве катализаторов этерификации глицерина высшими карбоновыми кислотами. *Тонкие химические технологии.* 2023;18(3):175–186. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-175-186>

## RESEARCH ARTICLE

# Study of calcium-containing compounds as catalysts for the esterification of glycerol with higher carboxylic acids

Yuriy L. Zotov<sup>✉</sup>, Daria M. Zapravdina, Evgeniy V. Shishkin, Yuriy V. Popov

Volgograd State Technical University, Volgograd, 400005 Russia

<sup>✉</sup>Corresponding author, e-mail: ylzotov@mail.ru

### Abstract

**Objectives.** To investigate the catalytic activity of calcium-containing basic catalysts for the esterification of glycerol with higher carboxylic acids in order to develop a low-waste technology for the production of multifunctional additives, as well as to assess the possibility of using the reaction products for the processing of polyvinyl chloride.

**Methods.** The consumption of oleic acid during synthesis was monitored using a titrimetric method of analysis with visual indication. The structure of the synthesized calcium-containing catalysts was confirmed by infrared spectroscopy; elemental analysis was additionally performed for calcium glyceroxide. Quantitative and qualitative analyses of the resulting mixtures of oleic acid glycerides were carried out using chromatomass spectrometry. A sample of a multifunctional additive was tested in a model formulation of a medical plastic compound based on polyvinyl chloride.

**Results.** It is shown that the catalytic activity of calcium derivatives in the reaction of esterification of glycerol with higher carboxylic acids increases in the series  $\text{CaO} < \text{Ca}(\text{OH})_2 < \text{Ca}(\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COO})_2 < \text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2 < \text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_2 < \text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2$ , while the use of calcium glyceroxide as a catalyst in an amount from 1 to 6 mol % increases the conversion of carboxylic acid from 58 to 86% in 10 h of synthesis. However, varying the amount of calcium glyceroxide from 1.5 to 6 mol % results in no observed changes in the conversion of carboxylic acid. The multifunctional additive obtained by selecting calcium glyceroxide as a catalyst has a thermally stabilizing and plasticizing effect on the polymer composition. The introduction of the developed additive into the formulation of a polyvinyl chloride composition for medical purposes reduces the processing torque and time to reach the dry point. By combining these factors, energy costs during production were reduced by more than 11% compared to the control composition.

**Conclusions.** It is established that calcium alcoholates catalyze the reaction of esterification of glycerol with oleic (or higher) acid to increase the conversion of the initial substances and selectivity for the formation of monoglycerides as compared with calcium oxide, hydroxide, and oleate. By optimizing the ratio of glycerol : oleic acid : calcium glyceroxide at 1 : 1 : 0.015, the maximum conversion of oleic acid of up to 86% in 10 h was obtained via synthesis. The proposed method for esterification of glycerol with higher carboxylic acids in the presence of a calcium-containing catalyst avoids the stage of purification from the catalyst to obtain a composition with multifunctional additive properties for the processing of polyvinyl chloride.

**Keywords:** esterification, glycerol, oleic acid, calcium alcoholates, calcium glyceroxide

**For citation:** Zotov Yu.L., Zapravdina D.M., Shishkin E.V., Popov Yu.V. Study of calcium-containing compounds as catalysts for the esterification of glycerol with higher carboxylic acids. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2023;18(3):175–186 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-175-186>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время мировое производство биодизельного топлива составляет около 40 млн т в год [1]. Биодизель является альтернативным топливом, получаемым из возобновляемых природных ресурсов. Он обладает сочетанием ценных свойств, что существенно продлевает срок службы двигателя [2]. Одним из побочных продуктов при производстве биодизеля является образование примерно 10 мас. % глицерина. Таким образом, развитие технологий получения биодизельного топлива привело к увеличению количества глицерина на мировом рынке согласно последнему отчету GIA (*Global Industry Analysts*, США)<sup>1</sup>. В связи

<sup>1</sup> <https://strategyr.blogspot.com/2016/10/the-global-market-for-private-tutoring.html>, дата обращения 22.09.2022. / Accessed September 22, 2022.

с этим, актуальной задачей является разработка новых способов использования глицерина для получения продуктов с высокой добавленной стоимостью. Решение этой задачи позволит расширить возможности использования глицерина на рынке в средне- и долгосрочной перспективе.

Глицерин может служить сырьем для производства акролеина, 1,3-пропандиола, глицериновой кислоты и ряда других продуктов [3]. Моно- и диглицериды высших карбоновых кислот – это поверхностно-активные вещества с амфифильными, неионными и превосходными эмульгирующими свойствами, которые широко применяются в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности [4], а также используется в качестве нетоксичных пластификаторов для полимерной промышленности [5].

В качестве многофункциональной добавки для переработки поливинилхлорида (ПВХ) мы

предложили использовать продукты этерификации глицерина высшими карбоновыми кислотами в присутствии соединений кальция [6], включающие моно- и диглицериды высших карбоновых кислот [7]. В этом случае остающийся в реакционной массе в составе многофункциональной добавки отработанный кальцийсодержащий катализатор действует в качестве термостабилизатора. Такой подход к использованию полученных продуктов существенно упрощает технологический процесс и значительно сокращает стадию выделения и очистки в производстве.

Традиционно синтез сложных эфиров глицерина и карбоновых кислот в промышленном масштабе проводят, главным образом, этерификацией глицерина жирной кислотой с использованием сильных кислот в качестве катализаторов, таких как серная ( $H_2SO_4$ ), ортофосфорная ( $H_3PO_4$ ) и др. [8]. Классические способы проведения процесса этерификации имеют ряд недостатков: протекание побочных процессов, таких как дегидратация спиртов до олефинов и сульфирование непредельных соединений; образование большого количества кислых промывных вод с высоким химическим потреблением кислорода; коррозия оборудования и низкая селективность образования моноглицеридов (40–50%).

В настоящее время проводятся исследования и разработка новых катализаторов этерификации глицерина, например, с применением мезопористого диоксида кремния, оксидов металлов, модифицированных цеолитов, катализаторов на основе гетерополиоксидов [9], ионообменных смол (Amberlyst 15, Amberlyst 16, Amberlyst 31) [10], комплексов двойных цианидов металлов Fe–Zn [11], слоистых двойных гидроксидов комплекса  $MgAlCO_3$  [12] а также на основе сульфатированных оксидов металлов [13]. Использование указанных катализаторов позволяет увеличить конверсию сырья и повторно использовать переработанные спирты. Кроме того, они не требуют трудоемкой стадии нейтрализации реакционной массы. Недостатками таких катализаторов является более высокая стоимость по сравнению с кислотными катализаторами, необходимость использования

высокой температуры (180–200 °С) и химическое загрязнение продукта катализатором.

В последние десятилетия проводятся исследования эффективности использования оксида кальция, гидроксида кальция и алкоголятов кальция для процессов переэтерификации растительных масел спиртами. Результаты, представленные в работе [14] демонстрируют, что наиболее эффективным методом повышения каталитической активности CaO является его активация глицерином с образованием глицерата кальция. Исследуемый алкогольат кальция обладает несколькими преимуществами по сравнению с оксидом кальция – более высокой каталитической активностью во время реакции переэтерификации [15, 16] и большей устойчивостью к воздействию воздуха [17].

На данный момент в литературе описаны кальцийсодержащие соединения, применяемые в качестве катализаторов для этерификации соединений CaO,  $CaFe_2O_4$ ,  $Ca(OOCR)_2$ . Однако мы не нашли исследований каталитической активности производных алкогольатов кальция при этерификации глицерина высшими карбоновыми кислотами.

Цель работы – исследование применения кальцийсодержащих основных катализаторов для этерификации глицерина высшими карбоновыми кислотами, позволяющих проводить процесс селективно по образованию моноглицеридов и с высокой конверсией исходных веществ и оценить возможности применения продуктов реакции для переработки поливинилхлорида.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали реактивы производства ХИММЕД, Россия: глицерин (х.ч., 98.5%, ГОСТ 6259-75<sup>2</sup>), олеиновую кислоту марки «Б-115» (тех., 97.4%, ТУ 9145-172-4731297-94), гидроксид кальция (ч.д.а, 97%, ГОСТ 9262-77<sup>3</sup>), оксид кальция (ч., 97%, ГОСТ 22688-77<sup>4</sup>), который использовался после прокаливании при 900 °С в течение 2 ч, кальций металлический (ч., 98.6%, ТУ 083.5.314-94), этиловый спирт (ч., 96%, ГОСТ Р 55878-2013<sup>5</sup>),

<sup>2</sup> ГОСТ 6259-75. Межгосударственный стандарт. Реактивы. Глицерин. Технические условия. М.: ИПК Издательство стандартов; 2001. [GOST 6259-75. Interstate Standard. Reagents. Glycerin. Specifications. Moscow: IPK Izdatelstvo standartov; 2001 (in Russ.).]

<sup>3</sup> ГОСТ 9262-77. Государственный стандарт Союза ССР. Реактивы. Кальция гидроксид. Технические условия. М.: ИПК Издательство стандартов; 1996. [GOST 9262-77. State Standard of the USSR. Reagents. Calcium hydroxide. Specifications. Moscow: IPK Izdatelstvo standartov; 1996 (in Russ.).]

<sup>4</sup> ГОСТ 22688-77. Государственный стандарт Союза ССР. Известь строительная. Методы испытаний. М.: ИПК Издательство стандартов; 1997. [GOST 22688-77. State Standard of the USSR. Lime for building purposes. Test methods. Moscow: IPK Izdatelstvo standartov; 1997 (in Russ.).]

<sup>5</sup> ГОСТ Р 55878-2013. Национальный стандарт Российской Федерации. Спирт этиловый технический гидролизный ректифицированный. Технические условия. М.: Стандартиформ; 2014. [GOST R 55878-2013. National Standard of the Russian Federation. Rectified hydrolytic technical ethyl alcohol. Specifications. Moscow: Standartinform; 2014 (in Russ.).]

который использовался после обезвоживания оксидом кальция, бутиловый спирт (ч.д.а., 99.7%, ГОСТ 6006-78<sup>6</sup>), толуол нефтяной (ч.д.а., 99%, ГОСТ 14710-78<sup>7</sup>), 1%-ный спиртовой раствор фенолфталеина (индикатор), гидроксид калия (ч.д.а., 99%), гидроксид натрия (ч.д.а., 99%).

Расходование карбоновой кислоты в процессе этерификации определяли титриметрическим методом с визуальной индикацией. Для титрования использовали 0.1 Н спиртовой раствор гидроксида калия и 1%-ный спиртовой раствор фенолфталеина (индикатор).

Идентификацию продукта, полученного этерификацией глицерина и карбоновых кислот проводили с использованием хромато-масс-спектрометрического анализа (ГХ-МС) на приборе «Saturn 2100T GC/MS» (*Varian*, США), оснащенном кварцевой капиллярной колонкой VF-1ms 30 М × 0.25 мм × 0.25 мкм (*Agilent Technologies*, США). Газ-носитель – гелий марки 6.0 (с содержанием примесей не более 0.00001%), скорость потока газа носителя – 1.2 см<sup>3</sup>/мин; инъекция с делением потока 1 : 10; температура инжектора 280 °С; при программировании температуры капиллярной колонки: начальная температура – 80 °С, время изотермы – 3 мин; конечная температура 300 °С, время изотермы 2 мин; скорость подъема температуры 10.0 °С/мин; общее время анализа – 30 мин. Использовали детектор масс-спектрометрический типа «ионная ловушка». Регистрацию масс-спектров проводили методом электронной ионизации при энергии электронов 70 эВ в режиме сканирования полного масс-спектра (SCAN). Сканирование масс на анализаторе осуществлялось в диапазоне от 40 до 650 *m/z* со скоростью 1 масс-спектр в секунду.

Элементный анализ выполняли с помощью универсального элементного анализатора «Elementar Vario EL cube» (*Abacus Analytical Systems GmbH*, Германия).

Инфракрасные (ИК) спектры полученных основных катализаторов записывали на воздухе при комнатной температуре (20 °С) на ИК-Фурье спектрометре «Nicolet-6700» (*Thermo Scientific*, США) в области 400–4000 см<sup>-1</sup> с шагом сканирования 0.5 см<sup>-1</sup>.

<sup>6</sup> ГОСТ 6006-78. Межгосударственный стандарт. Реактивы. Бутанол-1. Технические условия. М.: ИПК Издательство стандартов; 2002. [GOST 6006-78. Interstate Standard. Reagents. 1-Butanol. Specifications. Moscow: IPK Izdatelstvo standartov; 2002 (in Russ.).]

<sup>7</sup> ГОСТ 14710-78. Межгосударственный стандарт. Толуол нефтяной. Технические условия. М.: ИПК Издательство стандартов; 2004. [GOST 14710-78. Interstate Standard. Petroleum toluene. Specifications. Moscow: IPK Izdatelstvo standartov; 2004 (in Russ.).]

### Синтез олеата кальция

В стеклянный реактор, снабженный обратным холодильником, насадкой Дина–Старка и верхнеприводной мешалкой загружали 0.177 моль (50 г) олеиновой кислоты, 0.088 моль (4.96 г) оксида кальция и 50 мл толуола. Реакционную смесь кипятили в течение 16 ч при скорости перемешивания 400 ± 10 об/мин. Реакционную воду удаляли азеотропной отгонкой в насадку Дина–Старка. Полученный олеат кальция очищали многократной переосаждением диэтиловым эфиром из толуола. Температура плавления 82–83 °С (~80 °С [18]). ИК-спектр,  $\tilde{\nu}$ , см<sup>-1</sup>: 3404 сл. (ОН), 2917 с. (С–Н), 2849 с. (С–Н), 1573 с. (СОО<sup>-</sup>), 1536 с. (СОО<sup>-</sup>), 3644 сл. (Са–О).

### Синтез этилата кальция

Этилат кальция [19] синтезировали в стеклянном реакторе объемом 250 мл, с верхнеприводной мешалкой и обратным холодильником, защищенным от влаги воздуха. Скорость перемешивания 300 ± 10 об/мин. Металлический кальций в количестве 5 г помещали в реактор со 100 мл абсолютного этилового спирта и кипятили с обратным холодильником в течение 8–16 ч. Полученный продукт фильтровали и сушили под вакуумом и затем сушили в печи при 105 °С в течение 30 мин с защитой от влаги воздуха. Полученный этилат кальция хранили в эксикаторе под аргоном над твердым гидроксидом натрия (NaOH). ИК-спектр,  $\tilde{\nu}$ , см<sup>-1</sup>: 3645 ср. (ОН), 2951 сл (С–Н), 2802 сл. (С–Н), 2701 сл. (С–Н), 1059 с. (С–О), 3645 сл. (Са–О).

### Синтез бутилата кальция

Бутилат кальция синтезировали аналогично этилату кальция из 5 г металлического кальция и 100 мл бутилового спирта. Полученный бутилат кальция хранили в эксикаторе под аргоном над твердым NaOH. ИК-спектр,  $\tilde{\nu}$ , см<sup>-1</sup>: 3645 ср. (ОН), 2958 сл. (С–Н), 2910 сл. (С–Н), 2873 сл. (С–Н), 1077 сл. (С–О), 3644 сл. (Са–О).

### Синтез глицерата кальция

Синтез глицерата кальция [20] осуществляли взаимодействием глицерина с гидроксидом кальция (рис. 1). В реактор, снабженный насадкой Дина–Старка для удаления реакционной воды азеотропной отгонкой, обратным холодильником и верхнеприводной мешалкой загружали 1.36 моль (125 г) глицерина, 0.22 моль (16.6 г) гидроксида кальция и 30 мл толуола в качестве азеотропобразующего агента. Реакционную массу перемешивали

при  $450 \pm 10$  об/мин и кипятили с отбором реакционной воды в насадке Дина–Старка. После отгонки расчетного количества реакционной воды (продолжительность около 7 ч) реакционную массу охлаждали. Образовавшийся осадок отделяли фильтрованием под вакуумом, промывали этанолом до полного удаления непрореагировавшего глицерина и сушили в течение 1 ч при температуре  $105\text{ }^\circ\text{C}$ . Полученный глицерат кальция хранили в эксикаторе под аргоном над твердым NaOH. ИК-спектр,  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3229 сл. (OH), 2874 ср. (C–H), 2836 сл. (C–H), 1128 сл. (C–O), 1091 ср. (C–O), 3641 сл. (Ca–O), 1370 сл. [ $\delta(\text{C–O–H})$ ], 1306 с. [ $\delta(\text{C–O–H})$ ]. Элементный анализ: найдено С ( $29.9 \pm 3.0\%$ ), Н ( $6.0 \pm 0.6\%$ ) [ $\text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_6)_2$ ]; вычислено С ( $32.4\%$ ), Н ( $6.3\%$ ).

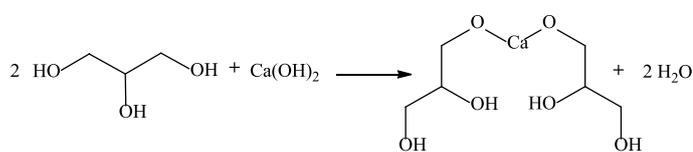


Рис. 1. Схема синтеза глицерата кальция.  
Fig. 1. Scheme of calcium glyceroxide synthesis.

### Проведение каталитических экспериментов

1) Для исследования влияния основных катализаторов на скорость этерификации глицерина олеиновой кислотой были выбраны следующие кальцийсодержащие катализаторы: оксид кальция, гидроксид кальция, олеат кальция, этилат кальция, бутилат кальция и глицерат кальция. В реактор, снабженный верхнеприводной мешалкой (интенсивность перемешивания – 350 об/мин), насадкой Дина–Старка для удаления реакционной воды азеотропной отгонкой и обратным холодильником

загружали 1 моль (92.09 г) глицерина, 1 моль (282.46 г) олеиновой кислоты и 70 мл толуола в качестве азеотропообразующего агента. Далее при перемешивании загружали один из катализаторов из приведенного списка (табл. 1) в количестве 1.5 мол. %. Затем температуру реакционной массы поднимали до температуры кипения азеотропа и выдерживали при данной температуре в течение 4 ч. Реакционную воду собирали в насадке Дина–Старка.

2) Для исследования влияния количества глицерата кальция на скорость этерификации глицерина олеиновой кислотой была проведена этерификация в аналогичных условиях с той разницей, что в каждом опыте изменяли количество используемого катализатора от 1 до 6 мол. % (табл. 2) и синтез проводили в течение 10 ч. После окончания синтеза непрореагировавший глицерин отделяли в делительной воронке, а азеотропообразующий агент (толуол) отгоняли в вакууме водоструйного насоса.

Идентификацию продуктов проводили методом хромато-масс-спектрометрии. Моноглицерид олеиновой кислоты:  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 356 (3.2)  $[\text{M}]^+$ , 339 (23.7), 264 (99.9), 166 (15.7), 137 (24.9), 112 (23.3), 98 (45.9), 83 (31.8), 69 (32.4), 55 (60.3), 41 (55.7). Диглицерид олеиновой кислоты:  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 339 (11.8), 265 (8.6), 185 (51.2), 129 (99.9), 97 (14.3), 83 (21.4), 69 (28.2), 55 (59.1), 41 (42.4). Олеиновая кислота:  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 282 (5.5)  $[\text{M}]^+$ , 264 (41.9), 151 (18.9), 123 (24), 111 (30.3), 97 (65), 83 (67.8), 69 (66.4), 55 (99.9), 41 (80).

На основе полученных данных хромато-масс-спектрологии был рассчитан материальный баланс лабораторных синтезов этерификации глицерина олеиновой кислотой для определения технологических показателей (конверсия и селективность).

Таблица 1. Загрузки кальцийсодержащих катализаторов  
Table 1. Loads of calcium-containing catalysts

Катализатор Catalyst	CaO	Ca(OH) <sub>2</sub>	Ca(C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> COO) <sub>2</sub>	Ca(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub>	Ca(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O) <sub>2</sub>	Ca(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Количество, мол. % Amount, mol %	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Количество, г Amount, g	0.84	1.11	9.04	1.95	2.79	3.33

Таблица 2. Загрузка глицерата кальция, катализатор Ca(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
Table 2. Loading amounts of calcium glyceroxide, catalyst Ca(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

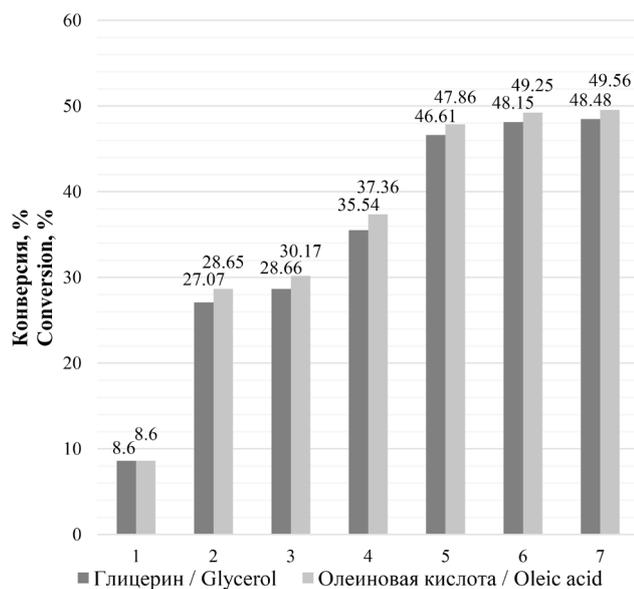
Количество, мол. % Amount, mol %	1	1.25	1.5	2	4	6
Количество, г Amount, g	2.22	2.78	3.33	4.44	8.88	13.33

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве катализаторов были испытаны три группы соединений кальция: первая – оксид и гидроксид кальция, вторая – соль кальция и олеиновой кислоты и третья группа – алкоголяты кальция – этиловый спирт, бутиловый спирт и глицерин. Каталитическую активность полученных основных катализаторов на основе соединений кальция исследовали на примере этерификации глицерина олеиновой кислотой.

Известно, что реакции этерификации могут протекать по нескольким гидроксильным группам глицерина с образованием смесей продуктов. Взаимодействие глицерина с олеиновой кислотой проходит по схеме последовательных реакций. Вначале осуществляется накопление моноглицерида олеиновой кислоты с последующим его расходом на образование диглицерида.

Установлено (рис. 2), что применение оксида и гидроксида кальция позволяет достичь степени конверсии по глицерину 27.07% и 28.66% соответственно, а по олеиновой кислоте 28.65% и 30.17% в одинаковых условиях. Применение олеата кальция более эффективно: конверсия по глицерину



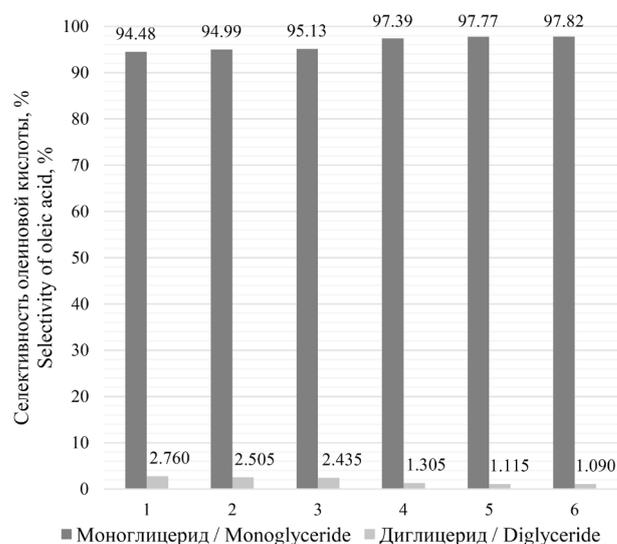
**Рис. 2.** Влияние катализатора на конверсию реагентов: 1 – без использования катализатора, 2 – оксид кальция  $\text{CaO}$ , 3 – гидроксид кальция  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , 4 – олеат кальция  $\text{Ca}(\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COO})_2$ , 5 – этилат кальция  $\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$ , 6 – бутилат кальция  $\text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_2$ , 7 – глицерат кальция  $\text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2$ .

**Fig. 2.** Influence of a catalyst on the reagent conversion: 1 – no catalyst used, 2 – calcium oxide  $\text{CaO}$ , 3 – calcium hydroxide  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , 4 – calcium oleate  $\text{Ca}(\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COO})_2$ , 5 – calcium ethoxide  $\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$ , 6 – calcium butoxide  $\text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_2$ , 7 – calcium glyceroxide  $\text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2$ .

составила 35.54%, а по олеиновой кислоте 37.36%. Применение алкоголятов кальция позволило достичь наибольшего значения конверсии, которая при использовании глицерата кальция составила 48.48% по глицерину составила и 49.56% по олеиновой кислоте. При этом существенной разницы между этилатом, бутилатом и глицератом кальция не обнаружено. Вероятно, этилат и бутилат кальция в процессе синтеза превращаются в глицерат кальция.

Ни в одном из опытов образование триглицеридов не обнаружено. Применение  $\text{Ca}(\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COO})_2$ ,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  и  $\text{CaO}$  показало схожие значения селективности образования моно- и диглицеридов – около 95% и 2.5% соответственно (рис. 3). Наиболее высокая селективность (выше 97%) образования моноглицеридов достигнута при применении в качестве катализаторов алкоголятов кальция.

Проведены исследования влияния количества глицерата кальция на процесс этерификации глицерина олеиновой кислотой. Количество катализатора изменяли в пределах от 1 до 6 мол. %. Исходные данные по загрузке реагентов и катализатора представлены в табл. 2.



**Рис. 3.** Влияние типа катализатора на селективность расходования олеиновой кислоты: 1 – оксид кальция  $\text{CaO}$ , 2 – гидроксид кальция  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , 3 – олеат кальция  $\text{Ca}(\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COO})_2$ , 4 – этилат кальция  $\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$ , 5 – бутилат кальция  $\text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_2$ , 6 – глицерат кальция  $\text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2$ .

**Fig. 3.** Influence of the catalyst type on the selectivity for the oleic acid consumption: 1 – calcium oxide  $\text{CaO}$ , 2 – calcium hydroxide  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , 3 – calcium oleate  $\text{Ca}(\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COO})_2$ , 4 – calcium ethoxide  $\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$ , 5 – calcium butoxide  $\text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_2$ , 6 – calcium glyceroxide  $\text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2$ .

В ходе реакции следили за изменением степени превращения олеиновой кислоты в реакционной системе во времени. Пробы отбирали в течение 10 ч синтеза. Результаты изменения конверсии олеиновой кислоты для каждой концентрации катализатора приведены на рис. 4.

Исследование влияния количества глицерата кальция на конверсию олеиновой кислоты показало, что конверсия олеиновой кислоты повышается при изменении количества катализатора с 1 до 1.5 мол. % с 58% до 86% за 10 ч проведения синтеза. Дальнейшее увеличение концентрации катализатора почти не влияет на ход синтеза. Таким образом, определена оптимальная концентрация катализатора, равная 1.5 мол. %, позволяющая достичь максимального значения конверсии олеиновой кислоты при минимальном содержании катализатора.

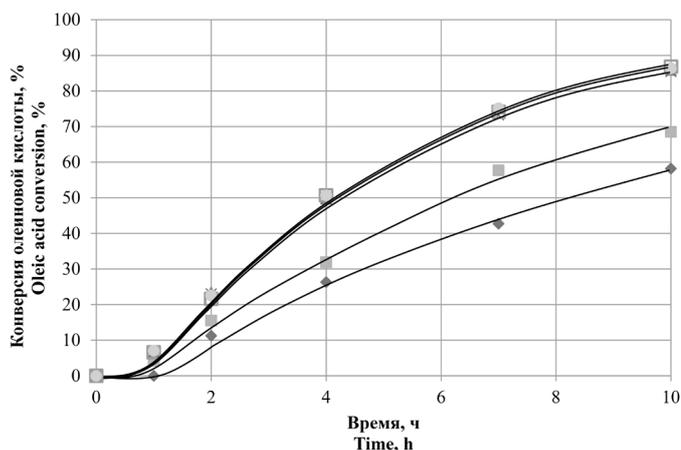


Рис. 4. Зависимость конверсии олеиновой кислоты от времени. Количество глицерата кальция, мол. %: ◆ 1; ■ 1.25; × 1.5; ▲ 2; ● 4; □ 6.

Fig. 4. Time dependence of oleic acid conversion. The amount of calcium glyceroxide, mol %: ◆ 1; ■ 1.25; × 1.5; ▲ 2; ● 4; □ 6.

Предложенный способ этерификации глицерина олеиновой кислотой в присутствии глицерата кальция в качестве катализатора позволяет получить многофункциональную добавку для переработки полимеров, сочетающую пластифицирующие агенты в виде моно- и диглицеридов олеиновой кислоты и кальцийсодержащие соединения, которые обладают термостабилизирующим действием на хлорсодержащие полимеры [7]. Основные характеристики полученной многофункциональной добавки по разработанному методу представлены в табл. 3.

Разработанная добавка отнесена к 4 классу опасности санитарной службой Российской Федерации, что позволяет использовать данную добавку без ограничений в любых ПВХ-изделиях, включая пластикаты медицинского назначения.

Образец многофункциональной добавки прошел тестирование в модельной рецептуре пластика медицинского назначения на основе «сверхвысокомолекулярного» ПВХ-С8059У [21] производства АО «Каустик» г. Волгоград, Россия. Введение добавки осуществляли за счет частичной замены (5%) диоктилтерефталата в рецептуре без изменения общего количества массы композиции. Получение ПВХ композиции осуществляли в смесителе «Р-600» комплекса «Brabender» (Brabender Technologie, Германия) позволяющем контролировать в автоматическом режиме по ходу процесса изменение температуры и нагрузки на перемешивающее устройство [22].

Параметры получения ПВХ-композиций в смесителе комплекса «Brabender» представлены в табл. 4. Температура 93–94 °С, время смешения 20 мин, скорость вращения перемешивающего устройства 100 мин<sup>-1</sup>.

Технологических затруднений при получении ПВХ композиции при использовании исследуемой добавки не наблюдалось. Как контрольная, так и экспериментальная композиция представляли собой сыпучие порошки без агломератов. Крутящий

Таблица 3. Основные характеристики полученной многофункциональной добавки  
Table 3. Main characteristics of the obtained multifunctional additive

Аналитически контролируемые компоненты Analytically controlled components	Значение Value
Содержание моноглицеридов олеиновой кислоты, % Content of oleic acid monoglycerides, %	82–86
Содержание диглицеридов олеиновой кислоты, % Content of diglycerides of oleic acid, %	1.5–5
Массовая доля кальция, % Mass fraction of calcium, %	<0.2
Кислотное число, мг КОН/г Acid number, mg KOH/g	20–25

**Таблица 4.** Режим изготовления ПВХ-композиций  
**Table 4.** Production mode for polyvinyl chloride (PVC) compositions

Крутящий момент на перемешивающем устройстве, Н·м Torque on the mixing device, N·m	Экспериментальная композиция Experimental composition	Контрольная композиция Control composition
Максимальный Maximum	0.81	0.86
В «сухой» точке At the dry point	0.39	0.41
В конце теста (12 мин) At the end of the test (12 min)	0.34	0.44
Время достижения «сухой» точки, с Time to reach the dry point, s	240	246
Удельные затраты энергии при получении ПВХ-композиции, Н·м/г Specific energy consumption during the production of PVC composition, N·m/g	6.8	7.7

момент при достижении сухой точки экспериментальной композиции имеет более низкое значение (0.39 Н·м) по сравнению с контрольной композицией (0.41 Н·м), следовательно, сопротивление, оказываемое композицией при работе смесителя, ниже. Также введение разработанной добавки позволило сократить время достижения «сухой» точки. Оба этих фактора подтверждают эффективность добавки, которая более чем на 11% снижает затраты энергии на получение ПВХ-композиции.

Полученные ПВХ-композиции самостоятельно высыпались из загрузочного устройства в рабочую зону экструдера, где из порошка формировался стренг, из которого в дальнейшем были получены гранулы для последующего тестирования.

Показатели материала, полученного из контрольной и экспериментальной композиций, приведены в табл. 5.

Полученные результаты показали значительное увеличение термостабильности ПВХ-композиции. Повышение термостабилизирующего эффекта обусловлено наличием кальцийсодержащих соединений в составе добавки, что придает ей многофункциональность.

**Таблица 5.** Показатели ПВХ-композиционных материалов  
**Table 5.** Indicators of PVC composite materials

Показатель Indicator	Экспериментальная композиция Experimental composition	Контрольная композиция Control composition
Термостабильность при 190 °С, (метод «Конго-красный»), мин Thermal stability at 190 °С, (Congo red method), min	122	86
Показатель текучести расплава при 190 °С и нагрузке 10 кг через капилляр диаметром 2 мм, г/10 мин Melt flow rate at 190 °С and a load of 10 kg through a capillary with a diameter of 2 mm, g/10 min	17.7	11.1

Таким образом, разработанный способ позволяет получить добавку, которая в рецептуре для изделий медицинского назначения действует в качестве процессинговой добавки и улучшает показатели переработки: снижает внутреннее трение и предотвращает прилипание к металлическим частям перерабатывающих машин, а также позволяет повысить термостабильность и показатель текучести расплава.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что алкоголяты кальция катализируют реакцию этерификации глицерина олеиновой (или высшими) кислотой, повышают конверсию исходных веществ и селективность образования моноглицеридов по сравнению с оксидом, гидроксидом и олеатом кальция. Найдено оптимальное соотношение компонентов: глицерин : олеиновая кислота : глицерат кальция – 1 : 1 : 0.015 соответственно, позволяющее достичь максимальной конверсии олеиновой кислоты (до 86%) за 10 ч синтеза. Предложен метод этерификации глицерина высшими карбоновыми кислотами в присутствии

кальцийсодержащего катализатора позволяющий исключить стадию очистки от катализатора при получении композиции, обладающей свойствами многофункциональной добавки для переработки поливинилхлорида.

### Благодарности

Работа выполнена при финансировании Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (шифр проект FZUS-2021-0013) с использованием оборудования ЦКП «Физико-химические методы анализа» ВолгГТУ. Авторы выражают благодарность специалистам АО «Каустик» г. Волгоград за исследование многофункциональной добавки.

### Acknowledgments

The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the State Assignment (project FZUS-2021-0013) and carried out using the equipment of the Central Collective Use Center "Physical and Chemical Methods of Analysis" of the Volgograd State Technical University. The authors thank the specialists of JSC Kaustik, Volgograd, for the study of the multifunctional additive.

### Вклад авторов

**Ю.А. Зотов** – разработка концепции исследования, постановка эксперимента, обсуждение и анализ результатов, написание текста статьи;

**Д.М. Заправдина** – разработка концепции исследования, планирование и выполнение экспериментальных исследований, обработка полученных данных, подготовка полученных данных к публикации;

**Е.В. Шишкин** – консультация при проведении отдельных этапов исследования, научное редактирование работы.

**Ю.В. Попов** – консультация при проведении отдельных этапов исследования, научное редактирование работы.

### Authors' contributions

**Yu.L. Zotov** – design of the research concept, development of the experiment, discussion and analysis of the results, and writing the text of the article;

**D.M. Zapravdina** – design of the research concept, planning and conducting experimental studies, processing the data obtained, and preparation of the data obtained for publication;

**E.V. Shishkin** – consultation on conducting individual stages of the study, scientific editing.

**Yu.V. Popov** – consultation on conducting individual stages of the study, scientific editing.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bockey D. The significance and perspective of biodiesel production—A European and global view. *Oilseeds and fats, Crops and Lipids*. 2019;26(40). <https://doi.org/10.1051/ocl/2019042>
2. Зотов Ю.Л., Медников Е.В., Леденев С.М., Анищенко О.В., Шевченко М.А.; под ред. Ю.В. Попова. *Химическая технология. Альтернативные и биодизельные топлива*. Волгоград: ВолгГТУ; 2017. 196 с.
3. Рахманкулов Д.Л., Кимсанов Б.Х., Чанышев Р.Р. *Физические и химические свойства глицерина*. М.: Химия; 2003. 200 с.
4. Macierzanka A., Szlag H. Esterification kinetics of glycerol with fatty acids in the presence of zinc carboxylates: preparation of modified acylglycerol emulsifiers. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2004;43(24):7744–7753. <https://doi.org/10.1021/ie040077m>

## REFERENCES

1. Bockey D. The significance and perspective of biodiesel production—A European and global view. *Oilseeds and fats, Crops and Lipids*. 2019;26(40). <https://doi.org/10.1051/ocl/2019042>
2. Zotov Yu.L., Mednikov E.V., Ledenev S.M., Anishchenko O.V., Shevchenko M.A.; Popov Yu.V. (Ed.). *Khimicheskaya tekhnologiya. Al'ternativnye i biodizel'nye topliva (Chemical Technology. Alternative and Biodiesel Fuels)*. Volgograd: VSTU; 2017. 196 p. (in Russ.).
3. Rakhmankulov D.L., Kimsanov B.Kh., Chanyshv R.R. *Fizicheskie i khimicheskie svoistva glitserina (Physical and Chemical Properties of Glycerin)*. Moscow: Khimiya; 2003. 200 p. (in Russ.).
4. Macierzanka A., Szlag H. Esterification kinetics of glycerol with fatty acids in the presence of zinc carboxylates: preparation of modified acylglycerol emulsifiers. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2004;43(24):7744–7753. <https://doi.org/10.1021/ie040077m>

5. Zhang Z., Huang H., Ma X., Li G., Wang Y., Sun G., Teng Y., Yan R., Zhang N., Li A. Production of diacylglycerols by esterification of oleic acid with glycerol catalyzed by diatomite loaded  $\text{SO}_4^{2-}/\text{TiO}_2$ . *J. Ind. Eng. Chem.* 2017;53(25):307–316. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2017.05.001>
6. Зотов Ю.Л., Заправдина Д.М. Способ получения пластификатора для поливинилхлоридной композиции: пат. 2643996 РФ. Заявка № 2017100414, заявл. 09.01.2017; опубл. 06.02.2018, Бюл. № 4. 6 с.
7. Зотов Ю.Л., Заправдина Д.М., Шишкин Е.В., Рыжова А.А. Малоотходная технология получения многофункциональных добавок на основе сложных эфиров глицерина для поливинилхлорида. *Химическая промышленность сегодня*. 2018;(5):3–8.
8. Лебедев Н.Н. *Химия и технология основного органического и нефтехимического синтеза*. М.: Альянс; 2016. 592 с.
9. Wee L.H., Lescouet T., Fritsch J., Bonino F., Rose M., Sui Z., Garrier E., Packet D., Bordiga S., Kaskel S., Herskowitz M., Farrusseng D., Martens J.A. Synthesis of monoglycerides by esterification of oleic acid with glycerol in heterogeneous catalytic process using tin–organic framework catalyst. *Catal. Lett.* 2013;143(4):356–363. <https://doi.org/10.1007/s10562-013-0970-1>
10. Åkerman C.O., Gaber Y., Ghani N.A., Lämsä M., Hatti-Kau, R. Clean synthesis of biolubricants for low temperature applications using heterogeneous catalysts. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic.* 2011;72(3–4):263–269. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2011.06.014>
11. Kotwal M., Deshpande S.S., Srinivas D. Esterification of fatty acids with glycerol over Fe–Zn double-metal cyanide catalyst. *Catal. Commun.* 2011;12(14):1302–1306. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2011.05.008>
12. Hamerski F., Prado M.A., da Silva V.R., Voll F.A.P., Corazza M.L. Kinetics of layered double hydroxide catalyzed esterification of fatty acids with glycerol. *Reac. Kinet. Mech. Cat.* 2016;117(1):253–268. <https://doi.org/10.1007/s11144-015-0942-0>
13. Kong P.S., Aroua M.K., Daud W.M.A.W. Catalytic esterification of bioglycerol to value-added products. *Rev. Chem. Eng.* 2015;31(5):437–451. <https://doi.org/10.1515/revce-2015-0004>
14. Esipovich A., Danov S., Belousov A., Rogozhin A. Improving methods of CaO transesterification activity. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2014;395:225–233. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2014.08.011>
15. Sánchez-Cantú M., Reyes-Cruz F.M., Rubio-Rosas E., Pérez-Díaz L.M., Ramírez E., Valente J.S. Direct synthesis of calcium diglyceroxide from hydrated lime and glycerol and its evaluation in the transesterification reaction. *Fuel.* 2014;138(15):126–133. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2014.08.006>
16. Kawashima A., Matsubara K., Honda K. Acceleration of catalytic activity of calcium oxide for biodiesel production. *Bioresour. Technol.* 2009;100(2):696–700. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.06.049>
17. Kouzu M., Tsunomori M., Yamanaka S., Hidaka J. Solid base catalysis of calcium oxide for a reaction to convert vegetable oil into biodiesel. *Adv. Powder Technol.* 2010;21(4):488–494. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2010.04.007>
18. Fa K., Nguyen A.V., Miller J.D. Interaction of calcium dioleate collector colloids with calcite and fluorite surfaces as revealed by AFM force measurements and molecular dynamics simulation. *Int. J. Mineral Process.* 2006;81(3):166–177. <https://doi.org/10.1016/j.minpro.2006.08.006>
5. Zhang Z., Huang H., Ma X., Li G., Wang Y., Sun G., Teng Y., Yan R., Zhang N., Li A. Production of diacylglycerols by esterification of oleic acid with glycerol catalyzed by diatomite loaded  $\text{SO}_4^{2-}/\text{TiO}_2$ . *J. Ind. Eng. Chem.* 2017;53(25):307–316. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2017.05.001>
6. Zotov Yu.L., Zapravdina D.M. Method for obtaining plasticiser for polyvinyl chloride composition: RF pat. 2643996. Publ. 06.02.2018 (in Russ.).
7. Zotov Yu.L., Zapravdina D.M., Shishkin Ye.V., Ryzhova A.A. Low-waste technology for the production of multifunctional additives based on glycerol esters for polyvinyl chloride. *Khimicheskaya promyshlennost' segodnya = Chemical Industry Developments*. 2018;(5):3–8 (in Russ.).
8. Lebedev N.N. *Khimiya i tekhnologiya osnovnogo organicheskogo i neftekhimicheskogo sinteza (Chemistry and Technology of Basic Organic and Petrochemical Synthesis)*. Moscow: Al'yans; 2016. 592 p. (in Russ.).
9. Wee L.H., Lescouet T., Fritsch J., Bonino F., Rose M., Sui Z., Garrier E., Packet D., Bordiga S., Kaskel S., Herskowitz M., Farrusseng D., Martens J.A. Synthesis of monoglycerides by esterification of oleic acid with glycerol in heterogeneous catalytic process using tin–organic framework catalyst. *Catal. Lett.* 2013;143(4):356–363. <https://doi.org/10.1007/s10562-013-0970-1>
10. Åkerman C.O., Gaber Y., Ghani N.A., Lämsä M., Hatti-Kau, R. Clean synthesis of biolubricants for low temperature applications using heterogeneous catalysts. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic.* 2011;72(3–4):263–269. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2011.06.014>
11. Kotwal M., Deshpande S.S., Srinivas D. Esterification of fatty acids with glycerol over Fe–Zn double-metal cyanide catalyst. *Catal. Commun.* 2011;12(14):1302–1306. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2011.05.008>
12. Hamerski F., Prado M.A., da Silva V.R., Voll F.A.P., Corazza M.L. Kinetics of layered double hydroxide catalyzed esterification of fatty acids with glycerol. *Reac. Kinet. Mech. Cat.* 2016;117(1):253–268. <https://doi.org/10.1007/s11144-015-0942-0>
13. Kong P.S., Aroua M.K., Daud W.M.A.W. Catalytic esterification of bioglycerol to value-added products. *Rev. Chem. Eng.* 2015;31(5):437–451. <https://doi.org/10.1515/revce-2015-0004>
14. Esipovich A., Danov S., Belousov A., Rogozhin A. Improving methods of CaO transesterification activity. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2014;395:225–233. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2014.08.011>
15. Sánchez-Cantú M., Reyes-Cruz F.M., Rubio-Rosas E., Pérez-Díaz L.M., Ramírez E., Valente J.S. Direct synthesis of calcium diglyceroxide from hydrated lime and glycerol and its evaluation in the transesterification reaction. *Fuel.* 2014;138(15):126–133. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2014.08.006>
16. Kawashima A., Matsubara K., Honda K. Acceleration of catalytic activity of calcium oxide for biodiesel production. *Bioresour. Technol.* 2009;100(2):696–700. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.06.049>
17. Kouzu M., Tsunomori M., Yamanaka S., Hidaka J. Solid base catalysis of calcium oxide for a reaction to convert vegetable oil into biodiesel. *Adv. Powder Technol.* 2010;21(4):488–494. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2010.04.007>
18. Fa K., Nguyen A.V., Miller J.D. Interaction of calcium dioleate collector colloids with calcite and fluorite surfaces as revealed by AFM force measurements and molecular dynamics simulation. *Int. J. Mineral Process.* 2006;81(3):166–177. <https://doi.org/10.1016/j.minpro.2006.08.006>

19. Anastopoulos G., Dodos G.S., Kalligeros S., Zannikos F. Biodiesel production by ethanolysis of various vegetable oils using calcium ethoxide as a solid base catalyst. *Int. J. Green Energy*. 2013;10(5):468–481. <https://doi.org/10.1080/15435075.2012.674081>

20. León-Reina L., Cabeza Au., Rius J., Maireles-Torres P., Alba-Rubio A.C., Granados M.L. Structural and surface study of calcium glyceroxide, an active phase for biodiesel production under heterogeneous catalysis. *J. Catal.* 2013;300:30–36. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2012.12.016>

21. Уилки Ч., Саммерс Дж., Даниэлс Ч. *Поливинилхлорид*: пер. с англ.; под ред. Г.Е. Заикова. СПб: Профессия; 2007. 728 с.

22. Шах В. *Справочное руководство по испытаниям пластмасс и анализу причин их разрушения*: пер. с англ.; под ред. А.Я. Малкина. СПб.: Научные основы и технологии; 2009. 732 с.

19. Anastopoulos G., Dodos G.S., Kalligeros S., Zannikos F. Biodiesel production by ethanolysis of various vegetable oils using calcium ethoxide as a solid base catalyst. *Int. J. Green Energy*. 2013;10(5):468–481. <https://doi.org/10.1080/15435075.2012.674081>

20. León-Reina L., Cabeza Au., Rius J., Maireles-Torres P., Alba-Rubio A.C., Granados M.L. Structural and surface study of calcium glyceroxide, an active phase for biodiesel production under heterogeneous catalysis. *J. Catal.* 2013;300:30–36. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2012.12.016>

21. Wilkes C.E., Summers J.W., Daniels C.A. *Polivinilklorid (Polyvinylchloride)*: transl. from Engl. St. Petersburg: Professiya; 2007. 728 p. (in Russ.).

[Wilkes C.E., Summers J.W., Daniels C.A. *PVC Handbook*. Munich: Hanser; 2005. 723 p.]

22. Shah V. *Spravochnoe rukovodstvo po ispytaniyam plastmass i analizu prichin ikh razrusheniya (Reference guide to testing plastics and analyzing the causes of their failure)*: transl. from Engl. St. Petersburg: Nauchnye osnovy i tekhnologii; 2007. 728 p. (in Russ.).

[Shah V. *Handbook of plastics testing and failure analysis*. Brea: John Wiley & Sons; Inc., 2007. 656 p.]

#### Об авторах:

**Зотов Юрий Львович**, д.х.н., профессор кафедры технологии органического и нефтехимического синтеза ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: ylzotov@mail.ru. Scopus Author ID 7003371961, SPIN-код РИНЦ 7543-9740, <http://orcid.org/0000-0001-6301-0570>

**Заправдина Дарья Михайловна**, ассистент кафедры технологии органического и нефтехимического синтеза ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: zapravdinadasha94@gmail.com. SPIN-код РИНЦ 2913-1891, <https://orcid.org/0000-0002-8654-2382>

**Шишкин Евгений Вениаминович**, д.х.н., профессор кафедры технологии органического и нефтехимического синтеза ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: shishkin@vstu.ru. Scopus Author ID 7004314557, SPIN-код РИНЦ 3280-1800, <https://orcid.org/0000-0002-2994-422X>

**Попов Юрий Васильевич**, д.х.н., профессор кафедры технологии органического и нефтехимического синтеза ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: iury.popov@yandex.ru. Scopus Author ID 26028090100, SPIN-код РИНЦ 4582-3342, <http://orcid.org/0000-0001-5659-028X>

#### About the authors:

**Yuriy L. Zotov**, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of Organic and Petrochemical Synthesis Technology, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: ylzotov@mail.ru. Scopus Author ID 7003371961, RSCI SPIN-code 7543-9740, <http://orcid.org/0000-0001-6301-0570>

**Daria M. Zapravdina**, Assistant, Department of Organic and Petrochemical Synthesis Technology, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: zapravdinadasha94@gmail.com. RSCI SPIN-code 2913-1891, <https://orcid.org/0000-0002-8654-2382>

**Evgeniy V. Shishkin**, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of Organic and Petrochemical Synthesis Technology, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: shishkin@vstu.ru. Scopus Author ID 7004314557, RSCI SPIN-code 3280-1800, <https://orcid.org/0000-0002-2994-422X>

**Yuriy V. Popov**, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of Organic and Petrochemical Synthesis Technology, Volgograd State Technical University (28, pr. im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia). E-mail: iury.popov@yandex.ru. Scopus Author ID 26028090100, RSCI SPIN-code 4582-3342, <http://orcid.org/0000-0001-5659-028X>

Поступила: 09.11.2022; получена после доработки: 23.11.2022; принята к опубликованию: 11.05.2023.  
The article was submitted: November 09, 2022; approved after reviewing: November 23, 2022; accepted for publication: May 11, 2023.

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**  
**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES**

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-187-218>

УДК 661.7+006.065.2+504.062



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Оценка ресурсосберегающих технологий  
малотоннажных химических производств на соответствие  
принципам наилучших доступных технологий**

**Н.А. Костикова<sup>✉</sup>, Е.Н. Глухан, П.В. Казаков, М.М. Антонова, Д.И. Климов**

Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии,  
Москва, 111024 Россия

<sup>✉</sup> Автор для переписки, e-mail: [kutkin@gosniiokht.ru](mailto:kutkin@gosniiokht.ru)

**Аннотация**

**Цели.** Разработать методику количественной оценки новых технологий в соответствии с принципами наилучших доступных технологий (НДТ). Провести оценку разработанных технологий малотоннажных химических производств тетраметилтиурамдисульфида, N-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида, диизопропилксантогендисульфида и N-фенил-2-нафтиламина на соответствие принципам НДТ и сравнить с альтернативными (реализованными, известными) технологиями по уровню воздействия на окружающую среду (ОС).

**Методы.** Методика количественной оценки новых технологий производства органических веществ в соответствии с принципами НДТ.

