

# Тонкие ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Теоретические основы химической технологии

Химия и технология органических веществ

Химия и технология лекарственных препаратов  
и биологически активных соединений

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Химия и технология неорганических материалов

Математические методы и информационные технологии  
в химии и химической технологии



## Том X

[www.finechemtech.com](http://www.finechemtech.com)



## Fine Chemical Technologies

**Том 10, Номер 5  
Сентябрь – Октябрь 2015**

**Главный редактор:**

Проф. А.К. Фролкина

**Заместитель главного редактора:**

Проф. В.В. Фомичев

**Редакционная коллегия:**

Чл.-корр. НАН РК З.С. Абишева (Казахстан)

Проф. С.П. Веревкин (Германия)

Проф. Д.В. Дробот (Россия)

Д.х.н. К.Ю. Жижин (Россия)

Проф. К.А. Кардона (Колумбия)

Чл.-корр. РАН О.И. Койфман (Россия)

Проф. В.Ф. Корнюшко (Россия)

Проф. Э.Т. Крутько (Беларусь)

Акад. РАН А.И. Мирошников (Россия)

Проф. Ю.П. Мирошников (Россия)

Акад. РАН А.М. Музафаров (Россия)

Акад. РАН И.А. Новаков (Россия)

Чл.-корр. РАН А.Н. Озерин (Россия)

Проф. Т. Пакканен (Финляндия)

Проф. А. Помбейро (Португалия)

Проф. Л.А. Серафимов (Россия)

Акад. РАН А.С. Сигов (Россия)

Проф. В.А. Тверской (Россия)

Проф. А.М. Тойкка (Россия)

Проф. А. Трохимчук (Польша)

Акад. РАН А.Ю. Цивадзе (Россия)

Акад. РАН В.И. Швец (Россия)

**Ответственный секретарь:**

Доц. О.В. Есипова

**Редакция:**

Проф. И.М. Агаянц

Л.Г. Семерня

Г.Д. Середина

Адрес редакции:

119571, г. Москва,

пр. Вернадского, 86, оф. Л-119

тел.: +7(495) 246-05-55 (#2-88)

e-mail: vestnik@mitht.r

**Учредитель и издатель:**

ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова» (МИТХТ)

Издается с февраля 2006 года

(прежнее название «Вестник МИТХТ»)

Выходит один раз в два месяца

**Editor-in-Chief:**

Prof. A.K. Frolkova

**Deputy Editor-in-Chief:**

Prof. V.V. Fomichev

**Editorial Board:**

Corr. Member of NAS RK Z.S. Abisheva (Kazakhstan)

Prof. S.P. Verevkin (Germany)

Prof. D.V. Drobot (Russia)

Dr. K.Yu. Zhizhin (Russia)

Prof. C.A. Cardona (Columbia)

Corr. Member of RAS O.I. Koifman (Russia)

Prof. V.F. Korniyushko (Russia)

Prof. E.T. Krut'ko (Belarus)

Acad. of RAS A.I. Miroshnikov (Russia)

Prof. Yu.P. Miroshnikov (Russia)

Acad. of RAS A.M. Muzafarov (Russia)

Acad. of RAS I.A. Novakov (Russia)

Corr. Member of RAS A.N. Ozerin (Russia)

Prof. T. Pakkanen (Finland)

Prof. A. Pombeiro (Portugal)

Prof. L.A. Serafimov (Russia)

Acad. of RAS A.S. Sigov (Russia)

Prof. V.A. Tverskoy (Russia)

Prof. A.M. Toikka (Russia)

Prof. A. Trochimeczuk (Poland)

Acad. of RAS A.Yu. Tsivadze (Russia)

Acad. of RAS V.I. Shvets (Russia)

**Executive Editor:**

O.V. Esipova

**Editorial:**

Prof. I.M. Agayants

L.G. Semernya

G.D. Seredina

Address:

Vernadskogo pr., 86,

Moscow, 119571 Russia

phone: +7(495) 246-05-55 (#2-88)

e-mail: vestnik@mitht.ru

**Founder and Publisher:**

M.V. Lomonosov Moscow State University  
of Fine Chemical Technologies  
(MITHT)

Published from February 2006  
(former name is «Vestnik MITHT»)

Six times per year

[www.finechemtech.com](http://www.finechemtech.com)

# ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

## Научно-технический журнал

### СОДЕРЖАНИЕ

### CONTENTS

#### Химия и технология неорганических материалов

*Аликберова Л.Ю., Альбов Д.В., Кибальников П.С., Вергелес М.И., Федорова Г.А., Кравченко В.В.*  
5  
Комплексные соединения бромиды неодима с карбамидом и ацетамидом: синтез и строение

*Артамонов А.В., Астахов В.П., Варлашов И.Б., Евстафьева Н.И., Митасов П.В.*  
13  
Состав анодных окисных пленок на кристаллах InAs

*Никишина Е.Е., Лебедева Е.Н., Пилецкий А.В., Дробот Д.В.*  
19  
Гидроксид и оксид германия(IV): метод синтеза и физико-химические свойства

#### Теоретические основы химической технологии

*Носов Г.А., Попов Д.А., Яковлев Д.С., Кайралиева Т.Г., Жильцов В.С.*  
27  
Анализ влияния технологических параметров на эффективность вакуум-выпарной кристаллизации

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

*Ворфоломеева Е.В., Кедик С.А., Панов А.В., Васильева Д.В.*  
33  
Получение водорастворимых сополимеров *N*-винилпирролидона и *N*-оксида 2-метил-5-винилпиридина и исследование их иммуноадъювантной активности

*Гостенин В.Б., Щелик И.С., Себякин Ю.Л.*  
39  
Синтез и оптимизация процесса получения октавалентного болаамфифила с терминальными остатками D-маннозы

#### Chemistry and Technology of Inorganic Materials

*Alikberova L. Yu., Albov D. V., Kibal'nikov P. S., Vergeles M. I., Fedorova G. A., Kravchenko V. V.*  
5  
The complexes of neodimium bromide with carbamide and acetamide: Synthesis and structure

*Artamonov A. V., Astakhov V. P., Varlashov I. B., Yevstafyeva N. I., Mitasov P. V.*  
13  
The composition of anodic oxide films on InAs crystals

*Nikisihina E. E., Lebedeva E. N., Piletsky A. V., Drobot D. V.*  
19  
Hydroxide and oxide of germanium(IV): Synthesis and chemical-physical properties

#### Theoretical Bases of Chemical Technology

*Nosov G. A., Popov D. A., Yakovlev D. S., Kayralieva T. G., Zhiltsov V. S.*  
27  
Analysis of influence of technological parameters on efficiency of vacuum-evaporating crystallization

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

*Vorfolomeeva E. V., Kedik S. A., Panov A. V., Vasilyeva D. V.*  
33  
Preparing water-soluble *N*-vinylpyrrolidone-2-methyl-5-vinylpyridine *N*-oxide copolymers and research on their immunoadjuvant activity

*Gostenin V. B., Shchelik I. S., Sebyakin Yu. L.*  
39  
Synthesis and optimisation of octavalent bolaamphiphile preparation with terminal D-mannose residues

<i>Калмыков В.А., Прохоренко Н.Н., Булычев Э.Ю., Крутов П.В., Громакова А.И.</i>	<b>44</b>	<i>Kalmykov V.A., Prokhorenko N.N., Bulychev E.Yu., Krutov P.V., Gromakova A.I.</i>	<b>44</b>
Определение оптимальных условий экстракции фурукумаринов из плодов амми большой		Determination of optimum conditions of furocoumarins extraction from the fruits of <i>Ammi majus</i>	
<i>Марахова А.И., Журавлева М.А., Панов С.Н., Станишевский Я.М.</i>	<b>48</b>	<i>Marakhova A.I., Zhuravleva M.A., Panov S.N., Stanishevskiy Ya.M.</i>	<b>48</b>
Сравнение физико-химических свойств анестетиков, содержащих артикаин, применяемых в стоматологии		Comparison of physico-chemical characteristics of some articaine-containing anesthetics used in stomatology	
<i>Носикова Л.А., Кочетов А.Н.</i>	<b>54</b>	<i>Nosikova L.A., Kochetov A.N.</i>	<b>54</b>
Оценка возможностей определения методом ОФ ВЭЖХ содержания природных масел в репеллентных композициях		Evaluation of possible approaches to the determination of natural oils in repellent compositions by RP HPLC	
<i>Тюкова В.С., Кедик С.А., Панов А.В., Бондарь В.В., Лаврентьева А.И.</i>	<b>60</b>	<i>Tyukova V.S., Kedik S.A., Panov A.V., Bondar V.V., Lavrentyeva A.I.</i>	<b>60</b>
Структура комплекса включения дисульфирама с гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином		Structure of inclusion complexes of disulfiram with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin	
<b>Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе</b>		<b>Synthesis and Processing of Polymeric Composites</b>	
<i>Гордиенко М.Г., Сомов Т.Н., Юсупова Ю.С., Чупикова Н.И., Меньшутина Н.В.</i>	<b>66</b>	<i>Gordienko M.G., Somov T.N., Yusupova Y.S., Chupikova N.I., Menshutina N.V.</i>	<b>66</b>
Получение микрочастиц из биodeградируемых природных и синтетических полимеров для применения их в области регенеративной медицины		Preparation of spherical microparticles from biodegradable natural and synthetic polymers for their application in regenerative medicine	
<i>Грицкова И.А., Милушкова Е.В., Левачев С.М., Малахова Ю.Н., Телешов Э.М., Леванова Д.А.</i>	<b>77</b>	<i>Gritskova I.A., Milushkova E.V., Levachev S.M., Malakhova Yu.N., Teleshov E.M., Levanova D.A.</i>	<b>77</b>
Изучение реологических параметров межфазных адсорбционных слоев оксигетилированных нерастворимых в воде ПАВ		Study on rheological parameters of interfacial adsorption layers of ethoxylated water-insoluble surfactants	
<i>Юловская В.Д., Конончук Н.С., Кузьмичева Г.М., Карпова С.Г., Копылова Е.В.</i>	<b>85</b>	<i>Yulovskaya V.D., Kononchuck N.S., Kuzmicheva G.M., Karpova S.G., Kopylova E.V.</i>	<b>85</b>
Влияние углеродных наночастиц на структуру и свойства этиленпропилендиенового каучука (ЭПДМ)		The influence of carbon nanofillers on the structure and properties of EPDM	
<b>Информация</b>		<b>Information</b>	
Российско-швейцарский научный семинар «Фотоника: материалы, технология и устройства»	<b>90</b>	International Russian-Swiss Scientific and Technical Seminar «Advanced photonics: Materials, Technologies, and Devices»	<b>90</b>

**КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ БРОМИДА НЕОДИМА С КАРБАМИДОМ И АЦЕТАМИДОМ: СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ**

**Л.Ю. Аликберова<sup>1,®</sup>, доцент, Д.В. Альбов<sup>2</sup>, научный сотрудник, П.С. Кибальников<sup>1</sup>, студент, М.И. Вергелес<sup>1</sup>, студент, Г.А. Федорова<sup>3</sup>, заведующий лабораторией, В.В. Кравченко<sup>3</sup>, старший научный сотрудник**

<sup>1</sup> Кафедра неорганической химии МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

<sup>2</sup> МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, 119991 Россия

<sup>3</sup> Центр коллективного пользования, МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

® Автор для переписки, e-mail: alikberovalyu@mail.ru

В статье представлены данные по синтезу и исследованию ранее не описанных комплексных соединений бромид неодиима с карбамидом (Ur) и ацетамидом (AA) состава  $[Nd(Ur)_6(H_2O)_2]Br_3$  (**I**) и  $[Nd(AA)_4(H_2O)_4]Br_3 \cdot H_2O$  (**II**). Структура выделенных комплексов установлена методом РСА. Методом ИК-спектроскопии показано, что в структуре **I** и **II** координация лигандов (воды, карбамида или ацетамида) атомом металла осуществляется через атомы кислорода (КЧ 8). Показано, что для комплекса **I** форма координационного полиэдра сложная, переходная между додекаэдром и тетрагональной антипризмой, для комплекса **II** – тригонально-призматическая с двумя дополнительными вершинами над центрами двух прямоугольных граней. Бромид-ионы не участвуют в образовании внутренней координационной сферы комплексов. В кристаллах комплекса **II** дополнительно присутствует внешнесферная молекула воды. Сопоставлены особенности структуры кристаллических карбамидных и ацетамидных производных хлоридов, бромидов и иодидов редкоземельных элементов.