**Результаты.** Разработанная методика количественной оценки новых технологий в соответствии с принципами НДТ на основании расчета комплексных индексов сравнения с альтернативными технологиями по технологическим и экологическим показателям позволила определить уровень внедряемых технологий получения тетраметилтиурамдисульфида, N-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида, диизопропилксантогендисульфида и N-фенил-2-нафтиламина по минимизации воздействия на ОС, в том числе за счет разработки специальных технологических решений по ресурсосбережению

и снижению отходности, и провести количественную оценку достигаемого экологического результата. Установлено, что рассмотренные новые технологии малотоннажных химических производств соответствуют принципам НДТ и являются более экологически совершенными по сравнению с альтернативными, ранее реализованными в СССР. **Выводы.** Впервые предложена методика количественной оценки новых технологий в соответствии с принципами НДТ и показана возможность ее использования на этапе принятия основных технологических решений по внедряемому способу производства для обеспечения выполнения законодательных требований к технологиям в сфере экологической безопасности по достижению целей охраны ОС на примере созданных во ФГУП «ГосНИИОХТ» малотоннажных технологий производства тетраметилтиурамдисульфида, N-циклогексил-2-бензотиазолсульфенамида, диизопропилксантогендисульфида и N-фенил-2-нафтиламина.

**Ключевые слова:** технологии малотоннажных химических производств, методика количественной оценки, принципы наилучших доступных технологий, НДТ, тетраметилтиурамдисульфид, N-циклогексил-2-бензотиазолсульфенамид, диизопропилксантогендисульфид, N-фенил-2-нафтиламин

*Для цитирования:* Костикова Н.А., Глухан Е.Н., Казаков П.В., Антонова М.М., Климов Д.И. Оценка ресурсосберегающих технологий малотоннажных химических производств на соответствие принципам наилучших доступных технологий. *Тонкие химические технологии.* 2023;18(3):187–218. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-187-218>

## RESEARCH ARTICLE

# Assessment of resource-saving technologies in low-tonnage chemical industries for compliance with best available technologies principles

Natalia A. Kostikova✉, Elena N. Glukhan, Pavel V. Kazakov, Maria M. Antonova, Dmitry I. Klimov

GosNIIOKhT, State Scientific Center of the Russian Federation, Moscow, 111024 Russia

✉Corresponding author, e-mail: [kutkin@gosniokht.ru](mailto:kutkin@gosniokht.ru)

### Abstract

**Objectives.** To develop a methodology for the quantitative assessment of new technologies in accordance with the principles of best available technologies (BAT). To evaluate the developed technologies of low-tonnage chemical production of tetramethylthiuram disulfide, N-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide, diisopropyl xanthogen disulfide, and N-phenyl-2-naphthylamine for compliance with BAT principles and compare with alternative (implemented, known) technologies in terms of environmental impact.

**Methods.** A methodology for the quantitative assessment of new technologies for the production of organic substances in accordance with BAT principles was used.

**Results.** The developed methodology for the quantitative assessment of new technologies in accordance with BAT principles based on the calculation of comprehensive comparison indicators with alternative technologies for technological and environmental indicators allowed us to determine the level of implemented technologies for the production of tetramethylthiuram disulfide, N-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide, diisopropyl xanthogen disulfide, and N-phenyl-2-naphthylamine to minimize the impact on the environment, including through the development of special technological solutions for resource conservation and waste reduction, and to conduct a quantitative assessment of the achieved environmental outcome. It is established that the

considered new technologies of low-tonnage chemical production comply with BAT principles and are more environmentally advanced compared to alternative ones previously implemented in the USSR.

**Conclusions.** For the first time, a methodology for quantifying new technologies in accordance with BAT principles is proposed. The possibility of its use at the stage of making basic technological decisions on the implemented production method in order to ensure compliance with legislative requirements for technologies in the field of environmental safety to achieve environmental protection goals is shown on the example of low-tonnage technologies for the production of tetramethylthiuram disulfide, N-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide, diisopropyl xanthogen disulfide, and N-phenyl-2-naphthylamine created in GosNIIOKhT.

**Keywords:** low-tonnage chemical production technologies, quantitative assessment methodology, best available technologies (BAT) principles, tetramethylthiuram disulfide, N-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide, diisopropyl xanthogen disulfide, N-phenyl-2-naphthylamine

**For citation:** Kostikova N.A., Glukhan E.N., Kazakov P.V., Antonova M.M., Klimov D.I. Assessment of resource-saving technologies in low-tonnage chemical industries for compliance with best available technologies principles. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2023;18(3):187–218 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-187-218>

## ВВЕДЕНИЕ

Положениями Федерального закона от 31 декабря 2014 г. № 488-ФЗ «О промышленной политике в Российской Федерации» внедрение ресурсосберегающих и экологически безопасных технологий является одной из задач государственной промышленной политики в области производства. Реализация этой политики осуществляется, в том числе, путем отказа от использования устаревших и неэффективных технологий, перехода на принципы наилучших доступных технологий (НДТ) и внедрения современных технологий, причем критерии НДТ законодательно определены как критерии оценки используемых технологий по уровню воздействия на окружающую среду (ОС). В настоящее время выбор НДТ осуществляется на основе экспертных оценок<sup>1</sup>.

Для обоснования НДТ [1], отображения процесса выбора НДТ [2], идентификации технологий как НДТ [3] предлагаются различные модели, основанные на системном подходе и использовании математического аппарата, а также на проведении эколого-экономического анализа НДТ. Очевидно, что в условиях государственного реформирования системы экологического регулирования и в соответствии с концепцией внедрения НДТ как основного механизма реализации государственной политики в сфере экологической безопасности, уже на стадии разработки новых технологий должно уделяться особое внимание решению вопросов, связанных с определением уровня вредного воздействия на ОС и его минимизации до нормативных значений, соответствующих НДТ. Это тем более актуально, поскольку производство основных органических химических веществ законодательно отнесено

<sup>1</sup> Постановление Правительства РФ от 23.12.2014 № 1458 «О порядке определения технологии в качестве наилучшей доступной технологии, а также разработки, актуализации и опубликования информационно-технических справочников по наилучшим доступным технологиям» (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 9 сентября 2015 г. № 954, от 28 декабря 2016 г. № 1508, от 09 марта 2019 г. № 250). URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения 13.02.2022). [Decree of the Government of the Russian Federation of December 23, 2014, No. 1458 “On the procedure for determining technology as the best available technology, as well as the development, updating and publication of information and technical reference books on the best available technologies” (as amended by Decrees of the Government of the Russian Federation of September 9, 2015, No. 954; dated December 28, 2016, No. 1508; dated March 09, 2019, No. 250). URL: <http://www.consultant.ru/>. Accessed February 13, 2022 (in Russ.).]

к областям применения НДТ<sup>2</sup> и к объектам I категории по уровню негативного воздействия на ОС (значительное)<sup>3</sup>.

Указанные факторы определяют актуальность проведения предварительной оценки новых технологий для определения их соответствия современным экологическим требованиям. Однако методическая база для проведения такой оценки отсутствует. Разработка и внедрение в условиях малотоннажного промышленного производства высокоэффективных ресурсосберегающих технологий получения востребованных промышленным комплексом Российской Федерации материалов является одним из основных направлений научно-практической деятельности ФГУП «ГосНИИОХТ». Обеспечение современного уровня внедряемых технологий по минимизации воздействия на ОС достигается, в том числе, разработкой специальных технологических решений по ресурсосбережению и снижению отходности. Для оценки достигаемого экологического результата нами разработана «Методика количественной оценки новых технологий производства органических веществ в соответствии с принципами НДТ» [4].

В основу подхода для оценки новых технологий положены принципы НДТ<sup>4</sup>, соответствие которым

<sup>2</sup> Распоряжение Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2014 г. (ред. от 24.05.2018) № 2674-р. «Об утверждении Перечня областей применения наилучших доступных технологий». URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения 17.02.2020). [Decree of the Government of the Russian Federation dated December 24, 2014 (as amended on May 24, 2018) No. 2674-r. "On Approval of the List of Areas of Application of the Best Available Technologies." URL: <http://www.consultant.ru/>. Accessed February 17, 2020 (in Russ.).]

<sup>3</sup> Постановление Правительства Российской Федерации «Об утверждении критериев отнесения объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, к объектам I, II, III и IV категорий» от 28 сентября 2015 г. № 1029. URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения 17.02.2020). [Decree of the Government of the Russian Federation "On approval of the criteria for classifying objects that have a negative impact on the environment as objects of categories I, II, III and IV" dated September 28, 2015, No. 1029. URL: <http://www.consultant.ru/>. Accessed February 17, 2020 (in Russ.).]

<sup>4</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 23.12.2014 № 1458 «Об утверждении правил определения технологии в качестве наилучшей доступной технологии, а также разработки, актуализации и опубликования информационно-технических справочников по наилучшим доступным технологиям». URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения 13.09.2022). [Decree of the Government of the Russian Federation of December 23, 2014, No. 1458 "On approval of the rules for determining technology as the best available technology, as well as the development, updating and publication of information and technical reference books on the best available technologies." URL: <http://www.consultant.ru/>. Accessed September 09, 2022 (in Russ.).]

определяется на основании расчета комплексных индексов сравнения с альтернативными (реализованными, известными) технологиями по технологическим (количество отходов, выбросов и сбросов) и экологическим показателям (степени использования сырья и отходов и эффективности мероприятий по очистке газовых выбросов и сбросов в водоемы).

Оценка новых технологий на соответствие экологическим требованиям по уровню достижения целей охраны ОС является необходимым, но не достаточным элементом разработки. Одним из ключевых целевых показателей является достижение высокого уровня эффективности. Разработанная нами «Методика количественной оценки новых технологий производства органических веществ в соответствии с критериями экономической и экологической эффективности» [5] позволяет определить наиболее эффективный вариант организации производства по результатам расчета коэффициентов сравнительной экономической и экологической эффективности. Коэффициент сравнительной экономической эффективности включает оценку затрат на сырье и аппаратурное оформление технологического процесса. Коэффициент сравнительной экологической эффективности отражает достигнутый уровень минимизации негативного воздействия на ОС при реализации технологии, а также эффективность затрат, обеспечивающих получение данного экологического результата. При этом оценка экономической эффективности экологических затрат позволяет исключить необоснованно затратные варианты по сравнению с полученным экологическим результатом и обеспечить соответствие разработанных технологических решений критериям НДТ.

В настоящей статье рассмотрены разработанные в ФГУП «ГосНИИОХТ» новые технологии получения тетраметилтиурамдисульфида, *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида, диизопропилксантогендисульфида и *N*-фенил-2-нафтиламина, проведен их анализ с использованием вышеуказанной методики, по результатам которого сделано заключение об экологическом уровне новых технологий, а также определены возможные направления их модернизации.

## МЕТОДЫ

Расчет основных и дополнительных показателей [4] для сравнения разработанных технологий (табл. 1) выполнялся нами с использованием данных технологических регламентов производств.

Итоговая оценка разрабатываемой технологии проводилась путем сопоставления показателей данной технологии с показателями альтернативной

Таблица 1.<sup>5</sup> Основные и дополнительные технологические показатели для сравнения технологий производства  
 Table 1.<sup>5</sup> Main and additional technological indicators for comparing production technologies

Показатель Indicator	Характеристика показателя и методика его расчета Indicator characteristics and calculation method
Основные технологические показатели производства	
$A_T$	Норма образования твердых и жидких отходов, т/т (по данным регламента)
$B_T$	Удельные выбросы в атмосферу, т/т (по данным регламента)
$C_T$	Норма образования сточных вод, т/т (по данным регламента)
Дополнительные технологические показатели производства	
$J_K$	<p>Степень комплексности и полноты извлечения полезных компонентов из исходного сырья. Рассчитывается как сумма коэффициентов извлечения компонентов исходного сырья с учетом выхода и без учета технологических потерь продукта, т/т</p> $J_K = \sum_{i=1}^K J_i = \sum_{i=1}^K \frac{\sum_{n=1}^N \Pi_i^{ИЗ}}{\sum_{c=1}^M \Pi_i^C},$ <p>где <math>K</math> – количество ценных компонентов в сырье; <math>N</math> – количество продуктовых потоков;  <math>M</math> – количество сырьевых потоков;  <math>\Pi_i^{ИЗ}</math> – количество <math>i</math>-го полезного вещества, перешедшего в готовые продукты, т;  <math>\Pi_i^C</math> – количество <math>i</math>-го полезного вещества, содержащегося в исходном сырье, т</p>
$J_O$	<p>Степень использования образующихся отходов. Рассчитывается как доля регенерированного компонента в общей массе отхода, т/т. Рассчитывается по данным материального баланса операции регенерации в расчете на одну операцию.</p> $J_O = \frac{\sum Q^П + \sum Q^Р}{\sum Q^О},$ <p>где <math>\sum Q^П</math> – сумма отходов, используемых в производстведругой продукции, т/год,  <math>\sum Q^Р</math> – количество реализованных отходов, т/год; <math>\sum Q^О</math> – количество образующихся отходов, т/год</p>
$J_A$	<p>Степень очистки выбросов вредных веществ в атмосферу. Рассчитывается как доля уловленных газов и паров в общей массе абгазов производства, т/т. Может быть рассчитана по данным материальных балансов в расчете на одну операцию.</p> $J_A = \frac{\sum V_i}{\sum V_j},$ <p>где <math>\sum V_i</math> – общая масса уловленных компонентов выбросов, т/год;  <math>\sum V_j</math> – общая масса веществ, содержащихся в образовавшихся в процессе производства газовых выбросах, т/год</p>
$J_B$	<p>Степень очистки сбросов в водоемы. Рассчитывается отнесением массы очищенных от вредных примесей сбросов к общей массе их образования, т/т. Может быть рассчитана по данным материальных балансов в расчете на одну операцию.</p> $J_B = \frac{\sum W_i}{\sum W_k},$ <p>где <math>\sum W_i</math> – общая масса сбросов, т/год; <math>\sum W_k</math> – общая масса образовавшихся сточных вод, т/год</p>

<sup>5</sup> Все таблицы на английском языке можно увидеть в PDF ENG. / You can see all tables in English in the PDF ENG file.

(реализованной, известной), при этом на основании материальных балансов этих технологий определялись расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам, нормы образования отходов производства, основные и дополнительные технологические показатели.

Далее рассчитывались комплексные индексы сравнения разработанной и альтернативной технологий производства и итоговый показатель оценки разработанной технологии на соответствие принципам НДТ (табл. 2).

Показатель  $K_1$  характеризует степень снижения отходности новой технологии по сравнению с альтернативной. Целевым показателем является минимизация количества отходов. Поэтому для обеспечения соотношения  $K_1 < 1$  величины, относящиеся к разрабатываемой технологии, приводятся в числителе.

Показатель  $K_2$  характеризует степень повышения комплексности и полноты извлечения полезных компонентов по новой технологии по сравнению с альтернативной. Целевым показателем является увеличение уровня использования сырья. Поэтому для обеспечения соотношения  $K_2 < 1$  величины, относящиеся к разрабатываемой технологии, приводятся в знаменателе.

Значение итогового показателя оценки новой (разработанной) технологии  $I < 2$  позволяет сделать заключение о том, что разработанная технология отвечает принципам НДТ и является более экологически совершенной по сравнению с альтернативной [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Оценка соответствия технологии производства тетраметилтиурамдисульфида принципам НДТ

В основу технологии производства тетраметилтиурамдисульфида положен разработанный нами одностадийный способ его получения [6], который включает конденсацию диметиламина с сероуглеродом с последующим перекисным окислением образующейся диметилдитиокарбаминовой кислоты без ее выделения.

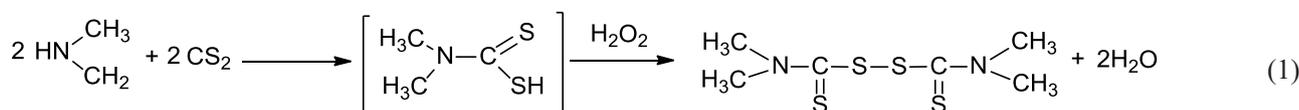
Реакция образования тетраметилтиурамдисульфида описывается уравнением (1).

Конденсация диметиламина с сероуглеродом проводится при эквимольном соотношении компонентов, перекисное окисление образующейся

**Таблица 2.** Комплексные индексы сравнения и итоговый показатель оценки разработанной технологии на соответствие принципам НДТ

**Table 2.** Comprehensive comparison indicators and the final indicator of the assessment of the developed technology for compliance with BAT principles

Показатель Indicator	Формула для расчета индекса Formula for calculating the indicator
Комплексный индекс сравнения основных технологических показателей разработанной и альтернативной технологий $K_1$	$K_1 = \frac{1}{3} \left( \frac{A_{T,P}}{A_{T,A}} + \frac{B_{T,P}}{B_{T,A}} + \frac{C_{T,P}}{C_{T,A}} \right),$ <p>где <math>A_{T,P}</math>, <math>B_{T,P}</math>, <math>C_{T,P}</math> и <math>A_{T,A}</math>, <math>B_{T,A}</math>, <math>C_{T,A}</math> – удельные показатели отходов, выбросов в атмосферу и сбросов в природные воды для разработанной и для альтернативной технологии соответственно</p>
Комплексный индекс сравнения дополнительных технологических показателей разработанной и альтернативной технологий $K_2$	$K_2 = \frac{1}{4} \left( \frac{J_{K,A}}{J_{K,P}} + \frac{J_{O,A}}{J_{O,P}} + \frac{J_{A,A}}{J_{A,P}} + \frac{J_{B,A}}{J_{B,P}} \right),$ <p>где <math>J_{K,P}</math>, <math>J_{O,P}</math>, <math>J_{A,P}</math>, <math>J_{B,P}</math> и <math>J_{K,A}</math>, <math>J_{O,A}</math>, <math>J_{A,A}</math>, <math>J_{B,A}</math> – дополнительные технологические показатели для разработанной и альтернативной технологии соответственно</p>
Итоговый показатель оценки разработанной технологии $I$	$I = K_1 + K_2$



диметилдитиокарбаминовой кислоты проводится при мольном соотношении диметиламин : сероуглерод : пероксид водорода, равном 1 : 1 : 0.55–0.57. Процесс проводится в среде метанола.

Расчет основных и дополнительных технологических показателей производства тетраметилтиурамдисульфида выполнен нами с использованием данных «Временного технологического регламента опытного малотоннажного производства тетраметилтиурамдисульфида на основе отечественного сырья, № ВТР-3-350» о расходных коэффициентах по сырью (табл. 3) и нормах образования отходов (табл. 4). Данные расчета основных и дополнительных технологических показателей производства тетраметилтиурамдисульфида представлены в табл. 5.

Итоговую оценку разработанной технологии производства тетраметилтиурамдисульфида мы проводили путем ее сопоставления с альтернативной, основанной на способе получения продукта окислением пероксидом водорода в присутствии серной кислоты натриевой соли диметилдитиокарбаминовой кислоты, синтезируемой по реакции диметиламина с сероуглеродом в присутствии щелочи при мольном отношении сероуглерод : диметиламин : гидроксид натрия, равном 1 : 1 : 1.03 [7]. Выпавший осадок тетраметилтиурамдисульфида отфильтровывали, промывали, гранулировали и высушивали [8]. Данный процесс был реализован в СССР на Волгоградском производственном объединении «Химпром» [9].

**Таблица 3.** Расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам при производстве тетраметилтиурамдисульфида

**Table 3.** Consumption coefficients for raw materials and auxiliary materials in the tetramethylthiuram disulfide production

Наименование исходного сырья и материалов Name of raw materials	Расходные коэффициенты Expense coefficients		Примечание Note
	кг/операцию kg/operation	т/т t/t	
Диметиламин (33%)	72.2	1.29	–
Сероуглерод	40.2	0.73	–
Пероксид водорода (37%)	27.8	0.50	–
Метанол	4.5	0.08	с учетом регенерации
	565.4	10.10	без учета регенерации

**Таблица 4.** Нормы образования отходов, выбросы и сбросы при производстве тетраметилтиурамдисульфида

**Table 4.** Waste generation standards, emissions, and discharges in the tetramethylthiuram disulfide production

Вид отхода Type of waste	Агрегатное состояние отхода Aggregate state of waste	Состав Composition	Количество, % Amount, %	Норма образования отходов производства Production waste generation rate	
				кг/операцию kg/operation	т/т t/t
Кубовый остаток регенерации метанола	Жидкое	Кубовый остаток, в т.ч.:	100.00	83.9	1.50
		Вода	91.18	76.5	1.37
		Органическая примесь	4.17	3.5	0.06
		Тетраметилтиурамдисульфид	4.65	3.9	0.07
Выбросы в атмосферу			отсутствуют		
Сброс сточных вод			отсутствует		

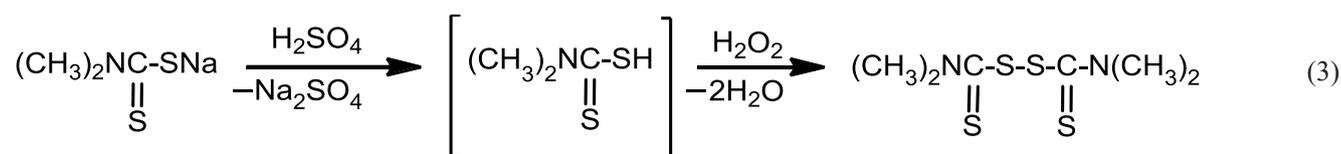
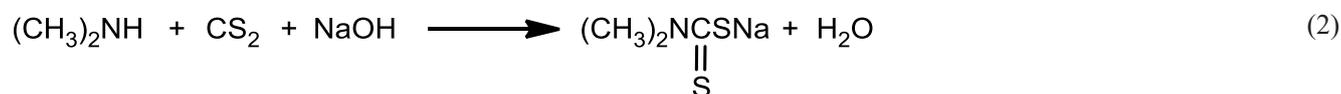
**Таблица 5.** Основные и дополнительные технологические показатели, рассчитанные для разработанной и альтернативной технологий производства тетраметилтиурамдисульфида  
**Table 5.** Basic and additional technological indicators calculated for the developed and existing alternative technologies used in the tetramethylthiuram disulfide production

Показатель Indicator	Методика расчета и значение показателя Calculation method and indicator value	
	Разработанная технология Developed technology	Альтернативная технология Alternative technology
Основные технологические показатели производства		
Норма образования твердых и жидких отходов	$A_{т,р} = 1.5$ т/т (табл. 4)	$A_{т,а} = 4.58$ т/т (табл. 7)
Удельные выбросы в атмосферу	Абгазы проходят локальную очистку в контактных аппаратах, эффективность очистки 100%, таким образом, выбросы в атмосферу отсутствуют (табл. 4, 7)	
	$B_{т,р} = 0$ т/т	$B_{т,а} = 0$ т/т
Норма образования сточных вод	Сброс сточных вод отсутствует (табл. 4, 7)	
	$C_{т,р} = 0$ т/т	$C_{т,а} = 0$ т/т
Дополнительные технологические показатели		
Степень комплексности и полноты извлечения полезных компонентов из исходного сырья	Рассчитывается как сумма коэффициентов извлечения диметиламина $P_{DMA}$ и сероуглерода $P_{CS_2}$ с учетом выхода тетраметилтиурамдисульфида (56.1 кг на операцию, 95%) без учета технологических потерь продукта в фильтрате и промывном растворе. $P_{DMA} = 0.41/0.43 = 0.95$ т/т $P_{CS_2} = 0.69/0.73 = 0.95$ т/т $J_{к,р} = 0.95 + 0.95 = 1.90$ т/т $J_{к,а} = 1.90$ т/т	$J_{к,а} = 1.90$ т/т
Степень использования образующихся отходов	Рассчитывается как доля регенерированного метанола в общей массе отхода по данным материального баланса стадии регенерации метанола в расчете на одну операцию $J_{о,р} = 558.2/644.9 = 0.87$ т/т	$J_{о,а} = 0.69$ т/т
Степень очистки выбросов вредных веществ в атмосферу	Рассчитывается как доля уловленных паров метанола в ловушке и в процессе локальной очистки в контактных аппаратах в общей массе абгазов с учетом 100%-ной эффективности их очистки (табл. 4, 7)	
	$J_{а,р} = 1.00$	$J_{а,а} = 1.00$ т/т
Степень очистки сбросов в водоемы	Сброс сточных вод отсутствует (табл. 4, 7)	
	$J_{в,р} = 0$ т/т	$J_{в,а} = 0$ т/т

Реакция образования диметилдитиокарбамата натрия может быть описана схемой (2).

Дальнейшие превращения диметилдитиокарбамата натрия с образованием тетраметилтиурамдисульфида представлены схемой (3).

На основании рассчитанных материальных балансов определялись расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам (табл. 6) и нормы образования отходов производства тетраметилтиурамдисульфида (табл. 7) по альтернативной технологии.



**Таблица 6.** Расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам при производстве тетраметилтиурамдисульфида по альтернативной технологии

**Table 6.** Consumption coefficients for raw materials and auxiliary materials in the tetramethylthiuram disulfide production using an alternative technology

Наименование исходного сырья и материалов Name of raw materials	Расходные коэффициенты Expense coefficients		Примечание Note
	кг/операцию kg/operation	т/т t/t	
Диметиламин (33%)	72.20	1.29	–
Сероуглерод	40.20	0.73	–
Пероксид водорода (37%)	27.80	0.50	–
Гидроксид натрия (44%)	50.92	0.91	–
Серная кислота (60%)	45.75	0.82	–
Метанол (99.47%)	1.81	0.03	регенерация
	240.00	4.28	без учета регенерации
Вода	76.97	1.37	регенерация
	412.00	7.34	без учета регенерации

**Таблица 7.** Нормы образования отходов, выбросы и сбросы для альтернативной технологии производства тетраметилтиурамдисульфида (с регенерацией метанола и воды)

**Table 7.** Waste generation standards, emissions, and discharges in the alternative tetramethylthiuram disulfide production technology (with methanol and water regeneration)

Вид отхода Type of waste	Агрегатное состояние отхода Aggregate state of waste	Состав Composition	Количество, % Amount, %	Норма образования отходов производства Production waste generation rate	
				кг/операцию kg/operation	т/т t/t
Кубовый остаток (операция регенерации метанола)	Жидкое	Кубовый остаток, в т.ч.:	100.00	7.57	0.13
		Вода	91.17	2.71	0.05
		Органическая примесь	8.83	4.86	0.09

Таблица 7. Окончание  
Table 7. Continued

Вид отхода Type of waste	Агрегатное состояние отхода Aggregate state of waste	Состав Composition	Количество, % Amount, %	Норма образования отходов производства Production waste generation rate	
				кг/операцию kg/operation	т/т t/t
Кубовый остаток (операция регенерации воды)	Жидкое	Кубовый остаток, в т.ч.:	100.00	249.46	4.45
		Сульфат натрия	15.95	39.78	0.71
		Вода	83.06	207.19	3.69
		Органическая примесь	1.00	2.49	0.04
Выбросы в атмосферу		отсутствуют			
Сброс сточных вод		отсутствует			

Далее нами были рассчитаны комплексные индексы сравнения разработанной и альтернативной технологий производства тетраметилтиурамдисульфида и итоговый показатель оценки разработанной технологии на соответствие принципам НДТ (табл. 8).

Значение итогового показателя  $I$  оценки новой технологии  $1.04 < 2$  позволяет сделать заключение о том, что разработанная нами технология производства тетраметилтиурамдисульфида отвечает принципам НДТ и является более экологически совершенной по сравнению с альтернативной, реализованной в СССР [4]. Внедрена разработанная

нами технология в филиале ФГУП «ГосНИИОХТ» «Обособленный завод № 4» (г. Новочебоксарск, Чувашской Республики), мощность опытного малотоннажного производства тетраметилтиурамдисульфида составляет 5000 кг/год.

Высокая эффективность ( $K_1 = 0.11$ ) разработанной технологии производства тетраметилтиурамдисульфида (табл. 8) определялась низким уровнем отходности технологического процесса. Достигнутый уровень экологичности производства ( $K_2 = 0.93$ ) обеспечивался проведением регенерации сырья (метанола).

Таблица 8. Комплексные индексы и итоговый показатель оценки разработанной технологии производства тетраметилтиурамдисульфида  
Table 8. Comprehensive indicators and the final evaluation indicator of the developed tetramethylthiuram disulfide production technology

Показатель Indicator	Методика расчета и значение показателя Calculation method and indicator value
Комплексный индекс сравнения основных технологических показателей разработанной и альтернативной технологии $K_1$	В связи с тем, что выбросы в атмосферу и сбросы в водоемы вредных веществ для разработанной и альтернативной технологии отсутствуют, сравнение удельных показателей выбросов в атмосферу и сбросов в водоемы не проводится. $K_1 = (A_{T,P}/A_{T,A})/3$ $K_1 = (1.50/4.58)/3 = 0.11$
Комплексный индекс сравнения дополнительных технологических показателей разработанной и альтернативной технологии $K_2$	В связи с отсутствием сбросов вредных веществ в водоемы для разработанной и альтернативной технологии, расчет и сравнение степеней очистки сбросов в водоемы не проводится. $K_2 = (J_{K,A}/J_{K,P} + J_{O,A}/J_{O,P} + J_{A,A}/J_{A,P})/3$ $K_2 = (1.9/1.9 + 0.69/0.87 + 1.00/1.00)/3$ $K_2 = 0.93$
Итоговый показатель оценки технологии $I$	$I = 0.11 + 0.93 = 1.04$

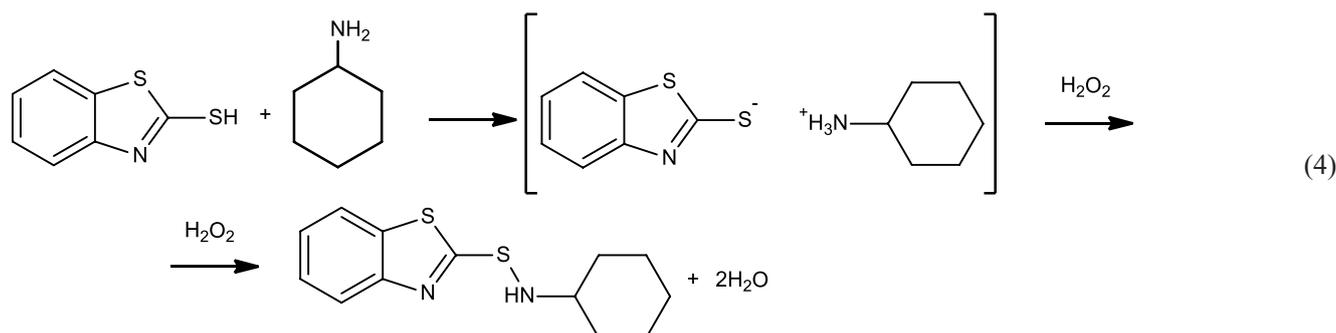
### Оценка соответствия технологии производства *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида принципам НДТ

В основу технологии производства *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида положен разработанный нами одностадийный способ его получения [9], который включает конденсацию 2-меркаптобензотиазола и циклогексиламина с последующим перекисным окислением образующегося промежуточного соединения – циклогексиламмония 1,3-бензотиазол-2-тиолата без его выделения. Процесс проводится в водной среде при мольном соотношении 2-меркаптобензотиазол : циклогексиламин : пероксид водорода, равном 1 : 3 : 1.1, и описывается схемой (4).

Расчет основных и дополнительных технологических показателей производства *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида проводился нами с использованием данных «Временного технологического регламента опытного малотоннажного производства *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида, № ВТР-5-350»

о расходных коэффициентах по сырью (табл. 9) и нормам образования отходов производства (табл. 10). Результаты расчета основных и дополнительных технологических показателей представлены в табл. 11.

Итоговая оценка разрабатываемой технологии производства *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида проводилась путем сопоставления этой технологии с альтернативной, основанной на способе его получения взаимодействием натриевой соли 2-меркаптобензотиазола (каптакса) с циклогексиламином в присутствии гипохлорита натрия. Натриевую соль каптакса смешивали с циклогексиламином, реакцию массу подкисляли 37%-ной соляной кислотой. При этом получали циклогексиламиновую соль каптакса, которую окисляли гипохлоритом натрия в присутствии щелочи. Непрореагировавший циклогексиламин из сточных вод выделяли продувкой азотом при температуре 120–130 °С. Описанный способ получения *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида был реализован в СССР на Новокемеровском химическом комбинате [11].



**Таблица 9.** Расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам при производстве *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида

**Table 9.** Consumption coefficients for raw materials and auxiliary materials in the *N*-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide production

Наименование исходного сырья и материалов Name of raw materials	Расходные коэффициенты Expense coefficients		Примечание Note
	кг/операцию kg/operation	т/т t/t	
2-Меркаптобензотиазол (97%)	68.80	0.872	–
Циклогексиламин (99%)	33.31	0.422	регенерация
	119.99	1.521	без учета регенерации
Пероксид водорода (37%)	39.60	0.502	–
Вода	0.00	0.000	регенерация
	800.00	10.139	без учета регенерации

**Таблица 10.** Нормы образования отходов, выбросы и сбросы при производстве *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида (с регенерацией воды и циклогексиламина)  
**Table 10.** Waste generation standards, emissions, and discharges in the *N*-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide production (with regeneration of water and cyclohexylamine)

Вид отхода Type of waste	Агрегатное состояние отхода Aggregate state of waste	Состав Composition	Количество, % Amount, %	Норма образования отходов производства Production waste generation rate	
				кг/операцию kg/operation	т/т t/t
Кубовый остаток (операция регенерации воды)	Жидкое	Кубовый остаток, в т.ч.:	100.00	64.76	0.821
		Вода	62.25	40.31	0.511
		Суммарная органическая примесь	37.75	24.45	0.310
Выбросы в атмосферу		отсутствуют			
Сброс сточных вод		отсутствует			

**Таблица 11.** Основные и дополнительные технологические показатели, рассчитанные для разработанной и альтернативной технологий производства *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида  
**Table 11.** Basic and additional technological indicators calculated for the developed and existing alternative technologies used in the *N*-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide production

Показатель Indicator	Методика расчета и значение показателя Calculation method and indicator value	
	Разработанная технология Developed technology	Альтернативная технология Alternative technology
Основные технологические показатели		
Норма образования твердых и жидких отходов	$A_{T,P} = 0.821$ т/т (табл. 10)	$A_{T,A} = 4.45$ т/т (табл. 13)
Удельные выбросы в атмосферу	Абгазы отсутствуют, выбросы в атмосферу отсутствуют (табл. 10, 13)	
	$B_{T,P} = 0$	$B_{T,A} = 0$
Норма образования сточных вод	Сброс сточных вод отсутствует (табл. 10, 13)	
	$C_{T,P} = 0$	$C_{T,P} = 0$
Дополнительные технологические показатели		
Степень комплексности и полноты извлечения полезных компонентов из исходного сырья	Рассчитывается как сумма коэффициентов извлечения 2-меркаптобензотиазола $P_{МБТ}$ и циклогексиламина $P_{ЦГА}$ с учетом выхода <i>N</i> -циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида (78.9 кг на операцию, 75%) и регенерации циклогексиламина $P_{МБТ} = 0.632/0.846 = 0.75$ т/т $P_{ЦГА} = 1.447/1.506 = 0.96$ т/т $J_{K,P} = 0.75 + 0.96 = 1.71$ т/т	$J_{K,A} = 1.64$ т/т

Таблица 11. Окончание  
Table 11. Continued

Показатель Indicator	Методика расчета и значение показателя Calculation method and indicator value	
	Разработанная технология Developed technology	Альтернативная технология Alternative technology
Степень использования образующихся отходов	Рассчитывается как доля регенерированных циклогексиламина и воды в общей массе отхода (маточного раствора) в расчете на одну операцию: $J_{O,P} = (84.64 + 800)/949.40 = 0.93$ т/т	
Степень очистки выбросов вредных веществ в атмосферу	Абгазы отсутствуют, выбросы в атмосферу отсутствуют (табл. 10, 13)	
	$J_{A,P} = 0$ т/т	$J_{A,A} = 0$ т/т
Степень очистки сбросов в водоемы	Сточные воды отсутствуют (табл. 10, 13)	
	$J_{B,P} = 0$ т/т	$J_{B,A} = 0$ т/т

Реакция получения натриевой соли 2-меркапто-бензотиазола описывается схемой (5).

Образование *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида может быть описано схемой (6).

На основании рассчитанных нами материальных балансов определялись расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам (табл. 12) и нормы образования отходов производства

*N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида (табл. 13) по альтернативной технологии.

Далее нами были рассчитаны комплексные индексы сравнения разработанной и альтернативной технологий производства этого продукта и итоговый показатель оценки разработанной технологии на соответствие принципам НДТ (табл. 14).

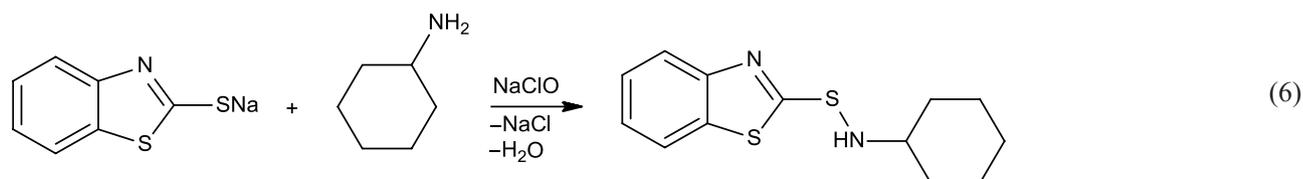
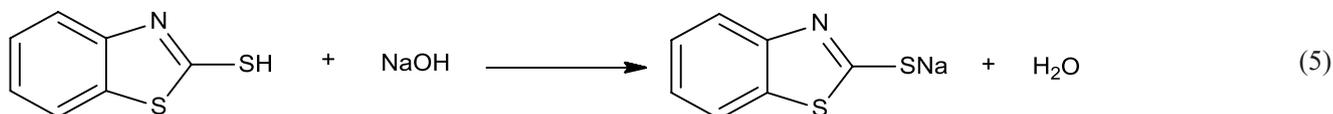


Таблица 12. Расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам для альтернативной технологии производства *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида

Table 12. Consumption coefficients for raw materials and auxiliary materials in the *N*-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide production using an alternative technology

Наименование исходного сырья и материалов Name of raw materials	Расходные коэффициенты Expense coefficients		Примечание Note
	кг/операцию kg/operation	т/т t/t	
2-Меркаптобензотиазол, 97%	68.80	0.73	–
Гидроксид натрия, 44%-ный раствор	44.46	0.47	–
Вода	581.04	6.16	без учета регенерации
	52.24	0.55	регенерация

Таблица 12. Окончание

Table 12. Continued

Наименование исходного сырья и материалов Name of raw materials	Расходные коэффициенты Expense coefficients		Примечание Note
	кг/операцию kg/operation	т/т t/t	
Циклогексиламин, 99%	47.98	0.51	без учета регенерации
	40.12	0.42	регенерация
Соляная кислота, 37%-ный раствор	51.30	0.54	–
Гипохлорит натрия, 15%-ный раствор	253.96	2.69	–
Сульфит натрия	14.69	0.16	–

Таблица 13. Нормы образования отходов, отходов, выбросов и сбросов при производстве *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида по альтернативной технологии (с регенерацией воды и циклогексиламина)

Table 13. Waste generation standards, emissions, and discharges in the *N*-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide production using an alternative technology (with water and cyclohexylamine regeneration)

Вид отхода Type of waste	Агрегатное состояние отхода Aggregate state of waste	Состав Composition	Количество, % Amount, %	Норма образования отходов производства Production waste generation rate	
				кг/операцию kg/operation	т/т t/t
Сточная вода	Жидкое	Кубовый остаток, в т.ч.:	100.00	420.38	4.45
		Суммарная органическая примесь	3.19	13.41	0.14
		Хлорид натрия	14.47	60.84	0.64
		Сульфат натрия	3.94	16.56	0.18
		Вода	78.40	329.57	3.49
Выбросы в атмосферу				отсутствуют	
Сброс сточных вод				отсутствует	

Таблица 14. Комплексные индексы и итоговый показатель оценки разработанной технологии производства *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида

Table 14. Comprehensive indicators and the final evaluation of the developed technology for the production of *N*-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide

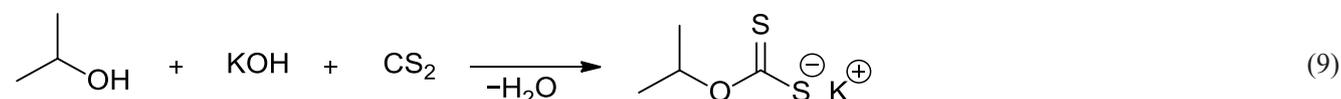
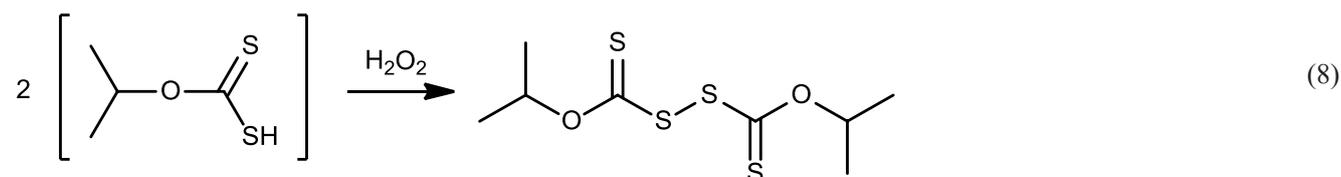
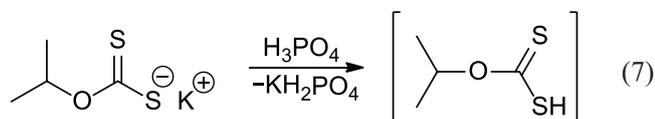
Показатель Indicator	Методика расчета и значение показателя Calculation method and indicator value
Комплексный индекс сравнения основных технологических показателей разработанной и альтернативной технологий $K_1$	В связи с тем, что выбросы вредных веществ в атмосферу и сброс стоков для разработанной и альтернативной технологии отсутствуют, сравнение удельных показателей выбросов в атмосферу и сбросов в водоемы не проводится. $K_1 = (A_{т,р}/A_{т,а})/3$ $K_1 = (0.82/4.45)/3 = 0.06$
Комплексный индекс сравнения дополнительных технологических показателей разработанной и альтернативной технологий $K_2$	В связи с отсутствием сбросов вредных веществ в водоемы и выбросов вредных веществ в атмосферу для разработанной и альтернативной технологии, расчет и сравнение степеней очистки сбросов в водоемы и выбросов вредных веществ в атмосферу не проводится. $K_2 = (J_{к,а}/J_{к,р} + J_{о,а}/J_{о,р})/4$ $K_2 = (1.64/1.71 + 0.55/0.93)/4 = 0.39$
Итоговый показатель оценки технологии $I$	$I = 0.06 + 0.39 = 0.45$

Значение итогового показателя оценки технологии  $I = 0.45 \ll 2$  позволяет сделать заключение о том, что разработанная нами технология производства *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида отвечает принципам НДТ и является значительно более экологически совершенной по сравнению с альтернативной [11], реализованной в СССР. Внедрен данный процесс в филиале ФГУП «ГосНИИОХТ» «Обособленный завод № 4» (г. Новочебоксарск Чувашской Республики), мощность опытного малотоннажного производства составляет 5000 кг/год.

Отличительной особенностью разработанной нами технологии производства *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида по сравнению с реализованной ранее в СССР является значительное снижение уровня образования отходов и высокая степень рекуперации сырья, что позволяет охарактеризовать новую технологию как гораздо более эффективную ( $K_1 = 0.06$ ). Высокий уровень экологичности разработанной технологии ( $K_2 = 0.39$ ) обеспечивается минимизацией потерь благодаря высоким показателям ресурсосбережения (конверсии сырья) и рекуперации растворителя (вода) и избыточного сырьевого компонента (циклогексиламин).

#### Оценка соответствия технологии производства диизопропилксантогендисульфида принципам НДТ

В основу технологии производства диизопропилксантогендисульфида положен разработанный нами способ его получения [12], основанный на окислении изопропилового ксантогената калия (ИКК) [13] пероксидом водорода в присутствии ортофосфорной кислоты в воде [14]. Взаимодействие ИКК с ортофосфорной кислотой с образованием соответствующей ксантогеновой кислоты описывается схемой (7).



Окисление полученной ксантогеновой кислоты пероксидом водорода с образованием диизопропилксантогендисульфида представлен схемой (8).

Полученную суспензию фильтровали, промывали водой и сушили. Промывные воды повторно использовали в следующем синтезе в качестве растворителя. ИКК получали взаимодействием изопропанола, гидроксида калия и сероуглерода по схеме (9).

Процесс вели в изопропанол при молярном соотношении изопропанол : сероуглерод : гидроксид калия, равном 7 : 1 : 1, и температуре 25–35 °С. Для восстановления качества спирта использовался метод двухступенчатой ректификация фильтрата.

Расчет основных и дополнительных технологических показателей производства диизопропилксантогендисульфида для оценки соответствия технологии принципам НДТ проводился с использованием данных «Временного технологического регламента опытного малотоннажного производства изопропилового ксантогената калия, № ВТР-12-350» и «Временного технологического регламента опытного малотоннажного производства диизопропилксантогендисульфида, № ВТР-13-350» о расходных коэффициентах по сырью (табл. 15) и нормах образования отходов производства (табл. 16). Результаты расчета основных и дополнительных технологических показателей производства диизопропилксантогендисульфида по альтернативной технологии представлены в табл 17.

Итоговая оценка разрабатываемой технологии производства диизопропилксантогендисульфида проводилась путем сопоставления разработанной технологии с альтернативной, основанной на известном способе его получения окислением ксантогената щелочного металла нитритом натрия в присутствии минеральных кислот (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) [15]: один моль кислоты используется для разложения нитрита натрия до оксидов азота, а второй моль – на образование ксантогеновой кислоты из соответствующей соли. Выделяющийся оксид азота (IV) выступает окислителем в данном процессе, который в общем виде можно описать схемами реакций (10)–(13):

**Таблица 15.** Расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам для производства диизопропилксантогендисульфида

**Table 15.** Consumption coefficients for raw materials and auxiliary materials in the production of diisopropyl xanthogen disulfide

Наименование исходного сырья и материалов Name of raw materials	Расходные коэффициенты Expense coefficients		Примечание Note
	кг/операцию kg/operation	т/т t/t	
Получение ИКК (98.88%)			
Изопропиловый спирт (99.59%)	416.16	2.593	–
	145.89	0.909	с учетом регенерации
Сероуглерод (100%)	72.68	0.453	–
Гидроксид калия (86.11%)	61.70	0.384	–
Регенерация изопропанола			
Толуол (99.5%)	98.63	0.616	–
Получение диизопропилксантогендисульфида			
ИКК (98.88%) PIX (98.88%)	150.00	1.42	–
Пероксид водорода (37%)	43.56	0.41	–
Ортофосфорная кислота (85%)	99.39	0.94	–
Вода	850.00	8.03	–
	440.00	4.16	с учетом возврата промывных вод

**Таблица 16.** Нормы образования отходов, выбросы и сбросы при производстве диизопропилксантогендисульфида (с регенерацией изопропанола и возвратом промывной воды)

**Table 16.** Waste generation standards, emissions, and discharges in the diisopropyl xanthogen disulfide production (with isopropanol regeneration and return of washing water)

Вид отхода Type of waste	Агрегатное состояние отхода Aggregate state of waste	Состав Composition	Количество, % Amount, %	Норма образования отходов производства Production waste generation rate	
				кг/операцию kg/operation	т/т t/t
Кубовый остаток после проведения ректификации фильтрата (стадия получения ИКК)	Жидкое	Кубовый остаток, в т.ч.:	100.00	12.89	0.086
		Изопропанол	51.32	5.42	0.039
		Примесь	48.68	7.47	0.047

Таблица 16. Окончание  
Table 16. Continued

Вид отхода Type of waste	Агрегатное состояние отхода Aggregate state of waste	Состав Composition	Количество, % Amount, %	Норма образования отходов производства Production waste generation rate	
				кг/операцию kg/operation	т/т t/t
Азеотроп, выделенный на стадии абсолютирования ректификата (стадия получения ИКК)	Жидкое	Азеотроп, в т.ч.:	100.00	201.53	1.260
		Изопропанол	38.20	76.98	0.481
		Вода	13.10	26.40	0.165
		Толуол	48.70	98.14	0.613
Кубовый остаток после проведения абсолютирования ректификата (стадия получения ИКК)	Жидкое	Кубовый остаток, в т.ч.:	100.00	9.29	0.021
		Изопропанол	85.71	8.80	0.018
		Примесь	14.29	0.49	0.003
Сточная вода (стадия получения диизопрпилксантоген-дисульфида)	Жидкое	Фильтрат, в т.ч.:	100.00	620.63	5.862
		Вода	79.03	490.47	4.632
		Примеси	20.97	130.16	1.229
Выбросы в атмосферу	отсутствуют				
Сброс сточных вод	отсутствует				

Таблица 17. Основные и дополнительные технологические показатели, рассчитанные для разработанной и альтернативной технологий производства диизопрпилксантогендисульфида  
Table 17. Basic and additional technological indicators calculated for the developed and alternative technologies used in the diisopropyl xanthogen disulfide production

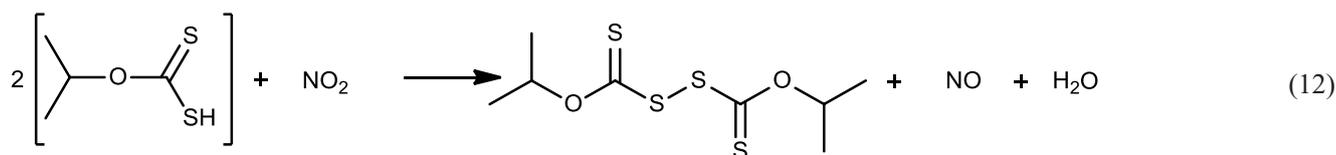
Показатель Indicator	Методика расчета и значение показателя Calculation method and indicator value	
	Разработанная технология Developed technology	Альтернативная технология Alternative technology
Основные технологические показатели		
Норма образования твердых и жидких отходов	$A_{\text{ТР}} = 7.228$ т/т (табл. 16)	$A_{\text{ТА}} = 7.337$ т/т (табл. 20, 21)
Удельные выбросы в атмосферу	Абгазы процесса это пары воды. Выбросы вредных веществ в атмосферу отсутствуют (табл. 16) $B_{\text{ТР}} = 0$ т/т	Абгазы представляют собой смесь азота и диоксида углерода. Выбросы вредных веществ в атмосферу отсутствуют (табл. 20, 21) $B_{\text{ТА}} = 0$ т/т

Таблица 17. Окончание  
Table 17. Continued

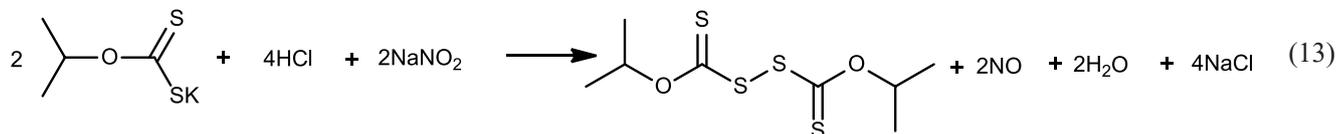
Показатель Indicator	Методика расчета и значение показателя Calculation method and indicator value	
	Разработанная технология Developed technology	Альтернативная технология Alternative technology
Норма образования сточных вод	Сброс сточных вод отсутствует в связи с высоким классом опасности для водных объектов рыбохозяйственного значения (2 класс опасности*). $C_{Т,Р} = 0$ т/т	Сброс сточных вод отсутствует в связи с высоким классом опасности фильтрата для водных объектов рыбохозяйственного значения (1 класс опасности*). $C_{Т,А} = 0$ т/т
Дополнительные технологические показатели		
Степень комплексности и полноты извлечения полезных компонентов из исходного сырья	<p>Рассчитывается как сумма коэффициентов извлечения изопропанола <math>P_{ИПС}</math>, гидроксида калия <math>P_{КОН}</math>, сероуглерода <math>P_{CS_2}</math>, ИКК <math>P_{ИКК}</math>, пероксида водорода <math>P_{H_2O_2}</math> и ортофосфорной кислоты <math>P_{H_3PO_4}</math> с учетом выхода диизопропилксантогендисульфида (105.88 кг на операцию, 90%).</p> $P_{ИПС} = 0.341/0.358 = 0.95$ т/т $P_{КОН} = 0.319/0.334 = 0.95$ т/т $P_{CS_2} = 0.433/0.453 = 0.95$ т/т $P_{ИКК} = 1.261/1.401 = 0.90$ т/т С учетом степени извлечения компонентов процесса получения ИКК: $P_{ИКК} = 0.95 \times 0.90 = 0.86$ т/т $P_{H_2O_2} = 0.123/0.152 = 0.81$ т/т $P_{H_3PO_4} = 0.713/0.798 = 0.89$ т/т $J_{К,Р} = 0.86 + 0.81 + 0.89 = 2.56$ т/т	<p>Коэффициенты извлечения сероуглерода <math>P_{CS_2}</math>, изопропанола <math>P_{ИПС}</math>, гидроксида калия <math>P_{КОН}</math> для стадии получения ИКК:  <math>P_{ИПС} = 0.341/0.358 = 0.95</math> т/т  <math>P_{КОН} = 0.319/0.334 = 0.95</math> т/т  <math>P_{CS_2} = 0.433/0.453 = 0.95</math> т/т                      Коэффициенты извлечения ИКК, нитрита натрия <math>P_{NaNO_2}</math> и ортофосфорной кислоты <math>P_{H_3PO_4}</math> с учетом выхода продукта (108.25 кг на операцию, 94.1 %).  <math>P_{ИКК} = 0.95 \times 0.94 = 0.89</math> т/т  <math>P_{NaNO_2} = 0.44/0.47 = 0.94</math> т/т  <math>P_{H_3PO_4} = 0.611/0.611 = 1.00</math> т/т  <math>J_{К,А} = 0.89 + 0.94 + 1.00 = 2.83</math> т/т                 </p>
Степень использования образующихся отходов	<p>Рассчитывается как доля регенерированного изопропанола в общей массе отхода (фильтрата и конденсата). По данным материального баланса регенерации изопропанола в расчете на 1 т продукта:  <math>J_{О,Р} = (0.984 + 0.700)/3.049 = 0.55</math> т/т                 </p>	<p>Рассчитывается как доля возвращаемой воды в общей массе отхода (фильтрата, промывных вод и отработанного абсорбента). По данным материального баланса в расчете на 1 т продукта:  <math>J_{О,А} = 4.610/9.772 = 0.47</math> т/т                 </p>
Степень очистки выбросов вредных веществ в атмосферу	<p>Абгазы процесса это пары воды. Выбросы вредных веществ в атмосферу отсутствуют.  <math>J_{А,Р} = 1.00</math> т/т                 </p>	<p>Рассчитывается как доля уловленного оксида азота в общей массе абгазов:  <math>J_{А,А} = 0.030/0.030 = 1.00</math> т/т                 </p>
Степень очистки сбросов в водоемы	Сброс сточных вод отсутствует (табл. 16, 20, 21)	
	$J_{В,Р} = 0$ т/т	$J_{В,А} = 0$ т/т

\* Приказ Минприроды России от 04.12.2014 № 536 «Об утверждении Критериев отнесения отходов к I–V классам опасности по степени негативного воздействия на окружающую среду» (Зарегистрировано в Минюсте России 29.12.2015 № 40330).





Суммарно:



Очистка газовых выбросов осуществляется путем абсорбции абгазов водным раствором мочевины. Процесс поглощения окислов азота может быть описан уравнением (14):



На основании рассчитанных нами материальных балансов определялись расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам (табл. 18, 19) и нормы образования отходов производства диизопропилксантогендисульфида (табл. 20, 21) по альтернативной технологии.

**Таблица 18.** Расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам при производстве ИКК  
**Table 18.** Consumption coefficients for raw materials and auxiliary materials in the potassium isopropyl xanthate production

Наименование исходного сырья и материалов Name of raw materials	Расходные коэффициенты Expense coefficients		Примечание Note
	кг/операцию kg/operation	т/т t/t	
Получение ИКК			
Изопропиловый спирт (99.6%)	416.16	2.593	–
	145.89	0.909	с учетом регенерации
Сероуглерод (100%)	72.68	0.453	–
Гидроксид калия (86.8%)	61.70	0.384	–
Регенерация изопропанола			
Толуол (99.5%)	98.63	0.616	–

**Таблица 19.** Расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам при производстве диизопропилксантогендисульфида по альтернативной технологии  
**Table 19.** Consumption coefficients for raw materials and auxiliary materials in the diisopropyl xanthogen disulfide production using an alternative technology

Наименование исходного сырья и материалов Name of raw materials	Расходные коэффициенты Expense coefficients		Примечание Note
	кг/операцию kg/operation	т/т t/t	
ИКК (98.88%)	150.00	1.355	–
Нитрит натрия (98.50%)	59.60	0.552	–
Ортофосфорная кислота (85%)	127.10	1.196	–

Таблица 19. Окончание

Table 19. Continued

Наименование исходного сырья и материалов Name of raw materials	Расходные коэффициенты Expense coefficients		Примечание Note
	кг/операцию kg/operation	т/т t/t	
Вода	850.00	7.870	–
	433.86	4.017	с учетом возврата промывной воды и конденсата процесса сушки осадка
Мочевина (100%)*	133.02*	0.172	с учетом рециркуляции
	121.63*	0.157	с учетом регенерации абсорбента
Вода для приготовления абсорбента*	399.06*	0.515	с учетом рециркуляции

\* Из расчета на 7 операций получения диизопропилксантогендисульфида.

Таблица 20. Нормы образования отходов, выбросы и сбросы при производстве ИКК

Table 20. Waste generation standards, emissions, and discharges in the potassium isopropyl xanthate production

Вид отхода Type of waste	Агрегатное состояние отхода Aggregate state of waste	Состав Composition	Количество, % Amount, %	Норма образования отходов производства Production waste generation rate	
				кг/операцию kg/operation	т/т t/t
Кубовый остаток после проведения ректификации фильтрата	Жидкое	Кубовый остаток, в т.ч.:	100.00	12.89	0.086
		Изопропанол	51.32	5.42	0.039
		Примесь	48.68	7.47	0.047
Азеотроп, выделенный на стадии абсолютирования ректификата	Жидкое	Азеотроп, в т.ч.:	100.00	201.53	1.260
		Изопропанол	38.20	76.98	0.481
		Вода	13.10	26.40	0.165
		Толуол	48.70	98.14	0.613
Кубовый остаток после проведения абсолютирования ректификата	Жидкое	Кубовый остаток, в т.ч.:	100.00	9.29	0.021
		Изопропанол	85.71	8.80	0.018
		Примесь	14.29	0.49	0.003
Выбросы в атмосферу			отсутствуют		
Сброс сточных вод			отсутствует		

**Таблица 21.** Нормы образования отходов, выбросы и сбросы при производстве диизопропилксантогендисульфида по альтернативной технологии**Table 21.** Waste generation standards, emissions, and discharges in the diisopropyl xanthogen disulfide production using an alternative technology

Вид отхода Type of waste	Агрегатное состояние отхода Aggregate state of waste	Состав Composition	Количество, % Amount, %	Норма образования отходов производства Production waste generation rate	
				кг/операцию kg/operation	т/т t/t
Сточная вода	Жидкое	Фильтрат, в т.ч.:	100.00	629.60	5.830
		Вода	74.13	466.72	4.321
		Примеси	1.25	7.87	0.073
		Натриевые и калиевые соли ортофосфорной кислоты	24.62	155.01	1.435
Сточная вода	Жидкое	Отработанный абсорбент, в т.ч.:	100.00	15.45	0.140
		Мочевина	2.78	0.43	0.004
		Вода	97.22	15.02	0.136
Абгазы	Газообразное	Абгазы, в т.ч.:	100.00	13.82	0.125
		Азот	10.34	1.43	0.013
		Диоксид углерода	89.66	12.39	0.112
Выбросы в атмосферу	отсутствуют				
Сброс сточных вод	отсутствует				

Затем нами были рассчитаны комплексные индексы сравнения разработанной и альтернативной технологий производства диизопропилксантогендисульфида и итоговый показатель оценки разработанной технологии на соответствие принципам НДТ (табл. 22).

Значение итогового показателя оценки технологии  $I = 1.97 < 2$  позволяет сделать заключение о том, что разработанная нами технология производства диизопропилксантогендисульфида отвечает принципам НДТ и является более экологически совершенной по сравнению с альтернативной [4]. Внедрена эта технология в филиале ФГУП «ГосНИИОХТ» «Обособленный завод № 4» (г. Новочебоксарск Чувашской Республики), мощность опытного малотоннажного производства

составляет 2000 кг/год по диизопропилксантогендисульфиду и 3000 кг/год по ИКК.

Таким образом, разработанная технология является более экологически совершенной по сравнению с альтернативной благодаря высокому уровню экологичности, достигнутому за счет регенерации изопропанола на стадии получения ИКК. Однако удельный показатель образования отходов по данной технологии достаточно высок (7.23 т/т, табл. 17), причем основным отходом производства является фильтрат стадии получения диизопропилксантогендисульфида (5.862 т/т, табл. 21), содержание воды в котором составляет 79.03%. Следует отметить, что в процессе разработки нам удалось снизить класс опасности<sup>6</sup> данного отхода с 1-го до 2-го, что, по нашему мнению, является значимым результатом

<sup>6</sup> Приказ Минсельхоза России от 13.12.2016 № 552 (ред. от 10.03.2020) «Об утверждении нормативов качества воды водных объектов рыбохозяйственного значения, в том числе нормативов предельно допустимых концентраций вредных веществ в водах водных объектов рыбохозяйственного значения» (Зарегистрировано в Минюсте России 13.01.2017 № 45203). [Order of the Ministry of Agriculture of Russia dated December 13, 2016, No. 552 (as amended on March 10, 2020) "On approval of water quality standards for fishery water bodies, including standards for maximum permissible concentrations of harmful substances in the waters of fishery water bodies" (Registered with the Ministry of Justice of Russia on January 13, 2017, No. 45203) (in Russ.).]

**Таблица 22.** Комплексные индексы и итоговый показатель оценки разработанной технологии производства диизопропилксантогендисульфида

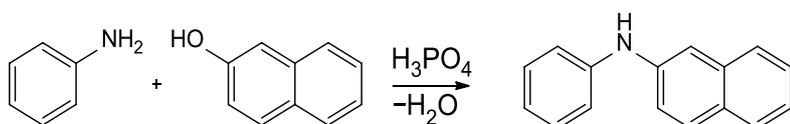
**Table 22.** Comprehensive indicators and the final evaluation indicator of the developed diisopropyl xanthogen disulfide production technology

Показатель Indicator	Методика расчета и значение показателя Calculation method and indicator value
Комплексный индекс сравнения основных технологических показателей разработанной и альтернативной технологий $K_1$	Поскольку выбросы вредных веществ в атмосферу и сбросы в водоемы для этих технологий отсутствуют, сравнение удельных показателей выбросов в атмосферу и сбросов в водоемы не проводится. $K_1 = A_{T,P}/A_{T,A} = 7.23/7.34 = 0.98$
Комплексный индекс сравнения дополнительных технологических показателей разработанной и альтернативной технологий $K_2$	В связи с отсутствием сбросов вредных веществ в водоемы по данным технологиям расчет и сравнение степеней очистки сбросов в водоемы не проводится. $K_2 = (2.83/2.56 + 0.47/0.55 + 1.00/1.00)/3 = (1.11 + 0.85 + 1.00)/3 = 0.99$
Итоговый показатель оценки технологии $I$	$I = 0.98 + 0.99 = 1.97$

в достижении целей охраны ОС и повышает уровень экологичности разработанной нами технологии производства диизопропилксантогендисульфида. Как возможное направление модернизации технологии может рассматриваться регенерация растворителя (воды) из отхода(фильтрата), что приведет к снижению удельного показателя отходности производства и позволит увеличить степень использования сырья и образующихся отходов.

### Оценка соответствия разработанной технологии производства *N*-фенил-2-нафтиламина принципам НДТ

В основу технологии производства *N*-фенил-2-нафтиламина был положен разработанный нами одностадийный способ его получения арамированием



(15)

2-нафтола анилином [16] в присутствии каталитических количеств ортофосфорной кислоты при мольном соотношении 2-нафтол : анилин : ортофосфорная кислота, равном 1 : 1.065 : 0.017, в течение 2–2.5 ч [17, 18]. Возврат исходного анилина в сферу реакции обеспечивается путем разделения азеотропной смеси анилин/вода и выделением *N*-фенил-2-нафтиламина в виде порошка кристаллизацией из реакционной массы в смеси изобутанол/ксилол [16, 17]. Процесс получения *N*-фенил-2-нафтиламина описывается схемой (15).

Расчет основных и дополнительных технологических показателей [4] производства *N*-фенил-2-нафтиламина проводился нами с использованием данных о расходных коэффициентах по сырью (табл. 23) и нормах образования отходов производства, указанных во «Временном технологическом

**Таблица 23.** Расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам при производстве *N*-фенил-2-нафтиламина  
**Table 23.** Consumption coefficients for raw materials and auxiliary materials in the *N*-phenyl-2-naphthylamine production

Наименование исходного сырья и материалов Name of raw materials	Расходные коэффициенты Expense coefficients		Примечание Note
	кг/операцию kg/operation	т/т t/t	
Анилин (99.9%)	121.00	0.475	–
2-Нафтол (99.5%)	175.00	0.686	–
Кислота ортофосфорная (85%)	2.40	0.009	–
Изобутанол (99.3%)	433.42	1.700	без учета регенерации
	1.90	0.007	регенерация
Ксилол нефтяной (99.6%)	82.91	0.325	без учета регенерации
	32.27	0.127	регенерация

регламенте опытного малотоннажного производства *N*-фенил-2-нафтиламина, № ВТР-8-350» (табл. 24). Результаты расчета основных и дополнительных технологических показателей представлены в табл. 25.

Итоговая оценка разработанной технологии производства *N*-фенил-2-нафтиламина проводилась также путем сопоставления этой технологии с альтернативной, которая была реализована в 60-х годах XX века на Новомосковском анилино-красочном заводе (Новомосковском заводе

органического синтеза) [19]. Технология была основана на конденсации 2-нафтола с анилином в присутствии катализатора бензолсульфокислоты при молярном соотношении 2-нафтола к анилину, равному 1 : 1.5. Процесс образования *N*-фенил-2-нафтиламина может быть описан схемой (16).

Конденсацию 2-нафтола и анилина вели при температуре  $240 \pm 5$  °С до содержания 2-нафтола 0.8%. Пары анилина частично возвращали в реактор за счет дефлегмации. Реакционную

**Таблица 24.** Нормы образования отходов, выбросы и сбросы при производстве *N*-фенил-2-нафтиламина (с регенерацией смеси изобутанол – *o*-ксилол)

**Table 24.** Waste generation standards, emissions, and discharges in the *N*-phenyl-2-naphthylamine production (with regeneration of isobutanol–*o*-xylene mixture)

Вид отхода Type of waste	Агрегатное состояние отхода Aggregate state of waste	Состав Composition	Количество, % Amount, %	Норма образования отходов производства Production waste generation rate	
				кг/операцию kg/operation	т/т t/t
Кубовый остаток после проведения регенерации смеси изобутанол–ксилол	Жидкое	1. Кубовый остаток, в т.ч.:	100.00	54.23	0.213
		<i>N</i> -фенил-2-нафтиламин	8.32	10.03	0.039
		Фосфат анилина	3.30	3.98	0.016
		<i>o</i> -Ксилол	81.07	31.90	0.125
		Анилин	5.09	6.14	0.024
		Примеси	1.14	2.18	0.009
Водная фаза (азеотроп)	Жидкое	2. Вода	100.00	22.15	0.087
Органическая фаза (азеотроп)	Жидкое	3. Органическая фаза, в т.ч.:	100.00	2.61	0.010
		Анилин	13.08	0.34	0.001
		Изобутанол	70.11	1.90	0.007
		Ксилол	16.81	0.37	0.001
Выбросы в атмосферу	отсутствуют				
Сброс сточных вод	отсутствует				

**Таблица 25.** Основные и дополнительные технологические показатели, рассчитанные для разработанной и альтернативной технологий производства *N*-фенил-2-нафтиламина

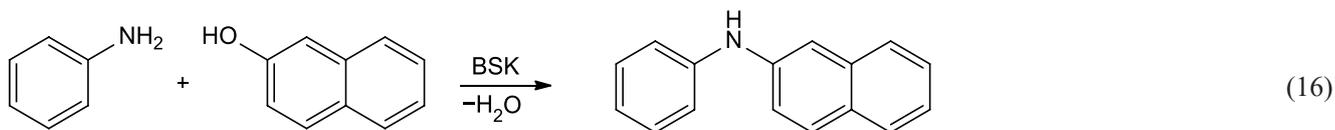
**Table 25.** Basic and additional technological indicators calculated for the developed and alternative technologies used in the *N*-phenyl-2-naphthylamine production

Показатель Indicator	Методика расчета и значение показателя Calculation method and indicator value	
	Разработанная технология Developed technology	Альтернативная технология Alternative technology
Основные технологические показатели		
Норма образования твердых и жидких отходов	$A_{T,P} = 0.310$ т/т (табл. 24)	$A_{T,P} = 1.85$ т/т (табл. 27)

Таблица 25. Окончание

Table 25. Continued

Показатель Indicator	Методика расчета и значение показателя Calculation method and indicator value	
	Разработанная технология Developed technology	Альтернативная технология Alternative technology
Удельные выбросы в атмосферу	Выбросы в атмосферу отсутствуют (табл. 24, 27)	
	$B_{T,P} = 0$ т/т	$B_{T,A} = 0$ т/т
Норма образования сточных вод	Сброс сточных вод отсутствует (табл. 24, 27)	
	$C_{T,P} = 0$ т/т	$C_{T,A} = 0$ т/т
Дополнительные технологические показатели		
Степень комплексности и полноты извлечения полезных компонентов из исходного сырья	Рассчитывается как сумма коэффициентов извлечения 2-нафтола и анилина с учетом выхода <i>N</i> -фенил-2-нафтиламина (255.00 кг на операцию, 96%) $P_{2\text{-Нафтол}} = 0.659/0.683 = 0.96$ т/т $P_{\text{Анилин}} = 0.424/0.474 = 0.89$ т/т $J_{K,P} = 0.96 + 0.89 = 1.85$ т/т	$J_{K,A} = 1.59$ т/т
Степень использования образующихся отходов	Рассчитывается как доля регенерированных изобутанола и ксилола в общей массе отхода (фильтрата, промывного раствора и конденсата). Может быть рассчитана по данным материального баланса регенерации смеси изобутанол/ксилол в расчете на одну операцию. $J_{O,P} = (431.47 + 50.60)/538.39 = 0.90$ т/т	$J_{O,A} = 0.31$ т/т
Степень очистки выбросов вредных веществ в атмосферу	Выбросы в атмосферу отсутствуют (табл. 24, 27)	
	$J_{A,P} = 0$ т/т	$J_{A,A} = 0$ т/т
Степень очистки сбросов в водоемы	Сброс сточных вод отсутствует (табл. 24, 27)	
	$J_{B,P} = 0$ т/т	$J_{B,A} = 0$ т/т



массу нейтрализовали твердой каустической содой. Непрореагировавший анилин отгоняли острым паром до полного отсутствия его в реакционной массе. Выделение целевого *N*-фенил-2-нафтиламина осуществлялось в виде плава с последующими дистилляциями и чешуированием.

Регенерация избыточного анилина, не вступившего в реакцию с 2-нафтолом, осуществлялась с использованием методов вакуумной дистилляции и ректификации. Извлечение анилина из анилиновой воды осуществлялось в процессе ректификации азеотропной отгонкой с последующим разделением гетероазетропа центрифугированием.

На основании рассчитанных нами материальных балансов определялись расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам (табл. 26) и нормы образования отходов производства *N*-фенил-2-нафтиламина (табл. 27) по альтернативной технологии.

Далее нами были рассчитаны комплексные индексы сравнения разработанной и альтернативной технологий и итоговый показатель оценки новой технологии на соответствие принципам НДТ (табл. 28).

Значение итогового показателя оценки технологии  $I = 0.90 \ll 2$  позволяет сделать заключение о том, что разработанная нами технология

**Таблица 26.** Расходные коэффициенты по сырью и вспомогательным материалам при производстве *N*-фенил-2-нафтиламина по альтернативной технологии**Table 26.** Consumption coefficients for raw materials and auxiliary materials in the *N*-phenyl-2-naphthylamine production using an alternative technology

Наименование исходного сырья и материалов Name of raw materials	Расходные коэффициенты Expense coefficients		Примечание Note
	кг/операцию kg/operation	т/т t/t	
Анилин технический, 99.8%	1854.55	0.663	без учета регенерации
	1185.99	0.424	регенерация
2-Нафтол, 98.5%	1940.00	0.693	–
Бензолсульфокислота, 95%	8.90	0.003	–
Гидроксид натрия технический, 98.5%	2.30	0.001	–
Вода	3500.00	1.250	без учета регенерации
	2659.57	0.950	регенерация
Водяной пар	2238.24	0.800	–

**Таблица 27.** Нормы образования отходов, выбросы и сбросы при производстве *N*-фенил-2-нафтиламина по альтернативной технологии (с регенерацией воды и анилина)**Table 27.** Waste generation standards, emissions, and discharges in the *N*-phenyl-2-naphthylamine production using an alternative technology (with water and aniline regeneration)

Вид отхода Type of waste	Агрегатное состояние отхода Aggregate state of waste	Состав Composition	Количество, % Amount, %	Норма образования отходов производства Production waste generation rate	
				кг/операцию kg/operation	т/т t/t
Сточная вода	Жидкое	Фильтрат, в т.ч.:	100.00	121.099	0.433
		2-Нафтол	0.09	0.114	0.0004
		Натриевая соль бензолсульфокислоты	0.60	0.722	0.0026
		Натриевая соль серной кислоты	0.02	0.029	0.0001
		Вода	95.06	115.117	0.4113
		Примеси	4.23	5.118	0.0183
Сточная вода	Жидкое	Промывная вода, в т.ч.:	100.00	255.532	0.913
		2-Нафтол	0.09	0.222	0.0008
		Натриевая соль бензолсульфокислоты	0.09	0.241	0.0009
		Натриевая соль серной кислоты	0.004	0.010	0.00004
		Вода	99.31	253.779	0.9067
		Примеси	0.50	1.280	0.0046
Кубовый остаток	Жидкое	Кубовый остаток, в т.ч.:	100.00	0.400	0.001
		Смолы	100.00	0.400	0.001
Сточная вода	Жидкое	Вода, в т.ч.:	100.00	141.110	0.504
		Анилин	0.15	0.210	0.0008
		Вода	99.85	140.900	0.5034
Выбросы в атмосферу			отсутствуют		
Сброс сточных вод			отсутствует		

**Таблица 28.** Комплексные индексы и итоговый показатель оценки разработанной технологии производства *N*-фенил-2-нафтиламина  
**Table 28.** Comprehensive indicators and the final evaluation indicator of the developed *N*-phenyl-2-naphthylamine production technology

Показатель Indicator	Методика расчета и значение показателя Calculation method and indicator value
Комплексный индекс сравнения основных технологических показателей разработанной и альтернативной технологий $K_1$	В связи с тем, что выбросы вредных веществ в атмосферу и сбросы в водоемы для рассматриваемых технологий отсутствуют, формула для расчета индекса преобразуется следующим образом: $K_1 = A_{Т,Р}/A_{Т,А}$ $K_1 = 0.31/1.85 = 0.17$
Комплексный индекс сравнения дополнительных технологических показателей разработанной и альтернативной технологий $K_2$	В связи с отсутствием выбросов вредных веществ в атмосферу для рассматриваемых технологий, расчет и сравнение степеней очистки выбросов вредных веществ в атмосферу не проводится. $K_2 = (J_{К,А}/J_{К,Р} + J_{О,А}/J_{О,Р} + J_{В,А}/J_{В,Р})/3$ $K_2 = (1.59/1.85 + 0.31/0.90 + 1.00/1.00)/3 = 0.73$
Итоговый показатель оценки технологии $I$	$I = 0.17 + 0.73 = 0.90$

производства *N*-фенил-2-нафтиламина отвечает принципам НДТ и гораздо экологически совершеннее [4] по сравнению с альтернативной, реализованной в СССР. Внедрена разработанная нами технология в филиале ФГУП «ГосНИИОХТ» «Обособленный завод № 4» (г. Новочебоксарск Чувашской Республики), мощность опытного малотоннажного производства составляет 5000 кг/год.

Анализ результатов оценки разработанной нами технологии производства *N*-фенил-2-нафтиламина позволяет определить ее как высокоэффективную ( $K_1 = 0.17$ ) и имеющую высокий уровень экологичности ( $K_2 = 0.73$ ). Новая технология отличается значительно более низким (практически в 6 раз) уровнем образования отходов по сравнению с альтернативной технологией, реализованной в СССР, а также характеризуется высокой степенью ресурсосбережения (использования сырья) и рекуперации образующихся отходов. Обеспечивается полученный результат принятыми технологическими решениями по возврату анилина в сферу реакции после разделения сконденсировавшихся во флорентине паров азеотропной смеси «анилин–вода», а также регенерацией смеси растворителей (изобутанол/ксилол).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ разработанных в ФГУП «ГосНИИОХТ» новых технологий малотоннажных химических производств по критериям достижения целей охраны ОС с использованием методики [4] позволил сделать заключение о высокой эффективности принятых технологических решений по ресурсосбережению и охране ОС.

Методология количественной оценки [4] основана на определении достигнутых уровней технологичности и экологичности новых технологий и расчете комплексных индексов сравнения с альтернативными (НДТ) технологиями (табл. 29). Рассчитанные значения основных технологических показателей характеризуют достигнутый уровень эффективности технологий, при этом чем меньше значение индекса  $K_1$ , тем выше эффективность новой технологии по сравнению с альтернативной (реализованной, известной). В свою очередь, значения дополнительных технологических показателей технологий отражают достигнутый уровень экологичности технологии, при этом критерием эффективности разработки (по сравнению с существующей технологией) также является достижение минимальных значений индекса  $K_2$ . Эффективность разработки в целом характеризует итоговый показатель сравнения  $I$ : чем меньше его значение, тем выше достигнутая степень соответствия новой технологии принципам НДТ и современному уровню разработки по критериям достижения целей охраны ОС.

В связи с отсутствием в настоящее время НДТ производства тетраметилпирамдисульфида (тиурама Д), *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида (сульфенамида Ц), диизопропилксантгендисульфида (дипроксид) и *N*-фенил-2-нафтиламина (неозона Д), в качестве альтернативных рассмотрены производства указанных материалов, ранее реализованные в СССР.

В результате расчетов установлено, что все разработанные нами новые технологии экологически более совершенны по сравнению с реализованными ранее в СССР и соответствуют принципам НДТ (табл. 30). Наиболее эффективные

**Таблица 29.** Критерии разработки и показатели оценки новых технологий в соответствии с принципами НДТ  
**Table 29.** Criteria for the development and evaluation indicators of new technologies in accordance with BAT principles

Критерии разработки в соответствии с принципами НДТ Criteria for development in accordance with BAT principles	Показатели оценки разработанной и альтернативной технологий производства в соответствии с принципами НДТ Evaluation indicators for developed and alternative production technologies in accordance with BAT principles		
	$K_1$ (достигнутый уровень эффективности технологии) $K_1$ (achieved level of technology efficiency)	$K_2$ (достигнутый уровень экологичности технологии) $K_2$ (achieved level environmental friendliness of the technology)	$I$ (эффективность разработки в целом) $I$ (overall development efficiency)
Критерий эффективности разработки	$K_1 < 1$ Достижение минимальных значений $K_1$	$K_2 < 1$ Достижение минимальных значений $K_2$	$I < 2$ Достижение минимальных значений $I$
Характеристика показателей оценки разработки	Комплексный индекс сравнения основных технологических показателей технологий производства	Комплексный индекс сравнения дополнительных технологических показателей разработанной и альтернативной технологий производства	Итоговый показатель сравнения разработанной и альтернативной технологий производства
Смысловое содержание показателей оценки разработки	Уровень образования отходов, выбросов в атмосферу и сбросов в водоемы.	Степень комплексности и полноты извлечения полезных компонентов из исходного сырья, использования образующихся отходов, очистки выбросов вредных веществ в атмосферу и сбросов в водоемы.	Степень соответствия новой технологии принципам НДТ и современному уровню разработки по критериям достижения целей охраны ОС
Заключение по результатам оценки разработки	$K_1 < 1$ . Чем меньше индекс $K_1$ , тем выше достигнутый уровень эффективности разработанной технологии по сравнению с альтернативной.	$K_2 < 1$ . Чем меньше индекс $K_2$ , тем выше достигнутый уровень экологичности разработанной технологии по сравнению с альтернативной.	$I < 2$ . Чем меньше $I$ , тем в большей степени разработанная технология соответствует принципам НДТ и является более экологически совершенной по сравнению с альтернативной.

**Таблица 30.** Результаты количественной оценки разработанных технологий производства материалов в соответствии с принципами НДТ

**Table 30.** Results of the quantitative assessment of the developed technologies for the production of materials in accordance with BAT principles

Показатели оценки разработки в соответствии с принципами НДТ Development evaluation indicators in accordance with BAT principles	Предмет разработки – технология производства Subject of development – production technology			
	Тетрамелтиурам-дисульфид Tetramethylthiuram disulfide	<i>N</i> -циклогексил-2-бензотиазлилсульфен-амид <i>N</i> -cyclohexyl-2-benzothiazylsulfenamide	Диизопропил-ксантогендисульфид Diisopropyl xanthogen disulfide	<i>N</i> -фенил-2-нафтиламин <i>N</i> -phenyl-2-naphthylamine
Результаты оценки разработки				
$K_1$	0.11	0.06	0.98	0.17
$K_2$	0.93	0.39	0.99	0.73
$I$	1.04	0.45	1.97	0.90

Таблица 30. Окончание  
Table 30. Continued

Показатели оценки разработки в соответствии с принципами НДТ Development evaluation indicators in accordance with BAT principles	Предмет разработки – технология производства Subject of development – production technology			
	Тетраметилтиурамдисульфид Tetramethylthiuram disulfide	<i>N</i> -циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамид <i>N</i> -cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide	Диизопропилксантогендисульфид Diisopropyl xanthogen disulfide	<i>N</i> -фенил-2-нафтиламин <i>N</i> -phenyl-2-naphthylamine

Заключение по результатам оценки разработки:

Достигнутый уровень эффективности	Очень высокий	Очень высокий	Сравнимый	Очень высокий
Достигнутый уровень экологичности	Сравнимый	Очень высокий	Сравнимый	Высокий
Эффективность разработки в целом	Очень высокая	Очень высокая	Сравнимая	Очень высокая
Соответствие принципам НДТ	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Определение возможных направлений модернизации разработки

Возможные мероприятия по модернизации	Регенерация воды из отхода (фильтрата)	–	Регенерация растворителя (воды) из отхода (фильтрата)	–
Ожидаемый результат мероприятий по модернизации	Снижение удельного показателя отходности производства	–	Снижение удельного показателя отходности производства	–
	Увеличение степени использования образующихся отходов	–	Увеличение степени использования образующихся отходов	–
	Дополнительное повышение экологичности разработки	–	Дополнительное повышение эффективности и экологичности	–

технологические решения разработаны для получения тетраметилтиурамдисульфида ( $K_1 = 0.11 \ll 1$ ), *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида ( $K_1 = 0.06 \ll 1$ ) и *N*-фенил-2-нафтиламина ( $K_1 = 0.17 \ll 1$ ). Максимальная степень использования сырья и очистки выбросов и сбросов достигаются при реализации технологий производства *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида ( $K_2 = 0.39 < 1$ ) и *N*-фенил-2-нафтиламина ( $K_1 = 0.73 < 1$ ). Достигнутые уровни технологичности ( $K_1$ ) и экологичности ( $K_2$ ) обеспечивают высокий уровень эффективности и соответствие принципам НДТ технологий производства тетраметилтиурамдисульфида ( $I = 1.04 \ll 2$ ), *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида ( $I = 0.45 \ll 2$ ) и *N*-фенил-2-нафтиламина ( $I = 0.9 \ll 2$ ).

Разработанная новая технология производства диизопропилксантогендисульфида характеризуется сравнимыми с альтернативным вариантом уровнями технологичности ( $K_1 = 0.98 \approx 1$ ) и экологичности ( $K_2 = 0.99 \approx 1$ ). Эффективность разработанных технологических решений также сравнима с эффективностью альтернативного варианта ( $I = 1.97$ ). Тем не менее, соответствие критерию эффективности разработки ( $I = 1.97 < 2$ ) позволяет сделать заключение о некотором преимуществе новой технологии по достигнутому уровню ресурсосбережения и охраны ОС в соответствии с принципам НДТ.

Возможным направлением модернизации этой разработки является поиск новых технологических решений по регенерации растворителя (воды)

из отхода (фильтрата), что позволит повысить ее эффективность и экологичность за счет снижения удельного показателя отходности производства и увеличения степени использования образующихся отходов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в промышленном масштабе современных технологий малотоннажных химических производств является комплексной системной задачей, успешное решение которой обеспечивается достижением высоких уровней эффективности, безопасности и качества разработки. Решение о перспективности для промышленной реализации возможных новых технологий должно приниматься по результатам их анализа по критериям, позволяющим определить достигаемый при внедрении результат и его соответствие нормативным и законодательным требованиям. Для объективной оценки необходимо наличие научной методической базы, которая была бы построена с учетом технологических, экономических, экологических факторов, и содержала бы алгоритм, позволяющий оценить достигаемые показатели, сравнить с целевыми и сделать заключение об уровне разработки.

Для оценки соответствия новых технологий современным экологическим требованиям нами разработана «Методика количественной оценки новых технологий производства органических веществ в соответствии с принципами НДТ», которая используется в процессе разработки для принятия решений по ресурсосбережению и снижению отходности.

На примере созданных во ФГУП «ГосНИИОХТ» малотоннажных технологий производства тетраметилтиурамдисульфида, *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида, диизопротилксантогендисульфида и *N*-фенил-2-нафтиламина показано, что количественная оценка новых технологий на основании расчета комплексных индексов сравнения с альтернативными технологиями по технологическим (количеству отходов, выбросов и сбросов) и экологическим показателям (степени использования сырья и отходов и эффективности мероприятий по очистке газовых выбросов и сбросов в водоемы) позволяет оценить соответствие новых технологий принципам НДТ, а также определить направления модернизации действующих производств.

Разработанные «Методика комплексной оценки возможных технологических решений по критериям экономической и экологической эффективности» и «Методика количественной оценки новых технологий производства материалов в соответствии с принципами НДТ» позволили нам создать методическую базу для использования на этапе принятия основных технологических решений по внедряемому спосо-

бу производства для обеспечения высокого уровня его экономической и экологической эффективности, а также выполнения законодательных требований к технологиям в сфере экологической безопасности по достижению целей охраны ОС.

## Вклад авторов

**Н.А. Костикова** – разработка и промышленное внедрение технологий получения тетраметилтиурамдисульфида, *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида, диизопротилксантогендисульфида, *N*-фенил-2-нафтиламина; разработка «Методики количественной оценки новых технологий получения материалов в соответствии с принципами НДТ», апробация указанной методики, сравнительная оценка разработанных и альтернативных (реализованных ранее в СССР) технологий по уровню воздействия на окружающую среду.

**Е.Н. Глухан** – формирование научной концепции количественной оценки новых технологий в соответствии с принципами НДТ, разработка «Методики количественной оценки новых технологий получения материалов в соответствии с принципами НДТ».

**П.В. Казаков** – разработка технологии получения тетраметилтиурамдисульфида, промышленное внедрение технологий получения тетраметилтиурамдисульфида, *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида, диизопротилксантогендисульфида, *N*-фенил-2-нафтиламина.

**М.М. Антонова** – разработка и промышленное внедрение технологий получения диизопротилксантогендисульфида и *N*-фенил-2-нафтиламина.

**Д.И. Климов** – разработка и промышленное внедрение технологий получения *N*-циклогексил-2-бензотиазолилсульфенамида и *N*-фенил-2-нафтиламина.

## Authors' contributions

**N.A. Kostikova** – development and industrial implementation of technologies for the production of tetramethylthiuram disulfide, *N*-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide, diisopropyl xanthohene disulfide, and *N*-phenyl-2-naphthylamine; development of the “Methodology for the quantitative assessment of new technologies for the production of organic substances in accordance with BAT principles,” approbation of this technique, and the comparative evaluation of developed and alternative (previously implemented in the USSR) technologies by the level of environmental impact.

**E.N. Glukhan** – formation of the scientific concept of quantitative assessment of new technologies in accordance with BAT principles, development of “Methodology for the quantitative assessment of new technologies for the production of organic substances in accordance with BAT principles.”

**P.V. Kazakov** – development of technology for obtaining tetramethylthiuram disulfide, industrial introduction of technologies for obtaining tetramethylthiuram disulfide, *N*-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide, diisopropyl xanthohene disulfide, and *N*-phenyl-2-naphthylamine.

**M.M. Antonova** – development and industrial implementation of technologies for the production of diisopropyl xanthohene disulfide and *N*-phenyl-2-naphthylamine.

**D.I. Klimov** – development and industrial implementation of technologies for the production of *N*-cyclohexyl-2-benzothiazolylsulfenamide and *N*-phenyl-2-naphthylamine.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондаренко В.И., Ерёменко О.В., Третьякова Ю.В. Алгоритм выбора наилучшей доступной технологии. *Тонкие химические технологии*. 2011;6(4):113–115.
2. Ерушева К.И., Колыбанов К.Ю., Тишаева И.Р. Функциональное моделирование процесса выбора наилучшей доступной технологии. *Тонкие химические технологии*. 2017;12(4):98–105. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-98-105>
3. Панова С.А., Тишаева И.Р. Системная модель наилучшей доступной технологии. *Тонкие химические технологии*. 2014;9(5):83–85.
4. Глухан Е.Н., Костикова Н.А. Методика количественной оценки новых технологий производства органических веществ в соответствии с принципами наилучших доступных технологий. *Химия и технология органических веществ*. 2018;2(6):36–42. [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2018\\_2\\_36](https://doi.org/10.54468/25876724_2018_2_36)
5. Костикова Н.А., Глухан Е.Н. Методика количественной оценки новых технологий производства органических веществ в соответствии с критериями экономической и экологической эффективности. *Химия и технология органических веществ*. 2021;4(20):54–63. [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2021\\_4\\_54](https://doi.org/10.54468/25876724_2021_4_54)
6. Зинина Е.А., Костикова Н.А., Кондратенко С.М., Сазонова З.Г. Высокоэффективный способ получения тетраметилтиурамдисульфида. *Химия и технология органических веществ*. 2017;3(3):20–29. [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2017\\_3\\_20](https://doi.org/10.54468/25876724_2017_3_20)
7. Горбунов Б.Н., Гуревич Я.А., Маслова И.П. *Химия и технология стабилизаторов полимерных материалов*. М.: Химия; 1981. 368 с.
8. Блох Г.А. *Органические ускорители вулканизации каучуков*; под ред. П.И. Захарченко. М.-Л.: Химия; 1964. С. 43–44.
9. Гурвич Я.А. *Справочник молодого аппаратчика-химика*. М.: Химия; 1991: 253 с.
10. Сазонова З.Г., Щекина М.П., Костикова Н.А., Голиков А.Г. Малоотходный способ получения *N*-циклогексил-2-бензотиазолсульфенамида. *Химия и технология органических веществ*. 2018;1(5):27–34. [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2018\\_1\\_27](https://doi.org/10.54468/25876724_2018_1_27)
11. Розина Е.А., Анохина Д.И., Романова П.С., Дмитриев К.В., Муканин В.М., Кудерский О.В. *Способ получения N-циклогексил-2-бензотиазолсульфенамида*: А.С. СССР № 271524. заявка № 1297876/23-4; заявл. 14.01.1969; опубл. 26.05.1970.
12. Кондратьев В.Б., Голиков А.Г., Костикова Н.А., Антонова М.М., Кондратенко С.М., Корнеева О.И. *Способ получения диизопропилксантогендисульфида*: Пат. RU 2713402. заявка № 2019135649, заявл. 07.11.2019, опубл. 05.02.2020.
13. Антонова М.М., Кондратенко С.М., Костикова Н.А., Корнеева О.И., Шибков О.О., Черенков М.А., Климов Д.И., Приходько В.В. Разработка способа получения изопропилового ксантогената калия, перспективного для промышленной реализации. *Химия и технология органических веществ*. 2021;3(19):14–26. [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2021\\_3\\_14](https://doi.org/10.54468/25876724_2021_3_14)
14. Антонова М.М., Кондратенко С.М., Костикова Н.А., Корнеева О.И., Шибков О.О., Черенков М.А., Климов Д.И., Приходько В.В. Новый способ получения диизопропилксантогендисульфида с использованием перекиси водорода в качестве окислителя. *Химическая промышленность сегодня*. 2022;(1):26–35. [https://doi.org/10.53884/27132854\\_2022\\_1\\_26](https://doi.org/10.53884/27132854_2022_1_26)

## REFERENCES

1. Bondarenko V.I., Eremenko O.V., Tret'yakova Yu.V. Algorithm for choosing the best available technology. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2011;6(4):113–115 (in Russ.).
2. Erusheva K.I., Kolybanov K.Yu., Tishaeva I.R. Functional modeling of the process of choosing the best available technique. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2017;12(4):98–105 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-98-105>
3. Panova S.A., Tishaeva I.R. System model for identification of best available technology (BAT). *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2014;9(5):83–85 (in Russ.).
4. Glukhan E.N., Kostikova N.A. Methodology for assessment of new technologies for of organic substances production according to the best available technologies principles. *Khimiya i tekhnologiya organicheskikh veshchestv = Chemistry and Technology of Organic Substance*. 2018;2(6):36–42 (in Russ.). [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2018\\_2\\_36](https://doi.org/10.54468/25876724_2018_2_36)
5. Kostikova N.A., Glukhan E.N. Methodology of quantitative assessment of new technologies for the production of organic substances in accordance with the criteria of economic and environmental efficiency. *Khimiya i tekhnologiya organicheskikh veshchestv = Chemistry and Technology of Organic Substances*. 2021;4(20):54–63 (in Russ.). [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2021\\_4\\_54](https://doi.org/10.54468/25876724_2021_4_54)
6. Zinina E.A., Kostikova N.A., Kondratenko S.M., Sazonova Z.G. High-efficient method of tetramethylthiuramdisulfide production. *Khimiya i tekhnologiya organicheskikh veshchestv = Chemistry and Technology of Organic Substances*. 2017;3(3):20–29 (in Russ.). [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2017\\_3\\_20](https://doi.org/10.54468/25876724_2017_3_20)
7. Gorbunov B.N., Gurevich Ya.A., Maslova I.P. *Khimiya i tekhnologiya stabilizatorov polimernykh materialov = Chemistry and Technology of Stabilizers of Polymeric Materials*. Moscow: Khimiya; 1981. 368 p. (in Russ.).
8. Blokh G.A. *Organicheskie uskoriteli vulkanizatsii kauchukov*. In: Zakharchenko P.I. (Ed.). *Organic Rubber Vulcanization Accelerators*. Moscow-Leningrad: Khimiya; 1964. P. 43–44 (in Russ.).
9. Gurvich Ya.A. *Spravochnik mladogo apparatchika-khimika (Handbook of a Young Apparatchik-Chemist)*. Moscow: Khimiya; 1991. 253 p. 197 (in Russ.).
10. Sazonova Z.G., Shchekina M.P., Kostikova N.A., Golikov A.G. Low-waste method of *N*-cyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide obtaining. *Khimiya i tekhnologiya organicheskikh veshchestv = Chemistry and Technology of Organic Substances*. 2018;1(5):27–34 (in Russ.). [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2018\\_1\\_27](https://doi.org/10.54468/25876724_2018_1_27)
11. Rozina E.A., Anokhina D.I., Romanova P.S., Dmitriev K.V., Mukanin V.M., Kuderskii O.V. *Method of Obtaining N-cyclohexyl-2-benzthiazolylsulfenamide*: USSR Inventor's Certificate No. 271524. Publ. 26.05.1970 (in Russ.).
12. Kondrat'ev V.B., Golikov A.G., Kostikova N.A., Antonova M.M., Kondratenko S.M., Korneeva O.I. *The method for obtaining diisopropylxanthogendisulfide*: RF Pat. RU 2713402. Publ. 05.02.2020.
13. Antonova M.M., Kondratenko S.M., Kostikova N.A., Korneeva O.I., Shibkov O.O., Cherenkov M.A., Klimov D.I., Prihod'ko V.V. Development of a production method isopropyl potassium xanthate, promising for industrial implementation. *Khimiya i tekhnologiya organicheskikh veshchestv = Chemistry and Technology of Organic Substances*. 2021;3(19):14–26 (in Russ.). [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2021\\_3\\_14](https://doi.org/10.54468/25876724_2021_3_14)

15. Cambron A., Whitby G.S. The oxidation of xanthates and some new dialkyl sulphur- and disulphur-dicarbothionates. *Canadian Journal of Research*. 1930;2(2):144–152. <https://doi.org/10.1139/cjr30-011>

16. Кондратьев В.Б., Голиков А.Г., Казаков П.В., Костикова Н.А., Климов Д.И., Антонова М.М. *Способ получения N-фенил-2-нафтиламина*: Пат. RU 2676692 С1. заявка № 2018128083; заявл. 01.08.2018, опубл. 10.01.2019.

17. Антонова М.М., Костикова Н.А., Голиков А.Г., Климов Д.И. Высокоэффективный способ получения неозона Д. *Химия и технология органических веществ*. 2018;1(5):9–18. [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2018\\_1\\_9](https://doi.org/10.54468/25876724_2018_1_9)

18. Климов Д.И., Костикова Н.А., Каабак Л.В., Шибков О.О., Черенков М.А., Пыжьянов И.В. Исследование механизма кислотного катализа реакции получения N-фенил-2-нафтиламина из анилина и 2-нафтола. *Химия и технология органических веществ*. 2020;2(14):69–89. [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2020\\_2\\_69](https://doi.org/10.54468/25876724_2020_2_69)

19. Магергут В.З., Масленников И.М., Стальнов П.И., Санаев В.С., Дорохин П.Н., Коршаков М.К., Дружбин Н.Н. *Способ получения неозона Д*: А.С. СССР № 781201. заявка № 2677374/23-04; заявл. 09.10.78; опубл. 23.11.1980.

14. Antonova M.M., Kondratenko S.M., Kostikova N.A., Korneeva O.I., Shibkov O.O., Cherenkov M.A., Klimov D.I., Prikhod'ko V.V. A new method for the production of diisopropylxanthogen disulfide using hydrogen peroxide as an oxidant. *Khimicheskaya promyshlennost' segodnya = Chemical Industry Developments*. 2022;(1):26–35 (in Russ.). [https://doi.org/10.53884/27132854\\_2022\\_1\\_26](https://doi.org/10.53884/27132854_2022_1_26)

15. Cambron A., Whitby G.S. The oxidation of xanthates and some new dialkyl sulphur- and disulphur-dicarbothionates. *Canadian Journal of Research*. 1930;2(2):144–152. <https://doi.org/10.1139/cjr30-011>

16. Kondrat'ev V.B., Golikov A.G., Kazakov P.V., Kostikova N.A., Klimov D.I., Antonova M.M. *The method for obtaining N-phenyl-2-naphthylamine*: RF Pat. RU2676692 S1. Publ. 10.01.2019 (in Russ.).

17. Antonova M.M., Kostikova N.A., Golikov A.G., Klimov D.I. Highly efficient method of producing neozone D. *Khimiya i tekhnologiya organicheskikh veshchestv = Chemistry and Technology of Organic Substances*. 2018;1(5):9–18 (in Russ.). [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2018\\_1\\_9](https://doi.org/10.54468/25876724_2018_1_9)

18. Klimov D.I., Kostikova N.A., Kaabak L.V., Shibkov O.O., Cherenkov M.A., Pyzh'yanov I.V. Research of acid catalysis mechanism of the reaction of obtaining N-phenyl-2-naphthylamine from 2-naphthol and aniline. *Khimiya i tekhnologiya organicheskikh veshchestv = Chemistry and Technology of Organic Substances*. 2020;2(14):69–89 (in Russ.). [https://doi.org/10.54468/25876724\\_2020\\_2\\_69](https://doi.org/10.54468/25876724_2020_2_69)

19. Magergut V.Z., Maslennikov I.M., Stal'nov P.I., Sanaev V.S., Dorokhin P.N., Korshakov M.K., Druzhbin N.N. *Method for Producing Neozone D*: USSR Inventor's Certificate No. 781201. Publ. 23.11.1980 (in Russ.).