**Ключевые слова:** неодиим, бромид, ацетамид, карбамид, комплексные соединения, строение, координационный полиэдр.

**THE COMPLEXES OF NEODIMIUM BROMIDE WITH CARBAMIDE AND ACETAMIDE: SYNTHESIS AND STRUCTURE**

**L.Yu. Alikberova<sup>1,®</sup>, D.V. Al'bov<sup>2</sup>, P.S. Kibal'nikov<sup>1</sup>, M.I. Vergeles<sup>1</sup>, G.A. Fedorova<sup>1</sup>, V.V. Kravchenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies (MITHT), Moscow, 119571 Russia

<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Chemical faculty, Moscow, 119991 Russia

® Corresponding author e-mail: alikberovalyu@mail.ru

New acetamide complexes of neodimium bromides  $Nd(Ur)_6(H_2O)_2]Br_3$  (**I**) и  $[Nd(AA)_4(H_2O)_4]Br_3 \cdot H_2O$  (**II**) (Ur – carbamide; AA – acetamide) were synthesized. The resulting complexes were characterized by chemical analysis, infrared spectroscopy and X-ray diffraction method. It is shown that the coordination of the ligands (water molecules at inner sphere, carbamide and acetamide) by the neodimium atoms occurs through the oxygen atoms, and the coordination polyhedron is a distorted square antiprism (CN = 8). The bromide ions are not coordinated and are located in the outer sphere. The crystals of **I** contain complex cations  $[Nd(Ur)_6(H_2O)_2]^{3+}$ . The shape of the coordination polyhedron for the neodimium atom in **I** is the transition between the dodecahedron and a distorted tetragonal antiprisms. The shape of the coordination polyhedron for **II** is closest to the two-capped

*trigonal prism. Bromide ions are not involved in the formation of the inner coordination sphere of the complexes; and crystal complex II include additional outer-sphere water molecule. We compared the features of the structure of crystalline urea and acetamide derivatives of chloride, bromide and iodide rare earth elements.*

**Keywords:** *neodimium, bromide, acetamide, carbamide, complex compounds, the coordination polyhedron, structure.*

## Введение

Продукты взаимодействия солей лантанидов с карбамидом  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$  (Ur) и ацетамидом  $\text{CH}_3\text{CONH}_2$  (AA) продолжают вызывать большой интерес исследователей. Карбамид и ацетамид координируются атомами лантанидов через атом кислорода карбонильной группы и образуют многочисленные водородные связи, что, как известно, приводит к формированию структур кладратно-координационного типа. Эти структуры могут рассматриваться как супрамолекулярные ансамбли. Производные солей лантанидов с указанными лигандами перспективны в практическом отношении как прекурсоры для получения материалов, востребованных в различных областях новой техники, атомной энергетике и медицинской диагностике. Они представляют интерес и в теоретическом плане для развития представлений супрамолекулярной химии.

Комплексные производные галогенидов редкоземельных элементов с карбамидом изучаются уже более 40 лет, однако сведения об их составе и строении зачастую оказывались противоречивыми [1, 2]. Так, препаративно полученные при комнатной температуре кристаллические комплексные соединения иодидов лантанидов состава  $\text{LnI}_3 \cdot 4\text{Ur} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Dy}, \text{Ho}, \text{Er}, \text{Y}$ ) характеризуются наличием в их структуре комплексных катионов  $[\text{Ln}(\text{Ur})_4(\text{H}_2\text{O})_4]^{3+}$ , причем координация иодид-ионов атомами лантанида отсутствует [3]. При комнатной температуре синтезировано также безводное соединение  $\text{SmI}_3 \cdot 8\text{Ur}$ , в структуре которого обнаружены катионы окта(карбамид)самария и некоординированные внешнесферные иодид-ионы [4].

Установлено, что бромиды РЗЭ, в отличие от иодидов, образуют с карбамидом два ряда комплексов, а именно:  $[\text{Ln}(\text{Ur})_4(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Br}_3$  и  $[\text{Ln}(\text{Ur})_6(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Br}_3$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Sm}, \text{Er}, \text{Ho}, \text{Lu}$ ) [5–7]. В то же время для иттрия удалось получить только соединения, аналогичные по составу комплексам иодидов РЗЭ, например,  $[\text{Y}(\text{Ur})_4(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Br}_3$  [8]. Показано, что в этих соединениях координация лигандов осуществляется через атомы кислорода молекул воды и карбамида; координационные полиэдры – искаженные тетрагональные антипризмы (КЧ = 8); бромид-ионы не координированы и находятся во внешней сфере. Отмечено, что координация четырех молекул карбамида не приводит к изменению их плоского строения, а последующие координированные молекулы искажены, и образуется дву-

гранный угол  $\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{N}$ , отличный от  $180^\circ$ .

Стоит отметить, что в процессе синтеза кристаллических производных хлоридов РЗЭ с карбамидом в отдельных случаях может проявляться способность хлорид-ионов входить во внутреннюю сферу комплекса и участвовать в координации, выполняя роль лигандов. Так, исследование структуры препаративно полученного комплекса хлорида лантана с карбамидом показало наличие в его кристаллах комплексных катионов состава  $[\text{La}(\text{Ur})_6\text{Cl}_2]^+$  и некоординированных хлорид-ионов [9].

Для хлорида эрбия удалось получить кристаллическое соединение состава  $[\text{Er}(\text{Ur})_6\text{Cl}]\text{Cl}_2$  [8], а для хлорида гольмия –  $[\text{Ho}(\text{Ur})_4\text{Cl}_3]$  [7], с одним или двумя хлоридными лигандами во внутренней сфере комплекса, соответственно. Форма координационного полиэдра в этих случаях – искаженная пентагональная бипирамида, КЧ = 7. Для комплексных соединений хлорида иттрия с карбамидом состава  $[\text{Y}(\text{Ur})_4(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}_3$  и  $[\text{Y}(\text{Ur})_6(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3$  методом рентгеноструктурного анализа выявлено, что координация лигандов (карбамида и воды) осуществляется через атомы кислорода, а хлорид-ионы во внутреннюю сферу не входят [6]. Координационные полиэдры здесь представляют собой искаженные тетрагональные антипризмы (КЧ = 8), координация четырех молекул Ur не искажает их плоского строения, а пятая и шестая молекулы Ur имеют искаженное строение: двугранный угол  $\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{N}$  отличен от  $180^\circ$ .

Исследование взаимодействия галогенидов РЗЭ с AA началось несколько позже. В литературе имеются сведения о синтезе соединений состава  $\text{LaCl}_3 \cdot 5\text{AA} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  [11],  $\text{YCl}_3 \cdot 4\text{AA} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  [12], но структуры этих производных не изучались. Позднее препаративным методом были получены комплексные соединения иодидов РЗЭ состава  $[\text{Ln}(\text{AA})_4(\text{H}_2\text{O})_4]\text{I}_3$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Gd}, \text{Er}, \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Dy}, \text{Ho}, \text{Y}$  [13] и  $\text{Ce}, \text{Pr}, \text{Sm}, \text{Tb}, \text{Tm}, \text{Yb}, \text{Lu}$  [14]). Согласно данным РСА, структура этих комплексных соединений однотипна и включает комплексные катионы  $[\text{Ln}(\text{AA})_4(\text{H}_2\text{O})_4]^{3+}$  (КЧ = 8, координационный полиэдр – искаженная квадратная антипризма) и внешнесферные иодид-ионы. Анализ стереохимических характеристик катионов позволил авторам [15] сделать вывод о ионном характере связи металл-лиганд (AA). При этом они воспользовались критериями, разработанными авторами [16, 17].

Установлено, что бромиды РЗЭ дают с ацетамидом комплексы  $[\text{Ln}(\text{AA})_4(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}_3$  ( $\text{Ln} = \text{Er}, \text{Lu}$ ) [18],

по составу и строению аналогичные производным иодидов РЗЭ, а у соединений хлорида и бромида самария в кристаллической структуре появляется дополнительная внешнесферная молекула воды:  $[\text{Sm}(\text{AA})_4(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и  $[\text{Sm}(\text{AA})_4(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Br}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  [19]. Форма координационных полиэдров переходная между тетрагональной антипризмой и додекаэдром, КЧ = 8.

Изучение структуры кристаллического комплекса состава  $[\text{Y}(\text{AA})_5(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3$  [10] показало, что во внутренней сфере присутствуют молекулы ацетамида и воды и координационный полиэдр представляет собой искаженную пентагональную бипирамиду (КЧ = 7). Хлорид-ионы не координированы центральным атомом и находятся в внешней сфере комплекса.

Из приведенных сведений очевидно существенное различие свойств комплексообразователя по отношению к лигандам Ur и AA, которое выявляется в составе и строении комплексов и усиливается в ряду иодиды – бромиды – хлориды РЗЭ [20].

Сведения о комплексных соединениях бромида неодима с карбамидом и ацетамидом в литературе отсутствуют.

Цель настоящей работы – синтез и исследование строения карбамидных и ацетамидных комплексов бромида неодима.

### Экспериментальная часть

**Синтез.** Для получения комплексных соединений бромидов неодима использовали карбамид квалификации «о.с.ч.», ацетамид марки «х.ч.» и препараты  $\text{NdBr}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , синтезированные из карбоната неодима по реакции с бромоводородной кислотой («ч.д.а.»), взятой в 35-40%-ном избытке, по методике, описанной в [5]. Полученный раствор бромида нео-

дима выпаривали при нагревании до начала выделения кристаллов, охлаждали, отделяли кристаллы от маточного раствора вакуумным фильтрованием на пористом стеклянном фильтре и выдерживали в эксикаторе над гидроксидом калия до постоянной массы. Содержание неодима в кристаллогидрате бромида контролировали методом трилометрии [14].

Синтез карбамидных и ацетамидных комплексных соединений вели, смешивая  $\text{NdBr}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  и кристаллический лиганд (Ur или AA) в молярных соотношениях 1 : 4 и 1 : 6. Для гомогенизации раствора в случае AA добавляли несколько капель воды. Из полученных прозрачных растворов через 2-3 недели выпадали сиреневые кристаллы, форма которых отвечает комбинации косоугольной призмы и пинакоида. Кристаллы гигроскопичны и расплываются во влажном воздухе. При этом длительное выдерживание их в эксикаторе над оксидом фосфора(V) приводит к выветриванию и в дальнейшем – к потере части воды.

**Анализ** полученных кристаллических соединений на содержание металла проводили трилометрически [21]. Содержание азота, углерода и водорода определяли на элементном анализаторе CHNS Flash EA1112 фирмы Thermo Finnigan (Италия). Ошибка определения для C, H, N составляла 0.2-0.3% отн.

Состав полученных карбамидных комплексов при обоих соотношениях исходных реагентов близок к молярному отношению  $\text{NdBr}_3:\text{Ur} = 1:6$ . В случае ацетамида состав комплексов, полученных при обоих соотношениях исходных реагентов, близок к молярному отношению  $\text{NdBr}_3:\text{AA} = 1:4$ . Синтезированные соединения отвечают формулам  $\text{NdBr}_3 \cdot 6\text{Ur} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (I) и  $\text{NdBr}_3 \cdot 4\text{AA} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (II) (табл. 1). Отклонения в содержании Nd, N, C, H могут быть обусловлены высокой гигроскопичностью веществ.

**Таблица 1.** Результаты элементного анализа комплексов  $[\text{Nd}(\text{Ur})_6(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Br}_3$  (I) и  $[\text{Nd}(\text{AA})_4(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Br}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (II)

Соединение	Содержание (найдено/вычислено), %				Молярное отношение $\text{NdBr}_3 : \text{Ur} (\text{AA})$
	C	H	N	Nd	
I	9.47/9.23	3.90/3.59	21.6/21.53	18.4/18.48	1 : 6.04
II	13.7/13.52	3.00/4.22	8.12/7.89	20.8/20.32	1 : 3.96

**ИК-спектры** поглощения новых комплексных соединений получали на ИК-Фурье-спектрометре EQUINOX 55 «Bruker» (Германия). Полученные результаты приведены в табл. 2.