#### Об авторах:

**Костикова Наталья Алексеевна**, к.х.н., начальник отдела, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), Государственный научный центр Российской Федерации (111024, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 23). E-mail: [kutkin@gosniiocht.ru](mailto:kutkin@gosniiocht.ru). SPIN-код РИНЦ 1540-8520, <https://orcid.org/0000-0001-8796-124X>

**Глухан Елена Николаевна**, д.т.н., доцент, советник генерального директора, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), Государственный научный центр Российской Федерации (111024, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 23). E-mail: [dir@gosniiocht.ru](mailto:dir@gosniiocht.ru). Scopus Author ID 8706397600, SPIN-код РИНЦ 6274-1908, <https://orcid.org/0000-0002-2369-5648>

**Казаков Павел Васильевич**, д.х.н., доцент, заместитель генерального директора, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), Государственный научный центр Российской Федерации (111024, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 23). E-mail: [kutkin@gosniiocht.ru](mailto:kutkin@gosniiocht.ru). SPIN-код РИНЦ 1920-2930, <https://orcid.org/0000-0001-8164-274X>

**Антонова Мария Михайловна**, к.х.н., начальник научно-исследовательского отделения, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), Государственный научный центр Российской Федерации (111024, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 23). E-mail: [kutkin@gosniiocht.ru](mailto:kutkin@gosniiocht.ru). Scopus Author ID 56165662600, SPIN-код РИНЦ 4136-5290, <https://orcid.org/0000-0001-6492-2483>

**Климов Дмитрий Игоревич**, к.х.н., начальник сектора, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), Государственный научный центр Российской Федерации (111024, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 23). E-mail: [kutkin@gosniiocht.ru](mailto:kutkin@gosniiocht.ru). SPIN-код РИНЦ 7113-2691, <https://orcid.org/0000-0002-0649-1440>

#### About the authors:

**Natalya A. Kostikova**, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Head of Department, State Research Institute of Organic Chemistry and Technology (GosNIIOkht), State Scientific Center of the Russian Federation (23, sh. Entuziastov, Moscow, 111024, Russia). E-mail: [kutkin@gosniiocht.ru](mailto:kutkin@gosniiocht.ru). RSCI SPIN-code 1540-8520, <https://orcid.org/0000-0001-8796-124X>

**Elena N. Glukhan**, Dr. Sci. (Eng.), Assistant Professor, Adviser to the Director-General, State Research Institute of Organic Chemistry and Technology (GosNIIOKhT), State Scientific Center of the Russian Federation (23, sh. Entuziastov, Moscow, 111024, Russia). E-mail: dir@gosniokht.ru. Scopus Author ID 8706397600, RSCI SPIN-code 6274-1908, <https://orcid.org/0000-0002-2369-5648>

**Pavel V. Kazakov**, Dr. Sci. (Chem.), Assistant Professor, Deputy General Director, State Research Institute of Organic Chemistry and Technology (GosNIIOKhT), State Scientific Center of the Russian Federation (23, sh. Entuziastov, Moscow, 111024, Russia). E-mail: kutkin@gosniokht.ru. RSCI SPIN-code 1920-2930, <https://orcid.org/0000-0001-8164-274X>

**Mariya M. Antonova**, Cand. Sci. (Eng.), Head of the Research Department, State Research Institute of Organic Chemistry and Technology (GosNIIOKhT), State Scientific Center of the Russian Federation (23, sh. Entuziastov, Moscow, 111024, Russia). E-mail: kutkin@gosniokht.ru. Scopus Author ID 56165662600, RSCI SPIN-code 4136-5290, <https://orcid.org/0000-0001-6492-2483>

**Dmitry I. Klimov**, Cand. Sci. (Eng.), Head of Sector, State Research Institute of Organic Chemistry and Technology (GosNIIOKhT), State Scientific Center of the Russian Federation (23, sh. Entuziastov, Moscow, 111024, Russia). E-mail: kutkin@gosniokht.ru. RSCI SPIN-code 7113-2691, <https://orcid.org/0000-0002-0649-1440>

*Поступила: 14.11.2022; получена после доработки: 20.02.2023; принята к опубликованию: 20.06.2023.  
The article was submitted: November 14, 2022; approved after reviewing: February 20, 2023; accepted for publication: June 20, 2023.*

---

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

---

**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS  
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

---

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-219-229>



УДК 547.785.1+547.781.8+542.06

**НАУЧНАЯ СТАТЬЯ**

**Дизайн и синтез производных 4-нитроимидазола  
с потенциальной антитуберкулезной активностью**

**Т.С. Ведёхина<sup>1,✉</sup>, М.В. Чудинов<sup>2</sup>, А.Ю. Лукин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства, Москва, 119435 Россия

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

✉ Автор для переписки, e-mail: [taveda@gmail.com](mailto:taveda@gmail.com)

**Аннотация**

**Цели.** Разработка синтеза гибридных молекул с потенциальной противотуберкулезной активностью, содержащих гетероциклические системы 4-нитроимидазола и 1,3,4-тиадиазола, в рамках стратегии «double drug». Анализ соответствия их расчетных физико-химических параметров интервалам значений для лекарственно-подобных («drug-likeness») соединений.

**Методы.** Целевые соединения были получены классическими методами органического синтеза. Структура полученных соединений была охарактеризована температурами плавления, спектроскопией ядерного магнитного резонанса <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, масс-спектрометрией высокого разрешения. Расчет физико-химических параметров целевых соединений и прогнозирование их биологической активности проводили с использованием общедоступного программного обеспечения для хемоинформатики и молекулярного моделирования.

**Результаты.** Ацилированием пропаргиламина (2-метил-4-нитро-1H-имидазол-1-ил)уксусной и (4-нитро-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислотами были получены пропаргиламиды, которые циклизовали с 7 различными бензиламинами в присутствии трифлата цинка.

Таким способом с выходами 20–30% от теоретического была получена серия из 7 новых 2-[(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-1-бензил-5-метил-1H-имидазолов. 10 ариламинов были ацилированы хлорацетилхлоридом. Полученные хлорацетамиды реакцией Вильгеродта–Киндлера превратили в соответствующие тиооксагидразиды. Эти соединения после ацилирования (4-нитро-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислотой были превращены циклодегидратацией в целевые гибридные имидазол-тиадиазолы, с выходами 29–54%.

**Выводы.** Получены две серии новых гетероциклических соединений с гибридной структурой, включающей привилегированный фрагмент 4-нитроимидазола, соединенный алкильным линкером со вторым гетероциклом – имидазолом или тиадиазолом. Соединения сконструированы с целью поиска противотуберкулезной активности, синтезированы и охарактеризованы физико-химическими методами. Предварительные расчеты, выполненные с помощью общедоступных прогностических программ, показали возможный потенциал биологической активности целевых структур.

**Ключевые слова:** нитроимидазолы, бимидазолы, 1,3,4-тиадиазолы, N-пропаргиламиды, тиосемикарбазиды, трифлат цинка

*Для цитирования:* Ведёхина Т.С., Чудинов М.В., Лукин А.Ю. Дизайн и синтез производных 4-нитроимидазола с потенциальной антитуберкулезной активностью. *Тонкие химические технологии.* 2023;18(3):219–229. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-219-229>

## RESEARCH ARTICLE

# Design and synthesis of 4-nitroimidazole derivatives with potential antitubercular activity

Tatiana S. Vedekhina<sup>1,✉</sup>, Mikhail V. Chudinov<sup>2</sup>, Alexey Yu. Lukin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, 119435 Russia

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

✉ Corresponding author, e-mail: [taveda@gmail.com](mailto:taveda@gmail.com)

### Abstract

**Objectives.** To develop the procedures for synthesis of hybrid molecules with potential anti-tubercular activity containing heterocyclic cores of 4-nitroimidazole and 1,3,4-thiadiazole within the framework of a double-drug strategy and predict bioactivity of target structures and drug-likeness physicochemical parameters.

**Methods.** Target compounds were prepared by classical organic synthesis methods. The structure of the obtained compounds was characterized by melting points, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy, and high-resolution mass spectrometry. The calculation of the physicochemical parameters of the target compounds and prediction of their biological activity were carried out using publicly available software for cheminformatics and molecular modeling.

**Results.** Acylation of propargylamine with (2-methyl-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)acetic and (4-nitro-1H-imidazol-1-yl)acetic acids provided the corresponding amides, which were cyclized with seven different benzylamines in the presence of zinc triflate. In this way, seven new compounds were obtained at 20–30% yields. Ten arylamines were acylated with chloroacetyl

chloride and the resulting chloroacetamides were converted into corresponding thio-oxahydrazides by the Willgerodt–Kindler reaction. Following acylation by (4-nitro-1H-imidazol-1-yl)acetic acid, these compounds were converted into the target hybrid imidazolyl-thiadiazoles at 29–54% yields.

**Conclusions.** Two series of new heterocyclic compounds with a hybrid structure including a privileged 4-nitroimidazole moiety linked to the second heterocycle, imidazole, or thiadiazole, were obtained. The synthesis and characterization of compounds by physicochemical methods was aimed at searching for anti-tuberculosis activity. The bioactivity potential of target compounds was demonstrated by preliminary calculations performed using public prognostic programs.

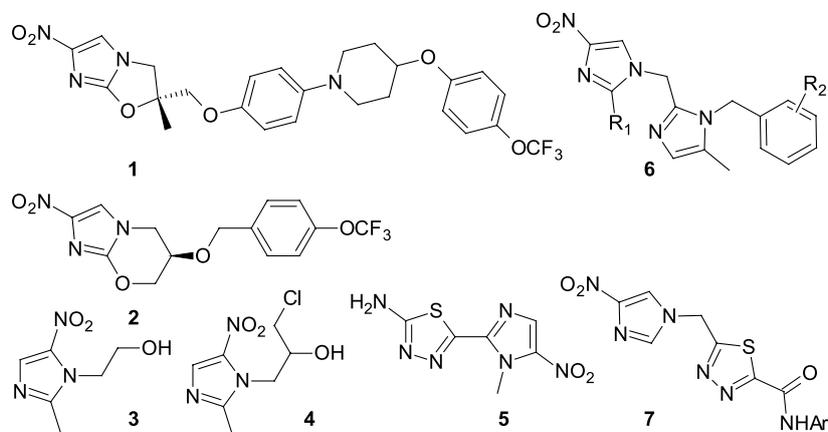
**Keywords:** nitroimidazoles, biimidazoles, 1,3,4-thiadiazoles, N-propargylamides, thiosemicarbazides, zinc triflate

**For citation:** Vedekhina T.S., Chudinov M.V., Lukin A.Yu. Design and synthesis of 4-nitroimidazole derivatives with potential antitubercular activity. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2023;18(3):219–229 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-219-229>

## ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклическая система имидазола – одна из привилегированных структур в медицинской химии. Структуры множества лекарственных препаратов, присутствующих на рынке или только разрабатываемых, содержат имидазольное ядро [1]. Производные имидазола присутствуют среди антибиотиков, противовирусных и противоопухолевых препаратов, противопаразитарных средств, а также множества других лекарств. Немаловажную роль эти соединения играют в борьбе с туберкулезом – социально-значимой инфекцией, в последнее время создающей все более серьезные проблемы для здравоохранения из-за распространения мультирезистентных штаммов. Для лечения устойчивых к

антибиотикам форм туберкулеза в 2014 г. одобрен препарат Delamanid (1), а еще одно производное имидазола – Pretomanid (PA-824) (2) – проходит III фазу клинических испытаний [2]. Обе структуры содержат гетероциклическую систему 4-нитроимидазола (рис. 1). Стоит отметить, что 5-нитроимидазолы выступают в роли антибактериальных и антипротозойных агентов [3] очень давно, с 1960-х годов, достаточно упомянуть широко известные метронидазол (3) и орнидазол (4). Активность 4-нитроимидазолов стали изучать сравнительно недавно, так как подходы к синтезу этих веществ были разработаны хуже. Механизмы действия и биологические мишени нитроимидазолов весьма разнообразны. Считается, что на первой стадии метаболизма ферментные



**Рис. 1.** Структуры лекарственно-активных производных нитроимидазола 1–5 и синтезированных соединений 6, 7.

**Fig. 1.** Structures of nitroimidazole drugs 1–5 and synthesized compounds 6, 7.

системы клетки восстанавливают нитрогруппу до амина, а аминидазолы ингибируют синтез ДНК и протеинов. Некоторые препараты блокируют митохондриальные процессы окисления, истощая клетку [4].

1,3,4-Тиадиазольная система – еще один пример привилегированной структуры. Биологическая активность производных 1,3,4-тиадиазола очень разнообразна [5]. Среди этих веществ есть антимикробные, антипротозойные и противотуберкулезные агенты [6] с высоким фармакологическим потенциалом, а также зарегистрированные лекарственные препараты, например, противотрипаносомный мегазол (5). Механизмы действия этих соединений изучены значительно меньше. Одна из недавних публикаций предполагает в качестве такого механизма ингибирование одного из ключевых ферментов синтеза жирных кислот – еноил-АСР редуктазы (ЕС 1.3.1.9) [7]. Однако сама природа электронодефицитного азольного цикла предполагает возможность эффективного связывания с самыми разнообразными мишенями, поэтому вероятны и другие причины антимикробного действия, например, ингибирование инозинмонофосфат дегидрогеназы (ЕС 1.1.1.205) – ключевого фермента синтеза *de-novo* пуриновых нуклеотидов [2].

Целью настоящей работы стала разработка синтеза гибридных молекул, содержащих эти гетероциклические системы, в рамках стратегии «double drug». Такая стратегия широко используется в поиске новых активных структур [8] и была ранее применена нами для получения активных производных 5-нитрофуранового фармакофора [9]. Дизайн целевых структур включал анализ

соответствия их расчетных физико-химических параметров интервалам значений для лекарственно-подобных («drug-likeness») соединений. Структуры синтезированных соединений 6, 7 приведены на рис. 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первая серия соединений **6a–g** была сконструирована подобно нескольким ранее описанным перспективным соединениям с высокой противотуберкулезной активностью [10, 11]. Структуры соединений-прототипов включают 2 имидазольных цикла, связанных линкером – алкильной цепочкой. Преимущества такого строения с точки зрения биологической активности рассмотрены в обзорных работах [2, 12]. Включение гибкого линкера между фармакофорными фрагментами предположительно увеличивает вероятность связывания молекулы с различными сайтами мишени.

Целевые соединения **6a–g** были синтезированы промотируемой цинком реакцией пропаргил-амидов **9a** и **9b** с первичными аминами [13–15] (Схема 1).

Пропаргиламины **9a** и **9b** были получены реакцией ацилирования пропаргиламина (2-метил-4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)уксусной (**8a**) и (4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)уксусной (**8b**) кислотами в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии карбонилдимидазола (КДИ). Выход пропаргил-амидов составил 64% и 53% соответственно. Далее пропаргиламины **9a** и **9b** нагревали в течение 6 ч в толуоле с соответствующими бензил-аминами в присутствии трифлата цинка, продукт

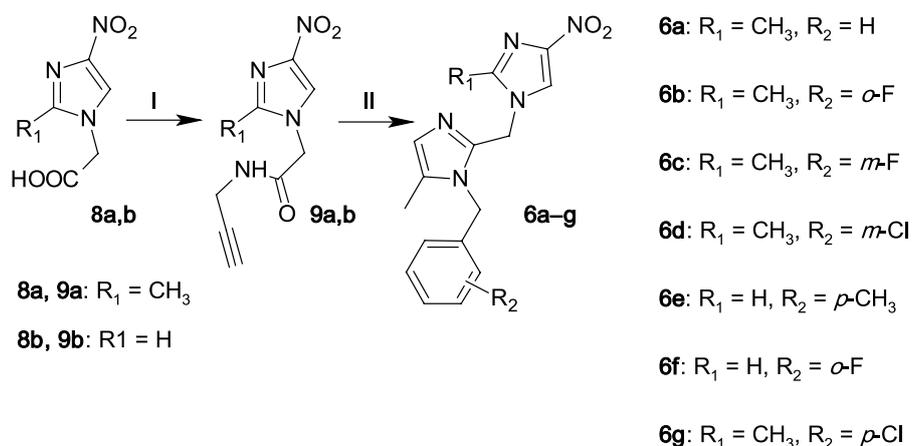


Схема 1. Синтез соединений **6a–g**.

Реагенты и условия: (I) КДИ, пропаргиламин, ДМФА, 16 ч; (II) Zn(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>-PhCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, толуол, кипячение, 6 ч.

Scheme 1. Synthesis of compounds **6a–g**.

Reagents and conditions: (I) carbonyldiimidazole (CDI), propargyl amine, dimethylformamide (DMF), 16 h; (II) Zn(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>-PhCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, toluene, reflux, 6 h.

реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выходы соединений **6a–g** варьировались в диапазоне 20–30% от теоретического после выделения и очистки. Строение полученных соединений было подтверждено с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР)  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

Гибридные имидазол-тиадиазолы **7** включают два связанных метиленовым линкером гетероциклических ядра – 4-нитроимидазол и тиадиазол, а также периферийную арильную группу. Общая структура **7** подобна соединениям серии **6** и структуре мезазола **5**, изостерные ей соединения с оксадиазольным циклом обладают значительной антибактериальной активностью [16]. Для получения серии **7a–j** использовали 5-стадийную схему, начинающуюся с ацилирования ариламинов **10** хлорацетилхлоридом [17] (Схема 2).

Хлорацетамиды **11** без дополнительной очистки использовали на следующей стадии – в реакции Вильгеродта–Киндлера, обрабатывали их элементарной серой и морфолином, а затем гидразингидратом. Таким образом, без выделения промежуточных тиооксамидов **12**, получили соединения **13a–j**, которые очистили кристаллизацией из этанола и охарактеризовали физико-химическими методами. Тиооксагидразиды **13** ацилировали коммерчески доступной (4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)уксусной кислотой и затем подвергали циклодегидратации в ледяной уксусной кислоте. Выходы целевых ариламидов **7a–j** после колоночной хроматографии

составили 29–54%. Соединения **7a–j** были охарактеризованы температурами плавления,  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектрами.

Расчет физико-химических параметров целевых соединений, проведенный с использованием общедоступного программного обеспечения Molinspiration<sup>1</sup>, SwissADME<sup>2</sup> показал, что соотношение липофильности и молекулярной массы у них соответствует критериям Липински [18] для лекарственно-подобных соединений («drug-likeness») (рис. 2).

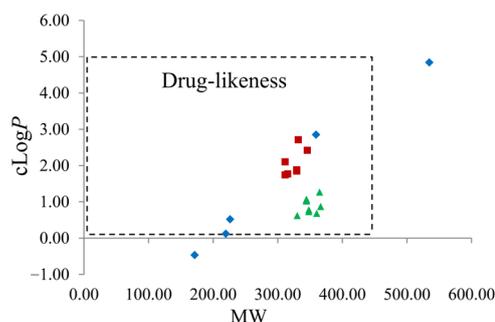


Рис. 2. Расчетные физико-химические параметры целевых соединений:

◆ соединения 1–5; ■ соединения 6; ▲ соединения 7.  
MW — молекулярная масса; cLogP — среднее значение липофильности, рассчитанное по пяти предсказаниям при помощи стандартной системы 1-октанол–вода.

Fig. 2. Calculated physicochemical parameters of the target compounds:

◆ compounds 2–5; ■ compounds 6; ▲ compounds 7.  
MW — molecular weight; cLogP — average lipophilicity value calculated from five predictions using the standard 1-octanol–water system.

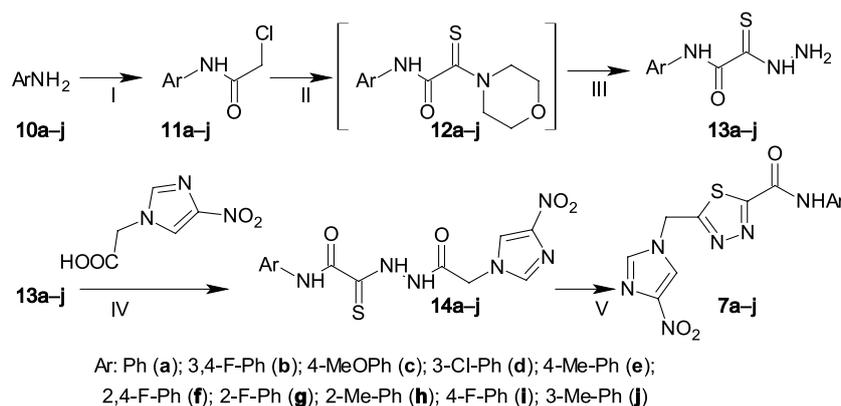


Схема 2. Синтез ариламидов 5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоновой кислоты (**7a–j**).

Реагенты и условия: (I)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (II)  $\text{S}_8$ , морфолин,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, комн. температура (25 °C), 16 ч;

(III)  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , ДМФА, комн. температура, 16 ч; (IV) КДИ, комн. температура, ДМФА, 16 ч;

(V) кипячение в ледяной уксусной кислоте, 30 мин.

Scheme 2. Synthesis of 5-[(4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1,3,4-thiadiazole-2-carboxaryl amides (**7a–j**).

Reagents and conditions: (I)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (II)  $\text{S}_8$ , morpholine,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, room temperature (r.t. is assumed to be equal to 25 °C), 16 h;

(III)  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , DMF, r.t., 16 h; (IV) CDI, DMF, r.t., 16 h;

(V) AcOH, reflux, 0.5 h.

<sup>1</sup> Molinspiration Cheminformatics. URL: <https://www.molinspiration.com>. Дата обращения 13.12.2022. / Accessed December 13, 2022.

<sup>2</sup> SwissADME. URL: <http://www.swissadme.ch>. Дата обращения 13.12.2022. / Accessed December 13, 2022.

Помимо этого, прогноз биологической активности структур 6–7, выполненный с помощью с помощью набора инструментов для виртуального скрининга Molinspiration, показывает их значительное сходство с известными лигандами GPCR, (англ. G-protein-coupled receptors) которые представляют основную часть лекарственно-активных соединений. Это дает основание надеяться на положительные результаты запланированного биологического скрининга.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реакции проводили в предварительно высушенной при 140 °С стеклянной посуде в атмосфере азота. Точки плавления измеряли аппаратом для плавления «С-520» (Büchi, Швейцария) и не корректировались. Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Sorbfil (ООО «ИМИД», Россия) с использованием соответствующих систем растворителей этилацетат/гексан и хлороформ/метанол. Соединения были визуализированы с помощью коротковолнового ультрафиолетового излучения. Спектры <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР регистрировали на спектрометре «DPX-300» (Bruker, Германия) в DMSO-*d*<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub> с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры конечных соединений зарегистрированы на времяпролетном масс-спектрометре «Agilent 6210 TOF» (Agilent, США) с ионизацией электроспреем (ИЭР-МС). Все реагенты и растворители получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной очистки.

### Общая методика синтеза соединений 9а–б

К 16.2 ммоль карбоновой кислоты 8 в 25 мл сухого ДМФА добавляли 17.8 ммоль КДИ и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 17.8 ммоль пропаргиламина и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали 5%-ным водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали на роторном испарителе под вакуумом. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире, осадок отфильтровывали.

### 2-(2-метил-4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-N-проп-2-ин-1-илацетамид 9а

Выход 2.3 г (64%), бледно-желтые кристаллы, *T*<sub>пл.</sub> = 150–151 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ 8.80 (т, *J* = 5.1 Гц, 1H), 8.28 (с, 1H), 4.80 (с, 2H), 3.93 (дд, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 2H), 3.19 (т, *J* = 2.4 Гц, 1H), 2.25 (с, 3H).

### 2-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-N-проп-2-ин-1-илацетамид 9б

Выход 1.3 г (53.4%), оранжевые кристаллы, *T*<sub>пл.</sub> = 139–140 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ 8.76 (т, *J* = 5.1 Гц, 1H), 8.33 (с, 1H), 7.80 (с, 1H), 4.86 (с, 2H), 3.93 (дд, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 2H), 3.19 (т, *J* = 2.4 Гц, 1H).

### Общая методика синтеза соединений ба-г

К 0.90 ммоль пропаргиламина 9 в 20 мл толуола добавляли 1.08 ммоль соответствующего бензиламина и 0.2 ммоль Zn(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и кипятили 8 ч с отгонкой воды. Реакционную смесь упаривали, остаток растворяли в этилацетате и промывали 5%-ным водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали на роторном испарителе под вакуумом. Остаток подвергали колоночной хроматографии, элюируя хлороформом, повышая полярность прибавлением метанола от 0% до 20%. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали.

### 1-[(1-бензил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-метил]-2-метил-4-нитро-1H-имидазол ба

Выход 110 мг (26%), оранжевые кристаллы, *T*<sub>пл.</sub> = 119–120 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ 7.37 (с, 1H), 7.30–7.27 (м, 1H), 7.26 (д, *J* = 2.0 Гц, 2H), 6.90 (с, 1H), 6.80–6.75 (м, 2H), 5.03 (с, 2H), 4.99 (с, 2H), 2.29 (с, 3H), 2.19 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ 146.4, 144.8, 140.0, 135.0, 130.4, 129.4, 128.5, 126.7, 125.2, 119.9, 47.0, 43.7, 13.3, 9.7. ИЭР-МС: вычислено для [C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 312.1461, найдено 312.1453.

### 1-[(5-метил-1-(2-фторбензил)-1H-имидазол-2-ил)метил]-2-метил-4-нитро-1H-имидазол бб

Выход 80 мг (27%), оранжевые кристаллы, *T*<sub>пл.</sub> = 138–139 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ 7.38 (с, 1H), 7.27–7.19 (м, 2H), 7.08–7.02 (м, 1H), 7.01–6.93 (м, 1H), 6.91 (с, 1H), 5.09 (с, 2H), 5.07 (с, 2H), 2.33 (с, 3H), 2.19 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ 159.6 (д, *J* = 246.4 Гц), 146.3, 144.7, 139.9, 130.6 (д, *J* = 8.2 Гц), 130.4, 126.6, 126.5 (д, *J* = 3.3 Гц), 125.1 (д, *J* = 3.6 Гц), 122.0 (д, *J* = 14.0 Гц), 119.6, 115.9 (д, *J* = 20.5 Гц), 43.5, 41.4 (д, *J* = 5.4 Гц), 13.3, 9.8. ИЭР-МС: вычислено для [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 330.1366, найдено 330.1371.

### 1-[(5-метил-1-(3-фторбензил)-1H-имидазол-2-ил)метил]-2-метил-4-нитро-1H-имидазол бс

Выход 60 мг (20.2%), оранжевые кристаллы, *T*<sub>пл.</sub> = 156–157 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ 7.47 (с, 1H), 7.31–7.22 (м, 1H), 6.98 (дд, *J* = 8.3, 1.9 Гц, 1H), 6.94 (с, 1H), 6.57 (ушир.д, *J* = 7.7 Гц, 1H), 6.48 (ушир.д, *J* = 9.2 Гц, 1H), 5.06 (с, 4H), 2.33 (с, 3H), 2.19 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>),

$\delta$  163.4 (д,  $J = 249.1$  Гц), 146.4, 144.8, 139.9, 137.5 (д,  $J = 7.0$  Гц), 131.2 (д,  $J = 8.4$  Гц), 130.5, 126.7, 120.7 (д,  $J = 3.0$  Гц), 119.8, 115.6 (д,  $J = 21.1$  Гц), 112.3 (д,  $J = 22.7$  Гц), 46.5 (д,  $J = 1.8$  Гц), 43.6, 13.4, 9.7. ИЭР-МС: вычислено для  $[C_{16}H_{17}FN_5O_2]^+$  330.1366, найдено 330.1362.

**1-[(5-метил-1-(3-хлорбензил)-1H-имидазол-2-ил)метил]-2-метил-4-нитро-1H-имидазол 6d**

Выход 80 мг (25.7%), оранжевые кристаллы,  $T_{пл.} = 164\text{--}165$  °С.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  7.47 (с, 1H), 7.24 (т,  $J = 6.1$  Гц, 2H), 6.94 (с, 1H), 6.74 (ушир.с, 1H), 6.68 (ушир.д,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 5.04 (с, 4H), 2.32 (с, 3H), 2.21 (с, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  146.4, 144.8, 139.9, 136.9, 135.7, 130.7, 130.5, 128.8, 126.7, 125.3, 123.3, 119.7, 46.4, 43.6, 13.4, 9.8. ИЭР-МС: вычислено для  $[C_{16}H_{17}ClN_5O_2]^+$  346.1071, найдено 346.1066.

**5-метил-1-(4-метилбензил)-2-[(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-1H-имидазол 6e**

Выход 90 мг (30.7%), оранжевые кристаллы,  $T_{пл.} = 110\text{--}111$  °С.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  7.45 (с, 1H), 7.28 (с, 1H), 7.04 (ушир.д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 6.88 (с, 1H), 6.68 (ушир.д,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 5.11 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 2.27 (с, 3H), 2.17 (с, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  147.6, 140.1, 138.4, 137.4, 135.8, 132.2, 130.3, 129.9, 129.2, 126.6, 125.3, 119.6, 46.7, 44.2, 20.9, 9.7. ИЭР-МС: вычислено для  $[C_{16}H_{18}N_5O_2]^+$  312.1461, найдено 312.1460.

**5-метил-1-(2-фторбензил)-2-[(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-1H-имидазол 6f**

Выход 80 мг (24.3%), оранжевые кристаллы,  $T_{пл.} = 132\text{--}133$  °С.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  7.59 (с, 1H), 7.33 (с, 1H), 7.26–7.22 (м, 1H), 7.08–7.01 (м, 1H), 6.99–6.92 (м, 1H), 6.90 (с, 1H), 6.40 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 5.21 (с, 2H), 5.12 (с, 2H), 2.19 (с, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  159.6 (д,  $J = 246.6$  Гц), 147.9, 140.1, 135.7, 130.5, 130.3 (д,  $J = 8.1$  Гц), 127.0, 126.8 (д,  $J = 3.3$  Гц), 125.0 (д,  $J = 3.5$  Гц), 122.3 (д,  $J = 14.1$  Гц), 119.4, 115.9 (д,  $J = 20.7$  Гц), 44.2, 41.3 (д,  $J = 5.1$  Гц), 9.7. ИЭР-МС: вычислено для  $[C_{15}H_{15}FN_5O_2]^+$  316.1210, найдено 316.1222.

**1-[(5-метил-1-(4-хлорбензил)-1H-имидазол-2-ил)метил]-2-метил-4-нитро-1H-имидазол 6g**

Выход 70 мг (22.5%), оранжевые кристаллы,  $T_{пл.} = 189\text{--}190$  °С.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  7.47 (с, 1H), 7.29 (с, 1H), 7.26 (с, 1H), 6.92 (с, 1H), 6.74 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H), 5.04 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 2.33 (с, 3H), 2.17 (с, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  146.5, 144.9, 139.9, 134.6, 133.5, 130.4, 129.7, 126.8, 126.6, 119.8, 46.5, 43.7, 13.4, 9.7. ИЭР-МС: вычислено для  $[C_{16}H_{17}ClN_5O_2]^+$  346.1071, найдено 346.1075.

**Общая методика синтеза соединений 13a-j**

В 25 мл  $CH_2Cl_2$  растворяли 5.0 ммоль соответствующего анилина **10**. Добавляли 5.5 ммоль триэтиламина и 5.0 ммоль хлорацетилхлорида и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Осадок триэтиламинхлорида отфильтровывали и концентрировали под вакуумом, получая 2-хлорацетамид **11**, используемый далее без дополнительной очистки.

К 32.0 ммоль суспензии элементарной серы в 40 мл сухого ДМФА последовательно добавляли (по каплям) 32.0 ммоль триэтиламина и 2.12 ммоль морфолина и полученную смесь перемешивали 30 мин. Затем добавляли раствор 1.0 ммоль 2-хлорацетамида **11** и оставляли перемешиваться на ночь. Смесь выливали в 100 мл воды, полученный осадок отделяли фильтрованием и сушили на воздухе. Затем его суспендировали в 100 мл ацетона и нерастворимый остаток непрореагировавшей серы отфильтровывали и отбрасывали. Фильтрат упаривали досуха, а сухой остаток тиоморфолида **12** растворяли в 30 мл сухого ДМФА, обрабатывали 5 мл гидразингидрата и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду и pH водной среды доводили до 5.0 с помощью 2 М водной HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе и кристаллизовали из этанола, чтобы получить аналитически чистые соединения **13** с указанными выходами.

**N(1)-фенил-2-гидразино-2-тиооксацетамид 13a**

Выход 107 мг (55%), желтые кристаллы,  $T_{пл.} = 152\text{--}153$  °С.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$  10.21 (с, 1H), 7.74 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.36 (т,  $J = 7.9$  Гц, 5H), 7.14 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$  167.7, 158.4, 137.9, 129.3, 125.0, 120.5.

**N(1)-(3,4-дифторфенил)-2-гидразино-2-тиооксацетамид 13b**

Выход 175 мг (76%), желтые кристаллы,  $T_{пл.} = 164\text{--}165$  °С.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$  10.41 (с, 1H), 7.91 (ддд,  $J = 13.0, 7.4, 2.4$  Гц, 1H), 7.65–7.55 (м, 1H), 7.43 (дд,  $J = 19.5, 9.2$  Гц, 1H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$  167.8, 158.9, 149.5 (дд,  $J = 210.8, 12.9$  Гц), 146.3 (дд,  $J = 210.4, 13.0$  Гц), 135.1 (дд,  $J = 9.1, 3.0$  Гц), 117.9 (д,  $J = 17.9$  Гц), 117.43 (дд,  $J = 6.1, 3.4$  Гц), 109.97 (д,  $J = 21.7$  Гц).

**N(1)-(4-метоксифенил)-2-гидразино-2-тиооксацетамид 13c**

Выход 173 мг (77%), желтые кристаллы,  $T_{пл.} = 168\text{--}169$  °С.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$  10.10 (с, 1H), 7.66 (т,  $J = 6.2$  Гц, 2H), 6.92 (т,  $J = 6.1$  Гц, 1H), 3.73 (с, 1H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$  167.8, 158.0, 156.6, 131.0, 122.2, 114.4, 55.7.

***N*(1)-(3-хлорфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13d**

Выход 146 мг (64%), желтые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 162\text{--}163$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  10.38 (с, 1H), 7.94 (т,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 7.73–7.68 (м, 1H), 7.38 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.20 (дд,  $J = 7.8, 1.6$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  167.6, 159.0, 139.5, 133.5, 130.9, 124.7, 120.2, 119.2.

***N*(1)-(4-метилфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13e**

Выход 115 мг (55%), желтые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 155\text{--}156$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  10.13 (с, 1H), 7.62 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.16 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H), 2.27 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  167.7, 158.2, 135.4, 134.2, 129.7, 120.5, 21.0.

***N*(1)-(2,4-дифторфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13f**

Выход 164 мг (71%), желтые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 174\text{--}175$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  10.19 (с, 1H), 7.91 (тт,  $J = 19.2, 9.6$  Гц, 1H), 7.41 (ддд,  $J = 11.5, 9.0, 2.8$  Гц, 1H), 7.28–7.04 (м, 1H), 7.19–7.08 (м, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  165.81, 159.5 (дд,  $J = 244.7, 11.7$  Гц), 157.9, 154.6 (дд,  $J = 248.4, 12.7$  Гц), 125.0 (дд,  $J = 9.7, 2.3$  Гц), 122.2 (дд,  $J = 11.5, 3.7$  Гц), 111.9 (дд,  $J = 22.1, 3.7$  Гц), 104.8 (дд,  $J = 27.1, 23.8$  Гц).

***N*(1)-(2-фторфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13g**

Выход 149 мг (70%), желтые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 172\text{--}173$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  10.26 (с, 1H), 8.05 (ддд,  $J = 7.8, 5.6, 2.9$  Гц, 1H), 7.40–7.29 (м, 1H), 7.28–7.19 (м, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  165.7, 157.5, 154.0 (д,  $J = 244.9$  Гц), 126.6 (д,  $J = 7.8$  Гц), 125.5 (д,  $J = 10.9$  Гц), 125.3 (д,  $J = 3.6$  Гц), 122.8, 116.0 (д,  $J = 19.0$  Гц).

***N*(1)-(2-метилфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13h**

Выход 152 мг (73%), желтые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 151\text{--}152$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  10.09 (с, 1H), 7.83 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.25 (дд,  $J = 13.5, 7.5$  Гц, 2H), 7.11 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 2.28 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  166.8, 157.4, 135.8, 130.9, 130.0, 126.9, 125.8, 122.1, 17.8.

***N*(1)-(4-фторфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13i**

Выход 132 мг (62%), желтые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 179\text{--}180$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  10.28 (с, 1H), 7.78 (ддд,  $J = 8.5, 5.2, 2.9$  Гц, 1H), 7.23–7.16 (м, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  167.9, 159.2 (д,  $J = 241.5$  Гц), 158.5, 134.4 (д,  $J = 2.6$  Гц), 122.7 (д,  $J = 8.0$  Гц), 115.9 (д,  $J = 22.4$  Гц).

***N*(1)-(3-метилфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13j**

Выход 123 мг (59%), желтые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 115\text{--}116$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  10.12 (с, 1H), 7.56 (с, 2H), 7.25 (дд,  $J = 11.4, 4.8$  Гц, 1H), 6.96 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 2.30 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  167.8, 158.2, 138.6, 137.8, 129.2, 125.8, 120.9, 117.6, 21.6.

**Общая методика синтеза соединений 7a–j**

К 1.07 ммоль (4-нитро-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислоты **8b** и 25 мл сухого ДМФА добавляли 1.18 ммоль КДИ и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 1.18 ммоль соответствующего соединения **13** и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды, выпавший осадок **14** отфильтровывали и сушили на воздухе. Без дальнейшей очистки тиогидразид **14** кипятили в 3 мл ледяной уксусной кислоты с 12.8 ммоль янтарного ангидрида в течение 30 мин, охлаждали и выливали в 25 мл воды. Образовавшийся осадок, преимущественно состоящий из соединения **7**, отфильтровывали и сушили на воздухе. Осадок очищали колоночной хроматографией на силика-геле (элюент – этилацетат). Фракции, содержащие целевой продукт **7**, объединяли и упаривали.

**5-[(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-N-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7a**

Выход 130 мг (36.7%), оранжевые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 182\text{--}183$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  11.16 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.82 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 7.38 (т,  $J = 7.8$  Гц, 2H), 7.17 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 5.97 (с, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  168.8, 167.5, 155.9, 147.2, 137.9, 137.6, 128.8, 124.8, 121.9, 120.9, 45.4. ИЭР-МС: вычислено для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$  331.0613, найдено 331.0621.

**N-(3,4-дифторфенил)-5-[(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7b**

Выход 180 мг (46%), оранжевые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 208\text{--}209$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  11.45 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 8.00–7.90 (м, 1H), 7.71–7.65 (м, 1H), 7.47 (кв,  $J = 9.3$  Гц, 1H), 5.97 (с, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  169.1, 167.0, 156.2, 148.8 (дд,  $J = 243.7, 13.2$  Гц), 147.2, 146.2 (дд,  $J = 243.4, 12.6$  Гц), 137.9, 134.6 (дд,  $J = 9.0, 3.1$  Гц), 121.9, 117.6 (д,  $J = 18.0$  Гц), 117.4 (дд,  $J = 6.3, 3.4$  Гц), 110.0 (д,  $J = 21.7$  Гц), 45.4. ИЭР-МС: вычислено для  $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$  367.0425, найдено 367.0396.

***N*-(4-метоксифенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7с**

Выход 170 мг (44.1%), оранжевые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 204\text{--}205$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  11.09 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.73 (д,  $J = 9.0$  Гц, 2H), 6.94 (д,  $J = 9.0$  Гц, 2H), 5.96 (с, 2H), 3.74 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  168.7, 167.7, 156.3, 155.5, 147.2, 138.0, 130.6, 122.5, 122.0, 113.9, 55.3, 45.5. ИЭР-МС: вычислено для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}]^+$  361.0719, найдено 361.0724.

***N*-(3-хлорфенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7d**

Выход 110 мг (28.2%), оранжевые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 205\text{--}206$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  11.39 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.98 (с, 1H), 7.79 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.41 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.23 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 5.97 (с, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  169.5, 167.5, 156.7, 147.6, 139.5, 138.4, 133.5, 131.0, 125.0, 122.4, 120.8, 119.7, 45.9. ИЭР-МС: вычислено для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}]^+$  365.0224, найдено 365.0225.

***N*-(4-метилфенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7е**

Выход 150 мг (40.7%), оранжевые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 215\text{--}216$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  11.07 (с, 1H), 8.55 (д,  $J = 1.2$  Гц, 1H), 8.07 (д,  $J = 1.3$  Гц, 1H), 7.70 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H), 7.18 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 5.96 (с, 2H), 2.28 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  168.6, 167.5, 155.7, 147.1, 137.8, 135.0, 133.9, 129.1, 121.8, 120.8, 45.4, 20.5. ИЭР-МС: вычислено для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$  345.0770, найдено 345.0758.

***N*-(2,4-дифторфенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7f**

Выход 190 мг (48.5%), оранжевые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 213\text{--}214$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  11.01 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.62–7.52 (м, 1H), 7.46–7.35 (м, 1H), 7.15 (т,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 5.97 (с, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  169.1, 166.5, 160.5 (дд,  $J = 246.0, 11.7$  Гц), 156.5, 156.4 (дд,  $J = 251.0, 13.0$  Гц), 147.3, 138.1, 128.9 (дд,  $J = 9.9, 2.6$  Гц), 122.1, 120.7 (дд,  $J = 12.7, 3.8$  Гц), 111.7 (дд,  $J = 22.3, 3.6$  Гц), 104.8 (дд,  $J = 26.8, 24.2$  Гц), 45.5. ИЭР-МС: вычислено для  $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$  367.0425, найдено 367.0428.

**5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-*N*-(2-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7g**

Выход 170 мг (45.6%), оранжевые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 173\text{--}174$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  10.95 (с, 1H), 8.57 (д,  $J = 1.1$  Гц, 1H), 8.08 (д,  $J = 1.1$  Гц, 1H), 7.58 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.36–7.31

(м, 2H), 7.27–7.21 (м, 1H), 5.98 (с, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  169.0, 166.6, 156.2, 155.8 (д,  $J = 248.1$  Гц), 147.2, 138.0, 128.1 (д,  $J = 7.8$  Гц), 127.2, 124.5 (д,  $J = 3.5$  Гц), 124.0 (д,  $J = 12.3$  Гц), 122.0, 116.0 (д,  $J = 19.6$  Гц), 45.4. ИЭР-МС: вычислено для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}]^+$  349.0519, найдено 349.0520.

***N*-(2-метилфенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7h**

Выход 200 мг (54.3%), оранжевые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 185\text{--}186$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  10.72 (с, 1H), 8.57 (д,  $J = 1.4$  Гц, 1H), 8.08 (д,  $J = 1.4$  Гц, 1H), 7.39–7.35 (м, 1H), 7.31–7.27 (м, 1H), 7.25–7.20 (м, 2H), 5.97 (с, 2H), 2.23 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  168.6, 167.1, 156.0, 147.2, 137.8, 134.7, 133.5, 130.4, 126.7, 126.3, 126.1, 121.8, 45.3, 17.6. ИЭР-МС: вычислено для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$  345.0770, найдено 345.0764.

**5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-*N*-(4-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7i**

Выход 120 мг (32.2%), оранжевые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 228\text{--}229$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  11.24 (с, 1H), 8.55 (д,  $J = 1.1$  Гц, 1H), 8.07 (д,  $J = 1.3$  Гц, 1H), 7.88–7.82 (м, 2H), 7.22 (т,  $J = 8.9$  Гц, 2H), 5.97 (с, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  168.9, 167.393, 158.990 (д,  $J = 241.8$  Гц), 155.9, 147.2, 137.9, 133.9 (д,  $J = 2.6$  Гц), 122.8 (д,  $J = 8.0$  Гц), 121.9, 115.4 (д,  $J = 22.4$  Гц), 45.4. ИЭР-МС: вычислено для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}]^+$  349.0519, найдено 349.0533.

***N*-(3-метилфенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7j**

Выход 110 мг (29.8%), оранжевые кристаллы,  $T_{\text{пл.}} = 200\text{--}201$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  11.05 (с, 1H), 8.55 (д,  $J = 1.0$  Гц, 1H), 8.07 (д,  $J = 0.9$  Гц, 1H), 7.67 (с, 1H), 7.60 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.25 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 6.99 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 5.96 (с, 2H), 2.31 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  168.8, 167.5, 155.9, 147.2, 138.1, 138.0, 137.5, 128.6, 125.5, 122.0, 121.4, 118.1, 45.4, 21.2. ИЭР-МС: вычислено для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$  345.0770, найдено 345.0764.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В ходе работы были получены две серии новых гетероциклических соединений с гибридной структурой, включающей привилегированный фрагмент 4-нитроимидазола, соединенный алкильным линкером со вторым гетероциклом – имидазолом (6) или тиадиазолом (7). Соединения были сконструированы с целью поиска противотуберкулезной активности, синтезированы и

охарактеризованы физико-химическими методами. Предварительные расчеты, выполненные с помощью общедоступных прогностических программ, показали возможный потенциал биологической активности целевых структур.

### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-00420, с использованием оборудования Центра коллективного пользования РТУ МИРЭА при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-689 от 01.09.2021 г, уникальный идентификационный номер 2296.61321X0010.

### Acknowledgments

This work was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 22-25-00420. NMR spectra were registered using the equipment of the RTU MIREA Collective Use Center supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2021-689 dated September 01, 2021, unique identification number 2296.61321X0010).

### Вклад авторов

**Т.С. Ведёхина** – экспериментальная работа;  
**М.В. Чудинов** – анализ и оформление результатов исследования;  
**А.Ю. Лукин** – разработка концепции исследования.

### Authors' contributions

**T.S. Vedekhina** – conducting experiments;  
**M.V. Chudinov** – the research results analysis and presentation;  
**A.Yu. Lukin** – creating a research concept.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Agarwal S. *Imidazole-Based Drug Discovery*. Elsevier; 2021. 372 p.
2. Fan Y.L., Jin X.H., Huang Z.P., Yu H.F., Zeng Z.G., Gao T., et al. Recent advances of imidazole-containing derivatives as anti-tubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;150:347–365. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.016>
3. Leitsch D. A review on metronidazole: An old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology.* 2019;146(9):1167–1178. <https://doi.org/10.1017/S0031182017002025>
4. Edwards D.I. Nitroimidazole drugs--action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993;31(1):9–20. <https://doi.org/10.1093/jac/31.1.9>
5. Anthwal T., Paliwal S., Nain S. Diverse Biological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Scaffold. *Chemistry.* 2022;4(4):1654–1671. <https://doi.org/10.3390/chemistry4040107>
6. Jain A.K., Sharma S., Vaidya A., Ravichandran V., Agrawal R.K. 1,3,4-thiadiazole and its derivatives: a review on recent progress in biological activities. *Chem. Biol. Drug Des.* 2013;81(5):557–576. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12125>
7. Omar A.Z., Alshaye N.A., Mosa T.M., El-Sadany S.K., Hamed E.A., El-Atawy M.A. Synthesis and Antimicrobial Activity Screening of Piperazines Bearing *N,N'*-Bis(1,3,4-thiadiazole) Moiety as Probable Enoyl-ACP Reductase Inhibitors. *Molecules.* 2022;27(12). <https://doi.org/10.3390/molecules27123698>
8. Rossi R., Ciofalo M. An Updated Review on the Synthesis and Antibacterial Activity of Molecular Hybrids and Conjugates Bearing Imidazole Moiety. *Molecules.* 2020;25(21):5133. <https://doi.org/10.3390/molecules25215133>
9. Lukin A.Y., Vedekhina T.S., Chudinov M.V. 5-Nitrofuranyl Thiopyridones as Double Antibacterial Agents Synthesis and *In Vitro* Evaluation. *Letters in Drug Design & Discovery.* 2020;17(3):356–361. <http://doi.org/10.2174/1570180816666190221162055>
10. Pandey J., Tiwari V.K., Verma S.S., Chaturvedi V., Bhatnagar S., Sinha S., et al. Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009;44(8):3350–3355. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.02.013>
11. Moreira J.B., Mann J., Neidle S., McHugh T.D., Taylor P.W. Antibacterial activity of head-to-head bis-benzimidazoles. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013;42(4):361–366. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.04.033>
12. Agarwal D.K., Soni J., Sethiya A., Sahiba N., Teli P., Agarwal S. Recent advancements on imidazole containing heterocycles as antitubercular agents. In: *Imidazole-Based Drug Discovery*. Elsevier; 2021. p. 133–166. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85479-5.00002-2>
13. Pews-Davtyan A., Beller M. Zinc-Catalyzed Hydroamination Route to Di- and Trisubstituted Imidazoles. *Synfacts.* 2011(05):0481. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1259836>

14. Pews-Davtyan A., Beller M. A novel Zn-catalyzed hydroamination of propargylamides: a general synthesis of di- and tri-substituted imidazoles. *Chem. Commun.* 2011;47(7):2152–2154. <https://doi.org/10.1039/C0CC04625F>

15. Krasavin M., Lukin A., Vedekhina T., Manicheva O., Dogonadze M., Vinogradova T., *et al.* Conjugation of a 5-nitrofuran-2-oyl moiety to aminoalkylimidazoles produces non-toxic nitrofurans that are efficacious *in vitro* and *in vivo* against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;157:1115–1126. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.068>

16. Li Y., Luo Y., Hu Y., Zhu D.D., Zhang S., Liu Z.J., *et al.* Design, synthesis and antimicrobial activities of nitroimidazole derivatives containing 1,3,4-oxadiazole scaffold as FabH inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2012;20(14):4316–4322. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.05.050>

17. Krasavin M., Lukin A., Zhurilo N., Kovalenko A., Zahanich I., Zozulya S., *et al.* Novel free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists based on 1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide scaffold. *Bioorg. Med. Chem.* 2016;24(13):2954–2963. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.04.065>

18. Lipinski C.A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov. Today Technol.* 2004;1(4):337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>

#### Об авторах:

**Ведёхина Татьяна Сергеевна**, к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории структуры и функций биополимеров ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства» (119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а). E-mail: [taveda@gmail.com](mailto:taveda@gmail.com). ResearcherID AAZ-5822-2021, Scopus Author ID 57190025747, SPIN-код РИНЦ 9274-6340, <https://orcid.org/0000-0001-7356-397X>

**Чудинов Михаил Васильевич**, к.х.н., доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: [chudinov@mirea.ru](mailto:chudinov@mirea.ru). ResearcherID L-5728-2016, Scopus Author ID 6602589900, SPIN-код РИНЦ 3920-8067, <https://orcid.org/0000-0001-9735-9690>

**Лукин Алексей Юрьевич**, к.х.н., доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: [lukin@mirea.ru](mailto:lukin@mirea.ru). ResearcherID P-1019-2016, Scopus Author ID 7102949868, SPIN-код РИНЦ 7264-1878

#### About the authors:

**Tatiana S. Vedekhina**, Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, Laboratory of Structure and Functions of Biopolymers, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency (1a, Malaya Pirogovskaya ul., Moscow, 119435, Russia). E-mail: [taveda@gmail.com](mailto:taveda@gmail.com). ResearcherID AAZ-5822-2021, Scopus Author ID 57190025747, RSCI SPIN-code 9274-6340, <https://orcid.org/0000-0001-7356-397X>

**Mikhail V. Chudinov**, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: [chudinov@mirea.ru](mailto:chudinov@mirea.ru). ResearcherID L-5728-2016, Scopus Author ID 6602589900, RSCI SPIN-code 3920-8067, <https://orcid.org/0000-0001-9735-9690>

**Alexey Yu. Lukin**, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: [lukin@mirea.ru](mailto:lukin@mirea.ru). ResearcherID P-1019-2016, Scopus Author ID 7102949868, RSCI SPIN-code 7264-1878

Поступила: 13.12.2022; получена после доработки: 21.02.2023; принята к опубликованию: 17.05.2023.  
The article was submitted: December 13, 2022; approved after reviewing: February 21, 2023; accepted for publication: May 17, 2023.

**БИОХИМИЯ И БИОТЕХНОЛОГИЯ**

**BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY**

---

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-230-242>



УДК 579.66+663.18

**ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ**

**Технологическое и аппаратурное оформление ферментационного узла процесса получения биопротеина из природного газа**

**В.М. Кочетков<sup>✉</sup>, И.С. Гаганов, В.В. Кочетков, П.А. Нюньков**

ГИПРОБИОСИНТЕЗ, Москва, 119571 Россия

<sup>✉</sup>Автор для переписки, e-mail: [kwt@bk.ru](mailto:kwt@bk.ru)

**Аннотация**

**Цели.** Провести сравнительный анализ особенностей аппаратурного оформления ферментационного узла процесса получения биопротеина из природного газа. Определить основные технические и конструкционные решения, применяемые при разработке ферментационных аппаратов, различающиеся по способу организации гидравлических и массообменных процессов.

**Результаты.** Проведен анализ литературы, посвященной проблеме разработки технологической аппаратуры для получения биопротеина из природного газа. С использованием метода сравнительного анализа были выявлены ключевые особенности конструкций биореакторов и их внутренних элементов, отличающихся способом организации гидродинамического режима в аппаратах. Описаны различные подходы к разработке оборудования для ферментационного узла процесса получения биопротеина, а также определены основные технические решения, используемые при создании данных конструкций.

**Выводы.** Установлено, что большинство конструкций ферментационных аппаратов, предназначенных для культивирования метанокисляющих микроорганизмов, базируется на реализации гидравлического режима внутри аппарата. Часть ферментационных

систем построена на принципе объемного перемешивания в рабочем пространстве аппарата с возможным включением в систему внешних циркуляционных контуров, дополнительных емкостей и вспомогательных биореакторов, другая часть использует принцип движения потока (вытеснения) в трубном пространстве, с последующим выделением газовой фазы из рециркулирующей культуральной жидкости.

**Ключевые слова:** биореактор, ферментер, ферментация, биомасса, белок, технологическая схема, метанокисляющие бактерии, *Methylococcus capsulatus*

*Для цитирования:* Кочетков В.М., Гаганов И.С., Кочетков В.В., Нюньков П.А. Технологическое и аппаратное оформление ферментационного узла процесса получения биопротеина из природного газа. *Тонкие химические технологии*. 2023;18(3):230–242. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-230-242>

## REVIEW ARTICLE

# Technology and implementation of fermentative units for bioprotein production from natural gas

Vladimir M. Kochetkov<sup>✉</sup>, Ivan S. Gaganov, Vladimir V. Kochetkov, Pavel A. Nyunkov

GIPROBIOSINTEZ, Moscow, 123112 Russia

<sup>✉</sup>Corresponding author, e-mail: [kwm@bk.ru](mailto:kwm@bk.ru)

### Abstract

**Objectives.** To conduct a comparative analysis of the features of a fermentation unit design for obtaining bioprotein from natural gas and determine the main technical and structural solutions used in the development of fermentation apparatus, which vary according to the method of organizing hydraulic and mass transfer processes.

**Results.** An analysis of publications devoted to the problem of developing technological equipment for conducting the process of obtaining a bioprotein from natural gas is presented. Using the comparative analysis, the key features of bioreactors and their internal elements are indicated according to the method of organizing the hydrodynamic regime. The main approaches to the technological development of fermentation units for obtaining bioprotein from natural gas are described and technical solutions used in the implementation of these structures are identified.

**Conclusions.** Fermenter designs for the cultivation of methane-oxidizing microorganisms vary according to the main approaches for implementing the hydraulic regime inside the apparatus. While one class of fermentation systems is based on the principle of volumetric mixing in the working space of the apparatus, with the possibility of including external circulation circuits, additional tanks, and auxiliary bioreactors in the system, the other main class relies on the principle of flow (displacement) in the tube space with subsequent release of the gas phase from the circulating culture liquid.

**Keywords:** bioreactor, fermenter, fermentation, biomass, protein, flowsheet, methanotrophs, *Methylococcus capsulatus*

*For citation:* Kochetkov V.M., Gaganov I.S., Kochetkov V.V., Nyunkov P.A. Technology and implementation of fermentative units for bioprotein production from natural gas. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2023;18(3):230–242 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-230-242>

## ВВЕДЕНИЕ

Стремительный рост населения земного шара ставит перед человечеством проблему обеспечения необходимыми источниками питания, в частности, белком (протеином), в состав которого входят незаменимые аминокислоты. В настоящее время рынок пищевых продуктов в основном представлен протеинами, полученными из растительного и животного сырья, но в то же время, развивается направление, связанное с извлечением белка из альтернативных источников. К данной группе относятся белково-витаминные комплексы (англ. single cell protein, SCP) – белок, получаемый из одноклеточных организмов: бактерий и дрожжей. Культивирование бактерий представляется наиболее эффективным, поскольку они растут быстрее и на более дешевом субстрате [1]. Биомасса, получаемая из природного газа, содержит практически все незаменимые аминокислоты и, в отличие от белка, полученного из растительного сырья (сои, масличного жмыха, шрота), содержит больше витаминов [2].

Для белка, получаемого из животного сырья, существуют определенные ограничения, т.к. применение мясокостной муки тесно связано с самим источником ее получения. Периодически возникающие эпидемии приводят к возникновению запретов на использование мясокостной муки в некоторых странах мирового сообщества<sup>1</sup>. Ситуация, связанная с использованием рыбной муки в мире, осложняется тем, что общий объем ее выработки, находящийся на уровне 5 млн т в год, значительно меньше, чем потребность в ней, которая составляет порядка 8–10 млн т в год. Как следствие, происходит возрастание цены и заполнение рынка аналогами и фальсификатом [3].

Мировая тенденция в области применения кормовых компонентов выражается в значительном росте спроса на белок. Согласно данным на 2019 г., приведенным *Global Market Insights Inc.*, продажи рынка белковых добавок для нужд животноводства и аквакультуры оцениваются в 183 млрд долларов. Также наблюдается прогнозируемая

устойчивая тенденция роста продаж, обозначающая достижение 220 млрд долларов к 2026 г. В России производство кормовых белковых добавок за период с 2010 по 2019 г. выросло в 2.3 раза, что составляет 10.6 млн т. Согласно прогнозам, к 2026 г. ожидается, что рынок достигнет 4.7 млрд долларов<sup>2</sup>.

История вопроса разработки и развития процессов получения микробного белка в России наглядно указывает на достижение учеными и инженерами больших успехов в данной области, обозначенных еще в середине прошлого века. К 1980 г. на территории СССР действовало 12 советских биохимических заводов, выпускавших около 1 млн т микробного белка. Часть продукции поставлялась в животноводческие колхозы и совхозы страны, обеспечивая потребности народного хозяйства, оставшаяся часть шла на экспорт<sup>3</sup>.

В качестве основных примеров можно обозначить развитие технологии получения паприна – кормовых дрожжей, в производстве которых в качестве сырья (субстрата) предлагалось использование парафинов, и гаприна – белка на основе культивирования метаноксилирующих бактерий *Methylococcus capsulatus*. К основным достоинствам процесса получения гаприна следует отнести непатогенность основной культуры, а также возможность культивирования на обедненном по метану газе, в том числе попутном. Использование культуры в промышленных масштабах на указанном ранее сырье заданного качества стало возможным благодаря проведению работ по селекции исходного штамма, который встречается в естественных природных условиях.

На сегодняшний день вопрос о пользе и применимости микробного белка активно рассматривается российскими профильными научно-исследовательскими организациями, для которых конечной целью является обеспечение продовольственной безопасности страны.

В настоящий момент, по программе «Приоритет 2030» ведутся работы по оценке влияния гаприна на показатели продуктивности птицы. Проводится также оценка целесообразности

<sup>1</sup> Продовольственная и Сельскохозяйственная организация Объединенных Наций. Глобальный форум FAO/ВОЗ по вопросам регулирования безопасности пищевых продуктов. ГЭКРС как национальная и трансграничная угроза безопасности пищевых продуктов. 28–30 января 2002 г. Марракеш, Марокко. URL: <https://www.fao.org/3/y2038r/y2038r.htm>. Дата обращения 11.10.2022. [Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAO/WHO Global Forum of Food Safety Regulators. BSE as a National and Trans-Boundary Food Safety Emergency. 28–30 January, 2002. Marrakesh, Morocco. URL: <https://www.fao.org/3/y2038r/y2038r.htm>. Accessed October 11, 2022.]

<sup>2</sup> Иннопрактика. Животных накормят бактериями, а бактерии – газом. Москва, Россия. URL: <https://innopraktika.ru/smi-o-nas/1583>. Дата обращения 22.09.2022. [Innopraktika. The animals will be fed with bacteria and bacteria will be fed with natural gas. Moscow, Russia. URL: <https://innopraktika.ru/smi-o-nas/1583/> (in Russ.). Accessed September 22, 2022.]

<sup>3</sup> Выставка «ПротеинТек». Еда из нефти и газа. Москва, Россия. URL: <https://proteintek.org/novosti/1030/>. Дата обращения 22.09.2022. [Forum & Expo «ProteinTek». Food from Oil and Natural Gas. Moscow, Russia. URL: <https://proteintek.org/novosti/1030/> (in Russ.). Accessed September 22, 2022.]

и экономической эффективности внедрения белка в технологии промышленного кормопроизводства. В работе [4] отмечено, что по содержанию сырого протеина гапсин превосходит рыбную муку на 5%, отходы маслоэкстракционного производства на 20–27.5%. По сравнению с рыбной мукой в гапсине на порядок больше триптофана (3.81 мг/кг против 0.6 мг/кг), витамина В<sub>6</sub> (35 мг/кг против 4.0 мг/кг). Только в состав гапсина входит витамин группы В<sub>12</sub> (до 42 мг/кг).

Эффективность гапсина как кормовой добавки была предметно рассмотрена в работе [5]. Исследовались возможности замены рыбной муки на гапсин в кормах сиговых рыб. Было установлено, что гапсин не снижал темпы роста молоди и не вызывал при этом отклонений в физиологических показателях, поэтому может использоваться в качестве альтернативы рыбной муке.

Рассматривая актуальность вопросов, связанных с использованием биопротейна, получаемого из природного газа, в качестве кормовой добавки, следует более подробно остановиться на аппаратном оформлении процесса его получения и особенностях, связанных со спецификой данной технологии. Представленный ниже анализ литературы посвящен рассмотрению основных технических решений, применяемых при аппаратном оформлении как реакторного узла процесса получения биопротейна из природного газа, так и взаимосвязанных с ним узлов технологической цепочки.

### ОСНОВНЫЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОБНОГО БЕЛКА ИЗ ПРИРОДНОГО ГАЗА

Технология получения микробного белка из природного газа может быть представлена в общем виде основной группой технологических блоков, которые взаимосвязаны между собой на различных стадиях производства. На рис. 1 в виде блок-схемы показаны основные стадии процесса.



Рис. 1. Стадии процесса получения микробного белка из природного газа.

Fig. 1. Stages of the protein production process from natural gas.

Блок подготовки сырья содержит узлы приготовления рабочих питательных растворов, водоподготовки, обеспечения кислородсодержащим и метансодержащим газами. Блок ферментации включает основной реакторный узел, состоящий из одного или нескольких ферментеров, предназначенных для культивирования микробного белка, дополняемых вспомогательным емкостным и насосным оборудованием. Блок концентрирования может состоять из нескольких узлов, укомплектованных оборудованием, предназначенным для концентрирования поступающей из реакторного узла биомассы, а также сбора и транспортировки отработанной культуральной жидкости (ОКЖ) (легкой водной фазы, получаемой после концентрирования биомассы). В блоке инактивации происходит температурная обработка предварительно сгущенной биомассы. Блок сушки и упаковки готовой продукции представлен одноименными узлами, однако, возможно включение в технологический процесс промежуточной стадии грануляции, что приводит к появлению в блоке еще одного технологического узла.

Анализ технологии получения биопротейна из природного газа, в контексте взаимосвязи реакторного узла с некоторыми узлами технологической цепочки, показывает, что наиболее часто рассматривается процесс возврата ОКЖ из блока сепарации непосредственно в биореактор. Возврат ОКЖ оказывает значительное влияние на систему организации ввода жидкостных потоков в ферментер, так как количество свежей вводимой воды на проток в биореактор должно быть снижено на величину поступающего потока. Важным в таком случае является определение оптимальных точек ввода компонентов минерального питания, подаваемых в форме растворов, компонентов, обеспечивающих поддержание рН в биореакторе и непосредственно возвращаемой в реактор ОКЖ.

Возможно также появление дополнительных технологических узлов, которые вводятся в основную производственную цепочку в связи с особенностью реализации тех или иных подходов к оптимизации процесса. В работе [6] приведено описание последовательности стадий технологии получения

микробного белка из природного газа. В технологической линии представлены как основные технологические узлы, такие как ферментация, сепарация, инактивация и сушка, так и дополнительные – система извлечения углекислого газа из биомассы (посредством снижения pH), поступающей на центрифугирование, а также система ультрафилтрации, которая позволяет получить более концентрированный поток перед подачей его в узел сушки. По данным, приведенным в источнике [7], биомасса из ферментера, сгущаемая на центрифугах узла сепарации до 80–90 г/л, может быть последовательно сконцентрирована в блоке ультрафилтрации до концентрации 220 г/л. В условиях применения ультрафилтрации количество возвращаемой в биореактор ОКЖ увеличивается, что оказывает влияние на систему организации ввода потоков в ферментер.

В приведенных выше литературных источниках [6, 7] также отмечается необходимость возврата в ферментер ОКЖ из системы центробежной сепарации и, в том числе, из системы ультрафилтрации. При рассмотрении проблемы сокращения водопотребления ферментационной системой, следует учесть публикацию, в которой авторами отмечается возможность возврата ОКЖ после сепарации на стадию ферментации в объеме до 95% от общего количества подаваемой в реактор воды [8].

Очевидная двухсторонняя взаимосвязь блока ферментации и блока концентрирования посредством возврата ОКЖ в ферментер приводит к необходимости ее очистки, т.к. направляемая в аппарат ОКЖ является продуктом, содержащим некоторое количество органических соединений и сопутствующей микрофлоры. Очевидным решением данной проблемы является введение в состав технологической цепочки узла очистки культуральной жидкости. Один из возможных способов осуществления данного подхода приведен в работе [9] и представлен в следующей последовательности: охлаждение ОКЖ, получаемой в процессе сепарации, до заданной температуры и подача ее на дополнительную аэробную ферментацию с последующим возвратом очищенного продукта в основной ферментер, предназначенный для культивирования биомассы метанооксиляющих бактерий.

Основной составляющей технологической цепочки получения белка из природного газа является реакторный узел. Именно аппаратное оформление и организация процесса ферментации определяет основные параметры оборудования всего дальнейшего цикла обработки синтезируемого биопротеина до состояния товарного продукта. В связи с этим, далее будут рассмотрены отличительные особенности конструкционного исполнения биореакторов, применяемых в данной технологии.

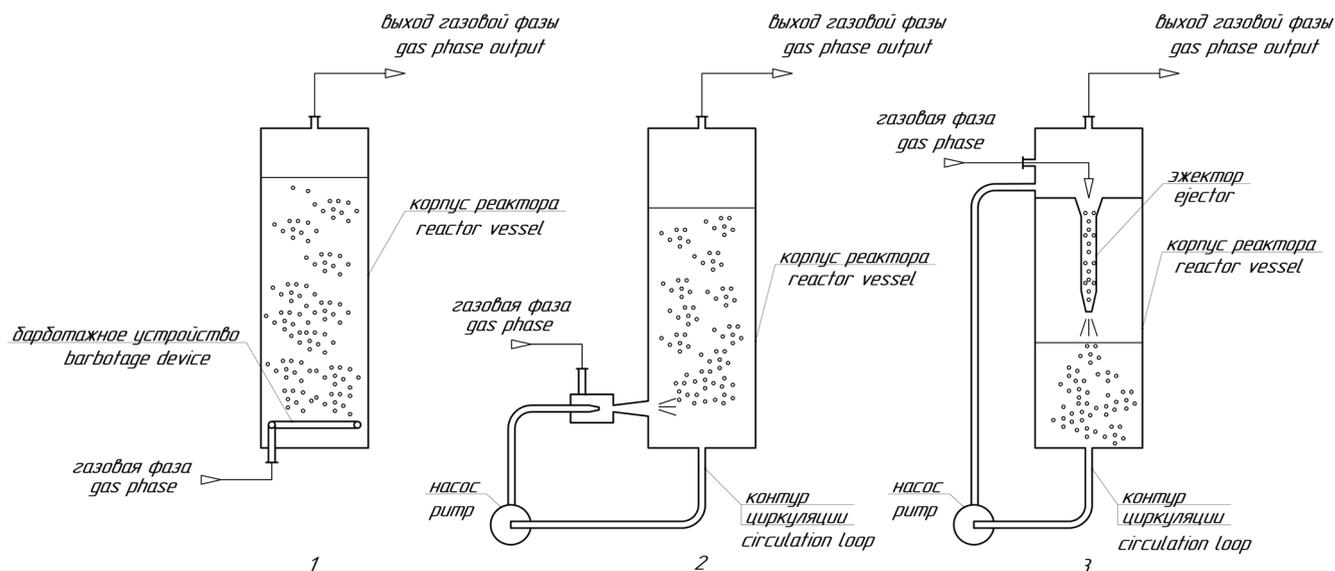
## ВАРИАНТЫ КОНСТРУКЦИОННОГО ИСПОЛНЕНИЯ ФЕРМЕНТАЦИОННОГО ОБОРУДОВАНИЯ, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МЕТАНОКИСЛЯЮЩИХ БАКТЕРИЙ

Несмотря на большое многообразие конструкций биореакторов, используемых в микробиологической промышленности, все представленные ферментационные аппараты снабжаются типовыми конструктивными элементами, которые, обеспечивая оптимальные условия для биохимического процесса, направлены на оптимизацию физических процессов (гидродинамических, тепловых и массообменных) [10].

При использовании в разработке ферментационных аппаратов типовых конструктивных решений, необходимо учитывать особенности культивируемых организмов. Так, при разработке биореакторов для культивирования аэробных микроорганизмов важным критерием выбора конструкции является способ подвода энергии в аппарат. Возможны варианты подвода энергии с газовой фазой (барботажные, газлифтные аппараты), подвод энергии с жидкой фазой (эжекционные, струйные аппараты), а также комбинированный подвод, как в жидкую, так и газовую фазу (рис. 2) [11].

Ферментационное оборудование процесса получения белка из природного газа обладает рядом отличительных особенностей по сравнению с прочими аппаратами, предназначенными для культивирования аэробных микроорганизмов. Наличие дополнительной газовой фазы в виде природного газа, вводимой в ферментер, приводит к значительному увеличению общего объема газа, распределяемого в жидкой фазе. Ввод и распределение по объему ферментера природного газа оказывает также влияние на растворимость кислорода и углекислого газа поступающих из общей газовой фазы аппарата.

На практике при разработке основного ферментационного оборудования процесса культивирования метанооксиляющих бактерий биореактор, помимо известных типовых конструктивных решений, оснащается большим количеством специфических внутренних технических элементов, характерных для отдельно взятой конструкции. Конструктивные элементы ферментера выполняют локальные задачи, связанные с гидродинамической составляющей работы аппарата, такие как исключение гидроударов при работе оборудования, снижение количества жидкости, уносимой с газовой фазой, перенаправление и разделение внутренних потоков жидкой фазы или газожидкостной смеси.



**Рис. 2.** Примеры биореакторов с разными способами ввода энергии:  
 (1) барботажный колонный аппарат (ввод энергии с газовой фазой);  
 (2) ферментер эжекционный (ввод энергии с жидкой фазой);  
 (3) ферментер струйный, с падающей струей (ввод энергии с жидкой фазой).

**Fig. 2.** Examples of bioreactors with different energy input methods:  
 (1) barbotage column apparatus (energy input with gas phase);  
 (2) ejection fermenter (energy input with liquid phase);  
 (3) jet fermenter (energy input with liquid phase).

Обозначив конечную цель разработки той или иной конструкции биореактора, следует отметить критерии, используемые для оценки эффективности его работы. Наиболее часто такими критериями являются степень конверсии кислорода в результате биохимического потребления и величина объемного коэффициента массопередачи кислорода. Применяемые в различных конструкциях ферментационного оборудования способы организации потоков газа и жидкости оказывают значительное влияние на поверхность контакта фаз и, соответственно, на приведенные выше параметры. Также в литературе описаны критерии эффективности той или иной конструкции биореактора, использующие величину удельной производительности процесса, протекающего в аппарате, выраженную в количестве произведенной биомассы по отношению к единице рабочего объема реактора, а также величину удельных затрат, выраженную в количестве затраченной энергии на количество произведенной биомассы.

В работе [12] представлена конструкция аппарата, в основе работы которой лежит принцип раздельной подачи кислорода и природного газа в две отдельные секции ферментера, соединенные между собой жидкой циркулирующей фазой. В секции ввода природного газа в систему ферментации расположено устройство, которое по

принципу действия представляет собой гравитационный эжектор, обеспечивающий распределение природного газа в жидкой фазе, направляющейся в секцию, где происходит ее аэрация. В представленной модели ферментера присутствуют также базовые технические решения в виде типовых конструкций, таких как барботажные устройства и циркуляционное устройство жидкой фазы, которое фактически может быть обозначено как циркуляционный насос. Наличие секций в аппарате позволяет решать проблему, связанную с газонасыщением культуральной жидкости, и обеспечивать своевременный вывод из реактора газообразных продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. К сожалению, авторами работы не обозначены параметры, позволяющие оценить критерии эффективности работы данного биореактора, однако, рассматривая основные функциональные области аппарата, можно отметить, что каждая секция представляет собой отдельную локальную зону с различающимися способами организации потоков, что позволяет предположить наличие у каждой из них отдельной массообменной характеристики.

Разбиение на секции основного ферментационного оборудования, представленного в публикации [13], реализовано для обеспечения раздельного контролируемого процесса растворения

метансодержащего и кислородсодержащего газов. Конструкция аппарата предусматривает комбинированное техническое решение, которое обеспечено применением как перемешивающих механических устройств во вспомогательных биореакторах, так и использованием диффузора и циркуляционного насоса, позволяющих создавать заданное распределение потоков в объеме основной реакционной зоны колонного ферментера. Для данной конструкции, использующей для растворения газовых компонентов классическое перемешивающее механическое устройство, приведены данные по абсорбции кислорода, достигающей величины  $10 \text{ кг O}_2/\text{м}^3\cdot\text{ч}$  при удельных энергозатратах  $0.3\text{--}0.4 \text{ кВт}\cdot\text{ч}/\text{кг O}_2$ . Несмотря на то, что заявленная разработчиками конструкция биореактора обеспечивает значительную скорость массопердачи, следует отметить техническую сложность данной ферментационной системы с учетом ее запуска и введения в эксплуатацию.

Принцип отдельной подачи метансодержащего и кислородсодержащего газов в отдельные секции, в которых происходит их распределение в жидком объеме, представлен в биореакторе для выращивания метанооксиляющих микроорганизмов [14]. Секции, в которых происходит растворение газов, расположены на противоположных друг от друга сторонах корпуса основной части аппарата и прилегают к нему. Обе секции, выполненные в виде сосудов, расширяющихся в верхней части, снабжаются турбинными мешалками, что способствует созданию в каждой из них газожидкостной дисперсной среды. Равномерно распределенная газожидкостная смесь из каждой секции подается на смешение в центральную циркуляционную трубу биореактора и далее выводится в основной объем аппарата. Циркуляцию жидкой фазы в аппарате и взаимосвязь потоков между вспомогательными секторами и основным объемом ферментера обеспечивает насосное оборудование, установленное на внешних циркуляционных контурах. По способу организации процесса растворения метансодержащего и кислородсодержащего газов представленная модель биореактора имеет сходные черты с аппаратом, приведенным в работе [13]. Разработчиками ферментера указаны значения числа оборотов турбинных мешалок, расположенных в секциях для растворения газов, достигающие  $1400 \text{ об}/\text{мин}$ , что безусловно приводит к возникновению технических сложностей при эксплуатации этих зон, особенно с увеличением объема биореактора при масштабировании. С точки зрения эффективности работы конструкции, следует отметить, что авторы указывают величину удельной продуктивности процесса, протекающего в биореакторе, в  $4.4 \text{ кг биомассы}/\text{м}^3\cdot\text{ч}$

при энергозатратах на ферментацию  $1.1 \text{ кВт}\cdot\text{ч}/\text{кг биомассы}$ . К сожалению, приведенные данные не позволяют произвести оценку массообменных характеристик аппарата по ранее обозначенным критериям.

В продолжение развития темы использования гравитационного эжектора для обеспечения смешения газа и культуральной жидкости в аппаратах, предназначенных для культивирования метанотрофов, необходимо рассмотреть ферментационные аппараты, представленные в работах [15, 16]. В работе [15] приведен вертикальный аппарат, оснащенный наружным циркуляционным контуром, гравитационным эжектором (струйным аэратором), устройством для теплообмена и внутренними элементами: решеткой и отбойником, предназначенными для реорганизации газожидкостного потока и отделения газа от жидкости. Отличительной особенностью конструкции является наличие дегазатора жидкой фазы, установленного на линии входа в побудитель расхода, который обеспечивает работу циркуляционного контура и струйного аэратора. Газовая фаза из газоотделителя не выводится из системы, а направляется в переливную камеру аэратора вместе с рециркулирующими и свежими газами (кислородсодержащий газ и метан). В работе [16] также представлен вертикальный аппарат, принцип работы которого построен на применении струйного аэратора. Отличительными особенностями конструкции являются наличие нескольких циркуляционных контуров, работа которых осуществляется с помощью насосного оборудования, а также внутреннее устройство самого струйного аэратора, разделенного на секции. Количество секций соответствует количеству циркуляционных контуров, что обеспечивает газожидкостную струю, выходящую из струйного аэратора, достаточной энергией.

В моделях биореакторов, использующих различные конструкции струйных аэраторов [10], при организации способа контакта жидкой и газовой фазы посредством струйного орошения достигаются средние значения коэффициентов массопердачи кислорода в диапазоне  $200\text{--}300 \text{ ч}^{-1}$ . Кроме того, наличие газовой фазы в культуральной жидкости, поступающей в контуры циркуляции, приводит к появлению специальных требований к применяемому насосному оборудованию.

В модели ферментационного аппарата, приведенного в работе [17], отсутствуют дополнительные емкостные секции. Основной процесс ферментации протекает в вертикальном аппарате объемного типа. Ввод газовой фазы в ферментер осуществляется в нижнюю часть аппарата с помощью кольцевых барботеров. Циркулирующая с помощью насоса жидкостная фаза подается в эжектор типа

жидкость-газ. Газовая фаза поступает в эжектор из верхней части ферментера, смешивается с рабочей жидкой фазой и вводится в нижнюю часть аппарата. Очевидно, что использование напорного жидкостного эжектора, располагаемого на внешнем контуре циркуляции, вместо гравитационного, вносит значительные коррективы к требованиям по габаритным характеристикам ферментационной установки, в частности по высоте биореактора, которая может быть уменьшена по отношению к его диаметру. Введение газожидкостной смеси из струйного аппарата в объем культуральной жидкости позволяет использовать реакционный объем биореактора не менее эффективно, чем в конструкционном решении с применением гравитационного эжектора. Авторы публикации указывают концентрацию по абсолютно сухому веществу и скорость потока в реакторе, исходя из которых можно вычислить удельную продуктивность процесса – 5 кг биомассы/м<sup>3</sup>·ч.

При дальнейшем рассмотрении группы ферментационного оборудования, в котором основным конструктивным элементом является струйный напорный эжектор, следует отметить конструкции аппаратов, приведенные в публикациях [18, 19]. В работах представлены ферментационные установки, состоящие из трех основных узлов: ферментера, газоотделителя и накопительной емкости. Установки снабжены циркуляционными контурами по жидкой фазе, которая является рабочей средой для эжектора типа жидкость-газ, а также выносным теплообменным оборудованием. Аппарат, обозначенный в системах ферментации как газоотделитель, позволяет обеспечить непрерывную работу циркуляционного насоса без потери напора, возникающего из-за наличия пузырькового газа в выходящей из ферментера культуральной жидкости. Принципиальные отличия между установками, описанными в работах [18] и [19], выражены в способе организации выравнивания скоростей потоков газожидкостной смеси, выходящей из основного ферментера, и дегазированной культуральной жидкости, поступающей в циркуляционный насос из газоотделителя и входящей в эжектор для смешения с возвращаемым в ферментер абгазом. В прототипе, представленном в публикации [18], выравнивание потоков обеспечивается возвратом части культуральной жидкости на всасывающую линию циркуляционного насоса. В прототипе в работе [19] равновесие в системе «ферментер–сепаратор–насос–эжектор–ферментер» обеспечивается регулированием расходов газовых потоков: ферментер–газоотделитель, газоотделитель–эжектор, ферментер–эжектор. Представленные в публикациях [18, 19] данные по скорости потока и концентрации по абсолютно сухому веществу в

культуральной жидкости позволяют обозначить удельную продуктивность процесса, протекающего в биореакторах предложенной конструкции, в диапазоне 3.6–4.2 кг биомассы/м<sup>3</sup>·ч.

При рассмотрении таких конструкционных решений, как секционирование на зоны в биореакторах, напорные эжектора, устанавливаемые на выносных контурах циркуляции, и встраиваемые в аппарат гравитационные эжектора, следует выделить ферментационное оборудование, в котором использованы комбинированные решения. Так в работе [20] конструкция ферментера представляет собой вертикальный двухкамерный аппарат, в котором сообщение между камерами осуществляется несколькими вертикально-ориентированными внутренними каналами: трубопроводом перетока жидкой фазы и системой для обмена газовой фазой. Оригинальным техническим решением конструкции является применение двух гравитационных эжекторов совместно с напорными эжекторами, каждый из которых обеспечивает ввод газожидкостной смеси в свою камеру. Как уже ранее было упомянуто, использование струйного орошения в качестве организации процесса не позволяет достичь больших значений коэффициентов массопередачи. Однако, использование напорных эжекторов, очевидно, вносит существенный вклад в повышение массообменных характеристик аппарата. Авторы конструкции отмечают возможность достижения в биореакторе величины удельной продуктивности, достигающей 7 кг биомассы/м<sup>3</sup>·ч, при энергозатратах на ферментацию 1.3 кВт·ч/кг биомассы.

Наряду с широко распространенными вертикальными ферментационными аппаратами, предназначенными для культивирования метанокисляющих организмов, разрабатываются отдельные конструкции, в которых используются оригинальные технические решения. В работе [21] представлен горизонтальный аппарат с перегородкой, которая делит его на две реакционные зоны: зону подачи в объем кислородсодержащего и метансодержащего газов, с последующим их растворением, и зону, в которой жидкая рабочая фаза циркулирует с помощью закрепленных на роторе лопастей специальной формы. Комбинирование типов устанавливаемых на конструкцию лопастей позволяет выполнять различные технологические задачи, например, аэрацию циркулируемой жидкости и распределение газовой фазы в ее объеме. Предложенный биореактор значительно отличается от остальных многосекционных вертикальных аппаратов, предназначенных для культивирования метанокисляющих бактерий. Величина удельных энергозатрат на ферментацию здесь существенна и составляет 2.1 кВт·ч/кг биомассы при продуктивности 4.2 кг биомассы/м<sup>3</sup>·ч.

В работе [22] приведена конструкция аппарата для культивирования метанооксиляющих микроорганизмов *Methylococcus capsulatus*, которая использует принцип подвода энергии с газовой фазой. Основным рабочим органом в аппарате является турбинная мешалка, расположенная на валу, закрепленном на турбине, которая приводится в действие струей сжатого воздуха. Фактически, сжатый воздух приводит в движение турбину, обеспечивает работу перемешивающего устройства и далее распределяется по объему ферментера, обеспечивая проведение процесса культивирования. Основным достоинством данной конструкции является использование энергии сжатого газа для приведения в движение механической части биореактора. Однако из-за ограниченного числа оборотов перемешивающего устройства, создаваемая таким способом величина скорости абсорбции кислорода находится ниже диапазона значений, характерных для аппаратов с мешалкой,  $5\text{--}20 \text{ кг/м}^3\cdot\text{ч}$  [10]. Соответственно, данную конструкцию можно рассматривать как промежуточный биореактор для выращивания инокулята с концентрацией по абсолютно сухому веществу не более  $4\text{--}5 \text{ г/л}$ .

В некоторых типах ферментационного оборудования для культивирования метанооксиляющих микроорганизмов комбинированное использование особых внутренних конструктивных элементов позволяет организовать разнонаправленные внутренние потоки циркулирующей газожидкостной смеси. Так, аппарат, конструкция которого приведена в [23], представляет собой вертикальный двухсекционный ферментер с установленными в каждой секции барботажными устройствами для ввода природного и кислородсодержащего газа и соплами, находящимися в перегородках на входе в каждую секцию. Сопла расположены таким образом, что выходящая из них газожидкостная смесь по ходу движения в верхнюю часть аппарата (от секции к секции) попадает во внутренние трубчатые элементы конструкции, установленные вдоль оси аппарата напротив каждого сопла. За счет применения специальных дефлекторов в каждой секции ферментера происходит образование циркуляционных токов газожидкостной смеси в пространстве между внутренними трубчатыми элементами конструкции и стенкой аппарата, что способствует увеличению полезного рабочего объема. Для достижения равномерного распределения потоков в рабочем объеме данной конструкции биореактора, согласно представленной авторами информации, требуется обеспечение скорости выхода газожидкостной смеси из сопла в диапазоне  $0.5\text{--}20 \text{ м/с}$ . Следует предположить, что широкий диапазон скоростных режимов истечения из сопла получен при рассмотрении процесса культивирования

в разных режимах. В работе приведена величина достигаемой удельной продуктивности процесса  $4.5 \text{ кг биомассы/м}^3\cdot\text{ч}$ , без предоставления информации при энергозатратах.

Отдельно следует отметить группу аппаратов для получения биомассы из природного газа, представленную петлевыми биореакторами или так называемыми U-образными ферментерами (рис. 3).

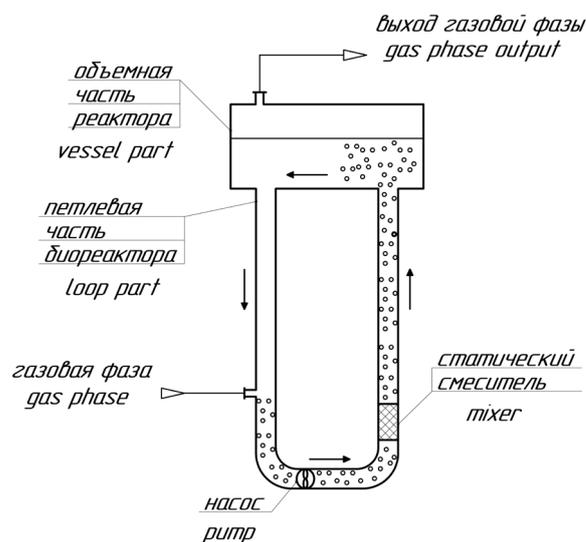


Рис. 3. Петлевой биореактор.  
Fig. 3. Loop bioreactor.

В ряде зарубежных публикаций рассмотрены вопросы оптимизации массообменных процессов в аппаратах данного типа с целью повышения их производительности. В частности, в работе [24] рассмотрены подходы к разработке, связанные с использованием многофазной модели трубчатого биореактора с принудительным смешением, применение которой позволяет оценить степень влияния условий перемешивания и межфазного массообмена на общую производительность ферментеров с замкнутым контуром. Авторами публикации обозначено, что при достижении значения объемного коэффициента массопередачи кислорода  $360 \text{ ч}^{-1}$  продуктивность процесса в петлевом реакторе практически не зависит от массообменных характеристик аппарата. Статья [25] посвящена экспериментальному исследованию вопросов энергопотребления и повышения эффективности перемешивания в аппаратах петлевого типа. Увеличение эффективности перемешивания рассмотрено не только с позиции статической составляющей конструкции биореактора – смесителя, но и ее динамической составляющей – насосного оборудования. Приведенные литературные источники поясняют разнообразие подходов, которые в конечном итоге приводят к появлению новых усовершенствованных конструкций ферментационных аппаратов.

Конструкция петлевого биореактора в работе [26] представлена двумя вертикальными участками трубопровода восходящего и нисходящего потоков культуральной жидкости, осевым циркуляционным насосом, установленным в одном из трубопроводов, и верхней цилиндрической частью аппарата, где происходит отделение газообразной фазы от культуральной жидкости. Ввод газовых потоков в аппарат осуществляется непосредственно в петлевую часть системы. На вертикальных участках петлевой части биореактора располагаются статические смесители, предназначенные для обеспечения равномерного распределения газа в культуральной жидкости.

В работе [27] рассмотрена конструкция биореактора, по принципу работы и применяемым конструктивным решениям, схожая с петлевым ферментером [26]. В работе также представлено описание конструкции аппарата, в котором указаны отличительные особенности данной модели. При рассмотрении более детальной конструкции аппарата можно выделить его верхнюю сепарационную часть, представленную в виде горизонтальной цилиндрической емкости, два вертикальных трубопровода для циркуляции культуральной газонасыщенной жидкости и горизонтальный участок трубопровода в нижней части биореактора. В вертикальных участках трубопровода расположены средства обеспечения циркуляции жидкости и подачи газов в аппарат, а также статические смесители и дополнительные средства контроля давления в зонах аппарата. Авторы изобретения отмечают, что с помощью специального оборудования, такого как регулирующий давление клапан, сопло или осевой насос, размещаемого в петлях биореактора, возможно создание перепадов давления на различных участках аппарата, обеспечивающих увеличение или уменьшение растворимости циркулирующих вместе с жидкостью газов.

Несмотря на то, что разнообразие технического исполнения петлевого биореактора построено, как правило, на принципе комбинированного использования специальных внутренних элементов конструкции, располагаемых как в трубопроводах, так и в зоне газоотделения, встречаются работы, в которых четко обозначены внешние геометрические параметры ферментера [28]. В данной конструкции это выражено в комбинированном использовании вертикальных и горизонтальных участков петли аппарата, в котором циркулирует газожидкостная смесь, при этом основная часть петли биореактора расположена в горизонтальной плоскости.

В литературе, посвященной биореакторам петлевой конструкции, вопросы эффективности работы аппарата с точки зрения массообмена

представлены в ограниченном количестве публикаций. В [25] указаны значения объемных коэффициентов массопередачи кислорода  $400\text{--}3000\text{ ч}^{-1}$ , достигаемых в петлевом реакторе при обеспечении оптимальных скоростей газовой фазы и правильном выборе точек ввода ее в аппарат. В [26–28] основными проблемами, рассматриваемыми совместно с конструктивными особенностями U-образных типов ферментеров (U-loop), являются вопросы обеспечения заданных перепадов давлений на различных участках биореактора, а также своевременное обеспечение транспортируемой культуральной жидкости газовым субстратом и отвод газовой фазы, содержащей углекислый газ.

Конструкция петлевого биореактора, представленного в патенте [29], характеризуется большим количеством статических смесителей, расположенных в горизонтальной части петли, и вертикальной емкостью-газоотделителем, в которой обеспечивается гидравлическое давление столба жидкости на всасывающей линии циркуляционного устройства. Для данной модели рассмотрены варианты реализации зон редуцирования давления на входе из петли в емкость-газоотделитель с помощью устройств и специальных элементов конструкции, устанавливаемых в петлевой части биореактора. Осуществление заданного параметрического регулирования возможно как на одну, так и на несколько последовательных ступеней.

Одним из важных факторов, оказывающих большое влияние на подход к разработке конструкций ферментационных аппаратов для культивирования метаноокисляющих бактерий, является проблема поддержания концентрации растворенного углекислого газа в реакционном объеме ферментера. В публикации [30] указано, что обозначенная конструкция ферментера и технологическая установка обеспечивает поддержание в аппарате содержания растворенного углекислого газа на уровне, достаточном для обеспечения высокой продуктивности. Биореактор представлен вертикально ориентированными участками для нисходящих и восходящих потоков, расположенными между двумя горизонтальными емкостными аппаратами, в которых происходит дегазация культуральной жидкости. Часть технических решений биореактора реализована с помощью типовых подходов к внутренним и наружным элементам конструкции: циркуляция в замкнутом контуре обеспечивается насосом, газы поступают в ферментер через барботажные устройства, а равномерность перемешивания культуральной жидкости обеспечивается статическими смесителями. Наибольший интерес при рассмотрении конструкции представляет техническое решение по приему из емкостей-дегазаторов абгаза в абсорбер, где происходит

поглощение из него углекислого газа. Очищенный абгаз с помощью компрессионного оборудования возвращается в ферментер, что и способствует достижению поставленных авторами изобретения задач по оптимизации процесса выращивания. Авторами публикации приведен пример конкретной реализации лабораторной ферментационной системы, а также обозначена величина достигаемой удельной продуктивности процесса – 5 кг биомассы/м<sup>3</sup>·ч.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показал, что все рассмотренные конструкции ферментационных аппаратов, предназначенных для культивирования метаноксилирующих микроорганизмов, базируются на основных подходах к реализации гидравлического режима внутри аппарата. Часть ферментационных систем построена на принципе объемного перемешивания в рабочем пространстве аппарата с возможным включением в систему внешних циркуляционных контуров, дополнительных емкостей и вспомогательных биореакторов. Другая часть использует принцип движения потока (вытеснения) в трубном пространстве с последующим выделением газовой фазы из рециркулирующей культуральной жидкости. Основными, наиболее часто используемыми внутренними конструктивными элементами, являются статические смесители, размещаемые в трубопроводах на

линии протока культуральной жидкости, барботажные конструкции, обеспечивающие ввод кислородсодержащего и метансодержащего газов в биореактор, а также встраиваемые в основной объем или размещаемые на циркуляционных контурах сопловые устройства и эжектора, как гравитационные, так и напорные, обеспечивающие достижение максимальной степени перемешивания газовой и жидкостной части в аппарате.

## Вклад авторов

**В.М. Кочетков** – концептуализация идеи, написание и научное редактирование статьи, формулировка выводов;

**И.С. Гаганов** – поиск публикаций по конструкциям ферментационного оборудования, проведение сравнительного анализа, оформление библиографии;

**В.В. Кочетков** – поиск публикаций по технологии получения биопотеина из природного газа, техническое редактирование, подготовка иллюстративных материалов;

**П.А. Нюньков** – систематизация публикаций, критический анализ.

## Authors' contributions

**V.M. Kochetkov** – concept of the research, writing and scientific editing of the paper, drawing conclusions;

**I.S. Gagaganov** – literature analysis on fermentation equipment designs, comparative analysis, and bibliography design;

**V.V. Kochetkov** – literature analysis on the technology for obtaining bioprotein from natural gas, technical editing of the paper, and preparing illustrative materials;

**P.A. Nyunkov** – systematization of cited literature, critical analysis.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflicts of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prado-Rubio O.A., Jørgensen J.B., Jørgensen S.B. Systematic Model Analysis for Single Cell Protein (SCP) Production in a U-Loop Reactor. *Comput. Aided Chem. Eng.* 2010;28:319–324. [https://doi.org/10.1016/S1570-7946\(10\)28054-9](https://doi.org/10.1016/S1570-7946(10)28054-9)
2. Винаров А.Ю. Кормовой белок из природного газа. *Ценовик.* 2017;(5):32–33.
3. Воробьев В.И., Нижникова Е.В., Лемперт О.Т., Неведова Н.П. Альтернативные источники получения аналогов рыбной муки. *Известия Калининградского государственного технического университета (Известия КГТУ).* 2015;(38):74–82
4. Николаев С.И., Карапетян А.К., Самофалова О.В., Даниленко И.Ю. Использование гаприна в птицеводстве. Поиск, проблемы, решения. В сб.: *Перспективные тенденции развития научных исследований по приоритетным направлениям модернизации АПК и сельских территорий в современных социально-экономических условиях: Материалы Национальной научно-практической конференции.* 15 декабря 2021 г. Волгоград: Волгоградский ГАУ; 2021. С. 258–264.

## REFERENCES

1. Prado-Rubio O.A., Jørgensen J.B., Jørgensen S.B. Systematic Model Analysis for Single Cell Protein (SCP) Production in a U-Loop Reactor. *Comput. Aided Chem. Eng.* 2010;28:319–324. [https://doi.org/10.1016/S1570-7946\(10\)28054-9](https://doi.org/10.1016/S1570-7946(10)28054-9)
2. Vinarov A.Y. Feed protein from natural gas. *Tsenovik.* 2017;(5):32–33 (in Russ.).
3. Vorob'ev V.I., Nizhnikova E.V., Lempert O.T., Nefedova N.P. Alternative Sources of Obtaining Fish Meal Analogues. *Izvestiya Kaliningradskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta (Izvestiya KGTU) = KSTU News.* 2015;(38):74–82 (in Russ.).
4. Nikolaev S.I., Karapetyan A.K., Samofalova O.V., Danilenko I.Y. Gaprine utilization in poultry farming. Research, issues, solutions. In: *Prospective trends in the development of scientific research in priority areas of modernization of the agro-industrial complex and rural areas in modern socioeconomic conditions: Proceedings of National Research/Practice Conference.* December 15, 2021. Volgograd: VolGAU; 2021. P. 258–264 (in Russ.).

5. Остроумова И.Н., Костюничев В.В., Лютиков А.А., Шумилина А.К., Филатова Т.А. Влияние замены рыбной муки на высокобелковые соевые продукты и гапрын в кормах для сеголеток сиговых рыб. В сб.: *Современное состояние водных биоресурсов: Материалы 5-ой международной конференции*. 27–29 ноября 2019 г. Новосибирск: НГАУ; 2019. С. 322–325.
6. Larsen E.B. *U-shape and/or nozzle u-loop fermentor and method of carrying out a fermentation process*: Pat. US6492135B1. Publ. 10.12.2002.
7. Olsen D.F., Jørgensen J. B., Villadsen J., Jørgensen S.B. Modeling and Simulation of Single Cell Protein Production. In: *Proceedings of 11th International Symposium on Computer Applications in Biotechnology*. July 7–9, 2010. Leuven, Belgium; 2010. P. 502–507.
8. Куликова Н.Л., Лалова М.В., Левитин Л.Е., Нюньков П.А., Цымбал В.В. *Способ получения микробного белка на основе углеводородного сырья*: пат. 2720121 РФ. Заявка № 2019134486; заявл. 29.10.2019; опубл. 24.04.2020.
9. Миркин М.Г., Найдин А.В., Симонян С.Ю., Щербakov В.И. *Способ получения биомассы метанооксилюющих микроорганизмов и линия для ее производства*: пат. 2755539 РФ. Заявка № 2020126892; заявл. 11.08.2020; опубл. 17.09.2021.
10. Винаров А.Ю., Гордеев Л.С., Кухаренко А.А., Панфилов В.И. *Ферментационные аппараты для процессов микробиологического синтеза*. М.: ДеЛи принт; 2005. 278 с.
11. Елинов Н.П. *Основы биотехнологии*. СПб.: Наука; 1995. 600 с.
12. Зимин Б.А. *Аппарат для выращивания микроорганизмов*: пат. 2352626 РФ. Заявка № 2006110093/13; заявл. 30.06.2006; опубл. 20.04.2009.
13. Лалова М.В., Миркин М.Г., Найдин А.В., Сафонов А.И., Бабурченкова О.А. *Ферментационная установка для метанассимилирующих микроорганизмов*: пат. 2580646 РФ. Заявка № 2015132080/10; заявл. 03.08.2015; опубл. 10.04.2016.
14. Винаров А.Ю. *Биореактор для выращивания метанутилизирующих микроорганизмов*: пат. 2607782 РФ. Заявка № 2016112583; заявл. 04.04.2016; опубл. 10.01.2017.
15. Абагуров К.В., Небойша Я. *Реактор для аэробного биосинтеза и способ получения микробной биомассы метанооксилюющих микроорганизмов в этом реакторе*: пат. 2766708 РФ. Заявка № 2021107047; заявл. 17.03.2021; опубл. 15.03.2022.
16. Листов Е.Я., Небойша Я. *Аппарат для выращивания микроорганизмов в крупнотоннажном производстве*: пат. 2769504 РФ. Заявка № 2021112069; заявл. 27.04.2021; опубл. 01.04.2022.
17. Potapov S.S., Petrov V.P., Lalov V.V., Lalova M.V., Kustov A.V., Kochetkov V.M. *Fermenter and the method of fermentation*: Pat. UK-2507109. Publ. 23.04.2014.
18. Кочетков В.М., Лалова М.В., Молчан В.М., Нюньков П.А. *Ферментационная установка для культивирования метанооксилюющих бактерий *Methylococcus capsulatus**: пат. 2743581 РФ. Заявка № 2020117876; заявл. 19.05.2020; опубл. 20.02.2021.
19. Кочетков В.М., Лалова М.В., Левитин Л.Е., Молчан В.М., Нюньков П.А., Цымбал В.В. *Ферментационная установка для культивирования метанооксилюющих бактерий *Methylococcus capsulatus**: пат. 2769129 РФ. Заявка № 2021118505; заявл. 24.06.2021; опубл. 28.03.2022.
20. Найдин А.В., Миркин М.Г., Симонян С.Ю., Щербakov В.И. *Устройство для выращивания микроорганизмов*: пат. 2741346 РФ. Заявка № 2020116720; заявл. 21.05.2020; опубл. 21.01.2021.
5. Ostroumova I.N., Kostyunichev V.V., Lyutikov A.A., Shumilina A.K., Filatova T.A. The Effect of the Replacement of Fish Meal on High-Protein Soy Products and GAprin in Feed for Whitefish Underyearlings. In: *Current state of aquatic bioresources: Proceedings of 5th International Conference*. November 27–29, 2019. Novosibirsk: NGAU; 2019. P. 322–325 (in Russ.).
6. Larsen E.B. *U-shape and/or nozzle u-loop fermentor and method of carrying out a fermentation process*: Pat. US6492135B1. Publ. 10.12.2002.
7. Olsen D.F., Jørgensen J. B., Villadsen J., Jørgensen S.B. Modeling and Simulation of Single Cell Protein Production. In: *Proceedings of 11th International Symposium on Computer Applications in Biotechnology*. July 7–9, 2010. Leuven, Belgium; 2010. P. 502–507.
8. Kulikova N.L., Lalova M.V., Levitin L.E., Nyunkov P.A., Tsymbal V.V. *Method of Producing Microbial Protein Based on Hydrocarbon Material*: RF Pat. RU 2720121. Publ. 24.04.2020 (in Russ.).
9. Mirkin M.G., Naidin A.V., Simonyan S.Yu., Shcherbakov V.I. *Method for Producing a Biomass of Methane-Oxidizing Microorganisms and a Line for its Production*: RF Pat. RU 2755539. Publ. 17.09.2021 (in Russ.).
10. Vinarov A.Yu., Gordeev L.S., Kukharenko A.A., Panfilov V.I. *Fermentatsionnye apparaty dlya protsessov mikrobiologicheskogo sinteza (Fermentation Apparatus for Microbiological Processes)*. Moscow: DeLi Print; 2005. 278 p. (in Russ.).
11. Elinov N.P. *Osnovy biotekhnologii (Fundamentals of Biotechnology)*. St. Petersburg: Nauka; 1995. 600 p. (in Russ.).
12. Zimin B.A. *Apparatus to Grow Microorganisms*: RF Pat. RU 2352626. Publ. 20.04.2009 (in Russ.).
13. Lalova M.V., Mirkin M.G., Naidin A.V., Safonov A.I., Baburchenkova O.A. *Fermentation Apparatus for Methane-Assimilating Microorganisms*: RF Pat. RU 2580646. Publ. 10.04.2016 (in Russ.).
14. Vinarov A.Yu. *Bioreactor for Growing Metautilizing Microorganisms*: RF Pat. RU 2607782. Publ. 10.01.2017 (in Russ.).
15. Abaturov K.V., Neboisha Ya. *Reactor for Aerobic Biosynthesis and a Method for Obtaining Microbial Biomass of Methane-Oxidizing Microorganisms in This Reactor*: RF Pat. RU 2766708. Publ. 15.03.2022 (in Russ.).
16. Listov N.Ya., Neboisha Ya. *Apparatus for Growing Microorganisms in Large-Capacity Production*: RF Pat. RU 2769504. Publ. 01.04.2022 (in Russ.).
17. Potapov S.S., Petrov V.P., Lalov V.V., Lalova M.V., Kustov A.V., Kochetkov V.M. *Fermenter and the method of fermentation*: Pat. UK-2507109. Publ. 23.04.2014.
18. Kochetkov V.M., Lalova M.V., Molchan V.M., Nyunkov P.A. *Fermentation Plant for Cultivation of Methane-Oxidizing Bacteria *Methylococcus Capsulatus**: RF Pat. RU 2743581. Publ. 20.02.2021 (in Russ.).
19. Kochetkov V.M., Lalova M.V., Levitin L.E., Molchan V.M., Nyunkov P.A., Tsymbal V.V. *Fermentation Plant for Cultivation of Methylococcus Capsulatus Methane-Oxidizing Bacteria*: RF Pat. RU 2769129. Publ. 28.03.2022 (in Russ.).
20. Naidin A.V., Mirkin M.G., Simonyan S.Yu., Shcherbakov V.I. *Device for Cultivation of Microorganisms*: RF Pat. RU 2741346. Publ. 21.01.2021 (in Russ.).
21. Kochetkov V.M., Kustov A.V., Lalova M.V., Mirkin M.G., Naidin A.V., Potapov S.S. *Apparatus for Cultivation of Methane-Oxidizing Microorganisms*: RF Pat. RU 2580646. Publ. 10.06.2016 (in Russ.).