**РСА.** Экспериментальные интенсивности дифракционных отражений для комплекса I получали при комнатной температуре на дифрактометре CAD-4 [22] ( $\text{AgK}_\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\omega/\theta$ -сканирование). Параметры элементарной ячейки определяли и уточняли по 25 рефлексам в интервале

углов  $\theta = 11-12^\circ$ . Поправка на поглощение сделана методом  $\Psi$ -сканирования отдельных рефлексов.

Первичную обработку массива экспериментальных данных проводили по комплексу программ WinGX [23]. Все последующие расчеты выполняли в рамках комплекса программ SHELXL97 [24]. Кристаллическую структуру определяли прямыми методами с последующим уточнением позиционных и тепловых параметров в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода в молекулах

ацетамида вводили в вычисленные позиции и включали в уточнение методом «наездника». Водородные атомы

воды из остаточной электронной плотности обнаружить не удалось, их корректный расчет невозможен.

Таблица 2. Частоты (см<sup>-1</sup>) максимумов основных полос поглощения в ИК-спектрах карбамида, ацетамида и комплексных соединений **I** и **II** и их отнесение

Карбамид	<b>I</b>	Отнесение полос	Ацетамид	<b>II</b>	Отнесение полос
559	529		1048	1048	$\nu_s(\text{CN})$
573	577		1150	1141	$\rho(\text{NH}_2)$
789	777	$\delta(\text{NCN})$	1396	1396	$\nu(\text{CN})$
1064	1019	$\nu_s(\text{CN})$	1450	1469	$\delta(\text{CH}_3)$
1153	1158	$\rho(\text{NH}_2)$	1606	1595	$\delta(\text{NH}_2)+\nu(\text{CO})$
1625	1588	$\delta(\text{NH}_2) + \nu(\text{CO})$	1672	1650	$\nu(\text{CO}) + \delta(\text{NH}_2) + \delta(\text{HOH})$
1680	1654	$\nu(\text{CO}) + \delta(\text{NH}_2) + \delta(\text{HOH})$	2820	2852	$\nu(\text{CH})$
3259			3202	3191	
3345	3350	$\nu(\text{OH}) + \nu(\text{NH})$	3374	3368	$\nu(\text{OH}) + \nu(\text{NH})$
3440					

Экспериментальные интенсивности дифракционных отражений для комплекса **II** получали также при комнатной температуре 293(2) К (StoeStadiVariPilatus; MoK $\alpha$ -излучение).

Основные параметры эксперимента и кристаллографические характеристики и соединений **I** и **II** приведены в табл. 3, их строение показано на рис. 1–4, полученных с использованием программы MERCURY CSD 1.5 [25].

Координаты атомов и другие параметры кристаллической структуры синтезированных соединений депонированы в Кембриджском банке структурных данных: CCDC 1061334 (**I**), CCDC 1061335 (**II**); <http://www.ccdc.cam.ac.uk>; email: [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk).

### Результаты и их обсуждение

Как видно из представленных данных, синтезированные нами комплексы **I** и **II** в основном сходны с изученными ранее карбамидными и ацетамидными комплексами галогенидов других лантанидов аналогичного состава.

Характер ИК-спектров позволяет сделать предварительные выводы о типе координации лиганда (табл. 2). Так, смещение полос поглощения, включающих валентные колебания связей СО и деформационные колебания NH<sub>2</sub>, в сторону более низких частот по сравнению со спектрами индивидуальных карбамида и ацетамида можно объяснить ослаблением связи СО в результате образования связи лиганда с металлом через атом кислорода [19]. Для **I** – это 1588 и 1625 см<sup>-1</sup> (для Ur, соответственно, 1654 и 1680 см<sup>-1</sup>), для **II** – 1595 и 1606 (для AA, соответственно, 1650 и 1672 см<sup>-1</sup>). Следовательно, можно сделать вывод о координации карбамида (или ацетамида) атомами РЗЭ в **I** и **II** через атом кислорода карбонильной группы соответствующего лиганда.

РСА карбамидного комплекса бромид неодама **I**

показал, что в его структуре присутствуют комплексные катионы [Nd(Ur)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>3+</sup>. Форма координационного полиэдра для **I** сложная, переходная между додекаэдром и тетрагональной антипризмой, КЧ равно 8. Карбамид координируется через атом кислорода, бромид-ионы не входят во внутреннюю сферу комплекса и удерживаются в структуре водородными связями.

В структуре соединения **I** одна из координированных молекул Ur (изначально имеющих плоское строение) искажается и образуется двугранный угол N–C(O)–N, не равный 180° (а именно: 128.28°) (рис. 2). Подобное искажение только одной молекулы Ur уже наблюдалось в случае производных La и Sm [6, 8]. Причиной этого искажения являются пространственные затруднения размещения Ur в окружении центрального атома, которые сказываются тем сильнее, чем меньше размер самого центрального атома. Так, в гексакарбамидных комплексах эрбия, гольмия и лютеция [5, 7] искажается плоское строение уже двух (из шести) координированных молекул карбамида. Действительно, размеры атомов Er, Ho, Lu существенно меньше, чем атомов La, Nd и Sm [26]. В то же время размещение во внутренней сфере, наряду с четырьмя молекулами воды, четырех молекул Ur не ведет к деформации их строения [20].

В структуре **I** имеются протяженные полости диаметром около 5 Å, в которых располагаются двойные колонки из бромид-ионов. Как и для всех ранее изученных карбамидных комплексов, длины связей неодам – кислород карбамида несколько ниже, чем длины связей неодам – кислород воды (усредненные значения для **I**: Nd–OC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 2.40 Å и Nd–OH<sub>2</sub> 2.54 Å); следовательно, молекулы карбамида связаны с комплексообразователем прочнее, чем молекулы H<sub>2</sub>O.

РСА соединения **II** показал, что в его структуре присутствуют комплексные катионы [Nd(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>(AA)<sub>4</sub>]<sup>3+</sup>. Форма координационного полиэдра тригонально-призма-

Таблица 3. Кристаллографические характеристики, детали рентгенодифракционного эксперимента и уточнения структуры комплексов **I** и **II**.

Параметры	Значения	
	<b>I</b>	<b>II</b>
Эмпирическая формула	C <sub>6</sub> H <sub>28</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>12</sub> NdO <sub>8</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>30</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>4</sub> NdO <sub>9</sub>
Молекулярная масса	780.37	710.33
Сингония	Триклинная	Моноклиная
Пространственная группа	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 21/n
<i>a</i> , Å	8.832(3)	10.5345(5)
<i>b</i> , Å	10.5770(16)	15.1027(8)
<i>c</i> , Å	14.792(4)	15.5672(8)
$\alpha$ , град.	96.909(16)	90
$\beta$ , град.	104.08(2)	99.115(4)
$\gamma$ , град.	105.935(18)	90
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	1262.6(5)	2445.5(2)
<i>T</i> , К	293(2)	293(2)
<i>Z</i>	2	4
$\rho_{\text{выч.}}$ , г/см <sup>3</sup>	2.053	1.929
Излучение	AgK $\alpha$	MoK $\alpha$
$\mu(K\alpha)$ , мм <sup>-1</sup>	3.665	7.063
Область углов $\theta$ , град.	1.14– 19.97	1.890–30.740
Область индексов <i>h, k, l</i>	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10; -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12; 0 ≤ <i>l</i> ≤ 178	-15 ≤ <i>h</i> ≤ 7; -19 ≤ <i>k</i> ≤ 21; -22 ≤ <i>l</i> ≤ 22
Размеры кристалла, мм	0.30 × 0.30 × 0.30	0.30 × 0.30 × 0.30
Объем эксперимента	4769	7498
Независимых отражений	3748	4387
Кол-во отражений с $I \geq 2\sigma(I)$	3748	2286
Кол-во отражений в МНК / кол-во уточняемых параметров	4769/271	7498/237
Goof	0.992	0.892
<i>R</i> -фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ] <i>R</i> <sub>1</sub> / <i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0590/0.0419	0.0309/0.0631
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ , э/Å <sup>3</sup>	1.718/-0.842	0.721/-0.570

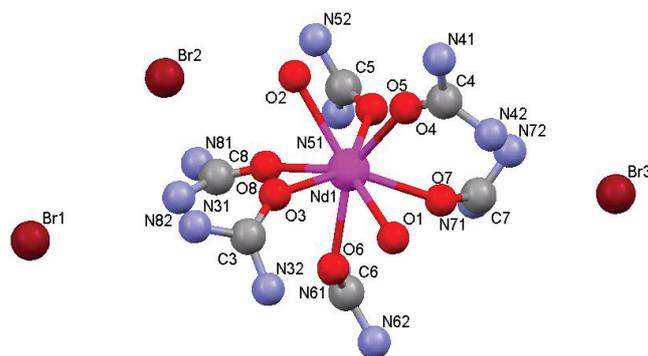


Рис. 1. Строение соединения **I** (атомы Н координированных молекул H<sub>2</sub>O не показаны).

титическая с двумя дополнительными вершинами над центрами двух прямоугольных граней; КЧ равно 8 (рис. 2). Ацетамид координируется через атом кислорода, бромид-ионы не входят во внутреннюю сферу

комплекса и удерживаются в структуре водородными связями; в кристаллах **II** присутствует дополнительно внешнесферная молекула воды.

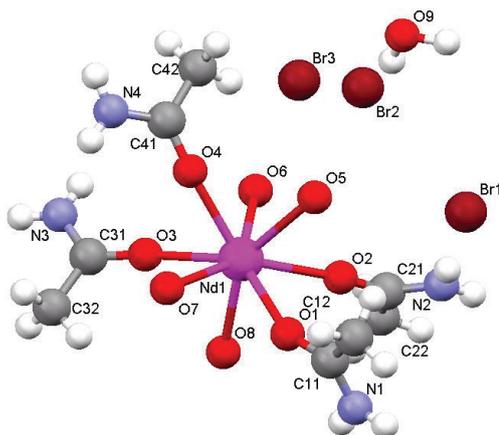


Рис. 2. Строение соединения II (атомы Н координированных молекул  $\text{H}_2\text{O}$  не показаны)

Структурные характеристики комплексного катиона можно использовать для оценки характера химической связи металл–ацетамид [16, 17]. Так, в случае чисто ковалентной связи перекрытие между металлом и  $sp^2$ -гибридизованной орбиталью кислорода будет оптимальным, если угол  $\text{M–O–C}$  близок к  $120^\circ$ , и при этом катион металла лежит в плоскости амидного лиганда (метильная группа ацетамида не рассматривается). В случае чисто ионной связи оптимальное взаимодействие достигается, когда угол  $\text{M–O–C}$  равен  $154^\circ$  и расстояние между атомами металла и кислорода близко к  $2.5 \text{ \AA}$ .

Сравнивая результаты определения углов  $\text{Ln–O–C}$  в структуре ацетамидных комплексов иодидов лантанидов с этими предельными значениями для  $\text{M–O–C}$ ,

авторы [15] делают вывод о преимущественно ионном характере химической связи лантанид – ацетамид в комплексных катионах  $[\text{Ln}(\text{AA})_4(\text{H}_2\text{O})_4]^{3+}$ .

В полученном нами комплексе II значения углов  $\text{Nd–O–C}$  равны  $155.77^\circ$ ,  $168.42^\circ$ ,  $157.65^\circ$  и  $159.07^\circ$  (рис. 2). Очевидно, в соединении II так же, как в комплексах  $[\text{Ln}(\text{AA})_4(\text{H}_2\text{O})_4]_3$  ( $\text{Ln} = \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Sm}, \text{Tb}, \text{Tm}, \text{Yb}, \text{Lu}$ ) [24] и  $[\text{Sm}(\text{AA})_4(\text{H}_2\text{O})_4]_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ) [12], реализуется координационная связь с высокой степенью ионности.

Оба соединения – I и II, наряду с ранее изученные карбамидными и ацетамидными комплексами бромидов РЗЭ [20], характеризуются большим числом водородных связей в структуре.