21. Кочетков В.М., Кустов А.В., Лалова М.В., Миркин М.Г., Найдин А.В., Потапов С.С. *Аппарат для культивирования метаноокисляющих микроорганизмов*: пат. 2580646 РФ. Заявка № 2015114456/05; заявл. 20.04.2015; опубл. 10.06.2016.
22. Кочетков В.М., Гаганов И.С., Глазунов В.Н., Шевченко О.В., Нюньков П.А. *Ферментер для культивирования метаноокисляющих микроорганизмов Methylococcus capsulatus*: пат. 2773950 РФ. Заявка № 2021123911; заявл. 11.08.2021; опубл. 16.04.2022.
23. Немировский М.С., Нюньков П.А. *Ферментер для культивирования биомассы метаноокисляющих микроорганизмов Methylococcus capsulatus*: пат. 2739528 РФ. Заявка № 2020125862; заявл. 04.08.2020; опубл. 25.01.2020.
24. Al Taweel A.M., Shah Q., Aufderheide B. Effect of Mixing on Microorganism Growth in Loop Bioreactors. *Int. J. Chem. Eng.* 2012;(6):984827. <https://doi.org/10.1155/2012/984827>
25. Petersen L.A.H., Villadsen J., Jørgensen S.B., Gernaey K.V. Mixing and Mass Transfer in a Pilot Scale U-Loop Bioreactor. *Biotechnol. Bioeng.* 2017;114(2):344–354. <https://doi.org/10.1002/bit.26084>
26. Jørgensen L. *Method and apparatus for performing a fermentation*: Pat. EU-0418187. Publ. 20.03.1991.
27. Larsen E.B. *U-shape and/or nozzle u-loop fermenter and method of fermentation*: Pat. US20110244543A1. Publ. 21.06.2011.
28. Nguyen L.T., Silverman J.A., Aylen G.I. *Gas-fed fermentation reactors, systems and processes utilizing gas/liquid separation vessels*: Pat. US-10689610-B2. Publ. 14.08.2019.
29. Nguyen L.T., Johannessen A., Aylen G.I., Silverman J.A. *Gas-fed fermentation reactors, systems and processes*: Pat. US-10538730-B2. Publ. 21.01.2020.
30. Червинская А.С., Воропаев В.С., Шмаков Е.А., Мартынов Д.В., Бондаренко П.Ю., Бочков М.А., Портнов С.А., Новиков С.Н. *Ферментер и ферментационная установка для непрерывного культивирования микроорганизмов*: пат. 2728193 РФ. Заявка № 2019118203; заявл. 11.06.2019; опубл. 28.07.2020.
22. Kochetkov V.M., Gaganov I.S., Glazunov V.N., Shevchenko O.V., Nyunkov P.A. *Fermenter for Cultivation of Methylococcus Capsulatus Methane-Oxidizing Microorganisms*: RF Pat. RU 2773950. Publ. 16.04.2022 (in Russ.)
23. Nemirovskii M.S., Nyunkov P.A. *Fermenter for Cultivation of Biomass of Methane-Oxidizing Microorganisms Methylococcus Capsulatus*: RF Pat. RU 2739528. Publ. 25.01.2020 (in Russ.)
24. Al Taweel A.M., Shah Q., Aufderheide B. Effect of Mixing on Microorganism Growth in Loop Bioreactors. *Int. J. Chem. Eng.* 2012;(6):984827. <https://doi.org/10.1155/2012/984827>
25. Petersen L.A.H., Villadsen J., Jørgensen S.B., Gernaey K.V. Mixing and Mass Transfer in a Pilot Scale U-Loop Bioreactor. *Biotechnol. Bioeng.* 2017;114(2):344–354. <https://doi.org/10.1002/bit.26084>
26. Jørgensen L. *Method and apparatus for performing a fermentation*: Pat. EU-0418187. Publ. 20.03.1991.
27. Larsen E.B. *U-shape and/or nozzle u-loop fermenter and method of fermentation*: Pat. US20110244543A1. Publ. 21.06.2011.
28. Nguyen L.T., Silverman J.A., Aylen G.I. *Gas-fed fermentation reactors, systems and processes utilizing gas/liquid separation vessels*: Pat. US-10689610-B2. Publ. 14.08.2019.
29. Nguyen L.T., Johannessen A., Aylen G.I., Silverman J.A. *Gas-fed fermentation reactors, systems and processes*: Pat. US-10538730-B2. Publ. 21.01.2020.
30. Chervinskaya A.S., Voropaev V.S., Shmakov E.A., Martynov D.V., Bondarenko P.Y., Bochkov M.A., Portnov S.A., Novikov S.N. *Fermenter and Fermentation Unit for Continuous Cultivation of Microorganisms*: RF Pat. RU 2728193. Publ. 28.07.2020 (in Russ.)

#### Об авторах:

**Кочетков Владимир Михайлович**, начальник технологического отдела, ООО «ГИПРОБИОСИНТЕЗ» (123112, Россия, Москва, ул. Тестовская, д. 10). E-mail: kwm@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1194-9732>

**Гаганов Иван Сергеевич**, ведущий инженер-технолог, ООО «ГИПРОБИОСИНТЕЗ» (123112, Россия, Москва, ул. Тестовская, д. 10). E-mail: ivan.gaganov@yandex.ru. Scopus Author ID 57224575918, <https://orcid.org/0000-0003-4837-2332>

**Кочетков Владимир Владимирович**, техник-технолог, ООО «ГИПРОБИОСИНТЕЗ» (123112, Россия, Москва, ул. Тестовская, д. 10). E-mail: vvkochetkov@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5893>

**Нюньков Павел Андреевич**, генеральный директор ООО «ГИПРОБИОСИНТЕЗ» (123112, Россия, Москва, ул. Тестовская, д. 10). E-mail: nyunkov.p@gibios.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1232-7460>

#### About the authors:

**Vladimir M. Kochetkov**, Head of the Technological Department, GIPROBIOSINTEZ (10, Testovskaya ul., Moscow, 123112, Russia). E-mail: kwm@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1194-9732>

**Ivan S. Gaganov**, Leading Engineer-Technologist, GIPROBIOSINTEZ (10, Testovskaya ul., Moscow, 123112, Russia). E-mail: ivan.gaganov@yandex.ru. Scopus Author ID 57224575918, <https://orcid.org/0000-0003-4837-2332>

**Vladimir V. Kochetkov**, Technician-Technologist, GIPROBIOSINTEZ (10, Testovskaya ul., Moscow, 123112, Russia). E-mail: vvkochetkov@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5893>

**Pavel A. Nyunkov**, General Manager, GIPROBIOSINTEZ (10, Testovskaya ul., Moscow, 123112, Russia). E-mail: nyunkov.p@gibios.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1232-7460>

Поступила: 19.10.2022; получена после доработки: 02.12.2022; принята к опубликованию: 19.05.2023.  
The article was submitted: October 19, 2022; approved after reviewing: December 02, 2022; accepted for publication: May 19, 2023.

**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/10.32362/2410-6593-2023-18-3-243-253>



УДК 544.43

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Модификация ускоренной термостабилизации  
полиакрилонитрильных волокон созданием градиента  
концентрации кислорода при получении углеродного волокна**

**Е.А. Трофименко<sup>✉</sup>, Т.В. Бухаркина, С.В. Вержичинская**

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

<sup>✉</sup> Автор для переписки, e-mail: e.trofimenko2016@yandex.ru

**Аннотация**

**Цели.** Модифицировать технологию ускоренной термостабилизации полиакрилонитрильного (ПАН) волокна при производстве высокопрочных углеродных волокон, при помощи которой удастся уменьшить образование гетерофазной структуры «ядро–оболочка» путем создания градиента концентрации кислорода в печах термообработки при сохранении общего времени термостабилизации ПАН (30 мин); оптимизировать процесс на основании предлагаемого режима с целью получения более мягких условий термостабилизации: снижения конечной температуры термообработки и разницы температур между зонами термостабилизации при сохранении целевого параметра объемной плотности (относительно ранее разработанной технологии ускоренной термостабилизации).

**Методы.** Термостабилизация промышленно выпускаемого прекурсора марки 12S в различных условиях на опытной линии получения углеродных волокон, последующее измерение объемной плотности, анализ тепловых эффектов реакции окисления методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и изучение микрофотографий шлифов получаемых образцов.

**Результаты.** Определен оптимальный процесс термостабилизации ПАН волокна в 4 зонах стабилизации с использованием подобранных составов, при котором существенно снижается образование структуры «ядро–оболочка» при достижении целевой объемной плотности и теплового эффекта реакции окисления ДСК стабилизируемого полимерного волокна за установленное время (30 мин).

**Выводы.** Полученный технологический режим является перспективным для получения высокопрочных (4.5 ГПа, 4.9 ГПа) ПАН волокон со сниженной себестоимостью. При сохранении общего времени термостабилизации ПАН на уровне 30 мин, что в 3 раза меньше используемых промышленных процессов, удалось снизить образование гетерофазной структуры, уменьшить конечную температуру обработки и снизить перепад температур между зонами стабилизации, что должно положительно сказаться на стабильности и безопасности ведения промышленного процесса и качестве получаемой продукции.

**Ключевые слова:** композиты, полиакрилонитрил, углеродные волокна, стабилизация, карбонизация

*Для цитирования:* Трофименко Е.А., Бухаркина Т.В., Вержичинская С.В. Модификация ускоренной термостабилизации полиакрилонитрильных волокон созданием градиента концентрации кислорода при получении углеродного волокна. *Тонкие химические технологии.* 2023;18(3):243–253. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-243-253>

## RESEARCH ARTICLE

# Modification of accelerated thermal stabilization of polyacrylonitrile fibers by creating an oxygen concentration gradient in the production of carbon fiber

**Evgeny A. Trofimenko** ✉, **Tatyana V. Bukharkina**, **Svetlana V. Verzhichinskaya**

Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, 125047 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: e.trofimencko2016@yandex.ru

### Abstract

**Objectives.** The work set out to modify the technology of accelerated thermal stabilization of polyacrylonitrile (PAN) fibers used in the production of high-strength carbon fibers by reducing the formation of a heterophase core–shell structure to create an oxygen concentration gradient in heat treatment furnaces while maintaining a total thermal stabilization time of 30 min. The optimized process conditions led to milder thermal stabilization conditions, reducing both the final heat treatment temperature and the temperature difference between the thermal stabilization zones while simultaneously maintaining the target volume density parameter with respect to the previously developed accelerated thermal stabilization technology.

**Methods.** The thermal stabilization study of an industrially produced 12S precursor under different conditions on an experimental carbon fiber production line included measurement of bulk density, analysis of the thermal effects of the oxidation reaction by differential scanning calorimetry (DSC), and a study of micrographs of the resulting samples.

**Results.** The optimum process of thermal stabilization of PAN fiber was determined in four stabilization zones using selected compositions. The formation of the core–shell structure is significantly reduced when the target volume density and DSC thermal oxidation reaction effect of the stabilized polymer fiber are achieved in a given time (30 min).

**Conclusions.** The resulting technology regime is promising for the production of high strength (4.5 GPa, 4.9 GPa) PAN fibers at a reduced cost. While maintaining the total thermal stabilization time of PAN at the level of 30 min, which is three times less than the industrial processes used, it was possible to reduce the formation of a heterophase structure, as well as lowering the final processing temperature and reducing the temperature difference between the stabilization zones. This is promising in terms of a positive effect on the stability and safety of the industrial process, as well as ensuring the quality of the obtained products.

**Keywords:** composites, polyacrylonitrile, carbon fibers, stabilization, carbonation

**For citation:** Trofimenko E.A., Bukharkina T.V., Verzhichinskaya S.V. Modification of accelerated thermal stabilization of polyacrylonitrile fibers by creating an oxygen concentration gradient in the production of carbon fiber. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2023;18(3):243–253 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-243-253>

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка технологий, направленных на снижение стоимости производства углеродного волокна (УВ), является на сегодняшний день одним из самых востребованных направлений в промышленности. Такие технологии не ставят перед собой задачи получения сверхвысокопрочных продуктов (с прочностью от 4.5 ГПа и выше), а скорее нацелены на более массовый рынок. При существенном снижении себестоимости волокна с прочностью 4.0–4.2 ГПа станут более востребованными в автомобилестроении, производстве спортивного инвентаря, строительстве, судостроении и ветроэнергетике, что будет способствовать развитию новых конструкторских решений в этих отраслях и позволит увеличить внедрение углекомполитов в повседневную жизнь каждого человека.

Совокупность затрат на производство килограмма УВ складывается из большого числа факторов. Сюда входит цена прекурсоров (акрилонитрила, метилакрилата, итаконовой кислоты и др.), стоимость растворителей (хлорида цинка, диметилацетамида, роданида натрия и др.) для мокрого формования — самого распространенного метода в отрасли, цена

вспомогательной химии (замазливателей, антистатиков и аппретирующих композиций), амортизационные расходы на дорогостоящее оборудование, электроэнергия, в большом количестве расходуемая как непосредственно на основные технологические процессы (синтез, формование и термообработку), так и на вспомогательные (регенерацию растворителя).

Во всех направлениях, связанных с вышеупомянутыми факторами, ведутся работы, направленные на снижение затрат и повышение экономической эффективности. Научный интерес авторов данной статьи лежит в области термообработки полиакрилонитрила (ПАН) с целью получения конечных УВ. В ранее опубликованных нами работах выносились и подтверждались на практике [1–3] предложения по изменению классической технологии получения УВ с целью снижения времени термостабилизации волокна перед прохождением карбонизации. Ускоренная термостабилизация ПАН с использованием предварительной стабилизации волокна в азоте с последующим окислением «предстабилизированных» волокон позволила сократить продолжительность процесса до 30 мин без потери качества продукции. Если сравнивать

предложенный режим с классической промышленной технологией, основанной исключительно на процессе окисления, то снижение времени термостабилизации является трехкратным. При этом прочность получаемых волокон находится на уровне 4.3 ГПа, а модуль упругости на уровне 240 ГПа. При использовании номинала 12К (12000 монофиламентов) удалось сохранить стандартную для таких типов волокон линейную плотность – 785 текс (г/км), что является крайне важным показателем при промышленном производстве<sup>1,2,3,4</sup>.

При внедрении описываемой технологии может быть разработана схема промышленной линии с повышением скорости прохождения волокна до 2.5–3 раз по сравнению с действующей схемой. По расчетам авторов, цена производства УВ при этом может упасть на 40%, что станет серьезным стимулом в развитии композитной отрасли.

Однако, несмотря на достаточно высокие результаты механических испытаний и оценки экономической эффективности, предложенная авторами в статьях [1–3] технология имеет ряд недостатков:

- высокий перепад в температурах между зонами печи, достигающий до 20 °С, что вызывает определенные опасения со стороны производства, поскольку такой скачок температур может привести к неконтролируемому локальному перегреву волокон из-за протекающих на его поверхности экзотермических реакций. Данный эффект может привести к обрыву волокна в промышленной печи, что может увеличить брак и простой линии для перезаправки;

- образование гетерофазной структуры «ядро–оболочка», приводящей к снижению физико-механических свойств волокна на стадии термообработки.

Эти два серьезных недостатка в технологии получения УВ с использованием ускоренной термостабилизации, которые наблюдались авторами при проведении исследований, стали причиной продолжения развития тематики ускоренной термостабилизации с целью устранения негативных последствий процесса.

Опыт работы над ускоренным окислением показал, что после предстабилизации волокна в азоте, ПАН становится крайне реакционноспособным и быстро реагирует с кислородом

воздуха при попадании последнего в печь окисления. С одной стороны, такая высокая активность позволила интенсифицировать протекание процесса, сократить общее время стабилизации и уменьшить число необходимых печей до 4 (стандартная схема термообработки в воздушной среде включает в себя 6–8 печей окисления [4–6]). С другой стороны, такое быстрое реагирование, даже при относительно невысоких температурах, приводит к образованию на поверхности монофиламента оболочки из более стабилизированного ПАН, которая является слабопроницаемой для газов, в частности кислорода, необходимого для протекания реакций термостабилизации в образовавшемся ядре. Появление такой оболочки приводит к необходимости значительно повышать температуру на последующих зонах, чтобы довести конечную объемную плотность стабилизированного волокна до 1.36 г/см<sup>3</sup> (минимальное значение плотности, достаточное для безопасной карбонизации волокна) [7, 8]. В итоге, в зависимости от радиуса монофиламента можно различить две явно выраженные фазы: ядро и оболочку. Менее плотное ядро является менее стабильным и в процессе карбонизации может частично деструктурировать, приводя к снижению физико-механических свойств конечного УВ.

Проведенные ранее работы позволили подобрать такие режимы термообработки, которые бы минимизировали данный негативный эффект, но полностью устранить его не удалось [2]. Сохранение эффекта «ядро–оболочка» привело к необходимости значительного увеличения разницы температур между зонами, как было указано выше.

Для снижения этого эффекта и уменьшения разницы температур между зонами хотя бы до 10 °С была предложена серия экспериментов с градиентом концентраций кислорода между зонами (далее эксперимент «Градиент»). Суть данных экспериментов заключалась в том, чтобы уменьшить образование газонепроницаемой оболочки на поверхности филамента на начальных стадиях окисления за счет снижения его скорости, не увеличивая градиент температур. Учитывая исследования [9–11], использование стабилизации в азоте (или при разреженной атмосфере воздуха) позволяет повысить выход волокна по углероду, что означает повышение производительности линий производства УВ и также является положительным экономическим фактором. Поэтому первую после предстабилизации в азоте стадию окисления провели в обедненной кислородом среде. Предполагалось, что сниженная концентрация кислорода уменьшит интенсивность образования гетерофазной структуры, что несколько увеличит его диффузию к центру монофиламента и позволит интенсифицировать набор объемной плотности.

<sup>1</sup> <https://www.torayca.com/en/download/>. Дата обращения 10.08.2022. / Accessed August 10, 2022.

<sup>2</sup> <https://umatex.com/production/fiber/>. Дата обращения 10.08.2022. / Accessed August 10, 2022.

<sup>3</sup> <https://www.dowaksa.com/aksaca/>. Дата обращения 10.08.2022. / Accessed August 10, 2022.

<sup>4</sup> <https://www.teijincarbon.com/ru/produkcija/uglerodnye-volokna-tenaxr/zhguty-tenaxr/>. Дата обращения 10.08.2022. / Accessed August 10, 2022.

На первых этапах исследования определялись параметры проведения термостабилизации, в частности температуры и концентрации кислорода в указанной зоне термообработки. Исходя из свойств волокна в дальнейшем подбирались условия окисления в последующих зонах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методы наработки и исследования образцов описаны в статье [2].

Все работы и эксперименты проводились на площадке научно-исследовательского центра (НИЦ) компании АО «ЮМАТЕКС», которая является частью дивизиона «Новые материалы и технологии» ГК «Росатом» (Россия). НИЦ оборудован опытной линией получения УВ (ОЛП УВ), которая снабжена комплектом из 6 трехпроходных печей окисления, печью низкотемпературной карбонизации (ПНК), печью высокотемпературной карбонизации (ПВК), модулем поверхностной обработки и приемными устройствами. Помимо этого, линия снабжена необходимым вспомогательным оборудованием, в первую очередь, азотной станцией, позволяющей обеспечить работу линии высокочистым азотом (>99.9999%). Экзотермический эффект реакции окисления стабилизированных до разных плотностей образцов ПАН определяли с помощью дифференциального сканирующего калориметра DSC214 (*Netzsch*, Германия). Объемную плотность твердых материалов измеряли на градиентной колонке RR/DGA (*Ray-Ran Test Equipment*, Великобритания), которую использовали с целью определения изменения объемной плотности материала в зависимости от условий термообработки. Для сравнительной оценки образования гетерофазных структур «ядро-оболочка» у образцов, нарабатанных по классическому ускоренному окислению, и при отработке стадий экспериментального режима «Градиент» применялись система изготовления шлифов Tegramin-20 (*Struers*, Франция) и микроскоп Olympus BX-51 с камерой U-TV0.63XC (*Olympus*, Япония).

В качестве базового прекурсора, аналогично предыдущим экспериментам, использовался промышленно выпускаемый ПАН прекурсор Jilin 12k. Данное волокно до последнего времени использовалось на крупнейшем предприятии в России по производству УВ ООО «АЛАБУГА-Волокно». Характеристики и параметры данного ПАН позволяли на промышленной линии получать на его основе УВ с прочностью 4.5 ГПа, модулем упругости 250 ГПа и линейной плотностью  $800 \pm 20$  текс, что является достаточно массовой нишей УВ.

Предстабилизация ПАН-жгута проводилась в высокочистой среде азота с использованием печи ПНК. При помощи транспортной системы ОЛП УВ создавалось непрерывное движение волокна через печь карбонизации, продуваемую азотом. При этом работа транспортной системы была организована таким образом, чтобы обеспечить 10-ти минутное пребывание волокна в рабочей камере печи при температуре 255 °С. Данный параметр не изменялся, так как был принят оптимальным по результатам предыдущих исследований [1, 2]. Предстабилизированное волокно наматывалось на шпулю при помощи автоматического приемного устройства, после чего шпуля устанавливалась на подающий шпулярник, где проходила размотка волокна и пропускание его через зоны термостабилизации.

В качестве камеры для термостабилизации с пониженным содержанием кислорода была использована одна из печей окисления. При проектировании и постройке данных печей не закладывалось требование о возможности подключения иных газов, кроме атмосферного воздуха, поэтому была сделана врезка и смонтирован фитинг в трубу забора окружающего воздуха ниже уровня регулируемой задвижки. Для обеспечения системы инертным газом были проложены трубки от азотной станции к печам окисления. На самой азотной станции было сделано разделение системы подачи газа отдельно на печи ПНК и ПВК и отдельно к печи окисления. Установленным между газификатором азотной станции и трубками, ведущими к печам окисления, редуктором поддерживалось питающее давление азота на уровне 3 атм. На конце системы перед подачей азота в печь окисления № 1 (ПО1) с установленным фитингом, закреплялся ротаметр с пропускной способностью 150 л/мин для регулирования расхода подаваемого азота и получения требуемого уровня чистоты. Непосредственно перед процессом перекрывалась задвижка забора окружающего воздуха и поднимался расход азота на ротаметре. Контроль за концентрацией азота в ПО1 велся при помощи внешнего анализатора кислорода SGM7T (*Zirox*, Германия), трубка забора анализируемого газа которого была вставлена в рабочую зону печи. Изменяя расход азота на ротаметре, можно контролировать состав среды по газоанализатору и достигать требуемых значений содержания кислорода в рабочей атмосфере.

Подобные изменения коснулись только ПО1. Остальные зоны термостабилизации (печи окисления ПО2 и ПО3) работали в штатном режиме без дополнительной подачи инертного газа.

Транспортной системой обеспечивалось одинаковое время пребывания волокна в каждой из трех зон ПО1–ПО3 в течение 6.6 мин. Суммарное время

пребывания волокна в зоне термообработки с учетом времени предстабилизации в азоте и последующей обработки в печах окисления, составило ~30 мин.

Образцы нарабатывались при различных температурах в ПО1–ПО3 и различной (5.5 и 11%) концентрации кислорода в ПО1.

Образцы, наработанные по эксперименту «Градиент», анализировались на DSC214 и сравнивались с данными дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), полученными по режиму ускоренного окисления. Также анализировалась их объемная плотность и внешний вид монофиламента под микроскопом на различных стадиях обработки.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Плотность предстабилизированного в азоте волокна составила 1.225 г/см<sup>3</sup>. Следовательно, для достижения объемной плотности ≥1.36 г/см<sup>3</sup> требуется в каждой из трех последующих зон повышать плотность волокна не менее чем на 0.045 г/см<sup>3</sup>.

При помощи установленной системы снабжения ПО1 азотом была создана рабочая атмосфера с содержанием кислорода на уровне 5.37–5.49%, что достаточно близко к целевому значению. Температура внутри печи была поднята до 240 °С. По результатам измерения объемной плотности после прохождения термообработки в ПО1 принималось решение о изменении ее температуры. Результаты подбора условий работы ПО1 с данными по измерению объемной плотности полученных образцов и тепловых эффектов реакции по ДСК в воздушной среде ( $\Delta H_{ox}$ ) представлены в табл. 1.

Характеристики образцов № 3 и 4, наработанных соответственно при температурах 250 и 260 °С, приближены к образцу сравнения № 6 (табл. 1).

На рис. 1 представлены шлифы микрофотографий образцов, наработанных по представленным в табл. 1 режимам (также добавлена микрофотография образца сравнения при стандартном ускоренном окислении).

Из рис. 1 следует, что градиент концентраций кислорода в печах ПО1 и ПО2 позволяет получать существенно менее выраженную структуру «ядро–оболочка» при сопоставимых значениях объемной плотности и тепловых эффектах окисления по ДСК. Само наличие подобной структуры не является отсекающим фактором для получения качественного волокна и связано с высокой реакционной активностью поверхности филаментов, препятствующей диффузии кислорода к центральной части элементарного волокна [12].

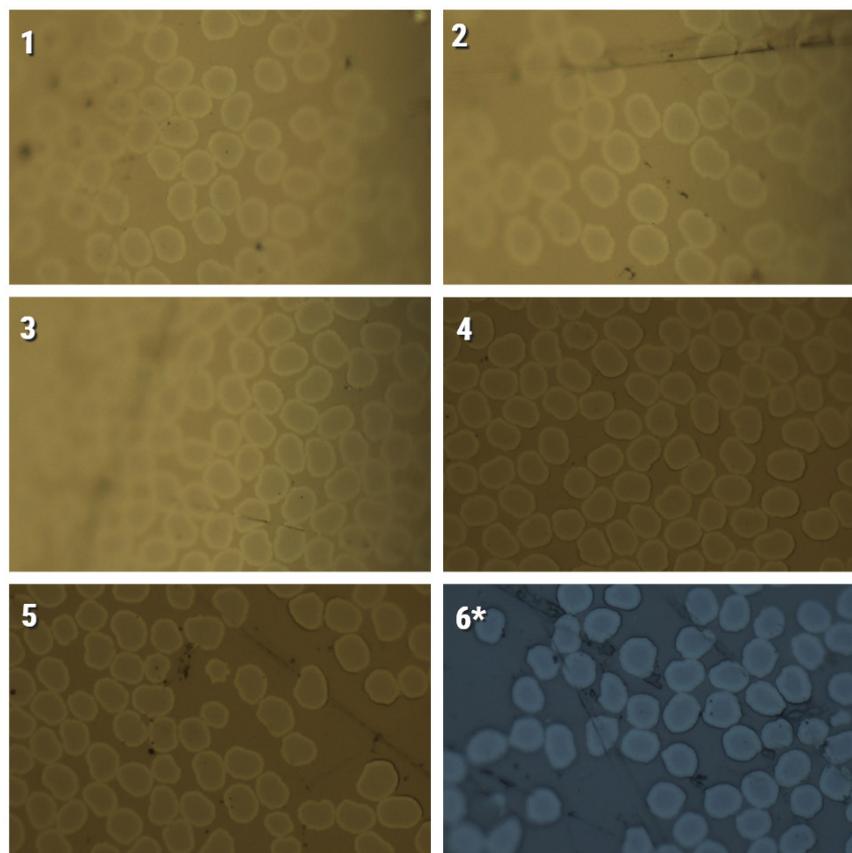
На втором этапе эксперимента было проанализировано изменение параметров волокон при различной температуре обработки в рабочей среде с концентрацией кислорода на уровне 11%. Результаты подбора условий в ПО1 представлены в табл. 2.

Стоит отметить тот факт, что при использовании концентрации 11%, изменение  $\Delta H_{ox}$  при повышении температуры проходит через минимальную точку (образец 2), после чего начинает расти. Предположительно это может быть связано с крайне быстрым образованием структуры «ядро–оболочка» при высоких температурах и повышенном содержании кислорода в атмосфере процесса по сравнению с предыдущей серией опытов. Это подтверждается развитой гетерофазной структурой образцов, представленных на рис. 2.

**Таблица 1.** Результаты подбора режима термообработки в ПО1 при концентрации кислорода ~5.5%  
**Table 1.** Results of the heat treatment mode selection in oxidation furnace №1 (OF1) at an oxygen concentration of ~5.5%

Номер образца Number of sample	Температура $T_{\text{ПО1}}$ , °С Temperature $T_{\text{OF1}}$ , °С	Плотность $\rho$ , г/см <sup>3</sup> Density $\rho$ , g/cm <sup>3</sup>	$\Delta H_{ox}$ , Дж/г $\Delta H_{ox}$ , J/g
1	240	1.2445	1282
2	245	1.2456	1266
3	250	1.2581	1110
4	260	1.2676	1096
5	270	1.2786	1069
6*	240	1.2580	1016

\*Данный образец является образцом сравнения. Его свойства характерны для волокна после первой зоны окисления по режиму ускоренного окисления, представленному в [2] – «стандартное» ускоренное окисление. / This sample is a sample for comparison. Its properties are typical of the fiber after the first oxidation zone according to the accelerated oxidation mode presented in [2] – standard accelerated oxidation.



**Рис. 1.** Микрофотографии образцов стабилизированного при различных температурах волокна при концентрации кислорода в ПО1 5.5%: 1 – 240 °С, 2 – 245 °С, 3 – 250 °С, 4 – 260 °С, 5 – 270 °С, 6\* – образец сравнения.

**Fig. 1.** Photomicrographs of fiber samples stabilized at different temperatures in an oxygen concentration of 5.5% in OF1: 1 – 240 °C, 2 – 245 °C, 3 – 250 °C, 4 – 260 °C, 5 – 270 °C, and 6\* – comparison sample.

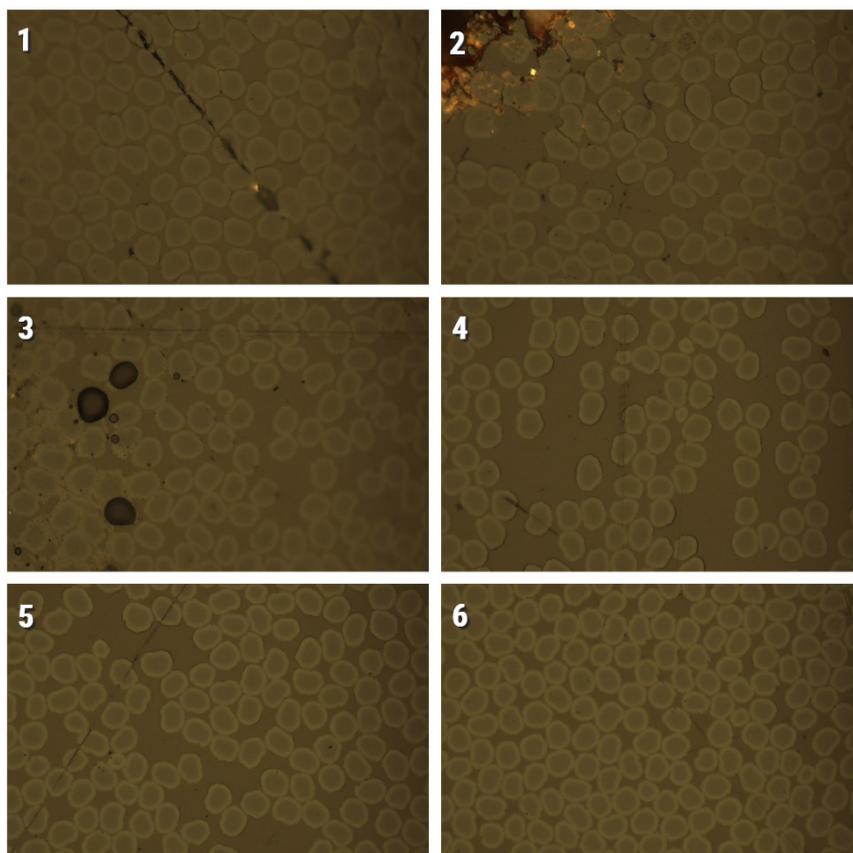
**Таблица 2.** Результаты подбора режима термообработки в ПО1 при концентрации кислорода ~11%  
**Table 2.** Results of the heat treatment mode selection in OF1 at an oxygen concentration of ~11%

Номер образца Number of sample	Температура $T_{\text{ПО1}}, ^\circ\text{C}$ Temperature $T_{\text{OF1}}, ^\circ\text{C}$	Плотность $\rho, \text{г/см}^3$ Density $\rho, \text{g/cm}^3$	$\Delta H_{\text{ox}}, \text{Дж/г}$ $\Delta H_{\text{ox}}, \text{J/g}$
1	240	1.249	1081
2	245	1.260	929
3	250	1.267	950
4	255	1.273	1060
5	260	1.283	1141
6	270	1.301	1297
7*	240	1.258	1016

\*Данный образец является образцом сравнения. / This sample is a sample for comparison.

Из представленных для сравнения данных можно сделать вывод о том, что использование режима с 11% содержанием кислорода в ПО1 является менее перспективным, поскольку не препятствует образованию гетерофазной структуры. Дальнейший подбор режимов осуществлялся при

концентрации кислорода 5.5%. Объемная плотность стабилизированного ПАН, наиболее приближенная к целевому значению, была получена при температуре 260 °С. Данная температура в ПО1 использовалась в дальнейшем для отработки процесса.



**Рис. 2.** Микрофотографии образцов стабилизированного при различных температурах волокна при концентрации кислорода в ПО1 11%: 1 – 240 °С, 2 – 245 °С, 3 – 250 °С, 4 – 255 °С, 5 – 260 °С, 6 – 270 °С.  
**Fig. 2.** Photomicrographs of samples of fibers stabilized at different temperatures in an oxygen concentration of 11% in OF1: 1 – 240 °С, 2 – 245 °С, 3 – 250 °С, 4 – 255 °С, 5 – 260 °С, and 6 – 270 °С.

Подбор условий проведения процесса в ПО2 и ПО3 проводился последовательно. Результаты отработки условий работы ПО2 представлены в табл. 3.

Наиболее приближенные к требуемым свойства объемной плотности отмечены при температуре 260 °С. При этом наблюдалась высокая

технологичность волокна: отсутствовали поврежденные филаменты и травмированные участки жгута. Для отработки условий термообработки в зоне ПО3 температура ПО2 была зафиксирована на уровне 260 °С. Результаты подбора условий ПО3 представлены в табл. 4.

**Таблица 3.** Результаты подбора режима термообработки в ПО2  
**Table 3.** Results of the heat treatment mode selection in oxidation furnace № 2 (OF2)

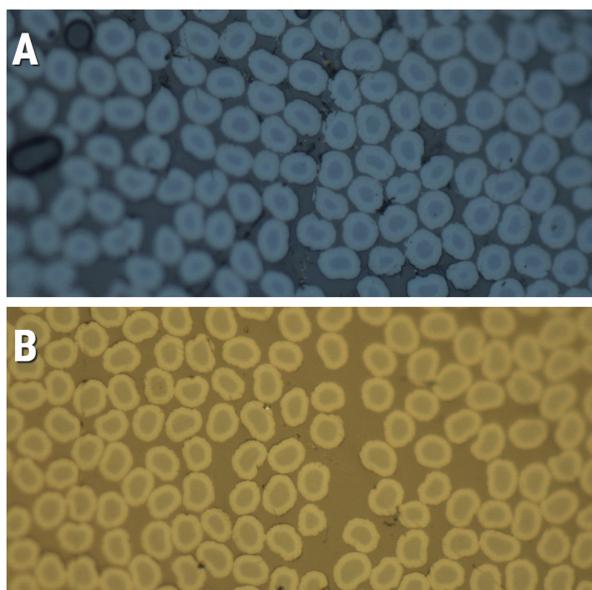
Номер образца Number of sample	Температура $T_{\text{ПО2}}, ^\circ\text{C}$ Temperature $T_{\text{OF2}}, ^\circ\text{C}$	Плотность $\rho, \text{г/см}^3$ Density $\rho, \text{g/cm}^3$
1	210	1.2855
2	220	1.2848
3	230	1.2910
4	240	1.3002
5	250	1.3192
6	260	1.3309

**Таблица 4.** Результаты подбора режима термообработки в ПОЗ  
**Table 4.** Results of the heat treatment mode selection in oxidation furnace № 3 (OF3)

Номер образца Number of sample	Температура $T_{\text{ПОЗ}}, ^\circ\text{C}$ Temperature $T_{\text{OF3}}, ^\circ\text{C}$	Плотность $\rho, \text{г/см}^3$ Density $\rho, \text{g/cm}^3$	$\Delta H_{\text{ox}}, \text{Дж/г}$ $\Delta H_{\text{ox}}, \text{J/g}$
1	250	1.3380	874
2	255	1.3405	856
3	260	1.3498	848
4	265	1.3547	861
5	270	1.3616	754
6*	280	1.3672	715

\*Данный образец является образцом сравнения. / This sample is a sample for comparison.

При температуре процесса 270 °С в последней зоне термостабилизации удалось получить объемную плотность выше требуемого значения 1.36 г/см<sup>3</sup>. При этом отмечена высокая технологичность жгута на выходе из зон окисления. Также стоит отметить меньший размер оболочки в гетерофазной структуре, что при сопоставимых значениях линейной плотности и теплового эффекта реакции окисления по ДСК может свидетельствовать о более высокой стабильности ядра (рис. 3).



**Рис. 3.** Сравнение шлифов стабилизированного волокна по стандартной технологии ускоренной термостабилизации (А) [2] и результаты эксперимента «Градиент» (В).  
**Fig. 3.** Comparison of stabilized fiber pulps using standard accelerated thermal stabilization technology (A) [2] and the results of the Gradient experiment (B).

В качестве недостатка предлагаемого решения видится повышенный расход азота, однако данная проблема может быть частично решена на промышленной линии путем рекуперации части азота из зоны предстабилизации и возврат его в зону ПО1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные эксперименты показали, что использование в ПО1 атмосферы с обедненным содержанием кислорода при сохранении зоны с предстабилизацией в азоте позволяет уменьшить образование гетерофазной структуры и получить более стабильное ядро волокна. Предложенный в эксперименте «Градиент» температурный профиль процесса термостабилизации обладает преимуществами по сравнению с классической ускоренной стабилизацией, рассмотренной авторами в предыдущих работах, поскольку конечная температура термообработки ниже на 10 °С, а разница температур между двумя соседними стадиями термостабилизации не превышает 10 °С, что препятствует травмированию и обрыву волокна на технологической линии. Использование подобного температурного профиля в промышленном процессе является более безопасным, поскольку существенно снижает риск локального перегрева и обрыва волокон. Данный момент становится особенно актуальным, учитывая тот факт, что для увеличения производительности заводские линии получения УВ работают в режиме «полотна», когда отдельные жгуты идут максимально близко друг к другу практически образуя широкую ленту обрабатываемого материала. Снижение конечной температуры обработки даже на 10 °С существенно снизит опасность неконтролируемого экзотермического перегрева и самовоспламенения материала.

При этом процесс по режиму «Градиент» унаследовал от классической ускоренной стабилизации самое главное достоинство – короткое время проведения процесса, которое уменьшено до 30 мин. Трехкратное снижение времени термостабилизации в сравнении с общепринятой технологией окисления дает существенную экономию капитальных затрат, требуемых для строительства более крупных цехов, уменьшение количества печей и общего энергопотребления производства.

Более высокая безопасность протекания процесса по режиму «Градиент» в сравнении с классической ускоренной стабилизацией, а также больший, чем в общепринятой технологии окислительной стабилизации ПАН, экономический потенциал, делают режим «Градиент» перспективным для внедрения в промышленное производство.

### Благодарности

Авторы выражают свою благодарность коллективу научно-исследовательского центра АО «ЮМАТЕКС» ГК «Росатом» за предоставленное оборудование и консультации в вопросах определения границ технологических режимов.

### Acknowledgments

The authors thank the staff of the YUMATEX research center of Rosatom for the provided equipment and advice in determining the boundaries of technological regimes.

### Вклад авторов

**Е.А. Трофименко** – разработка концепции экспериментов, проведение экспериментов, анализ результатов, написание статьи.

**Т.В. Бухаркина** – внесение правок в структуру экспериментов, анализ результатов, разработка концепции дальнейших работ.

**Т.В. Вержичинская** – анализ результатов, корректировка программы дальнейших работ, редактирование статьи.

### Authors' contributions

**E.A. Trofimenko** – study concept, conducting experiments, analyzing the results, and writing the text of the article.

**T.V. Bukharkina** – refining the structure of experiments, analyzing the results, and developing the concept of further study.

**T.V. Verzhichinskaya** – analyzing the results, correcting the program of further study, and editing the article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трофименко Е.А., Бухаркина Т.В., Вержичинская С.В., Гаврилов Ю.В. Кинетическая модель термостабилизации полиакрилонитрильных волокон в атмосфере азота. *Известия высших учебных заведений. Технология текстильной промышленности*. 2021;396(6):129–135. [https://doi.org/10.47367/0021-3497\\_2021\\_6\\_129](https://doi.org/10.47367/0021-3497_2021_6_129)
2. Трофименко Е.А., Бухаркина Т.В., Вержичинская С.В., Козловский И.А. Ускоренная стабилизация полиакрилонитрильного волокна для получения высокопрочных углеродных волокон. *Известия высших учебных заведений. Технология текстильной промышленности*. 2022;399(3):172–178. URL: [https://tp.ivgpu.com/wp-content/uploads/2022/08/399\\_28.pdf](https://tp.ivgpu.com/wp-content/uploads/2022/08/399_28.pdf). Дата обращения 01.10.2022.
3. Трофименко Е.А., Бухаркина Т.В., Вержичинская С.В., Староверов Д.В. Влияние продолжительности карбонизации при ускоренной термостабилизации полиакрилонитрильных волокон на свойства углеродных нитей. *Химическая промышленность сегодня*. 2022;(2):16–19. [https://doi.org/10.53884/27132854\\_2022\\_2\\_16](https://doi.org/10.53884/27132854_2022_2_16)
4. Minus M.L., Kumar S. The processing, properties, and structure of carbon fibers. *JOM*. 2005;57(2):52–58. <https://doi.org/10.1007/s11837-005-0217-8>

## REFERENCES

1. Trofimenko E.A., Bukharkina T.V., Verzhichinskaya S.V., Gavrilo Yu.V. Kinetic model of polyacrylonitrile fibers thermostabilization in nitrogen atmosphere. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Tekhnologiya tekstil'noi promyshlennosti = Proceedings of the Higher Educational Institutions. Textile Industry Technology*. 2021;39(6):129–135 (in Russ.). [https://doi.org/10.47367/0021-3497\\_2021\\_6\\_129](https://doi.org/10.47367/0021-3497_2021_6_129)
2. Trofimenko E.A., Bukharkina T.V., Verzhichinskaya S.V., Kozlovskii I.A. Accelerated stabilization of polyacrylonitrile fiber for the production high-strength carbon fibers. *Izvestiyavysshikh uchebnykh zavedenii. Tekhnologiya tekstil'noi promyshlennosti = Proceedings of the Higher Educational Institutions. Textile Industry Technology*. 2022;399(3):172–178 (in Russ.). URL: [https://tp.ivgpu.com/wp-content/uploads/2022/08/399\\_28.pdf](https://tp.ivgpu.com/wp-content/uploads/2022/08/399_28.pdf). Accessed October 01, 2022.
3. Trofimenko E.A., Bukharkina T.V., Verzhichinskaya S.V., Staroverov D.V. Effect of carbonation duration during accelerated thermal stabilization of polyacrylonitrile fibers on the properties of carbon filaments. *Khimicheskaya promyshlennost' segodnya = Chemical Industry Developments*. 2022;(2):16–19 (in Russ.). [https://doi.org/10.53884/27132854\\_2022\\_2\\_16](https://doi.org/10.53884/27132854_2022_2_16)

5. Warner S.B, Peebles L.H., Uhlmann D.R. Oxidative stabilization of acrylic fibers. 1. Oxygen-uptake and general-model. *J. Mater. Sci.* 1979;14(3):556–564. <https://doi.org/10.1007/BF00772714>
6. Rahaman M.S.A., Ismail A.F., Mustafa A. A review of heat treatment on polyacrylonitrile fiber. *Polym. Degrad. Stab.* 2007;92(8):1421–1432. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2007.03.023>
7. Jie L., Yueyi Z., Lianfeng, Zhaokun M., Jieying L. *Method for preparing high-strength carbon fiber*: Pat. CN102154740A China. Publ. 13.05.2011.
8. Cook J.D., Taylor T., Deshpande G.V., Tang L., Meece B.D., Crawford S., Chiu S.C., Harmon B.D., Thomas A. *Manufacture of intermediate modulus carbon fiber*: Pat. WO2016144488A1. Publ. 15.09.2016.
9. Qin X., Lu Y., Xiao H., Song Y. Improving stabilization degree of stabilized fibers by pretreating polyacrylonitrile precursor fibers in nitrogen. *Materials Letters.* 2012;76:162–164. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2012.02.103>
10. Atkiss S.P., Maghe M.R. *Precursor stabilisation process*: Pat. AU2022287549A1 Australia. Publ. 12.12.2022.
11. Keller A., Fauth G., Ziegler U. *Method and device for stabilizing precursor fibers for the production of carbon fibers*: Pat. US11486059B2 USA. Publ. 01.11.2020.
12. Lv M-y., Ge H-y., Chen J. Study on the chemical structure and skin-core structure of polyacrylonitrile-based fibers during stabilization. *J. Polym. Res.* 2009;16(5):513–517. <https://doi.org/10.1007/s10965-008-9254-7>
4. Minus M.L., Kumar S. The processing, properties, and structure of carbon fibers. *JOM.* 2005;57(2):52–58. <https://doi.org/10.1007/s11837-005-0217-8>
5. Warner S.B, Peebles L.H., Uhlmann D.R. Oxidative stabilization of acrylic fibers. 1. Oxygen-uptake and general-model. *J. Mater. Sci.* 1979;14(3):556–564. <https://doi.org/10.1007/BF00772714>
6. Rahaman M.S.A., Ismail A.F., Mustafa A. A review of heat treatment on polyacrylonitrile fiber. *Polym. Degrad. Stab.* 2007;92(8):1421–1432. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2007.03.023>
7. Jie L., Yueyi Z., Lianfeng, Zhaokun M., Jieying L. *Method for preparing high-strength carbon fiber*: China Pat. CN102154740A. Publ. 13.05.2011.
8. Cook J.D., Taylor T., Deshpande G.V., Tang L., Meece B.D., Crawford S., Chiu S.C., Harmon B.D., Thomas A. *Manufacture of intermediate modulus carbon fiber*: Pat. WO2016144488A1. Publ. 15.09.2016.
9. Qin X., Lu Y., Xiao H., Song Y. Improving stabilization degree of stabilized fibers by pretreating polyacrylonitrile precursor fibers in nitrogen. *Materials Letters.* 2012;76:162–164. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2012.02.103>
10. Atkiss S.P., Maghe M.R. *Precursor stabilisation process*: Australia Pat. AU2022287549A1. Publ. 12.12.2022.
11. Keller A., Fauth G., Ziegler U. *Method and device for stabilizing precursor fibers for the production of carbon fibers*: Pat. US11486059B2 USA. Publ. 01.11.2020.
12. Lv M-y., Ge H-y., Chen J. Study on the chemical structure and skin-core structure of polyacrylonitrile-based fibers during stabilization. *J. Polym. Res.* 2009;16(5):513–517. <https://doi.org/10.1007/s10965-008-9254-7>

#### Об авторах:

**Трофименко Евгений Александрович**, аспирант кафедры химической технологии природных энергоносителей и углеродных материалов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: e.trofimenko2016@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 9855-0716, <https://orcid.org/0000-0003-0084-9103>

**Бухаркина Татьяна Владимировна**, д.х.н., профессор кафедры химической технологии природных энергоносителей и углеродных материалов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: tvb\_53@mail.ru. Scopus Author ID 55925186900, SPIN-код РИНЦ 1138-2040

**Вержичинская Светлана Владимировна**, к.х.н., доцент кафедры химической технологии природных энергоносителей и углеродных материалов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: verlanasv@muctr.ru. Scopus Author ID 6504274958, SPIN-код РИНЦ 8957-0316

#### About the authors:

**Evgeny A. Trofimenko**, Postgraduate Student, Department of Chemical Technology of Natural Energy Sources and Carbon Materials, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: e.trofimenko2016@yandex.ru. RSCI SPIN-code 9855-0716, <https://orcid.org/0000-0003-0084-9103>

**Tatyana V. Bukharkina**, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of Chemical Technology of Natural Energy Sources and Carbon Materials, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: tvb\_53@mail.ru. Scopus Author ID 55925186900, RSCI SPIN-code 1138-2040

**Svetlana V. Verzhichinskaya**, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Chemical Technology of Natural Energy Sources and Carbon Materials, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: verlanasv@muctr.ru. Scopus Author ID 6504274958, RSCI SPIN-code 8957-0316

Поступила: 07.10.2022; получена после доработки: 15.11.2022; принята к опубликованию: 25.05.2023.  
The article was submitted: October 07, 2022; approved after reviewing: November 15, 2022; accepted for publication: May 25, 2023.