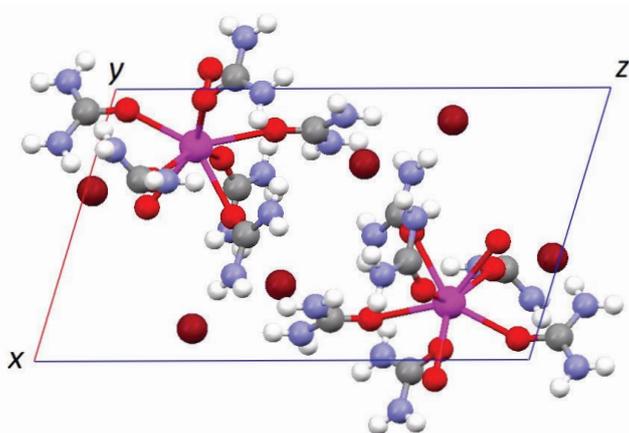


Рис. 3. Элементарная ячейка I, проекция вдоль оси  $b$ .

### Заключение

Отличия структуры ацетамидных и карбамидных комплексов обусловлены тем, что карбамид, будучи плоской молекулой, при координации образует более компактную структуру. Размещение плоских молекул карбамида вокруг центрального атома не встречает таких пространственных трудностей, как в случае неплюской молекулы ацетамида. Указанное обстоятельство приводит к изменению взаимной ориентации лигандов при переходе от карбамидного к ацетамидному производному.

Комплексные катионы образуют в пространстве слои, в которых плоские аминогруппы лигандов соседних слоев располагаются друг напротив друга со сдвигом (а в случае ацетамидных комплексов – с почти перпендикулярным поворотом). Между слоями комплексных катионов расположены бромид-ионы, образующие колонки. Бромид-анионы находятся во внешней сфере комплексов и участвуют в образовании водородных связей с атомами водорода аминогрупп лигандов и молекул воды.

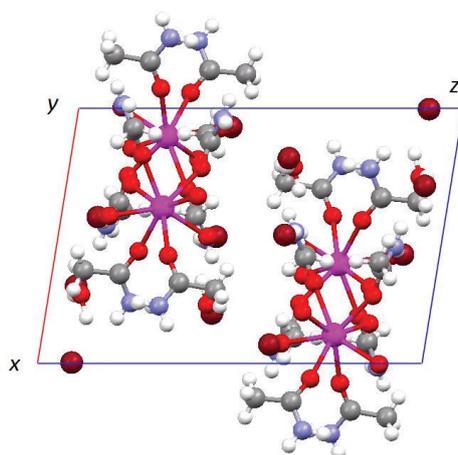


Рис. 4. Элементарная ячейка II, проекция вдоль оси *b*.

### Список литературы:

1. Айтимбетов К., Сулайманкулов К., Батюк А.Г., Исмаилов М., Абыкеев К. // Журн. неорган. химии. 1977. Т. 22. С. 211–213.
2. Рукк Н.С., Кузнецова Г.П., Зайцева М.Г., Оликов И.И., Степин Б.Д. // Журн. неорган. химии. 1984. Т. 29. № 8. С. 1970–1974.
3. Голубев Д.В., Альбов Д.В., Кравченко В.В., Аликберова Л.Ю., Рукк Н.С. // Коорд. химия. 2010. Т. 36. № 11. С. 820–827.
4. Savinkina E.V., Al Ansari Y.F., Zamilatskov I.A., Albov D.V., Tsvadze A.Yu. // Acta Crystallogr. E. 2005. V. 61. P. m664–m 666.
5. Аликберова Л.Ю., Альбов Д.В., Кибальников П.С., Зайцева М.Г., Кравченко В.В., Федорова Г.А., Рукк Н.С. // Коорд. химия. 2011. Т. 37. № 8. С. 635–640.
6. Аликберова Л.Ю., Альбов Д.В., Бушмелева А.С., Федорова Г.А., Кравченко В.В., Рукк Н.С. // Вестник МИТХТ. 2012. Т. 7. № 1. С. 19–23.
7. Аликберова Л.Ю., Альбов Д.В., Кибальников П.С., Федорова Г.А., Кравченко В.В., Рукк Н.С. // Вестник МИТХТ. 2012. Т. 7. № 2. С. 15–19.
8. Аликберова Л.Ю., Альбов Д.В., Кибальников П.С., Федорова Г.А., Рукк Н.С. // Коорд. химия. 2012. Т. 38. № 6. С. 460–464.
9. Zhu Z.-Y., Zhang D.-C., Lin Z.-J., Li Pu, Zhong A.-Z., Wang L.-J., Zhang C.-Z., Wei Y., Xu Y.-T., Shen T.-J., Guo A.-L., Li X.-F. // Huaxue Xuebao (Chin.). Acta Chim. Sinica. 1989. V. 47. P. 270–276.
10. Аликберова Л.Ю., Альбов Д.В., Кибальников П.С., Зайцева М.Г., Кравченко В.В., Федорова Г.А., Рукк Н.С. // Коорд. химия. 2012. Т. 38. № 4. С. 251–255.
11. Жолалиева З.М., Сулайманкулов К.С., Ногоев К.Н. // Журн. неорган. химии. 1976. Т. 21. № 8. С. 2290–2293.
12. Ашимкулова Г.А., Ногоев К.Н., Сулайманкулов К.С. // Журн. неорган. химии. 1974. Т. 19. № 9. С. 2588–2590.
13. Аликберова Л.Ю., Альбов Д.В., Малинов-

14. Голубев Д.В., Альбов Д.В., Кравченко В.В., Аликберова Л.Ю., Рукк Н.С. // Коорд. химия. 2010. Т. 36. С. 820–827.
15. Savinkina E. V., Golubev D. V., Grigoriev M. S. // J. Coord. Chem. 2011. V. 64. № 21. P. 3758–3766.
16. Hay V.P., Hancock R.D. // Coord. Chem. Rev. 2001. V. 212. P. 61–78.
17. Hay V.P., Clement O., Sandrone G., Dixon D.A. // Inorg. Chem. 1998. V. 37. P. 5887–5894.
18. Аликберова Л.Ю., Альбов Д.В., Кибальников П.С., Федорова Г.А., Зайцева М.Г. // Вестник МИТХТ. 2013. Т. 8. № 5. С. 83–88.
19. Аликберова Л.Ю., Альбов Д.В., Бушмелева А.С., Федорова Г.А., Кравченко В.В. // Вестник МИТХТ. 2013. Т. 8. № 2. С. 64–68.
20. Аликберова Л.Ю., Альбов Д.В., Кибальников П.С., Рукк Н.С. // Сб. тезисов докл. Всерос. научн. конф. с междунар. участием «Успехи синтеза и комплексообразования». М., Россия, 18–22 апреля 2011. М.: РУДН, 2011. С. 227.
21. Patrovsky V. // Coll. Czech. Chem. Comm. 1959. V. 24. P. 3305–3308.
22. Enraf-Nonius CAD-4 Software. Version 5. 0. Delft (The Netherlands): Enraf-Nonius. 1989.
23. Farrugia L.J. // J. Appl. Cryst. 1999. V. 32. P. 837–838.
24. Sheldrick G.M. SHELXS 97 and SHELXL 97. Göttingen (Germany): Univ. of Göttingen. 1997.
25. Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., van de Streek J. // J. Appl. Cryst. 2006. V. 39. P. 453–457.
26. Бандуркин Г.Н., Джурунский Б.Ф., Тананаев И.В. Особенности кристаллохимии соединений редкоземельных элементов. М.: Наука, 1984. 232 с.

### References:

1. Aitimbetov K., K. Sulaimankulov, Batiuk A. G.,

- Ismailov M., Abykeev K. // Zhurn. neorg. himii. (Journ. neorg. chemistry). 1977. V. 22. P. 211–213. (in Russ.).
2. Rukk N.S., Kuznecova G.P., Zajceva M.G., Olikov I.I., Stepin B.D. // Zhurn. neorg. himii. (Journ. neorg. chemistry). 1984. V. 29. № 8. P. 1970–1974. (in Russ.)
  3. Golubev D.V., Al'bov D. V., Kravchenko V.V., Alikberova L.Yu., and Rukk N.S. // Journal of Coordination Chemistry. 2010. V. 36. № 11. P. 820–827. (in Russ.)
  4. Savinkina E.V., Al Ansari Y.F., Zamilatskov I.A., Albov D.V., Tsivadze A.Yu. // Acta Crystallogr. E. 2005. V. 61. P. m664–m666. (in Russ.).
  5. Alikberova L.Yu., Al'bov D.V., Kibal'nikov P.S., Zaitseva M.G., Kravchenko V.V., Fedorova G.A., and Rukk N.S. // Journal of Coordination Chemistry. 2011. V. 37. № 8. P. 635–640. (in Russ.).
  6. Alikberova L.Ju., Al'bov D.V., Bushmeleva A.S., Fedorova G.A., Kravchenko V.V., Rukk N.S. // Vestnik MITHT. (Vestnik MITHT). 2012. V. 7. № 1. P. 19–23. (in Russ.)
  7. Alikberova L.Yu., Al'bov D.V., Kibal'nikov P.S., Kravchenko V.V., Fedorova G.A., and Rukk N.S. // Vestnik MITHT. (Vestnik MITHT). 2012. V.7. № 2. P. 15–19. (in Russ.).
  8. Alikberova L.Yu., Al'bov D.V., Kibal'nikov P.S., Fedorova G.A., and Rukk N.S. // Journal of Coordination Chemistry. 2012. V.38. № 6. P. 460–464. (in Russ.)
  9. Zhu Z.-Y., Zhang D.-C., Lin Z.-J., Li Pu, Zhong A.-Z., Wang L.-J., Zhang C.-Z., Wei Y., Xu Y.-T., Shen T.-J., Guo A.-L., Li X.-F. // Huaxue Xuebao (Chin.). Acta Chim. Sinica. 1989. V. 47. P. 270–276.
  10. Alikberova L.Yu., Al'bov D.V., Kibal'nikov P.S., Zaitseva M.G., Kravchenko V.V., Fedorova G.A., and Rukk N. S. // Journal of Coordination Chemistry. 2012. V.38. № 4. P. 251–255. (in Russ.).
  11. Zholalieva Z.M., Sulajmankulov K.S., Noguev K.N. // Zhurn. neorg. himii. (Journ. neorg. chemistry). 1976 V. 21. № 8. P. 2290–2293. (in Russ.).
  12. Ashimkulova G.A., Noguev K.N., Sulajmankulov K.S. // Zhurn. neorg. himii. (Journ. neorg. chemistry). 1974. V. 19. № 9. P. 2588–2590. (in Russ.).
  13. Alikberova L.Yu., Al'bov D.V., Malinovskaya G.O., Golubev D.V., Kravchenko V.V., and Rukk N.S. // Journal of Coordination Chemistry. 2009. V. 35. № 7. P. 556–560. (in Russ.).
  14. Golubev D.V., Al'bov D.V., Kravchenko V.V., Alikberova L.Yu., and Rukk N.S. // Journal of Coordination Chemistry. 2010. V. 36. P. 820–827. (in Russ.).
  15. Savinkina E.V., Golubev D.V., Grigoriev M.S. // Journal of Coordination Chemistry. 2011. VI. 64. № 21. P. 3758–3766. (in Russ.).
  16. Hay B.P., Hancock R.D. // Coord. Chem. Rev. 2001. V. 212. P. 61–78.
  17. Hay B.P., Clement O., Sandrone G., Dixon D.A. // Inorg. Chem. 1998. V. 37. P. 5887–5894.
  18. Alikberova L.Yu., Al'bov D.V., Kibal'nikov P.S., Zaitseva M.G., Fedorova G. A. // Vestnik MITHT. (Vestnik MITHT). 2013. V. 8. № 5. P. 83–88 (in Russ.).
  19. Alikberova L.Ju., Al'bov D.V., Bushmeleva A.S., Fedorova G.A., Kravchenko V.V. // Vestnik MITHT. (Vestnik MITHT). 2013. V. 8. № 2. P. 64–68. (in Russ.).
  20. Alikberova L.Ju., Al'bov D.V., Kibal'nikov P.S., Rukk N.S. Tez. dokl. Vseross. nauchn. konf. s mezhdunar. uchastiem, M., Rossiya, 18–22 apr. 2011.-M.: RUDN. 2011. P.227. (in Russ.).
  21. Patrovsky V. // Coll. Czech. Chem. Comm. 1959. V. 24. P. 3305–3308.
  22. Enraf-Nonius CAD-4 Software. Vertion 5. 0. Delft (The Netherlands): Enraf-Nonius. 1989.
  23. Farrugia L.J. // J. Appl. Cryst. 1999. V. 32. P. 837–838.
  24. Sheldrick G.M. SHELXS 97 and SHELXL 97. Göttingen (Germany): Univ. of Göttingen. 1997.
  25. Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., van de Streek J. // J. Appl. Cryst. 2006. V. 39. P. 453–457.
  26. Bandurkin G.N., Dzhurinskij B.F., Tananaev I.V. Osobennosti kristallohimii soedinenij redkozemel'nyh jelementov. (Features of the crystal chemistry of compounds of rare-earth elements) M.: Nauka, 1984. 232 p. (in Russ.).

СОСТАВ АНОДНЫХ ОКСИДНЫХ ПЛЕНОК НА КРИСТАЛЛАХ InAs

**А.В. Артамонов<sup>1,@</sup>, инженер, В.П. Астахов<sup>1</sup>, главный специалист, И.Б. Варлашов<sup>2</sup>, зам. зав. кафедрой по научной работе, Н.И. Евстафьева<sup>1</sup>, начальник отдела, П.В. Митасов<sup>2</sup>, аспирант**

<sup>1</sup>ОАО «Швабе-Фотосистемы», Москва, 117545 Россия

<sup>2</sup>Национальный исследовательский университет «МЭИ», Москва, 111250 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: art-bass@mail.ru

*Методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) исследован элементный и химический состав анодных оксидных пленок (АОП) арсенида индия, полученных анодным окислением в гальваностатическом режиме при двух значениях плотности анодного тока ( $j$ ) в электролите, содержащем ионы фтора. Определены особенности процесса накопления атомов фтора при выращивании АОП и влияние значения  $j$  на этот процесс.*

**Ключевые слова:** арсенид индия, анодная оксидная пленка, рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия, фторид-ион, элементный состав.

THE COMPOSITION OF ANODIC OXIDE FILMS ON InAs CRYSTALS

**A.V. Artamonov<sup>1,@</sup>, V.P. Astakhov<sup>1</sup>, I.B. Varlashov<sup>2</sup>, N.I. Evstaf'eva<sup>1</sup>, P.V. Mitasov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>JSC «Shvabe-Photosystems», Moscow, 117545 Russia

<sup>2</sup>National Research University «MEI», Moscow, 111250 Russia

@ Corresponding author e-mail: art-bass@mail.ru

*The elemental and chemical composition distribution over the indium arsenide anodic oxide films (AOF) thickness created by anodic oxidation in a galvanostatic mode at two current density values in an electrolyte containing fluoride ions are studied by X-ray photoelectron spectroscopy. The received data indicate that AOF consist of the fluoride-oxygen compounds of In and As (In and As oxyfluorides) and indium oxide ( $In_2O_3$ ). Fluorine is accumulated near InAs-AOF boundary. Increasing of the current density from 0.05 to 0.5 mA/cm<sup>2</sup> at constant value of both forming voltage and electrolyte composition leads to fluorine concentration near AOF-InAs boundary increasing approximately in 3 times. In turn, the forming voltage increasing at fixed current density also increases the fluorine concentration near InAs-AOF boundary but in less extent: with forming voltage increasing on 5 V more the fluorine content in the bulk AOF increases in ~1.2 and ~1.5 times at current densities of 0.05 and 0.5 mA/cm<sup>2</sup>, respectively. Thus, it is possible to change fluorine content near AOF-InAs boundary at constant fluorine-containing components concentration in initial electrolyte by varying current density and forming voltage of anodic oxidation.*

**Keywords:** indium arsenide, anodic oxide film, X-ray photoelectron spectroscopy, fluorine, elemental composition.

**Введение**

При формировании защиты поверхности планарных  $p-n$ -переходов на кристаллах InAs в качестве первого диэлектрического слоя используют анодные оксидные пленки (АОП) [1]. Это позволяет обеспечивать необходимые малые значения плотности положительного встроенного заряда за счет возможности

модификации границы раздела диэлектрик-полупроводник, а также демпфировать механические напряжения, вызываемые отличием коэффициентов термического расширения полупроводника и второй (пассивирующей) диэлектрической пленки. Указанное обстоятельство особенно важно для охлаждаемых фоточувствительных кристаллов.

Существенному снижению плотности положи-

тельного встроенного заряда вблизи границы раздела диэлектрик–полупроводник, в свою очередь, способствует введение в электролиты при формировании АОП фторсодержащей компоненты [2, 3]. Однако механизм такого явления пока недостаточно изучен. Его уточнению способствуют данные о распределении элементного и химического состава по толщине АОП. Элементный и химический состав АОП толщиной менее 200 Å, выращенных в электролитах, содержащих фторид аммония NH<sub>4</sub>F, исследован в работах [4, 5]. По нашему мнению, расширение диапазона толщины АОП и использование различных значений плотности тока окажется безусловно полезным для выявления механизма формирования пленки.

Цель данной работы – установление характера распределения элементного и химического состава по толщине в интервале 0.02÷0.05 мкм АОП, выращенных в электролите с фторсодержащей компонентой при значительно отличающихся плотностях анодного тока.

### Экспериментальная часть

В работе использовали пластины InAs марки ИМЭб (Арсенид индия. Технические условия ТУ 48–4–420–92) *n*-типа проводимости, вырезанные из объемного, выращенного методом Чохральского монокристалла InAs, с концентрацией основных носителей заряда  $\sim (1\div 2) \cdot 10^{16}$  см<sup>-3</sup> и подвижностью  $\sim 4 \cdot 10^4$  см<sup>2</sup>/В·с при 77 К. Пластины имели кристаллографическую ориентацию поверхности (111)А. После резки кристалла пластины подвергали последующим химико-механической и химико-динамической полировке, травлению в водном растворе фтороводородной кислоты (осч, «Сигма Тек») (1:10) и обезжириванию в изопропиловом спирте. Толщина экспериментальных образцов составляла  $\sim 650$  мкм.

Электролит для формирования АОП выбирали на основании литературных данных [3] в виде смеси этиленгликоля (чда, ООО «Химстройснаб») и концентрированного раствора аммиака (чда, «Сигма Тек») в соотношении 5:1 с добавкой 40%-ного водного раствора NH<sub>4</sub>F (осч, «Сигма Тек») в количестве, обеспечивающем концентрацию NH<sub>4</sub>F в электролите  $\sim 12$  г/л.

Процесс анодирования проводили в лабораторной двухэлектродной ячейке с платиновым анодом в гальваностатическом режиме при плотностях тока 0.05 и 0.5 мА/см<sup>2</sup> до конечных напряжений 15, 20 и 25 В. В качестве катода использовали платиновый электрод, анодом служила полупроводниковая пластина. Послойное травление осуществляли ионами Ag<sup>+</sup> с энергией 3 кэВ с использованием пушки Пеннинга, позволяющей получать достаточно широкое пятно, что гарантирует равномерное травление по площади образца. Травление проводили в отдельной камере предварительной обработки. Скорость травления составляла  $\sim (10\div 14)$  Å в минуту при плотно-

сти тока пучка ионов 20 мкА/мм<sup>2</sup>.

Измерения толщины и показателя преломления проводили на эллипсометре ЛЭФ-3М-1 (длина волны излучения – 632 нм, угол падения пучка – 45°).

Распределение элементного состава полученных АОП по толщине исследовали на установке LHS-10 с полусферическим энергоанализатором и рентгеновской пушкой с двумя анодами (AlK<sub>α</sub>, MgK<sub>α</sub>). Возбуждение фотоэлектронов осуществляли фотонным пучком с энергией 1253.6 эВ, полученным путем облучения магниевого анода электронами с энергией 12 кэВ. Площадь поверхности сбора информации определяли фокусировкой энергоанализатора: она составляла  $\sim 15$  мм<sup>2</sup>, интегральный фототок  $\sim 10$  нА. Для количественного анализа самые «сильные» пики переснимали в режиме с постоянной в диапазоне ΔE=50 эВ энергией пропускания энергоанализатора. Интенсивность пиков измеряли в течение 100 мс и усредняли по трем измерениям. Калибровку энергоанализатора проводили по положению пиков уровней Ag3d<sub>5/2</sub> (885.31 эВ), Au4f<sub>7/2</sub> (1169.6 эВ) и AgMNN (357.84 эВ). Площадь анализируемых образцов составляла  $\sim 3$  см<sup>2</sup>. Для определения относительных концентраций химических элементов полученный пик от каждого элемента интегрировали с предварительным вычитанием фона. При этом диапазон интегрирования, в который входят сателлиты «встряски» и «стряхивания», для F составлял (565÷575) эВ, для O – (715÷735) эВ, для In – (715÷795) эВ, для As – (1100÷1120) эВ. Для расчета концентраций использовали только самые «сильные» пики элементов. Для In и As брали оба пика из дублета. Для In – 3d<sub>3/2</sub> и 3d<sub>5/2</sub>, для As – 3p<sub>1/2</sub> и 3p<sub>3/2</sub>, для O и F пики 1s. Для расчета выбирали суммарный интеграл обоих пиков из дублета с суммированием коэффициента элементной чувствительности, взятого из рассчитанных для установки LHS-10 данных [6].

Остаточное давление в измерительной камере не превышало 10<sup>-9</sup> Торр.

### Результаты и их обсуждение

Режимы процессов анодного окисления, значения толщины (*d*) и показателя преломления (*n*) полученных АОП представлены в таблице.

Из данных таблицы следует, что для каждого из значений тока с ростом толщины АОП происходит увеличение показателя преломления, что свидетельствует об увеличении ее плотности. В свою очередь, эффективность роста АОП, определяемая как прирост толщины АОП, приходящийся на 1 В прироста напряжения, не зависит от плотности тока и для всех образцов составила  $\sim (20\div 22)$  Å/В.

На рис. 1 и 2 для двух значений тока анодирования представлены экспериментальные профили распределения элементного состава по толщине АОП,

определяемой временем ионного травления ( $\tau$ ). Кривые получали непрерывным соединением экспериментальных точек, измеренных с шагом  $(10 \div 14)$  Å. Нулевые

значения на оси абсцисс соответствуют поверхности АОП, а максимальные значения – границе АОП–InAs (началу участка насыщения профилей In и As).