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

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-254-264>



УДК 543.621

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Определение хлорсодержащих соединений  
в дезинфицирующих средствах  
с использованием ионообменной хроматографии**

**Е.А. Лапина<sup>1</sup>, С.А. Зверев<sup>1,✉</sup>, С.В. Андреев<sup>1</sup>, К.А. Сахаров<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Институт дезинфектологии ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, Москва, 117246 Россия

<sup>2</sup>Школа материаловедения и инженерии, Наньянский технологический университет, Сингапур, 639798 Сингапур

✉ Автор для переписки, e-mail: niid.chemlab@gmail.com

**Аннотация**

**Цели.** Разработать методику определения гипохлорит-, хлорид-, хлорит-, хлорат- и перхлорат-ионов при их совместном присутствии в дезинфицирующих средствах. Определить пределы обнаружения и пределы количественного определения ионов  $\text{ClO}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{ClO}_2^-$ ,  $\text{ClO}_3^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ . Провести расчеты валидационных параметров разработанной методики, а также оценить ее пригодность для анализа дезинфицирующих средств.

**Методы.** Ионообменная хроматография с системой кондуктометрического детектирования в изократическом режиме элюирования.

**Результаты.** Новая методика хроматографического определения хлорсодержащих ионов позволяет количественно оценить содержание гипохлорит-, хлорид-, хлорит-, хлорат- и перхлорат-ионов при их одновременном нахождении в модельном растворе и в дезинфицирующих средствах. Изократический режим элюирования 7.5 мМ NaOH при скорости движения потока 0.4 мл/мин позволяет с высокой чувствительностью определять ионы, содержащие атом хлора. Разработанная методика не требует использования дорогостоящего оборудования, необходимого для сверхчувствительного анализа исследуемых соединений.

**Выводы.** Впервые предложена методика определения гипохлорит-, хлорид-, хлорит-, хлорат- и перхлорат-ионов при совместном присутствии. Ожидается, что разработанная методика позволит проводить рутинный контроль содержания этих компонентов в дезинфицирующих средствах при их практическом использовании, что приведет к повышению эффективности применения дезинфектантов на их основе и снижению возможных токсикологических рисков.

**Ключевые слова:** гипохлорит-ионы, хлорид-ионы, хлорит-ионы, хлорат-ионы, перхлорат-ионы, ионообменная хроматография, дезинфицирующие средства

*Для цитирования:* Лапина Е.А., Зверев С.А., Андреев С.В., Сахаров К.А. Определение хлорсодержащих соединений в дезинфицирующих средствах с использованием ионообменной хроматографии. *Тонкие химические технологии.* 2023;18(3):254–264. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-254-264>

## RESEARCH ARTICLE

# Determination of chlorine-containing compounds in disinfectants using ion-exchange chromatography

Eugenia A. Lapina<sup>1</sup>, Sergey A. Zverev<sup>1,✉</sup>, Sergey V. Andreev<sup>1</sup>,  
Konstantin A. Sakharov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Research Institute of Disinfectology, Rospotrebnadzor, Moscow, 117246 Russia

<sup>2</sup>School of Materials Science and Engineering, Nanyang Technological University, Singapore, 639798 Republic of Singapore

✉ Corresponding author, e-mail: [niid.chemlab@gmail.com](mailto:niid.chemlab@gmail.com)

### Abstract

**Objectives.** To develop a method for the determination of hypochlorite, chloride, chlorite, chlorate, and perchlorate ions in solution; to determine the limits of detection and quantitation for  $\text{ClO}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{ClO}_2^-$ ,  $\text{ClO}_3^-$ , and  $\text{ClO}_4^-$  ions; to evaluate the applicability of the developed method and its suitability for disinfectant analysis.

**Methods.** Ionic chromatography using a conductometric detection system in isocratic elution mode.

**Results.** The method developed for chromatographic determination of chlorine-containing ions can be used to quantify the content of hypochlorite, chloride, chlorite, chlorate, and perchlorate ions. In isocratic elution mode at 7.5 mM NaOH and a flow rate of 0.4 mL/min, the content of chlorine-containing ions can be determined with high sensitivity. The presented method does not require the use of expensive equipment for the ultrasensitive analysis of the studied compounds.

**Conclusions.** A novel method for the simultaneous determination of hypochlorite, chloride, chlorite, chlorate, and perchlorate ions in case of their combined presence is proposed. The technique can be used to carry out routine control of the content of these disinfectant components during use, increasing their effectiveness at the same time as managing associated toxicological risks.

**Keywords:** hypochlorite ion, chloride ion, chlorite ion, chlorate ion, perchlorate ion, ionic chromatography, disinfectants

**For citation:** Lapina E.A., Zverev S.A., Andreev S.V., Sakharov K.A. Determination of chlorine-containing compounds in disinfectants using ion-exchange chromatography. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2023;18(3):254–264 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-254-264>

## ВВЕДЕНИЕ

Одну из ключевых ролей в обеспечении здравоохранения населения играет профилактика инфекционных заболеваний. Основой неспецифической профилактики является проведение дезинфектологических мероприятий с использованием соответствующих средств. На сегодняшний день многие продукты питания в ходе подготовки товаров к реализации подвергаются тщательной дезинфектологической обработке [1–3]. В этом случае, зачастую применяются хлорсодержащие дезинфицирующие средства. Поскольку хлор в чистом виде ввиду высокой токсичности не подходит для этих целей, в практической деятельности используются различные хлорсодержащие соединения, например, гипохлорит натрия [2, 4–7]. Промышленное получение гипохлорита натрия основано на электролитической диссоциации водного раствора хлорида натрия, в ходе которой также могут образовываться побочные продукты – хлорит-, хлорат- и перхлорат-ионы [3, 8]. Более того, в водной среде такие ионы могут переходить в разные формы, находясь в химическом равновесии [9].

Хлорсодержащие анионы могут представлять особую опасность для здоровья человека [3, 10], например, перхлорат-ионы оказывают негативное действие на выработку гормона щитовидной железы, влияющей на работу головного мозга. Агентство по охране окружающей среды США установило предельно допустимую концентрацию таких веществ на уровне 15 мкг/л, а максимальный предел загрязнения не должен превышать 2 мкг/л [11]. Всемирная организация здравоохранения ведет особый контроль за содержанием

хлорат-ионов в питьевой воде, значение которого не должно превышать 0.7 мг/л [12]. Поскольку при производстве продуктов питания часто используют дезинфицирующие средства на основе хлорсодержащих соединений, то их остаточные количества находят в молочной продукции, овощах и питьевой воде [1, 2, 10, 13–16].

Классическими методами определения хлорсодержащих соединений в различных объектах являются йодометрическое и потенциометрическое титрование, колориметрические и флуориметрические методы, капиллярный электрофорез и др. [4, 6, 12, 17–19]. Современные подходы основаны на применении сверхчувствительных к хлорсодержащим ионам датчиков с элементами платинового и палладиевого ряда в тандеме с спектрофотометрией, а также на методах высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективной системой детектирования [5, 7, 11, 20, 21]. К преимуществам таких методов относятся высокая чувствительность и низкий предел обнаружения исследуемых соединений, но в то же время, эти методы являются дорогостоящими.

Применение ионообменной хроматографии в анализе хлорсодержащих соединений известно с конца XX века [22]. Первые исследования с хроматографическим разделением хлорат- и хлорит-ионов проводили в условиях низких значений pH, однако такое решение приводило к деградации остальных соединений в анализируемом растворе. Позднее, при определении количества хлорсодержащих ионов в питьевой воде и других неорганических объектах стали использовать слабощелочные или слабокислотные-элюэнты, добиваясь лучшего разделения исследуемых

соединений [16, 23]. Современные методы анализа также основаны на использовании подобного класса элюентов [24, 25], например, в зависимости от типа исполнения аналитической колонки для анализа хлорсодержащих ионов используют элюенты на основе ортофталевой кислоты и ацетонитрила, карбоната и бикарбоната натрия (также по отдельности) и щелочные элюенты на основе гидроксида натрия или калия в различных концентрациях. Для усовершенствования существующих методов ионообменной хроматографии вместо классического кондуктометрического детектирования используются системы масс-селективного детектирования высокого разрешения, что позволяет увеличить чувствительность анализа и подавить влияние высоких концентраций побочных ионов [26–28].

Анализ литературных данных показывает, что исследования, посвященные изучению количественной оценки хлорсодержащих ионов, не содержат общей картины анализа всех подобных ионов одновременно. Большинство исследований в этой области направлено на изучение наиболее опасных для здоровья человека хлорит-, хлорат- и перхлорат-ионов [24, 28]. В то же время сложность хроматографического анализа заключается в содержании большого количества «мешающих» ионов, например,  $\text{Cl}^-$ , хроматографические пики которых ввиду высокой концентрации перекрывают сигналы других соединений [13].

Таким образом, данное исследование посвящено разработке методики определения гипохлорит-, хлорид-, хлорит-, хлорат- и перхлорат-ионов при их совместном присутствии в растворе с использованием ионообменной хроматографии с кондуктометрической системой детектирования. Усовершенствованный подход дает возможность проводить контроль качества выпускаемых дезинфицирующих средств и других объектов, не требуя применения дорогостоящего оборудования. Разработанная методика позволит определять исследуемые соединения даже в следовом количестве, снижая возможные токсикологические риски.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Реактивы

В рамках выполнения исследования были использованы хлорит натрия (80%), хлорат калия (99%), перхлорат калия (99.9%) и раствор гипохлорита натрия с содержанием основного вещества 10%, производства *Sigma-Aldrich* (США); гидроксид натрия (99.3%) производства *VWR* (США). Перманганат калия, соляная кислота, иод, тиосульфат натрия, бромид калия, карбонат натрия,

гидрокарбонат натрия и калий бифталат, использованные в работе, были квалификации ч.д.а. или выше и использовались без дополнительной очистки.

### Образцы дезинфицирующих средств

Для оценки пригодности разработанной методики были исследованы три коммерчески доступных образца дезинфицирующих средств – анолитов. С целью проведения независимого эксперимента информация о производителе и составе компонентов в исследуемых средствах была удалена с тарной упаковки и передана на испытания.

### Оборудование

В работе использовалось следующее оборудование: ультразвуковая ванна «Elmasonic S 70 H» (*Elma*, Германия), центрифуга «EBA 280» (*Hettich*, Германия), система очистки воды «Millipore Direct Q3» (*Millipore*, США), весы марки «Adventure AR-2140» с дискретностью 0.0001 г (*Ohaus*, Швейцария), дозаторы переменного объема (*Sartorius*, Германия).

### Приготовление растворов

Для приготовления растворов элюентов и растворов исследуемых соединений, использовали дегазированную деионизованную воду. Дегазацию осуществляли при помощи ультразвуковой ванны с частотой ультразвука 37 кГц в течение 15–20 мин при температуре 50 °С. Приготовление растворов элюентов проводили путем взвешивания необходимого количества вещества с точностью до четвертого десятичного знака и разбавлением его в подготовленной воде. Приготовление растворов хлорсодержащих соединений, используемых для построения калибровочных кривых, проводили путем разбавления исходного раствора соединений. Исходный раствор готовился путем взвешивания необходимого количества вещества с точностью до четвертого десятичного знака и разбавления в подготовленной воде.

### Синтез гипохлорита натрия

Гипохлорит натрия синтезировали путем постепенного добавления кристаллического перманганата калия (0.025 моль) к концентрированной соляной кислоте (0.20 моль; 4 М) при нагревании. Выделяющийся в результате реакции газообразный хлор (0.063 моль) вводили в раствор гидроксида натрия (0.13 моль; 45 мас. %) до окончания выделения газа. Полученный раствор фильтровали, охлаждали до 15 °С и центрифугировали (5000 об/мин). Образующийся осадок

декантировали и высушивали под вакуумом в течение суток в темном месте. Содержание гипохлорита натрия в продукте, подтвержденное методом йодометрического титрования, составило 39.8 мас. %.

### Инфракрасная (ИК) спектроскопия

ИК-спектры кристаллогидрата гипохлорита натрия, хлората калия и хлорида натрия регистрировались на ИК-Фурье спектрометре «ИнфраЛЮМ ФТ-08» (Люмэкс, Россия) с использованием светоделителя КВг в спектральном диапазоне 500–2000 см<sup>-1</sup>.

### Параметры хроматографа

Хроматографический анализ выполнен на приборе «Стайер-М» (Аквилон, Россия) с использованием аналитической колонки Shodex IC SI-90 4E 4.0 × 250 мм, размер частиц РЕЕК 9 мкм (Shodex, США) с кондуктометрической системой детектирования. Объем вводимой пробы образцов составлял 20 мкл, температура термостата колонки 35 °С, шкала проводимости детектора 40 мА.

### Обработка данных

Управление жидкостным хроматографом «Стайер-М» и обработку хроматографических данных осуществляли с использованием программы MultiChrom (Амперсэнд, Россия) на персональном компьютере. Оформление хроматограмм анализируемых соединений проводилось в программе OriginPro 2016 (OriginLab, США). Оформление ИК-спектров соединений проводилось в программе Omnic 9.2 (Thermo Fisher Scientific, США). Расчет и обработка данных валидационных расчетов проводилась в программе Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хроматографическое разделение хлорсодержащих ионов в изократическом режиме описано в литературе с использованием различных видов элюентов. На начальном этапе, при подборе условий разделения хлорид-, хлорит-, хлорат- и перхлорат-ионов, были использованы элюенты на основе Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>–NaHCO<sub>3</sub> с концентрациями в соотношениях 1.7–1.8 мМ, 0.8–0.9 мМ и 2.5–0.4 мМ соответственно<sup>1</sup>. В первом случае, при варьировании скорости потока от 0.3 до 1.0 мл/мин удалось обнаружить

<sup>1</sup> Анализ проведен с использованием электродиализного подавителя карбонат и бикарбонат ионов. / The analysis was carried out using an electro dialysis suppressor of carbonate and bicarbonate ions.

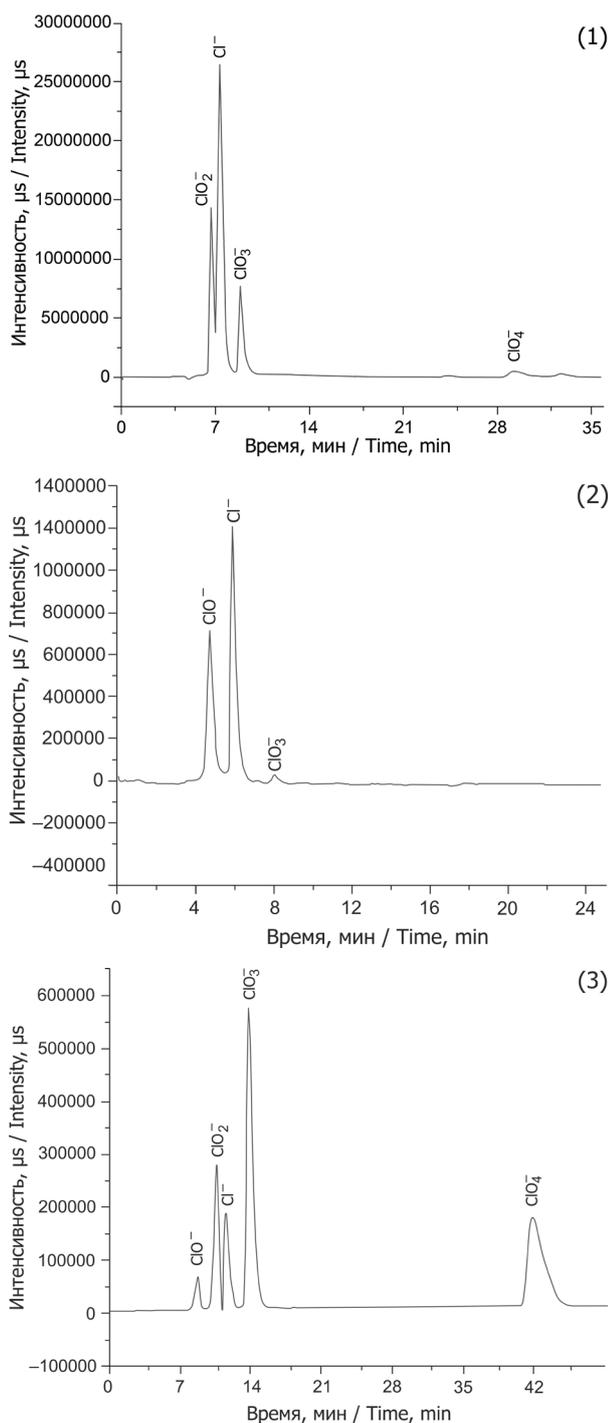
присутствие только ионов Cl<sup>-</sup>, ClO<sub>2</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>3</sub><sup>-</sup>. При снижении концентрации используемых элюентов в два раза и изменении их пропорциональных соотношений между собой также наблюдались хроматографические сигналы хлорид-, хлорит- и хлорат-ионов. Увеличение концентраций карбоната и гидрокарбоната натрия до 2.5 и 0.4 мМ соответственно также не привело к обнаружению хроматографического сигнала перхлорат-иона.

Далее были предприняты попытки хроматографического определения исследуемых ионов с использованием элюента на основе фталевокислого калия (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>K). При проведении анализа в диапазоне скорости элюента от 0.3 до 1.0 мл/мин с использованием 0.5 мМ фталевокислого калия обнаружить ионы хлора не удалось, однако увеличение концентрации вещества в элюенте до 7.0 мМ привело к нахождению в исследуемых растворах только хлорид- и хлорит-ионов.

При хроматографическом определении хлорсодержащих ионов в изократическом режиме часто описывается применение элюента на основе гидроксида натрия. При анализе тех же растворов хлорсодержащих ионов с использованием в качестве элюента 20.0 мМ NaOH со скоростью движения потока 0.7 мл/мин удалось обнаружить сигналы хлорид-, хлорат- и перхлорат-ионов. Варьирование скорости потока элюента в этом случае не приводило к обнаружению хлорит-иона, хроматографический пик которого, по-видимому, перекрывался сигналом хлорид-иона. Снижение концентрации щелочного элюента в два раза до 10.0 мМ гидроксида натрия при скорости потока 0.3 мл/мин приводило к обнаружению в растворе только хлорид- и хлорат-ионов, однако для такого содержания вещества в элюенте увеличение скорости потока приводило также и к нахождению перхлорат ионов. Щелочной элюент на основе 7.5 мМ NaOH при скорости потока 1.0 мл/мин позволяет обнаружить хлорид-, хлорат- и перхлорат-ионы. Однако при снижении скорости движения этого элюента до 0.7 мл/мин удалось обнаружить в исследуемых растворах все исследуемые на данном этапе хлорид-, хлорит-, хлорат- и перхлорат-ионы (рис. 1). В тоже время стоит отметить, что большее снижение скорости потока увеличивает время проведения одного хроматографического эксперимента.

Таким образом, для определения количественной оценки Cl<sup>-</sup>, ClO<sub>2</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> ионов оптимальным является применение в качестве элюента 7.5 мМ NaOH при скорости потока 0.7 мл/мин.

Как обсуждалось ранее, применение коммерческих образцов гипохлорита натрия для оценки содержания гипохлорит-ионов затруднительно ввиду высокого содержания хлорид-ионов.



**Рис. 1.** Хроматограммы хлорсодержащих соединений, полученные с помощью ионообменной хроматографии с кондуктометрическим детектированием в различных условиях: (1) элюент 7.5 mM NaOH, скорость потока 1.0 мл/мин; (2) элюент 7.5 mM NaOH, скорость потока 0.7 мл/мин (синтезированный образец NaClO); (3) элюент 7.5 mM NaOH, скорость потока 0.4 мл/мин.

**Fig. 1.** Chromatograms of chlorine-containing compounds obtained by ion-exchange chromatography with conductometric detection under various conditions: (1) eluent 7.5 mM NaOH, flow rate 1.0 mL/min; (2) eluent 7.5 mM NaOH, flow rate 0.7 mL/min (synthesized NaClO sample); (3) eluent 7.5 mM NaOH, flow rate 0.4 mL/min.

Для решения этой проблемы нами был синтезирован образец гипохлорита натрия с более высоким содержанием основного вещества по предложенному ранее способу [29]. Используемый метод основан на поглощении газообразного хлора, выделяющегося в результате взаимодействия кристаллического перманганата калия с концентрированной соляной кислотой при нагревании, раствором гидроксида натрия. После полного выделения газа полученный раствор фильтровали от возможных осажденных примесей, охлаждали и центрифугировали. Образующийся после центрифугирования осадок декантировали от основного раствора, высушивали в условиях вакуума в темном месте. Анализ полученного вещества проводили с помощью ионообменной хроматографии в ранее разработанных условиях хроматографического определения хлорсодержащих ионов (рис. 1). На хроматограмме видно, что помимо нового сигнала, который был отнесен к гипохлорит-иону, в качестве побочных продуктов в полученном веществе содержится хлорид-ион, а также примесные количества хлорат-иона. По данным ионообменной хроматографии содержание хлорида натрия составило  $1.21\% \pm 0.07\%$ , хлората натрия  $0.015\% \pm 0.001\%$ . Поскольку по данным ИК-спектроскопии в образцах полученного кристаллогидрата гипохлорита натрия не было обнаружено других хлорсодержащих ионов (рис. 2), содержание гипохлорит-ионов определили методом йодометрического титрования: в среднем содержание гипохлорита натрия в кристаллогидрате составило  $39.8\% \pm 0.3\%$ .

Анализ хроматографического определения полученного гипохлорит иона в совокупности с хлорид-, хлорит-, хлорат- и перхлорат-ионами проводили в ранее подобранных условиях с использованием в качестве элюента 7.5 mM NaOH. При варьировании скорости потока было обнаружено, что достичь оптимального разделения всех ионов возможно уже при скорости движения элюента на уровне 0.4 мл/мин (рис. 1). Время анализа в этом случае составило 50 мин. Уменьшение скорости потока элюента приводило к увеличению времени анализа, не влияя на разрешающую способность определения хлорсодержащих ионов.

Для оценки применимости разработанной методики также были проведены расчеты валидационных параметров в соответствии с рекомендациями, предъявляемыми к аналитическим методикам [30]. Точность измерений оценивалась с помощью метода добавок для каждого соединения. Полученные значения степени извлечения всех ионов в диапазоне 99–101% позволяют сделать вывод об отсутствии систематических ошибок измерений. Калибровочные кривые

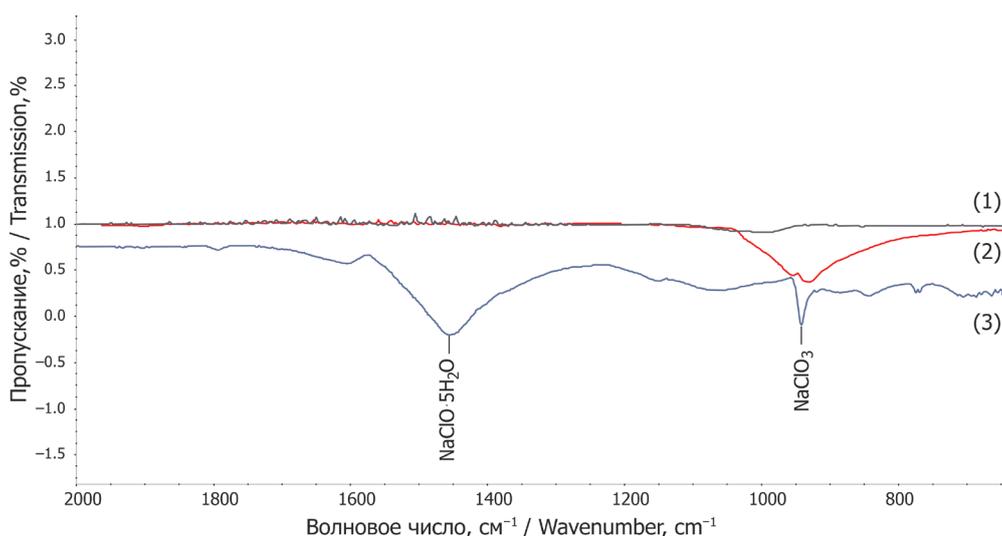


Рис. 2. ИК-спектры образцов хлорида натрия (1), хлората калия (2), гипохлорита натрия (3).  
 Fig. 2. IR spectra of sodium chloride (1), potassium chlorate (2), and sodium hypochlorite (3).

для исследуемых хлорсодержащих ионов (гипохлорит-ион 0.50–3.00 мг/л; хлорид-ион 0.249–2.50 мг/л; хлорит-ион 0.373–2.61 мг/л; хлорат-ион 0.498–2.52 мг/л; перхлорат-ион 0.498–2.49 мг/л) являются линейными (рис. 3) во всех случаях с коэффициентом корреляции выше 0.9990 (таблица). Расчет значений предела обнаружения и

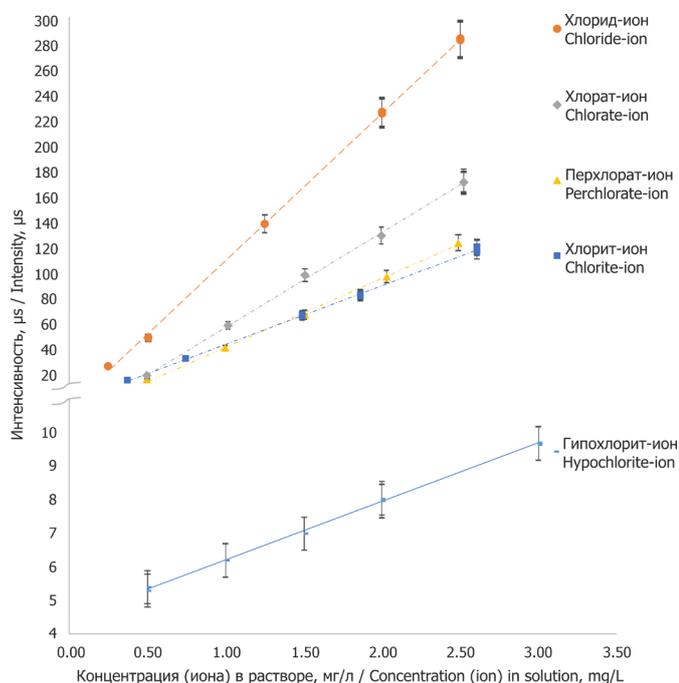


Рис. 3. Графическое изображение калибровочных кривых хлорсодержащих соединений в виде ионов (гипохлорит-, хлорид-, хлорит-, хлорат- и перхлорат-ионы).  
 Fig. 3. Graphical representation of the calibration curves of hypochlorite, chloride, chlorite, chlorate, and perchlorate ions.

предела количественного определения был произведен с использованием отношения сигнал/шум. Ввиду высокой интенсивности хроматографического сигнала хлорид-иона, предел обнаружения и предел количественного определения равны 0.87 мкг/л и 2.63 мкг/л соответственно, что значительно меньше по сравнению с другими ионами. Так, например, значение LOD (предел обнаружения) и LOQ (предел количественного определения) для гипохлорит-иона находятся на уровне 47.8 мкг/л и 145 мкг/л соответственно, что дополнительно характеризует разработанную методику как селективную и чувствительную. Более подробные результаты расчетов валидационных параметров для исследуемых хлорсодержащих ионов приведены в таблице.

Оценка пригодности разработанной методики была проведена на трех коммерчески доступных образцах дезинфицирующих средств – анолитов разных производителей. Для проведения «слепого» независимого эксперимента исследуемые образцы анолитов были зашифрованы под кодами «Анолит-1», «Анолит-2» и «Анолит-3». По результатам проведенных испытаний было обнаружено, что в образцах «Анолит-1» и «Анолит-3» содержатся только хлорид-ионы  $0.571 \pm 0.027$  и  $0.730 \pm 0.035$  мас. % соответственно. В образце «Анолит-2» были обнаружены гипохлорит-, хлорид- и хлорит-ионы с концентрацией  $0.0382 \pm 0.0019$ ,  $0.0738 \pm 0.0035$  и  $0.0181 \pm 0.0008$  мас. % соответственно (рис. 4). При сравнении полученных результатов с данными, указанными производителями, было выявлено, что суммарная концентрация хлорсодержащих ионов во всех исследованных образцах превышает значения, указанные в инструкциях по применению изготовителем,

Таблица. Результаты расчетов параметров валидации ( $n = 5$ ;  $P = 0.95$ )Table. Results of calculation validation parameters ( $n = 5$ ;  $P = 0.95$ )

Параметр Parameter		Ионы Ions				
		ClO <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	ClO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	ClO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
Повторяемость времени удерживания Retention time repeatability	СКО, % RSD, %	0.66	0.28	0.23	0.15	0.029
Повторяемость значения площади Area repeatability	СКО, % RSD, %	0.58	0.55	0.77	1.28	0.86
Число теоретических тарелок Theoretical plates		3123	3850	3695	2290	3296
Разрешение Resolution		1.52	1.58	1.78	2.19	2.26
Асимметрия пика Peak asymmetry		1.50	1.04	1.23	1.21	1.47
Линейность Linearity	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	0.9991	0.9994	0.9992	0.9992	0.9990
	Коэффициент чувствительности Sensitivity factor	1.7450	116.15	46.282	74.780	54.421
	Смещение по оси Axial displacement	4.4765	-4.7886	-1.1377	-16.154	-11.805
Точность Accuracy	Степень извлечения по методу добавок, % Recovery, %	99.4	100.3	99.8	100.1	99.1
	СКО, % RSD, %	2.48	1.24	0.62	0.97	0.87
Предел обнаружения, мкг/л ( $S/N = 3.3/1$ ) Limit of detection (LOD), $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		47.8	0.867	7.11	18.0	52.9
Предел количественного определения, мкг/л ( $S/N = 10/1$ ) Limit of quantitation (LOQ), $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		145	2.63	21.5	54.9	160

Примечание: СКО – среднее квадратичное отклонение,  $S/N$  – соотношение сигнал/шум.Note: RSD – relative standard deviation,  $S/N$  – signal-to-noise ratio.

что дополнительно указывает на необходимость особо тщательно проводить контроль качества и порядок применения анолитов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках разработки методики определения гипохлорит-, хлорид-, хлорит-, хлорат- и перхлорат-ионов при их одновременном присутствии в растворе были подобраны оптимальные условия их хроматографического разделения с помощью ионообменной хроматографии с кондуктометрическим

детектированием. Наилучшее разделение компонентов смеси было получено при использовании в качестве элюента 7.5 мМ раствора NaOH со скоростью движения потока 0.4 мл/мин с использованием анионной колонки Shodex IC SI-90 4E. Расчеты валидационных параметров показывают, что в условиях разработанной методики возможно количественное определение всех перечисленных хлорсодержащих ионов в исследуемых диапазонах концентраций. Проведенные вычисления также подтверждают высокую чувствительность и высокую степень извлечения каждого исследуемого хлорсодержащего соединения.

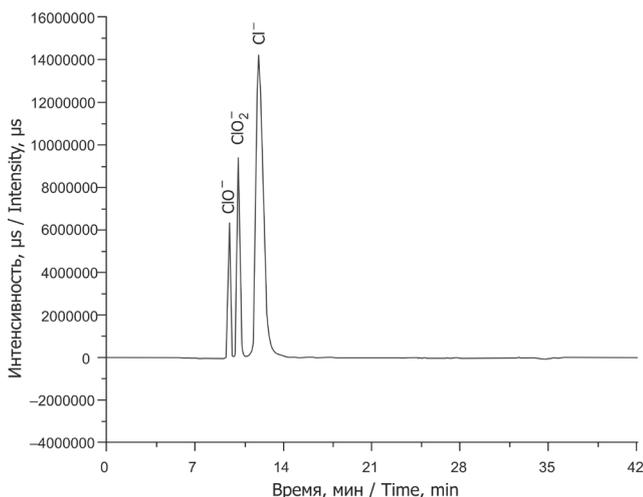


Рис. 4. Хроматограмма образца дезинфицирующего средства под кодом «Анолит-2».

Fig. 4. Chromatogram of the Anolit-2 disinfectant.

Результаты проведенных исследований позволяют предположить, что разработанная методика может быть использована не только для анализа дезинфицирующих средств, но и при подготовке воды на источниках централизованного и нецентрализованного водоснабжения, а также для определения остаточных количеств хлорсодержащих ионов в сточных водах.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. McCarthy W.P., O'Callaghan T.F., Danahar M., Gleeson D., O'Connor C., Fenelon M.A., *et al.* Chlorate and Other Oxychlorine Contaminants Within the Dairy Supply Chain. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2018;17(6):1561–1575. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12393>
2. Dannehl D., Schuch I., Gao Y., Cordiner S., Schmidt U. Effects of hypochlorite as a disinfectant for hydroponic systems on accumulations of chlorate and phytochemical compounds in tomatoes. *Eur. Food Res. Technol.* 2016;242(3):345–353. <https://doi.org/10.1007/s00217-015-2544-5>
3. Stanford B.D., Pisarenko A.N., Snyder S.A., Gordon G. Perchlorate, bromate, and chlorate in hypochlorite solutions: Guidelines for utilities. *J. Am. Water Works Assoc.* 2011;103(6):71–83. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.2011.tb11474.x>
4. Wang Z.X., Jin X., Gao Y.F., Kong F.Y., Wang W.J., Wang W. Fluorometric and colorimetric determination of hypochlorite using carbon nanodots doped with boron and nitrogen. *Microchim. Acta.* 2019;186(6):Article number 328. <https://doi.org/10.1007/s00604-019-3443-4>

**Вклад авторов**  
**Е.А. Лапина** – выполнение эксперимента, проведение хроматографических исследований, обработка экспериментальных данных, подготовка иллюстраций;  
**С.А. Зверев** – анализ литературных источников по теме исследования, разработка концепции исследования, написание статьи;  
**С.В. Андреев** – консультация по вопросам проведения исследования, редактирование статьи;  
**К.А. Сахаров** – интерпретация данных ИК-спектроскопии, редактирование статьи.

**Authors' contributions**  
**E.A. Lapina** – conducting the experiments, performance of chromatography research, analysis of the experimental data, and preparing illustrations;  
**S.A. Zverev** – analysis of literary sources, developing the scientific concept, and writing the text of the article;  
**S.V. Andreev** – offering consultations on research, editing the text of the article;  
**K.A. Sakharov** – IR spectrum analysis, editing the text of the article.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflicts of interest.*

5. Lu L., Zhang J., Yang X. Simple and selective colorimetric detection of hypochlorite based on anti-aggregation of gold nanoparticles. *Sensors Actuators B: Chem.* 2013;184:189–195. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2013.04.073>
6. Girenko D.V., Gyrenko A.A., Nikolenko N.V. Potentiometric Determination of Chlorate Impurities in Hypochlorite Solutions. *Int. J. Anal. Chem.* 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2360420>
7. Xie L., Zheng R., Hu H., Li L. Determination of hypochlorite and bisulfite in water by bifunctional colorimetric sensor based on octupolar conjugated merocyanine dyes. *Microchem. J.* 2022;172(PA):106931. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106931>
8. Hammar L., Wranglén G. Cathodic and anodic efficiency losses in chlorate electrolysis. *Electrochim. Acta.* 1964;9(1):1–16. [https://doi.org/10.1016/0013-4686\(64\)80001-3](https://doi.org/10.1016/0013-4686(64)80001-3)
9. Levanov A.V., Isaikina O.Y. Mechanism and Kinetic Model of Chlorate and Perchlorate Formation during Ozonation of Aqueous Chloride Solutions. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2020;59(32):14278–14287. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c02770>

10. Alfredo K., Stanford B., Roberson J.A., Eaton A. Chlorate challenges for water systems. *J. Am. Water Works Assoc.* 2015;107(4):E187–196. <https://doi.org/10.5942/jawwa.2015.107.0036>
11. Li X.A., Zhou D.M., Xu J.J., Chen H.Y. Determination of chloride, chlorate and perchlorate by PDMS microchip electrophoresis with indirect amperometric detection. *Talanta.* 2008;75(1):157–162. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.10.054>
12. Biesaga M., Kwiatkowska M., Trojanowicz M. Separation of chlorine-containing anions by ion chromatography and capillary electrophoresis. *J. Chromatogr. A.* 1997;777(2):375–381. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(97\)00338-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(97)00338-5)
13. Sanz Rodriguez E., Lam S., Smith G.G., Haddad P.R., Paull B. Ultra-trace determination of oxyhalides in ozonated aquacultural marine waters by direct injection ion chromatography coupled with triple-quadrupole mass spectrometry. *Heliyon.* 2021;7(4):e06885. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06885>
14. Ma L., Wen S., Yuan J., Zhang D., Lu Y., Zhang Y., et al. Detection of chlorite, chlorate and perchlorate in ozonated saline. *Exp. Ther. Med.* 2020;20(3):2569–2576. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9005>
15. Rao B., Estrada N., McGee S., Mangold J., Gu B., Jackson W.A. Perchlorate production by photodecomposition of aqueous chlorine solutions. *Environ. Sci. Technol.* 2012;46(21):11635–11643. <https://doi.org/10.1021/es3015277>
16. Dietrich A.M., Ledder T.D., Gallagher D.L., Grabeel M.N., Hoehn R.C. Determination of Chlorite and Chlorate in Chlorinated and Chloraminated Drinking Water by Flow Injection Analysis and Ion Chromatography. *Anal. Chem.* 1992;64(5):496–502. <https://doi.org/10.1021/ac00029a009>
17. Yuan Y., Wang D., Long W., Deng F., Yu S., Tian J., et al. Ratiometric fluorescent detection of hypochlorite in aqueous solution and living cells using an ionic probe with aggregation-induced emission feature. *Sensors Actuators B: Chem.* 2021;330:129324. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.129324>
18. Zaporozhets O.A., Pogrebnyak O.S., Vizir N.N. Spectrophotometric determination of hypochlorite by N,N-diethylaniline. *J. Water Chem. Technol.* 2011;33(1):31–36. <https://doi.org/10.3103/s1063455x11010061>
19. Asakai T. Perchlorate ion standard solution: multipath titrimetric approach using three different stoichiometric reactions—Towards the establishment of SI traceable chemical standards. *Metrologia.* 2020;57(3):035005. <https://doi.org/10.1088/1681-7575/ab79bf>
20. Watanabe T., Idehara T., Yoshimura Y., Nakazawa H. Simultaneous determination of chlorine dioxide and hypochlorite in water by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.* 1998;796(2):397–400. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(97\)01009-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(97)01009-1)
21. Mavroudakis L., Mavrakis E., Kouvarakis A., Pergantis S.A. Determination of chlorate, perchlorate and bromate anions in water samples by microbore reversed-phase liquid chromatography coupled to sonic-spray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2017;31(11):911–918. <https://doi.org/10.1002/rcm.7866>
22. Themelis D.G., Delmer W.W., Gordon G. Determination of low concentrations of chlorite and chlorate ions by using a flow-injection system. *Analytica Chimica Acta.* 1989;225:437–441. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(00\)84634-6](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(00)84634-6)
23. Stahl R. Ion chromatographic determination of chloride, chlorate, and perchlorate in sulfuric acid solutions. *Chromatographia.* 1993;37(5–6):300–302. <https://doi.org/10.1007/bf02278638>
24. Gilchrist E.S., Healy D.A., Morris V.N., Glennon J.D. A review of oxyhalide disinfection by-products determination in water by ion chromatography and ion chromatography-mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta.* 2016;942:12–22. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.09.006>
25. Bebeszko G.I., Karpov Y.A. Current methods of determination of chlorine in inorganic substances (Overview). *Inorg. Mater.* 2012;48(15):1341–1348. <https://doi.org/10.1134/S002016851214004x>
26. Young T.R., Cheng S., Li W., Dodd M.C. Rapid, high-sensitivity analysis of oxyhalides by non-suppressed ion chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry: Application to  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{ClO}_3^-$ ,  $\text{ClO}_2^-$ , and  $\text{BrO}_3^-$  quantification during sunlight/chlorine advanced oxidation. *Environ. Sci.: Water Res. Technol.* 2020;6:2580–2596. <https://doi.org/10.1039/D0EW00429D>
27. Gallidabino M.D., Irlam R.C., Salt M.C., O'Donnell M., Beardah M.S., Barron L.P. Targeted and non-targeted forensic profiling of black powder substitutes and gunshot residue using gradient ion chromatography – high resolution mass spectrometry (IC-HRMS). *Anal. Chim. Acta.* 2019;1072:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.04.048>
28. Pisarenko A.N., Stanford B.D., Quiñones O., Pacey G.E., Gordon G., Snyder S.A. Rapid analysis of perchlorate, chlorate and bromate ions in concentrated sodium hypochlorite solutions. *Anal. Chim. Acta.* 2010;659(1–2):216–223. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.11.061>
29. Okada T., Asawa T., Sugiyama Y., Iwai T., Kirihara M., Kimura Y. Sodium hypochlorite pentahydrate ( $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) crystals; An effective re-oxidant for TEMPO oxidation. *Tetrahedron.* 2016;72(22):2818–2827. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.03.064>
30. Reviewer Guidance. *Validation of Chromatographic Methods.* Washington: Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1994. Vol. 2. 33 p.

#### Об авторах:

**Лапина Евгения Андреевна**, инженер отдела химических исследований, Институт дезинфектологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 18). E-mail: zhenya\_lapina@mail.ru. ResearcherID AEE-8223-2022, <https://orcid.org/0000-0002-7430-4694>

**Зверев Сергей Александрович**, младший научный сотрудник отдела химических исследований, Институт дезинфектологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 18). E-mail: zverev.94@yandex.ru. ResearcherID C-1526-2019, <https://orcid.org/0000-0002-3232-9332>

**Андреев Сергей Викторович**, к.х.н., и.о. заместителя директора Института дезинфектологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 18). E-mail: svandreev.niid@gmail.com. Scopus Author ID 57192710116, ResearcherID R-9798-2016, SPIN-код РИНЦ 2039-3703, <https://orcid.org/0000-0003-2405-9931>

**Сахаров Константин Андреевич**, к.х.н., научный сотрудник, Наньянский Технологический Университет (639798, Сингапур, Nanyang Avenue, 50). E-mail: konstantin.a.sakharov@gmail.com. Scopus Author ID 6602616498, ResearcherID A-7428-2016, SPIN-код РИНЦ 5531-3619, <https://orcid.org/0000-0002-3247-5743>

**About the authors:**

**Eugenia A. Lapina**, Engineer, Chemical Department, F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Research Institute of Disinfectology, Rospotrebnadzor (18, Nauchnyi pr., Moscow, 117246, Russia). E-mail: zhenya\_lapina@mail.ru. ResearcherID AEE-8223-2022, <https://orcid.org/0000-0002-7430-4694>

**Sergei A. Zverev**, Junior Researcher, Chemical Department, F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Research Institute of Disinfectology, Rospotrebnadzor (18, Nauchnyi pr., Moscow, 117246, Russia). E-mail: zverev.94@yandex.ru. ResearcherID C-1526-2019, <https://orcid.org/0000-0002-3232-9332>

**Sergei V. Andreev**, Cand. Sci. (Chem.), Deputy Director, F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Research Institute of Disinfectology, Rospotrebnadzor (18, Nauchnyi pr., Moscow, 117246, Russia). E-mail: svandreev.niid@gmail.com. Scopus Author ID 57192710116, ResearcherID R-9798-2016, RSCI SPIN-code 2039-3703, <https://orcid.org/0000-0003-2405-9931>

**Konstantin A. Sakharov**, Cand. Sci. (Chem.), Researcher, School of Materials Science and Engineering, Nanyang Technological University (NTU) (50, Nanyang Avenue, Singapore, 639798, Republic of Singapore). E-mail: konstantin.a.sakharov@gmail.com. Scopus Author ID 6602616498, ResearcherID A-7428-2016, RSCI SPIN-code 5531-3619, <https://orcid.org/0000-0002-3247-5743>

*Поступила: 15.07.2022; получена после доработки: 28.10.2022; принята к опубликованию: 12.05.2023.  
The article was submitted: July 15, 2022; approved after reviewing: October 28, 2022; accepted for publication: May 12, 2023.*

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ  
СИСТЕМЫ В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

**MATHEMATICS METHODS AND INFORMATION  
SYSTEMS IN CHEMICAL TECHNOLOGY**

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-265-279>

УДК 54.05



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Реализация фармацевтической разработки  
с применением многофакторного анализа  
многокритериальной оптимизации на примере  
этапа очистки гидросукцината олигогексаметиленгуанидина**

**Д.О. Шаталов<sup>1,✉</sup>, К.Н. Трачук<sup>1</sup>, А.В. Айдакова<sup>2</sup>, Д.А. Ахмедова<sup>1</sup>, И.С. Иванов<sup>2</sup>,  
Д.С. Миненков<sup>3</sup>, И.Ю. Блажевич<sup>4</sup>, С.А. Кедик<sup>1,2</sup>**

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

<sup>2</sup>Институт фармацевтических технологий, Москва, 121353 Россия

<sup>3</sup>Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского Российской академии наук, Москва, 119526 Россия

<sup>4</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119234 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: shat-05@mail.ru

**Аннотация**

**Цели.** Данное исследование посвящено использованию математического моделирования, в частности метода многофакторного анализа многокритериальной оптимизации (ММО), в фармацевтической разработке.

**Методы.** В ходе исследования была предложена алгоритмическая последовательность эксперимента и проведены необходимые испытания. Полученные данные были интерпретированы при помощи ММО.

**Результаты.** Изучена возможность применения ММО для решения прикладной проблемы очистки гидросукцината олигогексаметиленгуанидина (ОГМГ-ГС), рассматриваемого в качестве фармацевтической субстанции для создания лекарственных средств.

**Выводы.** Были выявлены зависимости влияния условий очистки на конечное содержание примесей в целевом продукте и доказана целесообразность использования предложенного алгоритма в качестве инструмента фармацевтической разработки.

**Ключевые слова:** фармацевтическая разработка, математическое моделирование, антибиотикорезистентность, олигогексаметиленгуанидины

*Для цитирования:* Шаталов Д.О., Трачук К.Н., Айдакова А.В., Ахмедова Д.А., Иванов И.С., Миненков Д.С., Блажевич И.Ю., Кедик С.А. Реализация фармацевтической разработки с применением многофакторного анализа многокритериальной оптимизации на примере этапа очистки гидросукцината олигогексаметиленгуанидина. *Тонкие химические технологии.* 2023;18(3):265–279. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-265-279>

## RESEARCH ARTICLE

# Implementation of pharmaceutical development using multivariate analysis of multi-criteria optimization on the example of the stage of purification of oligohexamethyleneguanidine hydrosuccinate

Denis O. Shatalov<sup>1,✉</sup>, Kirill N. Trachuk<sup>1</sup>, Anna V. Aydakova<sup>2</sup>, Diana A. Akhmedova<sup>1</sup>, Ivan S. Ivanov<sup>2</sup>, Dmitry S. Minenkov<sup>3</sup>, Igor Yu. Blazhevich<sup>4</sup>, Stanislav A. Kedik<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Institute of Pharmaceutical Technologies, Moscow, 121353 Russia

<sup>3</sup>Ishlinsky Institute for Problems of Mechanics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119526 Russia

<sup>4</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: shat-05@mail.ru

### Abstract

**Objectives.** The study set out to use mathematical modeling, in particular the method of multifactorial analysis of multicriteria optimization (MAMO), in the development of a pharmaceutical product.

**Methods.** After carrying out experimental tests based on the proposed algorithmic sequence, the obtained data were interpreted using MAMO.

**Results.** The possibility of using MAMO to solve the applied problem of purifying oligohexamethyleneguanidine hydrosuccinate (OHMG-HS), considered as a pharmaceutical precursor for the creation of medicines, was demonstrated.

**Conclusions.** The expediency of using the proposed algorithm as a tool for pharmaceutical development is substantiated by identifying dependencies of the influence of purification conditions on the final content of admixtures in the target product.

**Keywords:** pharmaceutical development, mathematical modeling, antibiotic resistance, oligohexamethyleneguanidines

*For citation:* Shatalov D.O., Trachuk K.N., Aydakova A.V., Akhmedova D.A., Ivanov I.S., Minenkov D.S., Blazhevich I.Yu., Kedik S.A. Implementation of pharmaceutical development using multivariate analysis of multi-criteria optimization on the example of the stage of purification of oligohexamethyleneguanidine hydrosuccinate. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2023;18(3):265–279 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-265-279>

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире число смертей, вызванных лекарственно-устойчивыми микроорганизмами, превышает 50000 в год. В настоящее время устойчивость к противомикробным препаратам рассматривается как одна из основных проблем. Сложная и многофакторная природа устойчивости к противомикробным препаратам недостаточно изучена, особенно с точки зрения взаимодействия людей, животных и окружающей среды. Отсутствие достоверной информации, медленная разработка новых противомикробных препаратов и высокие показатели заболеваемости еще больше ухудшают данную ситуацию. Возникновение и распространение устойчивости к противомикробным препаратам требует немедленного внимания как со стороны медицинских работников, так и со стороны разработчиков новых соединений, которые могут проявлять антимикробное действие [1].