Параметры процессов анодного окисления, значения толщины и показателя преломления полученных АОП

№ образца	Плотность тока $j$ , мА/см <sup>2</sup>	Конечное напряжение $U_k$ , В	Длительность процесса АО, с	Толщина АОП $d$ , Å	Показатель преломления $n$
1	0.05	15	714	339	1.80
2	0.05	20	966	420	1.83
3	0.05	25	1291	532	1.86
1□	<b>0.5</b>	<b>15</b>	<b>75</b>	<b>290</b>	<b>1.81</b>
2□	<b>0.5</b>	<b>20</b>	<b>100</b>	<b>412</b>	<b>1.83</b>
3□	<b>0.5</b>	<b>25</b>	<b>167</b>	<b>502</b>	<b>1.88</b>

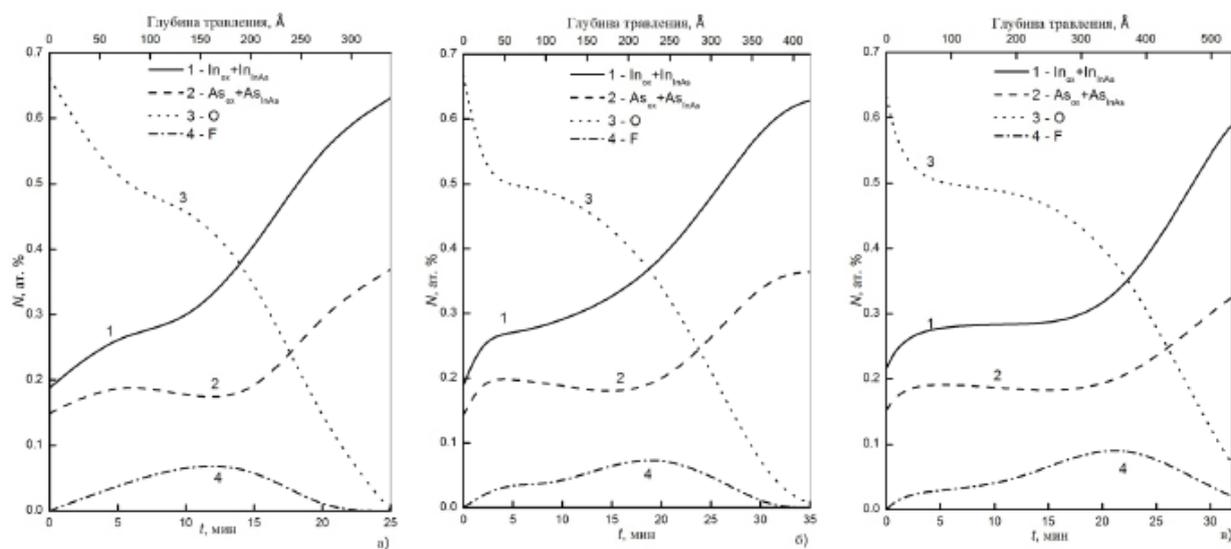


Рис. 1. Профили распределения элементного состава по толщине АОП, выращенных при  $j=0.05$  мА/см<sup>2</sup>: а)  $U_k=15$  В,  $d_{\text{АОП}}=339$  Å; б)  $U_k=20$  В,  $d_{\text{АОП}}=420$  Å; в)  $U_k=25$  В,  $d_{\text{АОП}}=532$  Å.

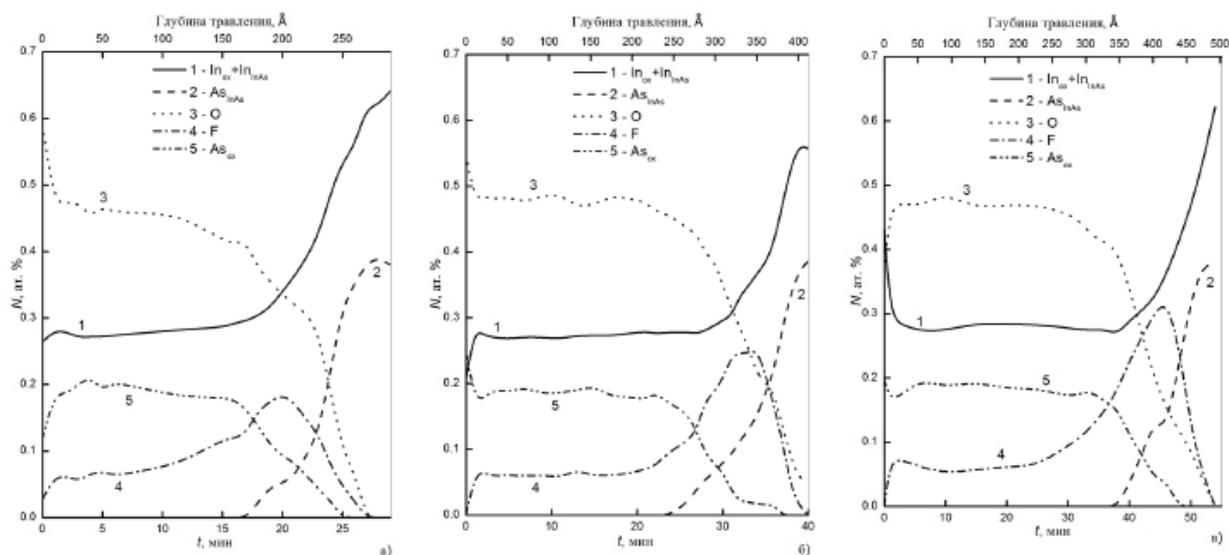


Рис. 2. Профили распределения элементного состава по толщине АОП, выращенных при  $j=0.5$  мА/см<sup>2</sup>: а)  $U_k=15$  В,  $d_{\text{АОП}}=290$  Å; б)  $U_k=20$  В,  $d_{\text{АОП}}=412$  Å; в)  $U_k=25$  В,  $d_{\text{АОП}}=502$  Å.

Из рис. 1 и 2 видно, что все образцы имеют схожую форму профилей распределения элементного состава по толщине АОП. По всей толщине в АОП содержатся фтор, кислород, индий и мышьяк. В объеме АОП кислород распределен равномерно, а в «переходном» слое (до ~150 Å от границы раздела InAs–АОП) его концентрация постепенно уменьшается до границы с монокристаллическим InAs. Концентрация фтора в «переходном» слое увеличена относительно объема АОП. Расчет профилей распределения фтора (площади под кривой) показал, что с увеличением  $U_k$  на 5 В содержание фтора в объеме АОП увеличивается в ~ 1.2 и ~ 1.5 раза при значениях  $j$  0.05 и 0.5 мА/см<sup>2</sup>, соответственно. При обоих значениях  $j$  по мере увеличения толщины АОП отношение концентрации кислорода к концентрации фтора ( $NO/NF$ ) в «переходном» слое постепенно уменьшается и стремится к 1, а при  $j=0.5$  мА/см<sup>2</sup> и  $U_k=25$  В становится меньше 1. В свою очередь, концентрации In и As постепенно увеличиваются и при достижении границы раздела InAs–АОП достигают своего насыщения.

На образцах, полученных при  $j=0.5$  мА/см<sup>2</sup>, по мере увеличения толщины АОП фронт фтора «обгоняет» фронт кислорода, чего не происходит при  $j=0.05$  мА/см<sup>2</sup>. По-видимому, увеличение значения  $j$  в 10 раз в данном случае приводит к повышению скорости диффузии атомов фтора в объеме АОП и его быстрому накоплению вблизи границы раздела InAs–АОП. При этом происходит увеличение концентрации фтора в максимуме распределения в ~ 3 раза.

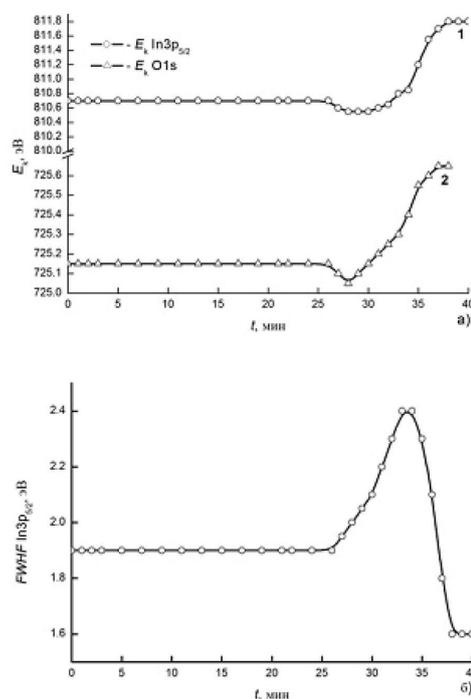
Таким образом, варьируя плотность тока и конечное напряжение при анодировании, можно изменять содержание фтора вблизи границы InAs–АОП при одной и той же концентрации фторсодержащей компоненты в исходном электролите.

По мере травления АОП наблюдается сдвиг максимума пика  $In3d_{5/2}$  сначала в сторону меньших значений кинетической энергии фотоэлектрона ( $E_k$ ), что говорит об увеличении энергии связи, а затем в сторону больших  $E_k$ . На рис. 3 показано изменение кинетической энергии фотоэлектрона пиков  $In3d_{5/2}$  и  $O1s$  (рис. 3а, кривые 1 и 2), а также полной ширины на полувысоте (FWHF) пика  $In3d_{5/2}$  (рис. 3б) по мере травления АОП образца №2' ( $j=0.5$  мА/см<sup>2</sup>,  $U_k=20$  В). Стоит отметить, что изменение значений  $E_k$  пиков  $In3d_{5/2}$  и  $O1s$ , а также FWHF пика  $In3d_{5/2}$  по мере травления АОП для всех образцов носит однотипный характер.

Судя по рис. 3 (3в), значения FWHF меняются по мере травления, что говорит о наличии нескольких окисленных форм индия.

Сдвиг в сторону меньших значений  $E_k$ , начинающийся с 26-ой минуты травления, соответствует началу увеличения содержания фтора и уменьшению содержания кислорода и сопровождается увеличе-

нием значений FWHF пика  $In3d_{5/2}$ . Авторы [4] связывают химический сдвиг окисленной компоненты индия в сторону больших энергий связи с образованием оксифторида индия состава  $In_xO_yF_z$ . На наличие связей O–F также указывает смещение линии кислорода  $O1s$  (рис.3а, кривая 2) в сторону больших энергий связи на 26-ой минуте травления. Минимум в сдвиге наблюдается на 28–30-й минуте травления, когда концентрация фтора достигает максимального значения, а FWHF пика  $In3d_{5/2}$  продолжает расти. Далее  $E_k$  фотоэлектронов резко увеличивается, что соответствует уменьшению энергии связи, а концентрации фтора и кислорода уменьшаются. В этот момент травления также проходят свой максимум значения FWHF пика  $In3d_{5/2}$ , которые далее уменьшаются до минимального значения.



**Рис. 3.** Изменение кинетической энергии выхода фотоэлектрона пиков  $In3d_{5/2}$  и  $O1s$ , а также полной ширины на полувысоте (FWHF) пика  $In3d_{5/2}$  при травлении АОП образца №2' ( $j=0.5$  мА/см<sup>2</sup>,  $U_k=20$  В).

На рис. 4 представлены пики  $In3d_{3/2}$  и  $In3d_{5/2}$  в трех точках, соответствующих 22, 30 и 39 минутам травления.

Полученные результаты указывают на наличие двух окисленных форм In (максимумы в области 802 и 810 эВ), характеризующихся значениями химического сдвига ~ 1 и ~ 1.25 эВ. Исходя из данных работы [7], можно предположить, что меньшее значение химического сдвига соответствует In в соединении  $In_2O_3$ . Смещение линий  $In3d_{5/2}$  и  $O1s$  в сторону больших энергий связи второй окисленной компоненты, присутствующей в АОП и характеризующейся боль-

шим значением химического сдвига, равным 1.25 эВ, свидетельствует о наличии оксифторида  $\text{In}_x\text{O}_y\text{F}_z$ .

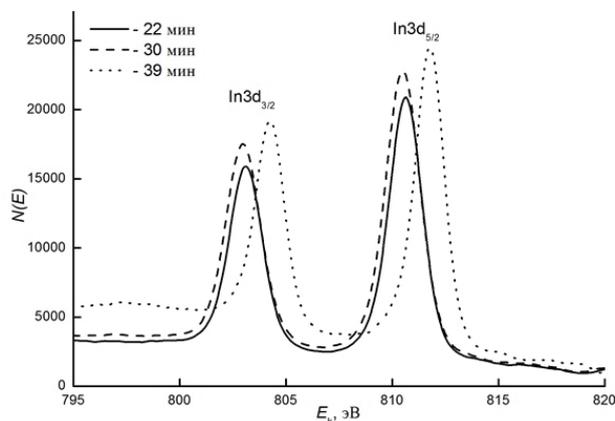


Рис. 4. Пики  $\text{In}3d_{3/2}$  и  $\text{In}3d_{5/2}$  в трех точках, соответствующих 22, 30 и 39 минутам травления.