В связи с этим, устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам и дезинфекционным средствам снижает эффективность профилактики и лечения инфекционных болезней человека, что приводит к увеличению тяжести и длительности течения этих заболеваний, а также повышению смертности среди населения. Всемирная организация здравоохранения ожидает, что устойчивость к антибиотикам станет самой большой угрозой здоровью человека до 2050 г. [2]. Для решения вышеописанной проблемы, в целях обеспечения реализации Стратегии национальной безопасности Российской Федерации и Основ государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу, в 2017 г. Правительством Российской Федерации утверждена Стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 г. и дальнейшую перспективу [3]. В рамках данной Стратегии реализуется направление, связанное с поиском новых путей синтеза веществ, обладающих антимикробной активностью, которые способны преодолевать сформированные механизмы резистентности.

Ранее были предложены различные способы синтеза солей олигогексаметиленгуанидина (ОГМГ) [4, 5], которые, как было показано в работах [6, 7], проявляли достаточную эффективность против различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также против грибов и вирусов. В связи с этим, производные ОГМГ в настоящее время активно применяются для создания лекарственных препаратов на их основе [8, 9].

Процесс получения производных поли- и олигогексаметиленгуанидов заключается в поликонденсации гексаметилендиамина (ГМДА) и солей гуанидина с последующим переводом в необходимую соль ОГМГ. Основной проблемой в этом процессе является содержание достаточно большого количества остаточных примесей в целевом соединении. В недавнем исследовании [10] показано, что использование микрофлюидного синтеза позволяет добиться низкого содержания примесей мономеров по сравнению с объемным синтезом, однако полученные результаты не соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ)<sup>1</sup>. Цель настоящей работы найти наиболее оптимальные условия очистки целевого соединения от примесей с помощью математического моделирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах были использованы следующие реактивы: ГМДА (99.5%, *Acros Organics*, Бельгия), гидрокарбонат гуанидина (ГГК) (99.5%, *Sigma-Aldrich*, США), хлороформ (99.5%, *ЭКОС-1*, Россия), ацетон (99.75%, *ЭКОС-1*, Россия), тетрахлорметан (99.6%, *ЭКОС-1*, Россия), метиленхлорид (99.5%, *ЭКОС-1*, Россия).

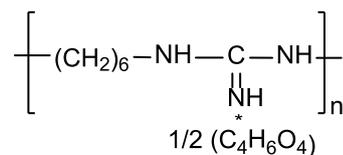
Основные способы очистки полимеров состоят из нескольких циклов растворения с последующим осаждением и промывкой различными растворителями [11]. Для поли- и олигогуанидинов [12] в качестве растворителей используют, например, хлороформ, тетрахлорметан и подобные им растворители. Однако для установления оптимального времени процесса очистки, соотношения компонентов и зависимостей между исходными параметрами и значениями остаточных примесей необходимо проводить множество экспериментов с разными вариациями и комбинациями исходных значений. Это существенно повышает расход как реагентов, так и времени, что не дает гарантии быстрого получения удовлетворительных результатов. В связи с этим необходим инструмент для улучшения параметров процесса и экономии ресурсов, каким может стать математическое

<sup>1</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации изд. XIV. ОФС.1.1.0006.15 Фармацевтические субстанции. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii>. Дата обращения 15.02.2023 г. [State Pharmacopeia of the Russian Federation, 14th ed. OFS.1.1.0006.15 Pharmaceutical substances. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii>. Accessed February 15, 2023 (in Russ.).]

моделирование, а именно, многокритериальный анализ многофакторной оптимизации (МАМО) [13]. Нами была предложена следующая алгоритмическая последовательность с учетом применения методов МАМО:

- 1) поиск информации в зарубежных и отечественных литературных источниках;
- 2) проведение предварительных экспериментов при отсутствии достоверных литературных данных;
- 3) формулирование гипотезы зависимости критериев от факторов и определение верифицирующих параметров, подтверждающих валидность гипотезы;
- 4) нахождение аппроксимирующей функции в соответствии с п. 3 по данным экспериментов;
- 5) поиск оптимальных значений;
- 6) проведение проверочных экспериментов на соответствие верификационным параметрам, определенным в п. 3;
- 7) выбор наиболее подходящего соотношения времени-растворителя из всех посчитанных.

В работе описаны подходы применения математического моделирования по предложенной выше алгоритмической последовательности на примере очистки гидросукцината ОГМГ (ОГМГ-ГС) (рис. 1).



**Рис. 1.** Формула ОГМГ-ГС.  
**Fig. 1.** Formula of oligohexamethyleneguanidine hydrosuccinate (OHMG-HS).

На основе литературных данных [5] для проведения процесса очистки были выбраны следующие растворители: хлороформ, тетрахлорметан, метиленхлорид и ацетон. Наиболее важными и контролируруемыми факторами являлись количество добавленного растворителя и время отстаивания образца в выбранном растворителе.

В качестве критериев приемлемости к целевому продукту были выбраны следующие показатели: содержание родственных примесей – ГМДА и ГГК, сульфатной золы, тяжелых металлов, остаточных растворителей (ацетона, хлороформа, метиленхлорида, тетрахлорметана). Соответствующие данные взяты из Государственной фармакопии Российской Федерации XIV издания и приведены в табл. 1 (см. сноску 1).

**Таблица 1.** Критерии качества, предъявляемые к целевому продукту ОГМГ-ГС  
**Table 1.** Quality criteria for the OHMG-HS target product

Показатель Indicator	Требование по содержанию остаточных примесей, не более % Requirement for the content of residual admixtures, no more %
Примесь ГМДА Hexamethylenediamine (HMDA) admixture	0.0500
Примесь ГГК Guanidine hydrocarbonate (GHC) admixture	0.0500
Сульфатная зола Sulfate ash	0.1000
Тяжелые металлы Heavy metals	0.0010
Хлороформ Chloroform	0.0060
Ацетон Acetone	0.5000
Тетрахлорметан Carbon tetrachloride	0.0004
Метиленхлорид Methylene chloride	0.0600

Поскольку информация о взаимовлиянии факторов не была найдена, то мы предположили, что взаимовлияние присутствует, то есть имеется нелинейная зависимость от факторов, а именно наличие квадратичных слагаемых вида  $x$ . Поэтому для расширения диапазона мы построили эксперименты по полному факторному плану (содержащему все возможные комбинации всех факторов на определенном числе уровней равное число раз) (табл. 2). Для проверки правильности выбора гипотезы использовался коэффициент извлечения ( $R$ ), который должен лежать в пределах 10% для проверочных экспериментальных точек [14]. При выбранном оптимальном способе очистки относительное стандартное отклонение для показателей качества ОГМГ-ГС (табл. 1), полученных в ходе измерений 5 образцов, должно составлять не более 5%.

В процессе эксперимента были приготовлены 20%-ные водные растворы соли ОГМГ-ГС с последующим добавлением необходимого количества одного из растворителей в соответствии с табл. 2 при комнатной температуре (25 °С). Растворы тщательно перемешивали и оставляли отстаиваться. После этого целевые растворы декантировались и выпаривались на роторном испарителе Laborota 4000 (Heidolph, Германия) при 100 °С.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных предварительных экспериментов были получены следующие данные о содержании примесей в образцах ОГМГ-ГС (табл. 3).

Для проведения математических расчетов необходимо провести нормировку полученных данных. Данные о количестве растворителей ( $x$ ) и времени отстаивания смеси ( $y$ ) нормируются по формуле (1):

$$x_{\text{norm}} = \frac{x - x_{\text{min}}}{x_{\text{max}} - x_{\text{min}}}, y_{\text{norm}} = \frac{y - y_{\text{min}}}{y_{\text{max}} - y_{\text{min}}}. \quad (1)$$

Данные об остаточных примесях ( $z$ ) нормируются таким образом (2), чтобы значение 0 совпадало с фактическим значением 0, и чтобы значение 1 соответствовало предельно допустимой концентрации (на графиках все, что ниже линии  $y = 1$ , является допустимым):

$$z_{\text{norm}} = \frac{z}{z_{\text{maximum allowed}}}. \quad (2)$$

Нормированные данные представлены в табл. 4.

**Таблица 2.** Условия проведения процесса очистки соли ОГМГ-ГС  
**Table 2.** Conditions of the salt purification process of OHMG-HS

№	Растворитель Solvent	Добавлено, мл Added, mL	Время отстаивания, ч Settling time, h
1	Хлороформ Chloroform	30	8
2		35	12
3		40	18
4		45	24
5	Тетрахлорметан Carbon tetrachloride	30	8
6		35	16
7		40	24
8		45	28
9	Метиленхлорид Methylene chloride	30	16
10		35	24
11		40	28
12		45	36
13	Ацетон Acetone	40	1.5
14		45	1
15		50	2
16		55	2.5

**Таблица 3.** Количественные значения показателей качества после очистки  
**Table 3.** Quantitative values of quality indicators after cleaning

№	Растворитель Solvent	Кол-во после очистки, % Amount after cleaning, %	ГМДА, % HMDA, %	ГГК, % GHC, %	Сульфатная зола, % Sulfate ash, %	Тяжелые металлы, % Heavy metals, %
1	Хлороформ Chloroform	0.016	0.212	0.150	0.02	0.0017
2		0.007	0.138	0.076	0.04	0.0011
3		0.008	0.094	0.048	0.03	0.0008
4		0.006	0.066	0.091	0.03	0.0009
5	Тетрахлорметан Carbon tetrachloride	0.076	0.212	0.149	0.03	0.0013
6		0.059	0.178	0.110	0.04	0.0012
7		0.043	0.121	0.076	0.04	0.0009
8		0.032	0.177	0.092	0.14	0.0010
9	Метиленхлорид Methylene chloride	0.094	0.146	0.171	0.02	0.0014
10		0.059	0.112	0.057	0.03	0.0008
11		0.061	0.060	0.054	0.05	0.0005
12		0.058	0.051	0.046	0.02	0.0006
13	Ацетон Acetone	0.067	0.092	0.05	0.02	0.0009
14		0.024	0.062	0.048	0.04	0.0006
15		0.015	0.047	0.051	0.03	0.0008
16		0.013	0.049	0.046	0.03	0.0007

Далее осуществляли построение поверхности отклика (аппроксимацию). В соответствии с полным факторным планом зависимость критериев от факторов имеет вид (3):

$$F(x,y) = A + Bx + Cy + Dxy, \quad (3)$$

где  $x$  – количество растворителя,  $y$  – время отстаивания,  $A, B, C, D$  – коэффициенты регрессии. Слагаемое  $Dxy$  отвечает взаимовлиянию факторов.

По экспериментальным данным можно точно определить значение коэффициентов  $A, B, C$  и  $D$ . Для зависимости  $F(x,y)$  считали среднеквадратичное отклонение, после чего дифференцировали по каждому из коэффициентов. Получившуюся систему приравнивали к нулю и решали относительно коэффициентов  $A, B, C$  и  $D$ . Таким образом, была построена аппроксимация зависимости количества каждой из остаточных примесей от нормированных факторов  $x$  и  $y$ . График этой аппроксимирующей функции является поверхностью отклика.

Обработка экспериментальных данных и математическое моделирование методом многофакторного анализа многокритериальной оптимизации проводилось при помощи программного обеспечения Wolfram Mathematica (Wolfram Research, США).

### Тетрахлорметан

По данным расчетов для растворителя тетрачлорметан были получены следующие зависимости ( $F$ ) остатков примесей от количества добавленного растворителя ( $x$ ) и времени отстаивания ( $y$ ). На рис. 2 изображены линии уровня для каждой примеси. Сплошной линией обозначено предельное значение, пунктиром – допустимые значения. Оптимальные точки должны располагаться в области пересечения линий всех цветов:

$$1. F_{\text{растворитель}}(x,y) = (341.25 - 191.25x - 109.375y + 39.375xy) \cdot 0.0004\%;$$

$$2. F_{\text{ГМДА}}(x,y) = (-18.19 + 40.77x - 11.795y - 7.245xy) \cdot 0.05\%;$$

Таблица 4. Нормированные данные эксперимента

Table 4. Normalized experimental data

№	Растворитель Solvent	Нормированный добавленный объем Normalized added volume	Нормированное время отстаивания Normalized settling time
1	Хлороформ Chloroform	0.67	0.33
2		0.78	0.50
3		0.89	0.75
4		1.00	1.00
5	Тетрахлорметан Carbon tetrachloride	0.67	0.29
6		0.78	0.57
7		0.89	0.86
8		1.00	1.00
9	Метиленхлорид Methylene chloride	0.68	0.44
10		0.78	0.67
11		0.89	0.78
12		1.00	1.00
13	Ацетон Acetone	0.73	0.60
14		0.82	0.40
15		0.91	0.80
16		1.00	1.00

$$3. F_{\text{ГГК}}(x,y) = (-1.49 + 9.63x - 7.875y + 1.575xy) \cdot 0.05\%;$$

$$4. F_{\text{сульфатная зола}}(x,y) = (-11.5 + 20.25x - 6.125y - 1.575xy) \cdot 0.1\%;$$

$$5. F_{\text{тяжелые металлы}}(x,y) = (-3.8 + 9x - 1.05y - 3.15xy) \cdot 0.001\%.$$

Как видно из графиков остаточных примесей, при нужном соотношении растворителя и времени количество остатков после очистки может опуститься ниже предельных допустимых значений. Эта область на графике обозначена темно-синим и фиолетовым цветом, ограничена красным, розовым и зеленым сплошными графиками. Внутри этой допустимой области были найдены 3 оптимальные точки для проведения реакции (красные точки на графике) с целыми значениями добавленного количества растворителя (мл) и времени отстаивания (ч, мин):

1.  $x = 57$  мл,  $y = 47$  ч;
2.  $x = 55$  мл,  $y = 49$  ч 20 мин;
3.  $x = 57$  мл,  $y = 51$  ч.

### Метиленхлорид

Аналогичные расчеты были проведены для растворителя метиленхлорид (рис. 3):

$$1. F_{\text{растворитель}}(x,y) = (4.1 - x - 8.3y + 6.17xy) \cdot 0.06\%;$$

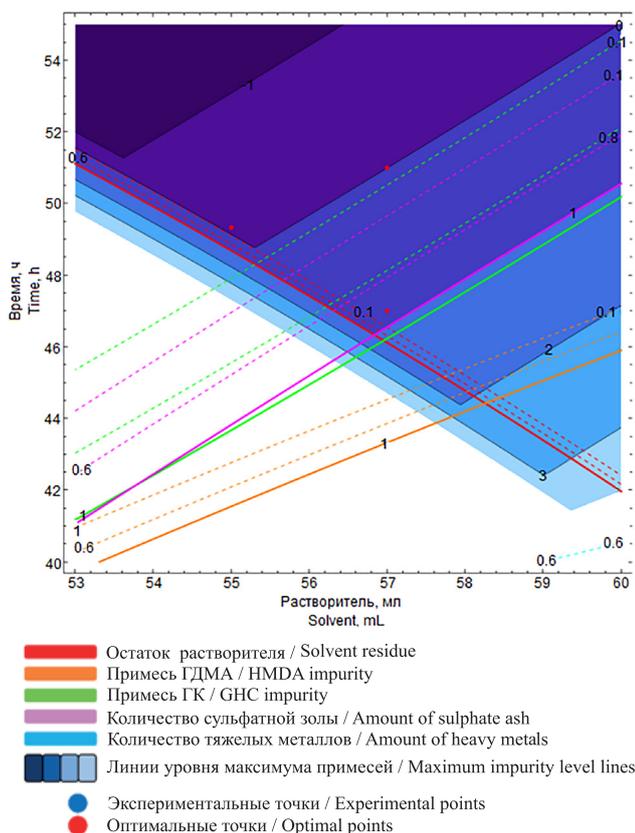
$$2. F_{\text{ГМДА}}(x,y) = (13.6 - 19x + 0.67y + 5.8xy) \cdot 0.05\%;$$

$$3. F_{\text{ГК}}(x,y) = (15.1 - 7.82x - 30.88y + 24.53xy) \cdot 0.05\%;$$

$$4. F_{\text{сульфатная зола}}(x,y) = (-4.17 + 7.84x + 1.16y - 4.63xy) \cdot 0.1\%;$$

$$5. F_{\text{тяжелые металлы}}(x,y) = (7.8 - 9x - 6.3y + 8.1xy) \cdot 0.001\%.$$

Графики остаточных примесей показывают, что при нужном соотношении растворителя и времени количество остатков после очистки может опуститься ниже предельных допустимых значений (фиолетовая область, ограниченная оранжевым, зеленым и красным сплошными графиками). Внутри этой допустимой области 3 красные точки характеризуют оптимальные (целочисленные) значения добавленного количества растворителя и времени отстаивания для проведения реакции:



**Рис. 2.** Результаты оптимизации ОГМГ-ГС с тетрахлорметаном.  
**Fig. 2.** Results of ODMG-HS optimization with carbon tetrachloride.

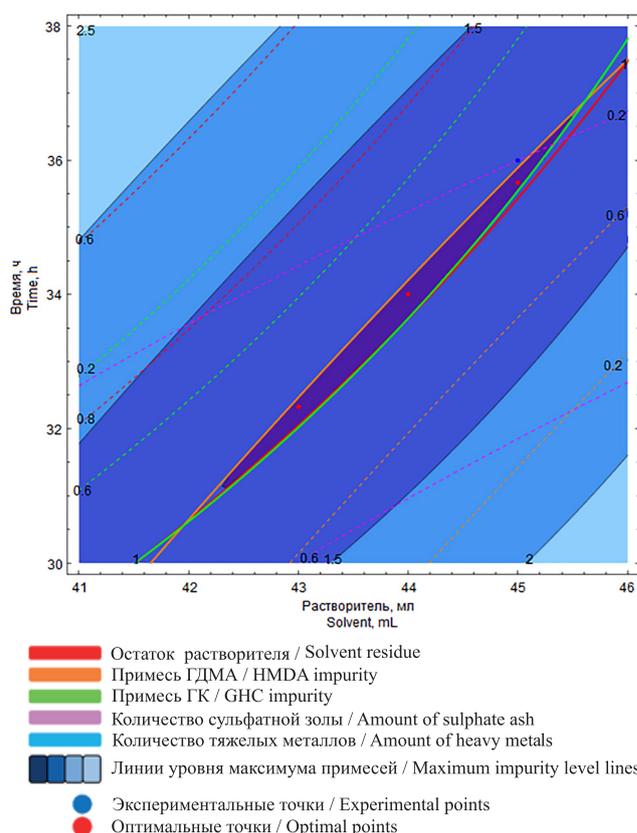
1.  $x = 44$  мл,  $y = 34$  ч;
2.  $x = 43$  мл,  $y = 32$  ч 20 мин;
3.  $x = 45$  мл,  $y = 35$  ч 40 мин.

### Хлороформ

На рис. 4 приведены зависимости ( $F$ ) остатков примесей от количества добавленного растворителя ( $x$ ) и времени отстаивания ( $y$ ) для растворителя хлороформ в соответствии с расчетами:

1.  $F_{\text{растворитель}}(x,y) = (26 - 48x + 32y - 9xy) \cdot 0.006\%$ ;
2.  $F_{\text{ГМДА}}(x,y) = (17.28 - 21.24x - 0.48y + 5.76xy) \cdot 0.05\%$ ;
3.  $F_{\text{ГК}}(x,y) = (16.4 - 17.1x - 23.04y + 25.56xy) \cdot 0.05\%$ ;
4.  $F_{\text{сульфатная зола}}(x,y) = (-3.6 + 8.1x - 6y + 1.8xy) \cdot 0.1\%$ ;
5.  $F_{\text{тяжелые металлы}}(x,y) = (6.9 - 7.2x - 6y + 7.2xy) \cdot 0.001\%$ .

Синим треугольником (самым темным из присутствующих), ограниченным оранжевым, зеленым и розовым сплошными графиками, на рис. 4 обозначена область, где количество остатков после очистки может опуститься ниже предельных допустимых значений при нужном соотношении растворителя и времени. Внутри этой допустимой



**Рис. 3.** Результаты оптимизации ОГМГ-ГС с метиленхлоридом.  
**Fig. 3.** Results of ODMG-HS optimization with methylene chloride.

области оптимальные (целочисленные) значения добавленного количества растворителя и времени отстаивания обозначены красной точкой:

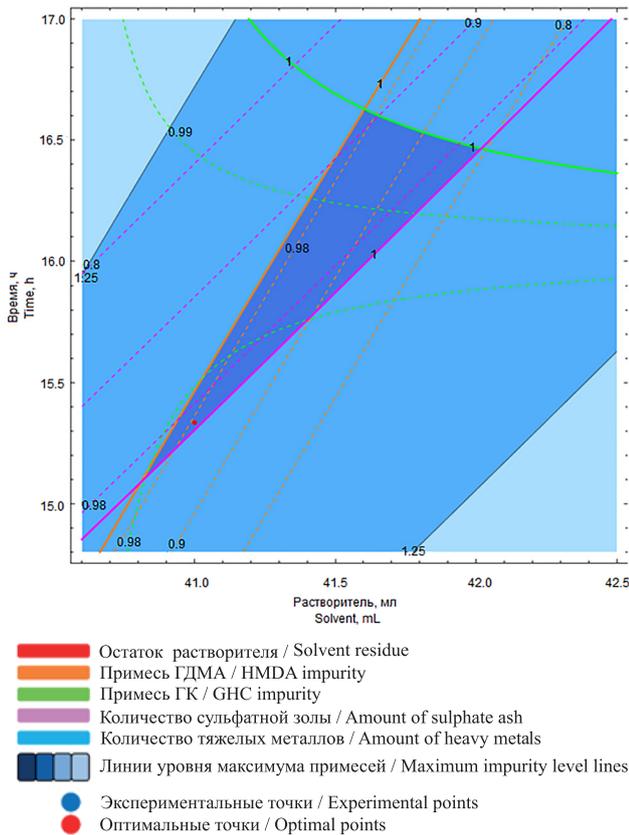
$$x = 41 \text{ мл, } y = 15 \text{ ч } 20 \text{ мин.}$$

### Ацетон

Аналогичные расчеты для растворителя ацетон показаны на рис. 5:

1.  $F_{\text{растворитель}}(x,y) = (1.05 - 1.27x - 0.62y + 0.86xy) \cdot 0.5\%$ ;
2.  $F_{\text{ГМДА}}(x,y) = (11.32 - 12.41x - 8.3y + 10.37xy) \cdot 0.05\%$ ;
3.  $F_{\text{ГК}}(x,y) = (-0.71 + 1.92x + 2.7y - 2.99xy) \cdot 0.05\%$ ;
4.  $F_{\text{сульфатная зола}}(x,y) = (-0.3 + 1.1x - 0.5y) \cdot 0.1\%$ ;
5.  $F_{\text{тяжелые металлы}}(x,y) = (-0.29 + 0.63x + 3.5y - 3.14xy) \cdot 0.001\%$ .

Как видно из графиков остаточных примесей, ацетон является наилучшим растворителем, так как требует меньше времени отстаивания, по сравнению с хлороформом, тетрахлорметаном и метиленхлоридом. Были предложены и аппроксимированы 4 оптимальные точки:

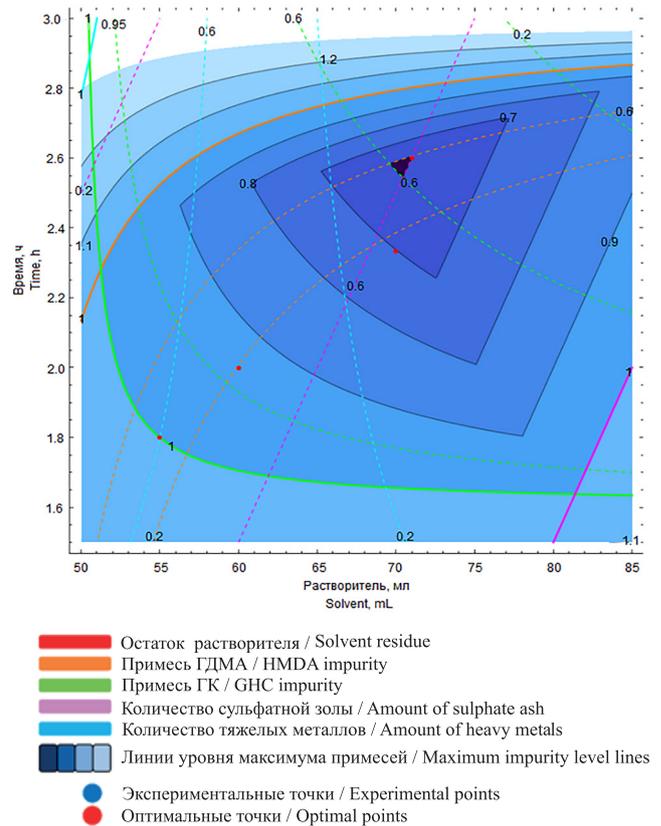


**Рис. 4.** Результаты оптимизации ОГМГ-ГС с хлороформом.  
**Fig. 4.** Results of OHMG-GS optimization with chloroform.

1.  $x = 55$  мл,  $y = 108$  мин;
2.  $x = 60$  мл,  $y = 120$  мин;
3.  $x = 71$  мл,  $y = 156$  мин;
4.  $x = 70$  мл,  $y = 140$  мин.

Для точек, удовлетворяющих критериям, были рассчитаны значения критериев приемлемости (табл. 5).

Из полученных данных МАМО видно, что оптимальные точки для ОГМГ-ГС и растворителей хлороформ и метилхлорид находятся на границе критериев приемлемости по показателям примесей ГМДА и ГК. Из расположения оставшихся предложенных точек для растворителей тетрахлорметан и ацетон видно, что при использовании ацетона время отстаивания смеси сокращается в разы в сравнении с тетрахлорметаном, который при этом относится к 1 классу опасности – высокотоксичные растворители (согласно Государственной фармакопии Российской Федерации применяемые в фармацевтическом производстве в исключительных случаях, когда нельзя отказаться от их использования). В связи с чем наиболее оптимальным способом



**Рис. 5.** Результаты оптимизации ОГМГ-ГС с ацетоном.  
**Fig. 5.** Results of optimization of OHMG-GS with acetone.

очистки ОГМГ-ГС является переосаждение ацетоном при следующих соотношениях добавленного растворителя и времени отстаивания смеси:

1. 55 мл – 108 мин;
2. 60 мл – 120 мин;
3. 71 мл – 156 мин;
4. 70 мл – 140 мин.

После проведения математических расчетов было решено воспроизвести контрольные эксперименты, проверяющие верность полученных данных (оптимальных точек) (рис. 6 и 7). Полученные экспериментальные данные представлены в табл. 6.

Таким образом, на основе сопоставления экспериментальных данных с данными МАМО, можно сделать вывод о том, что гипотеза была выбрана правильно, так как для методик количественного определения коэффициент извлечения ( $R$ ) соответствует интервалу от 90% до 110%.

Прецизионность методики определяли по параметру сходимости (повторяемости). Для ОГМГ-ГС была выбрана одна наиболее оптимальная точка, далее проведено необходимое количество экспериментов, рассчитано стандартное

**Таблица 5.** Критерии приемлемости в оптимальных точках для ОГМГ-ГС  
**Table 5.** Acceptance criteria at the optimal points for the OHMG-HS

Растворитель Solvent	Количество растворителя, мл, и время отстаивания смеси Amount of solvent, mL, and settling mixture time	Кол-во растворителя после очистки, % Amount of solvent after cleaning, %	ГМДА, % HMDA, %	ГГК, % GHC, %	Сульфатная зола, % Sulphate ash, %	Тяжелые металлы, % Heavy metals, %
Хлороформ Chloroform	41 мл, 15 ч 20 мин 41 mL, 15 h 20 min	0.0000	0.0490	0.0490	0.0990	0.0007
Метиленхлорид Methylene chloride	44 мл, 34 ч 44 mL, 34 h	0.0590	0.0480	0.0700	0.0320	0.0005
	43 мл, 33 ч 20 мин 43 mL, 33 h 20 min	0.0590	0.0490	0.0470	0.0390	0.0005
	45 мл, 35 ч 40 мин 45 mL, 35 h 40 min	0.0590	0.0480	0.0490	0.0230	0.0006
Тетрахлорметан Carbon tetrachloride	57 мл, 47 ч 57 mL, 47 h	0.0000	0.0100	0.0430	0.0870	0.0001
	55 мл, 49 ч 20 мин 55 mL, 49 h 20	0.0000	0.0160	0.0210	0.0170	0.0003
	57 мл, 51 ч 57 mL, 51 h	0.0000	0.0110	0.0110	0.0120	0.0004
Ацетон Acetone	55 мл, 108 мин 55 mL, 108 min	0.0000	0.0200	0.0500	0.0440	0.0006
	60 мл, 120 мин 60 mL, 120 min	0.0000	0.0090	0.0470	0.0500	0.0005
	71 мл, 156 мин 71 mL, 156 min	0.0000	0.0290	0.0280	0.0600	0.0000
	70 мл, 140 мин 70 mL, 140 min	0.0000	0.0050	0.0350	0.0630	0.0000

**Таблица 6.** Экспериментальные (практ.) и математически полученные (теор.) данные при очистке ОГМГ-ГС в ацетоне  
**Table 6.** Experimental (practical) and calculated (theoretical) data obtained during the OHMG-HS purification of in acetone

Характеристики Specifications	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	Коэффициент извлечения R теор./практ. Recovery factor R theor./pract.
Объем добавленного растворителя (мл) и время отстаивания (мин) Volume of added solvent (mL) and settling time (min)	55 мл, 108 мин 55 mL, 108 min	60 мл, 120 мин 60 mL, 120 min	71 мл, 156 мин 71 mL, 156 min	70 мл, 140 мин 70 mL, 140 min	—
Количество растворителя после очистки, теор., % Amount of solvent after cleaning, theor., %	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	100%
Количество растворителя после очистки, практ., % Amount of solvent after cleaning, pract., %	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	
ГМДА, теор., % HMDA, theor., %	0.0200	0.0090	0.0050	0.0290	91.3%
ГМДА, практ., % HMDA, pract., %	0.0210	0.0070	0.0090	0.0320	

Таблица 6. Окончание  
Table 6. Continued

Характеристики Specifications	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	Коэффициент извлечения R теор./практ. Recovery factor R theor./pract.
ГГК, теор., % GHC, theor., %	0.0500	0.0470	0.0280	0.0350	98.2%
ГГК, практ., % GHC, pract., %	0.0410	0.0390	0.0420	0.0410	
Сульфатная зола, теор., % Sulphate ash, theor., %	0.0440	0.0500	0.0600	0.0630	96.4%
Сульфатная зола, практ., % Sulphate ash, pract., %	0.0460	0.0510	0.0630	0.0650	
Тяжелые металлы, теор., % Heavy metals, theor., %	0.0006	0.0005	0.0000	0.0000	100%
Тяжелые металлы, практ., % Heavy metals, pract., %	0.0005	0.0003	0.0002	0.0001	

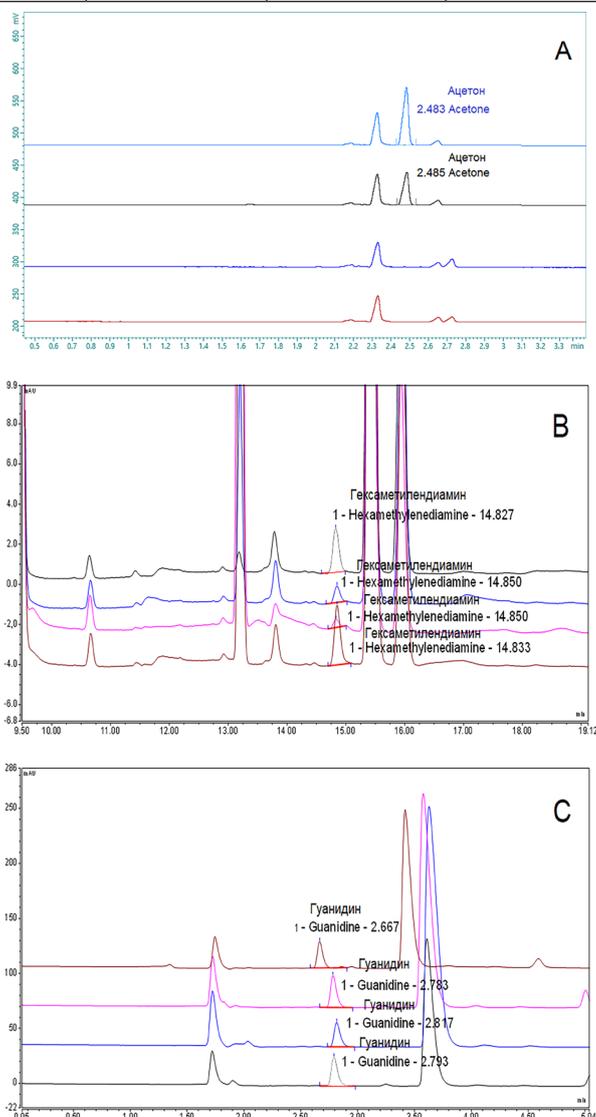


Рис. 6. Результаты анализа ВЭЖХ на содержание примесей ацетона (А), ГМДА (В) и ГГК (С) для образцов № 1–2 ОГМГ-ГС.  
Fig. 6. HPLC analysis results for the content of acetone (A), HMDA (B), and GHC (C) admixtures for OHMG-HS samples No. 1–2.

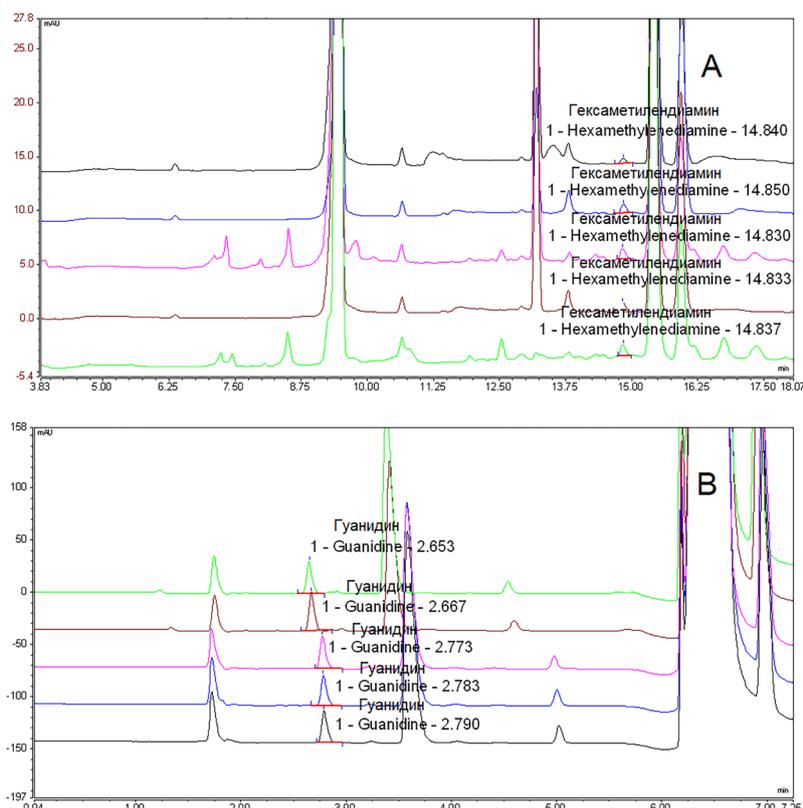


Рис. 7. Результаты анализа ВЭЖХ на содержание примесей ГМДА (А) и ГГК (В) для ОГМГ-ГС, полученные для исследования на сходимость (5 повторов).

Fig. 7. HPLC analysis results for the content of HMDA (A) and GHC (B) admixtures for OHMG-HS obtained in the convergence study (5 repeats).

Таблица 7. Результаты проверки методики на сходимость

Table 7. Results of the convergence method checking

№	Условия проведения очистки Cleaning conditions		Критерии качества Quality criteria			
	Объем добавленного растворителя, мл Volume of added solvent, mL	Время отстаивания, мин Settling time, min	ГМДА, % HMDA, %	ГГК, % GHC, %	Сульфатная зола, % Sulphate ash, %	Тяжелые металлы, % Heavy metals, %
1	70	140	0.011	0.045	0.063	0.0002
2			0.012	0.044	0.059	0.0001
3			0.007	0.043	0.062	0.0003
4			0.008	0.042	0.063	0.0001
5			0.009	0.041	0.061	0.0002
$\bar{A} \pm \sigma$			$0.009 \pm 0.002$	$0.043 \pm 0.002$	$0.061 \pm 0.002$	$0.0002 \pm 0.0001$

\*  $\bar{A} \pm \sigma$  – Стандартное отклонение и дисперсия. /  $\bar{A} \pm \sigma$  – Standard deviation and dispersion.

отклонение и дисперсия для результатов примесей ГМДА, ГГК, сульфатной золы и тяжелых металлов (табл. 7).

Представленные в таблице характеристики свидетельствуют о соответствии полученных результатов установленным критериям приемлемости (табл. 1) и о воспроизводимости

технологического этапа очистки ОГМГ-ГС при выбранных с помощью МАМО условиях.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты были интерпретированы с применением МАМО по описанному

алгоритму. В результате были выявлены зависимости влияния соотношения добавленного количества растворителя и времени отстаивания смеси на конечное содержание примесей в целевом продукте. Было установлено, что для максимально качественной очистки ОГМГ-ГС целесообразно использовать ацетон, поскольку время процесса сокращается до нескольких часов, при этом количество примесей минимально. Также с помощью статистических методов была обоснована правильность и повторяемость выдвинутой алгоритмической модели. Использование МАМО для прогнозирования результатов и построения зависимостей параметров и критериев реакции подтвердило целесообразность его использования для сокращения временных и материальных затрат на эксперименты.

### Вклад авторов

**Д.О. Шаталов** – создание концепции исследования;

**К.Н. Трачук** – написание и редактирование статьи, реализация аналитического этапа экспериментальных исследований, анализ литературных источников;

**А.В. Айдакова** – проведение экспериментальных исследований;

**Д.А. Ахмедова** – проведение экспериментальных исследований, написание и редактирование статьи;

**И.С. Иванов** – проведение экспериментальных исследований;

**Д.С. Миненков** – обработка экспериментальных данных;

**И.Ю. Блажевич** – обработка экспериментальных данных;

**С.А. Кедик** – разработка технологической базы для проведения исследования.

### Authors' contributions

**D.O. Shatalov** – study concept;

**K.N. Trachuk** – writing and editing the text of the article, implementation of the analytical stage in the experimental studies, literature review;

**A.V. Aydakova** – conducting experiments;

**D.A. Akhmedova** – conducting experiments, writing and editing the text of the article;

**I.S. Ivanov** – conducting experiments;

**D.S. Minenkov** – processing experimental data;

**I.Yu. Blazhevich** – processing experimental data;

**S.A. Kedik** – developing a technological base for research.

*Авторы заявляют об отсутствии фактических или потенциальных конфликтов интересов в отношении данной статьи.*

*The authors declare no actual or potential conflicts of interest in relation to this article.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh K.S., Anand S., Dholpuria S., Sharma J.K., Shouche Y. Antimicrobial Resistance Paradigm and One-Health Approach. In: Panwar H., Sharma C., Lichtfouse E. (Eds.). *Sustainable Agriculture Reviews 46. Mitigation of Antimicrobial Resistance*. 2020. V. 46. P. 1–32. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-53024-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-53024-2_1)
2. La-Rosa R., Johansen H.K., Molin S. Persistent Bacterial Infections, Antibiotic Treatment Failure, and Microbial Adaptive Evolution. *Antibiotics*. 2022;11(3):419. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030419>
3. Давыдов Д.С. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(1):50–56. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56>
4. Кедик С.А., Шаталов Д.О., Норин А.М., Беляков С.В., Иванов И.С., Айдакова А.В. *Способ получения солей разветвлённого олигогексаметиленгуанидина для их применения в качестве фармацевтических субстанций (варианты)*: пат. 2750869 РФ. Заявка № 20201195; заявл. 12.06.2020; опуб. 05.07.2021. Бюл. № 19.

## REFERENCES

1. Singh K.S., Anand S., Dholpuria S., Sharma J.K., Shouche Y. Antimicrobial Resistance Paradigm and One-Health Approach. In: Panwar H., Sharma C., Lichtfouse E. (Eds.). *Sustainable Agriculture Reviews 46. Mitigation of Antimicrobial Resistance*. 2020. V. 46. P. 1–32. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-53024-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-53024-2_1)
2. La-Rosa R., Johansen H.K., Molin S. Persistent Bacterial Infections, Antibiotic Treatment Failure, and Microbial Adaptive Evolution. *Antibiotics*. 2022;11(3):419. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030419>
3. Davydov D.S. The National Strategy of the Russian Federation for Preventing the Spread of Antimicrobial Resistance: Challenges and Prospects of Controlling One of the Global Biological Threats of the 21st Century. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnostics, Treatment*. 2018;18(1):50–56 (in Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56>
4. Kedik S.A., Shatalov D.O., Norin A.M., Belyakov S.V., Ivanov I.S., Aidakova A.V. *Method for the separation of branched oligohexamethylenguanidine salts for their use as pharmaceutical substances (variants)*: RF Pat. RU2750869. Publ. 07.05.2021 (in Russ.).

5. Шаталов Д.О., Кедик С.А., Беляков С.В., Иванов И.С., Айдакова А.В., Седисhev И.П. *Способ получения солей разветвленного олигогексаметиленгуанидина, имеющих степень чистоты, достаточную для их применения в качестве фармацевтической субстанции*: пат. 2729421 РФ. Заявка № 2019122256; заявл. 15.07.2019; опуб. 06.08.2020. Бюл. № 22.

6. Shatalov D.O., Kedik S.A., Ivanov I.S., *et al.* Development of a Promising Method for Producing Oligomeric Mixture of Branched Alkylene Guanidines to Improve Substance Quality and Evaluate their Antiviral Activity Against SARS-CoV-2. *Molecules*. 2021;26(11):3472. <https://doi.org/10.3390/molecules26113472>

7. Беляков С.В., Кедик С.А., Крупенченкова Н.В., Деменюк П.Ю., Шаталов Д.О. Влияние разветвленного олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида на клинически значимые патогенные микроорганизмы. *Биофармацевтический журнал*. 2019;11(6):28–37.

8. Кедик С.А., Шаталов Д.О., Панов А.В., Айдакова А.В., Иванов И.С., Беляков С.В. *Комбинированное лекарственное средство в виде раствора для получения спрея для лечения заболеваний ротовой полости*: пат. 2687745 РФ. Заявка № 2018109980; заявл. 21.03.2018; опуб. 16.05.2019. Бюл. № 14.

9. Кедик С.А., Шаталов Д.О., Коваленко А.В., Айдакова А.В. *Офтальмологический препарат в форме глазных капель для профилактики и лечения инфекционных конъюнктивитов, вызванных бактериями и вирусами*: пат. 2699377 РФ. Заявка № 2019113050; заявл. 26.04.2019; опуб. 05.09.2019. Бюл. № 25.

10. Ахмедова Д.А., Шаталов Д.О., Иванов И.С., Айдакова А.В., Гербст А., Грайнер Л., Каплун А.П., Журбенко А.С., Кедик С.А. Применение микрофлюидного аппаратного оснащения в синтезе производных олигогексаметиленгуанидина. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(4):307–317. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-307-317>

11. Браун Д., Шердрон Г., Керн В. *Практическое руководство по синтезу и исследованию свойств полимеров*: пер. с нем. М.: Химия; 1976. 256 с.

12. Ефимов К.М., Гембицкий П.А., Мартыненко С.В. *Способ очистки полигуанидинового дезинфицирующего средства от исходных мономеров*: пат. 2237682 РФ. Заявка № 2003117422/04; заявл. 16.06.2003; опуб. 10.10.2004.

13. Antony J. *Design of Experiments for Engineers and Scientists*. First edition. Elsevier Science & Technology Books; 2003. 156 p.

14. Гржибовский А.М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез. *Экология человека*. 2008;11:48–57.

5. Shatalov D.O., Kedik S.A., Belyakov S.V., Ivanov I.S., Aidakova A.V., Sedishev I.P. *Method of producing branched oligohexamethylene guanidine salts having degree of purity sufficient for use thereof as pharmaceutical substance*: RF Pat. RU2729421. Publ. 06.08.2020 (in Russ.).

6. Shatalov D.O., Kedik S.A., Ivanov I.S., *et al.* Development of a Promising Method for Producing Oligomeric Mixture of Branched Alkylene Guanidines to Improve Substance Quality and Evaluate their Antiviral Activity Against SARS-CoV-2. *Molecules*. 2021;26(11):3472. <https://doi.org/10.3390/molecules26113472>

7. Belyakov S.V., Kedik S.A., Krupenchenkova N.V., Demenyuk P.Yu., Shatalov D.O. The effect of branched oligo(hexamethylene)guanidine hydrochloride against clinically significant pathogens. *Biofarmatsevicheskii zhurnal = Russ. J. Biopharm.* 2019;11(6):28–37 (in Russ.).

8. Kedik S.A., Shatalov D.O., Panov A.V., Aidakova A.V., Ivanov I.S., Belyakov S.V. *Combined drug preparation in form of solution for preparing spray for treating diseases of oral cavity*: RF Pat. RU2687745. Publ. 16.05.2019 (in Russ.).

9. Kedik S.A., Shatalov D.O., Kovalenko A.V., Aidakova A.V. *Ophthalmic preparation in the form of eye drops for preventing and treating infectious conjunctivitis caused by bacteria and viruses*: RF Pat. RU2699377. Publ. 09.05.2019 (in Russ.).

10. Akhmedova D.A., Shatalov D.O., Ivanov I.S., Aidakova A.V., Herbst A., Greiner L., Kaplun A.P., Zhurbenko A.S., Kedik S.A. The use of microfluidic hardware in the synthesis of oligohexamethylene guanidine derivatives. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):307–317 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-307-317>

11. Braun D., Sherdrone G., Kern V. *Praktischesoe rukovodstvo po sintezu i issledovaniyu svoystv polimerov (A Practical Guide to the Synthesis and Study of the Properties of Polymers)*: transl. from German. Moscow: Khimiya; 1976. 256 p. (in Russ.).

[Brown D., Sherdrone G., Kern V. *Praktikum der Makromolekularen Organischen Chemie*. Heidelberg: Alfred Huthig, 1971.]

12. Efimov K.M., Gembitskii P.A., Martynenko S.V. *Method for purification polyguanidine disinfecting agent from parent monomers*: RF Pat. RU2237682. Publ. 10.10.2004 (in Russ.).

13. Antony J. *Design of Experiments for Engineers and Scientists*. First edition. Elsevier Science & Technology Books; 2003. 156 p.

14. Grzhibovsky A.M. The choice of a statistical criterion for testing hypotheses. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2008;(11):48–57 (in Russ.).

#### Об авторах:

**Шаталов Денис Олегович**, к.фарм.н., доцент, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: shat-05@mail.ru. ResearcherID H-9408-2013, Scopus Author ID 57060435900, SPIN-код РИНЦ 3453-9987, <https://orcid.org/0000-0003-4510-1721>

**Трачук Кирилл Николаевич**, студент, кафедра биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); E-mail: trachuk98@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 9210-8024, <https://orcid.org/0000-0002-2061-0274>

**Айдакова Анна Викторовна**, технолог, АО «Институт фармацевтических технологий» (121353, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ann.reznikova2012@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 9925-5381, <https://orcid.org/0000-0002-2560-5028>

**Ахмедова Диана Александровна**, аспирант, кафедра биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com. Scopus Author ID 57218775331, <https://orcid.org/0000-0002-0951-939X>

**Иванов Иван Сергеевич**, технолог, АО «Институт фармацевтических технологий» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ivan.ivanov1994@gmail.com. Scopus Author ID 57372716000, SPIN-код РИНЦ 1899-6495, <https://orcid.org/0000-0002-1346-7588>

**Миненков Дмитрий Сергеевич**, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского Российской академии наук (119526, Россия, Москва, пр. Вернадского, 101, к. 1) E-mail: minenkov.ds@gmail.com. ResearcherID M-8037-2015, Scopus Author ID 36010696700, SPIN-код РИНЦ 6424-1334, <https://orcid.org/0000-0001-6432-8134>

**Блажевич Игорь Юрьевич**, студент, механико-математический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, 1). E-mail: blazhevich-igor@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3217-473X>

**Кедик Станислав Анатольевич**, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); Генеральный директор АО «Институт фармацевтических технологий» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: doctorkedik@yandex.ru. Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>

#### **About the authors:**

**Denis O. Shatalov**, Can. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: shat-05@mail.ru. ResearcherID H-9408-2013, Scopus Author ID 57060435900, RSCI SPIN-code 3453-9987, <https://orcid.org/0000-0003-4510-1721>

**Kirill N. Trachuk**, Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: trachuk98@yandex.ru. RSCI SPIN-code 9210-8024, <https://orcid.org/0000-0002-2061-0274>

**Anna V. Aydakova**, Technologist, Institute of Pharmaceutical Technologies (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ann.reznikova2012@yandex.ru. RSCI SPIN-code 9925-5381, <https://orcid.org/0000-0002-2560-5028>

**Diana A. Akhmedova**, Postgraduate Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com. Scopus Author ID 57218775331, <https://orcid.org/0000-0002-0951-939X>

**Ivan S. Ivanov**, Technologist, Institute of Pharmaceutical Technologies (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ivan.ivanov1994@gmail.com. Scopus Author ID 57372716000, RSCI SPIN-code 1899-6495, <https://orcid.org/0000-0002-1346-7588>

**Dmitry S. Minenkov**, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Ishlinsky Institute for Problems in Mechanics, Russian Academy of Sciences (101, Vernadskogo pr., Moscow, 119526, Russia). E-mail: minenkov.ds@gmail.com. ResearcherID M-8037-2015, Scopus Author ID 36010696700, RSCI SPIN-code 6424-1334, <https://orcid.org/0000-0001-6432-8134>

**Igor Yu. Blazhevich**, Student, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University (1, Kolmogorova ul., Moscow, 119234, Russia). E-mail: blazhevich-igor@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3217-473X>

**Stanislav A. Kedik**, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); General Director of the Institute of Pharmaceutical Technologies (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: doctorkedik@yandex.ru. Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>

*Поступила: 15.12.2022; получена после доработки: 12.01.2023; принята к опубликованию: 24.05.2023.  
The article was submitted: December 15, 2022; approved after reviewing: January 12, 2023; accepted for publication: May 24, 2023.*

---

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом  
университете.

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

Подписано в печать 30.06.2023.

Формат 60×90/8. Печать цифровая.

Уч.-изд. листов 14.0.

Тираж 100 экз. Заказ № 423.

Подписку на печатную версию журнала  
*Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies*  
можно оформить через ООО «Агентство «Книга-Сервис»,  
[www.akc.ru](http://www.akc.ru).

Подписной индекс: **36924**.

---

Printed in MIREA – Russian Technological  
University.

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

Signed to print on June 30, 2023.

Format 60×90/8. Digital print.

C.p.l. 14.0.

100 copies. Order No. 423.

Subscription to the  
*Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*  
printed version can be made through the *Kniga-Servis* Agency,  
[www.akc.ru](http://www.akc.ru).

Subscription index: **36924**.