Для As не замечено такого сдвига пиков, как в случае In, хотя и наблюдаются две отдельные, четко разделяющиеся компоненты As в окисленном и неокисленном состояниях. Пики  $\text{As}3p_{1/2}$ ,  $\text{As}3p_{3/2}$  и  $\text{As}3d_{5/2}$  представлены на рис. 5. Обозначения (ox) и (InAs) свидетельствуют о нахождении атомов As в

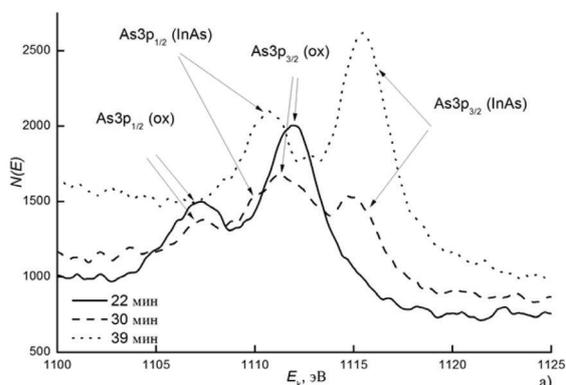


Рис. 5. Пики  $\text{As}3p_{1/2}$ ,  $\text{As}3p_{3/2}$  и  $\text{As}3p_{5/2}$  в трех точках, соответствующих 22, 30 и 39 минутам травления.

### Выводы

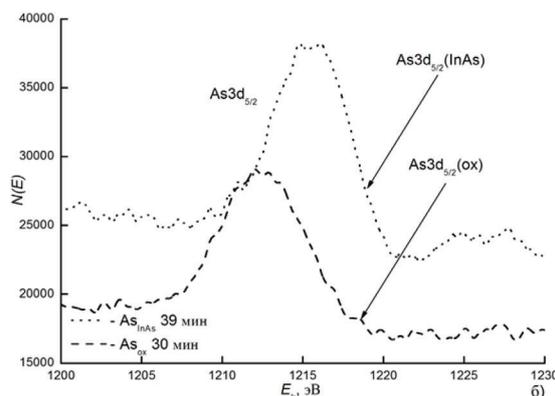
Методом РФЭС исследовано распределение элементного и химического состава по толщине АОП на арсениде индия, созданных анодным окислением в гальваностатическом режиме при двух значениях плотности тока в электролите, содержащем ионы фтора. Полученные данные свидетельствуют о том, что АОП состоят из оксифторидов In и As, а также оксида индия  $\text{In}_2\text{O}_3$ . При этом фтор накапливается вблизи границы InAs–АОП.

Увеличение плотности тока от 0.05 до 0.5  $\text{mA}/\text{cm}^2$  при одном и том же значении конечного напряжения и составе электролита приводит к увеличению концентрации фтора вблизи границы раздела InAs–АОП в примерно 3 раза. В свою очередь, увеличение конеч-

ного напряжения при фиксированном значении плотности тока также, но в меньшей степени, приводит к увеличению концентрации фтора вблизи границы раздела InAs–АОП: с увеличением конечного напряжения на 5 В содержание фтора в объеме АОП увеличивается в ~ 1.2 и ~ 1.5 раза при плотности тока 0.05 и 0.5  $\text{mA}/\text{cm}^2$ , соответственно.

Интерпретация данных рис. 5 проведена на основе того постулата, что на первых стадиях ионного травления получается информация о As, связанном с кислородом в АОП. На следующих этапах травления по мере приближения к границе раздела InAs–АОП появляются, а затем становятся преобладающими пики, соответствующие As в составе InAs, т.е. неокисленному As. При этом учитывалось, что, согласно данным работы [8], в области пиков длина свободного пробега фотоэлектронов соответствует ~ 100 Å. Исходя из этих соображений, кривая, полученная на начальном этапе (22 мин травления), отнесена к АОП на расстоянии ~ 150 Å от границы раздела InAs–АОП, т.е. к окисленному As, а кривая, полученная на конечном этапе (39 мин травления) – к InAs, т.е. неокисленному As.

Полученное, согласно данным рис. 5, значение химического сдвига окисленной компоненты мышьяка составило 3.1 эВ, что гораздо меньше значений химического сдвига в оксидах  $\text{As}_2\text{O}_3$  и  $\text{As}_2\text{O}_5$  [9]. Отсюда следует, что окисленная компонента As не связана с наличием в АОП оксидов указанного типа, а, скорее всего, является следствием, как и в случае с In, образования оксифторида мышьяка  $\text{As}_x\text{O}_y\text{F}_z$ .



ного напряжения при фиксированном значении плотности тока также, но в меньшей степени, приводит к увеличению концентрации фтора вблизи границы раздела InAs–АОП: с увеличением конечного напряжения на 5 В содержание фтора в объеме АОП увеличивается в ~ 1.2 и ~ 1.5 раза при плотности тока 0.05 и 0.5  $\text{mA}/\text{cm}^2$ , соответственно.

### Список литературы:

1. Астахов В.П., Данилов Ю.А., Дудкин В.Ф., Лесников В.П., Сидорова Г.Ю., Сулов Л.А., Таубкин И.И., Эскин Ю.М. // Письма в ЖТФ. 1992. Т. 18. № 3. С. 1–5.
2. Давыдов В.Н., Лоскутова Е.А., Фефелова И.И. // Микроэлектроника. 1986. Т. 15. № 5. С. 455–459.

3. Валишева Н.А., Гузев А.А., Ковчавцев А.П., Курьшев Г.Л., Левцова Т.А., Панова З.В. // Микроэлектроника. 2009. Т. 38. № 2. С. 99–106.

4. Валишева Н.А., Терещенко О.Е., Просвирин И.П., Калинин А.В., Голяшов В.А., Левцова Т.А., Бухтияров В.И. // Физика и техника полупроводников. 2011. Т. 46. № 4. С. 569–575.

5. Valisheva N.A., Tereshchenko O.E., Prosvirin I.P., Levtsova T.A., Rodjakina E.E., Kovchavcev A.V. // Appl. Surface Sci. 2010. P. 5722–5726.

6. Urch D.S., Urch M.J.S. ESCA (Mg) – Auger table. London: Chemistry department, Queen Mary College, University of London, 1981. 52 p.

7. Jewett S., Zemlyanov D., Ivanisevic A. // Langmuir. 2011. № 27. P. 3774–3782.

8. Seah M.P., Dench W.A. // Surface & Interface Analysis. 1979. V. 1. № 1. P. 1–11.

9. Moulder J.F., Stickle W.F., Sobol P.E., Bomben K.D. Handbook of X-ray photoelectron spectroscopy. Eden Prairie, MN: Physical Electronics, Inc., 1995. 95 p.

#### References:

1. Astakhov V.P., Danilov Y.A., Dudkin V.F., Lesnikov V.P., Sidorova G.Yu., Suslov L.A., Taubkin

I.I., Eskin Yu.M. // Technical Physics Letters. 1992. V. 18. № 3. P. 1–5.

2. Davydov V.N., Loskutova E.A., Fefelova I.I. // Microelectronics. 1986. V. 15. № 5. P. 455–459.

3. Valisheva N.A., Guzev A.A., Kovchavcev A.P., Kuryshev G.L., Levtsova T.A., Panova Z.V. // Microelectronics. 2009. V. 38. № 2. P. 99–106.

4. Valisheva N.A., Tereshchenko O.E., Prosvirin I.P., Kalinkin A.V., Golyashov V.A., Levtsova T.A., Bukhtiyarov V.I. // PTS. 2011. V. 46. № 4. P. 569–575.

5. Valisheva N.A., Tereshchenko O.E., Prosvirin I.P., Levtsova T.A., Rodjakina E.E., Kovchavcev A.V. // Appl. Surface Sci. 2010. P. 5722–5726.

6. Urch D.S., Urch M.J.S. ESCA (Mg) – Auger table. London: Chemistry department, Queen Mary College, University of London, 1981. 52 p.

7. Jewett S., Zemlyanov D., Ivanisevic A. // Langmuir. 2011. № 27. P. 3774–3782.

8. Seah M.P., Dench W.A. // Surface & Interface Analysis. 1979. V. 1. № 1. P. 1–11.

9. Moulder J.F., Stickle W.F., Sobol P.E., Bomben K.D. Handbook of X-ray photoelectron spectroscopy. Eden Prairie, MN: Physical Electronics, Inc., 1995. 95 p.

## ГИДРОКСИД И ОКСИД ГЕРМАНИЯ(IV): МЕТОД СИНТЕЗА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**Е.Е. Никишина<sup>@</sup>, доцент, Е.Н. Лебедева, старший научный сотрудник, А.В. Пилецкий, студент, Д.В. Дробот, заведующий кафедрой**

*Кафедра химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и композиционных материалов им. К.А. Большакова  
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия  
<sup>@</sup>Автор для переписки, e-mail: helena\_nick@mail.ru*

*Предложен вариант метода получения гидроксида германия(IV), сочетающий достоинства гетерофазного метода синтеза и использование в качестве предшественника иодида германия  $GeI_4$ . Представлены результаты изучения физико-химических свойств гидроксида германия  $GeO(OH)_2$  – исходного соединения для синтеза функциональных материалов на основе диоксида германия.*

**Ключевые слова:** германий, гидроксид, диоксид, термическое разложение, полиморфные превращения, плотность, размер частиц.

## HYDROXIDE AND OXIDE OF GERMANIUM(IV): SYNTHESIS AND CHEMICAL-PHYSICAL PROPERTIES

**Е.Е. Nikisihina<sup>@</sup>, Е.Н. Lebedeva, А.В. Piletsky, D.V. Drobot**

*M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies,  
Moscow, 119571 Russia  
<sup>@</sup>Corresponding author e-mail: helena\_nick@mail.ru*

*Our work is focused on a development of physical-chemical backgrounds and methods of controlled synthesis of germanium hydroxide  $GeO(OH)_2$ , which is a precursor for the synthesis of functional materials based on germanium oxide. The method of controlled synthesis of germanium hydroxide by heterophase interaction ammonia solution with germanium tetraiodide was elaborated. It yields hydroxide with relatively low water content (~ 14 wt. %), which can be easily filtrated. The average germanium dioxide content is as higher as 86 wt.%. Physical-chemical properties of germanium hydroxide and products of thermal decomposition have been investigated by using of chemical and thermal analysis, gravimetric analysis, XRDA, IR-spectroscopy.*

**Keywords:** hydroxide, dioxide, germanium, thermal decomposition, polymorphous transformations, density, grain size.

### Введение

Основными областями применения диоксида германия являются ИК-оптика, солнечная энергетика, производство катализаторов и люминофоров. На рис. 1 представлена структура мирового потребления диоксида германия.

Диоксид является наиболее широко используемым химическим соединением германия, так как его наиболее важные неметаллические соединения

получают именно из диоксида [1, 2]. Диоксид германия является промежуточным продуктом в производстве чистого германия и его соединений. Он имеет показатель преломления 1.7, поэтому его применяют в линзах объективов для оптических микроскопов и для широкоугольных объективов. Диоксид прозрачен в спектре инфракрасного диапазона. Смесь диоксида германия и диоксида кремния используют в производстве оптических волокон [1, 2].



Рис. 1. Структура мирового потребления диоксида германия.

$\text{GeO}_2$  служит катализатором при изготовлении полиэтилентерфталевой смолы, его применяют в производстве полупроводниковых материалов и некоторых люминофоров [1,2].

Диоксид германия существует в двух кристаллических модификациях: тетрагональной (рутилоподобная фаза), которая обладает значительной плотностью и нерастворима в воде, и гексагональной ( $\alpha$ -кварцеподобная фаза), легко растворимой (рис. 2). Для него характерны метастабильные равновесия, обусловленные переходом  $\text{GeO}_2(\text{тетр.}) \rightarrow \text{GeO}_2(\text{гекс.})$ . При температурах ниже  $1000^\circ\text{C}$  устойчивой модификацией является тетрагональная. Однако гексагональная кварцеподобная  $\alpha$ -модификация  $\text{GeO}_2$  без катализаторов практически не переходит при охлаждении в тетрагональную. В качестве катализаторов применяют  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (1%) и  $\text{KCl}$  (1–5%) [3].

Тетрагональная фаза диоксида германия (пространственная группа  $P4_2/mnm$ ) стабильна при комнатной температуре. Рутилоподобный  $\text{GeO}_2$  имеет структуру, схожую со структурой стишовита (полиморфная модификация  $\text{SiO}_2$ ) (рис. 2). Подобно стишовиту, в структуре тетрагонального диоксида германия две аксиальные связи внутри многогранника  $[\text{GeO}_6]$  длиннее четырех экваториальных связей  $\text{Ge}-\text{O}$ :  $1.902 \pm 0.001 \text{ \AA}$  и  $1.872 \pm 0.001 \text{ \AA}$ , соответственно [4].

Гексагональная фаза  $\text{GeO}_2$  (пространственная груп-

па  $P3_121$ ) стабильна при высокой температуре (рис. 2). И хотя она подобна  $\alpha$ -кварцу, существует ряд отличий: в частности, тетраэдры  $[\text{GeO}_4]$  более искажены из-за большого разнообразия значений углов  $\text{O}-\text{Ge}-\text{O}$  в тетраэдре, которые варьируются от  $106.3^\circ$  до  $113.1^\circ$ , угол  $\text{Ge}-\text{O}-\text{Ge}$  равен  $130.1^\circ$ . В  $\alpha$ -кварце, напротив, углы  $\text{O}-\text{Si}-\text{O}$  в тетраэдре  $\text{SiO}_4$  варьируются в узком интервале  $108.3^\circ - 110.7^\circ$ , а величина угла  $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$  составляет  $144.0^\circ$ . Эти различия играют большую роль в поведении  $\text{SiO}_2$  и  $\text{GeO}_2$  при высоких давлениях. У  $\alpha$ -кварца ( $\alpha\text{-SiO}_2$ ) тетраэдры относительно жесткие, и сжатие структуры происходит за счет комбинации вращений или наклонов тетраэдров вокруг общих мостиковых кислорода. У  $\alpha$ -кварцеподобного  $\text{GeO}_2$  сжатие происходит за счет наклона тетраэдров, при этом искажения каждого тетраэдра из-за изменений углов  $\text{O}-\text{Ge}-\text{O}$  имеют важное значение. Это является побудительным мотивом для выбора германатов в качестве аналогов силикатов при исследовании процессов, происходящих при высоких давлениях: превращение  $\alpha\text{-SiO}_2$  в структуру рутила происходит при давлении 10 ГПа, в то время как эквивалентное превращение  $\alpha$ -кварцеподобного  $\text{GeO}_2$  в рутилоподобную фазу диоксида германия происходит при давлении  $\sim 1.8\text{--}2.2$  ГПа и температуре 417 К [4].

В таблице приведены некоторые свойства диоксида германия.

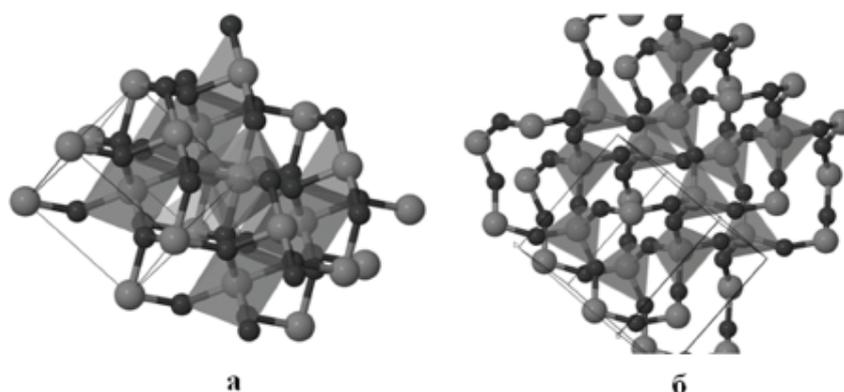


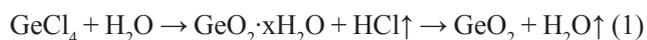
Рис. 2. Структура диоксида германия: а) тетрагонального (рутилоподобная фаза); б) гексагонального ( $\alpha$ -кварцеподобная фаза): большие шары – атомы германия, маленькие шары – атомы кислорода.

Физические свойства диоксида германия

Свойство	GeO <sub>2</sub>
Цвет	Белый [4]
Молекулярная масса, г/моль	104.61 [4]
Температура: полиморфного перехода, $T_{irs}$ , °C	1035 [6]
плавления, $T_{fus}$ , °C	1116 [6]
кипения, $T_b$ , °C	1200 [4]
$-\Delta_f H^{298}$ , кДж/моль	579.00 [6]
$-\Delta_f S^{298}$ , Дж/моль·К	196.53 [6]
$-\Delta_f G^{298}$ , кДж/моль	521.31 [6]
$\Delta_{irs} H$ , кДж/моль	20.92 [6]
$\Delta_{irs} S$ , Дж/моль·К	15.994 [6]
$\Delta_{fus} H$ , кДж/моль	12.552 [6]
$\Delta_{fus} S$ , Дж/моль·К	9.037 [6]
Полиморфные модификации: тетрагональная фаза ( <i>P42/mnm</i> ) гексагональная фаза ( <i>P3<sub>1</sub>21</i> )	$a=4.397 \text{ \AA}$ , $c=2.862 \text{ \AA}$ , $Z=2$ , $V=55.36 \text{ \AA}^3$ [7] $a=4.985 \text{ \AA}$ , $c=5.648 \text{ \AA}$ , $Z=3$ , $V=121.55 \text{ \AA}^3$ [8]
Плотность, г/см <sup>3</sup> : тетрагональная фаза гексагональная фаза	6.28 [7] 4.29 [8]
Растворимость в воде: тетрагональная модификация гексагональная модификация	не растворима (0.04–0.1 г/л) [4] 3.5–4.3 г/л (20–25°C) [4]

Как видно из таблицы, химические свойства тетрагональной, гексагональной, а также аморфной фазы диоксида германия различны. Наиболее близки свойства у гексагональной и аморфной модификаций [3].

Одним из самых распространенных способов получения диоксида германия является гидролиз тетрахлорида с последующей промывкой спиртом, сушкой и прокаливанием получившегося GeO<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O. Полное обезвоживание гидратированного диоксида германия достигается при 900°C [3] по уравнению реакции:



Полученный таким образом диоксид германия содержит до 30% воды и является смесью гексагонального и аморфного GeO<sub>2</sub>. При нагревании аморфная фаза переходит в кристаллическую, обычно гексагональную [4].

Целью работы является разработка метода синтеза гидроксида германия(IV), отличающегося высоким (по сравнению с методом гидролиза) содержанием диоксида и являющегося предшественником синтеза функциональных материалов на основе диоксида германия, а также исследование физико-химических свойств полученного гидроксида.

### Экспериментальная часть

В качестве исходных веществ в работе использованы тетраиодид германия (о.с.ч.) и водный раствор

аммиака (о.с.ч. 25-5).

Гидроксид германия(IV) получали гетерофазным взаимодействием тетраиодида германия с раствором аммиака концентрацией 6.0–9.5 моль/л по реакции:



Содержание германия в пересчете на GeO<sub>2</sub> в гидроксиде германия определяли гравиметрическим методом при прокаливании гидроксида до диоксида GeO<sub>2</sub> при температуре 1000°C.

Дифференциально-термический анализ (ДТА-ДТГ) образцов проводили на воздухе на дериватографе Q-1500 D (F. Paulik, J. Paulik, L. Erdey; MOM, Венгрия) с одновременной записью четырех кривых: дифференциальной (ДТА), температурной (Т), дифференциально-термогравиметрической (ДТГ) и интегральной кривой изменения массы (ТГ) с использованием программно-аппаратного комплекса, разработанного ООО ИП «Тетран», в среде LabVIEW 8.21 фирмы National Instruments, Остин, Техас, США. Температуру измеряли термопарой платина–платинородий (ПП-1) с погрешностью ± 5°C в интервале температур 20–1300°C при скорости нагрева 15°C/мин, используя в качестве стандарта α-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Рентгенофазовый анализ (РФА) осуществляли на дифрактометре Shimadzu XDR 600 (излучение CuK<sub>α</sub>, вращение образца, непрерывный (1 град/мин), пошаговый (шаг 0.02°, экспозиция 10 с) режимы в

интервале углов  $2\theta=5-80^\circ$ ). При идентификации фаз использовали картотеку ICDD – JCPDS.

Расчет рентгеновской плотности проводили по формуле [8]:

$$\rho_{\text{рентг}} = \frac{M \cdot Z \cdot 1.66}{V} \quad (3)$$

$M$  – молекулярная масса, г/моль;

$Z$  – число формульных единиц;

$V$  – объем элементарной ячейки,  $\text{Å}^3$ .

ИК-спектры поглощения в области  $3600-400 \text{ см}^{-1}$  снимали на спектрометре Specord M 80 с использованием методики прессования таблеток анализируемого вещества с KBr. Погрешность при регистрации частот не превышала  $3-4 \text{ см}^{-1}$ .

Гранулометрический анализ (расчет функции распределения частиц по размерам) выполняли с помощью лазерного анализатора частиц DelsaNano фирмы Beckman Coulter, позволяющего дифракционным методом определять распределение частиц по размерам в диапазоне от 0.6 нм до 7 мкм.

Отжиг образцов проводили в лабораторной печи ТК-12.1250.Н.1Ф с автоматическим регулятором температуры «Термоматик-Н». Погрешность автоматического регулирования при номинальной температуре составляла  $\pm 1^\circ\text{C}$ .

### Результаты и их обсуждение

Суть гетерофазного метода заключается во взаимодействии твердой соли металла с концентриро-

ванным раствором аммиака. При этом происходит образование гидроксида, которое не сопровождается растворением исходной соли. Взаимодействие происходит на поверхности твердой фазы, на ней образуется слой гидроксида. В ходе реакции происходит как замещение кислотного остатка твердой соли металла гидроксид-ионом, так и превращение координированной воды в ОН-группы при отщеплении протона в щелочной среде, что и приводит к образованию кристаллоподобных, но аморфных гидроксидов. Гетерофазные реакции протекают с большой скоростью при комнатной температуре и завершаются в течение нескольких минут. Образуются плотные хорошо фильтрующиеся порошки, легко отмываемые от примесей и сохраняющие высокую реакционную способность [9, 10].

В отличие от гидролиза хлоридов в объеме раствора [3], гетерофазное взаимодействие позволяет получить хорошо фильтрующийся осадок гидроксида германия(IV) с высоким содержанием диоксида и низким содержанием иодид-иона (использовали качественную реакцию).

Полученный гидроксид представлял собой рассыпчатый белый порошок. Согласно результатам гравиметрического анализа, содержание в нем диоксида германия составляло 85.7% масс.

Термолиз гидроксида германия(IV) изучали в интервале температур  $20-1200^\circ\text{C}$ . На рис. 3 представлены результаты дифференциально-термического анализа.

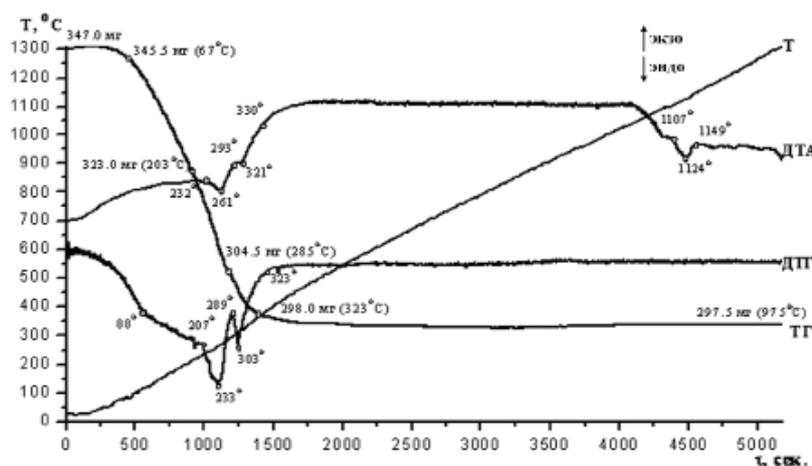


Рис. 3. Термограммы нагревания гидроксида германия (содержание  $\text{GeO}_2 - 85.7 \text{ масс.}\%$ ).

На кривой ДТА наблюдаются два эндозффекта: при  $260^\circ\text{C}$  и  $320^\circ\text{C}$  (рис. 3), отвечающие ступенчатой убыли воды. К  $350^\circ\text{C}$  наблюдается ее полное удаление.

В условиях эксперимента методом ДТА–ДТГ зафиксировать эффект, отвечающий переходу тетрагональной модификации диоксида германия в гексагональную, не удалось.

В интервале температур  $1107-1149^\circ\text{C}$  наблюдается эндотермический эффект, отвечающий процес-

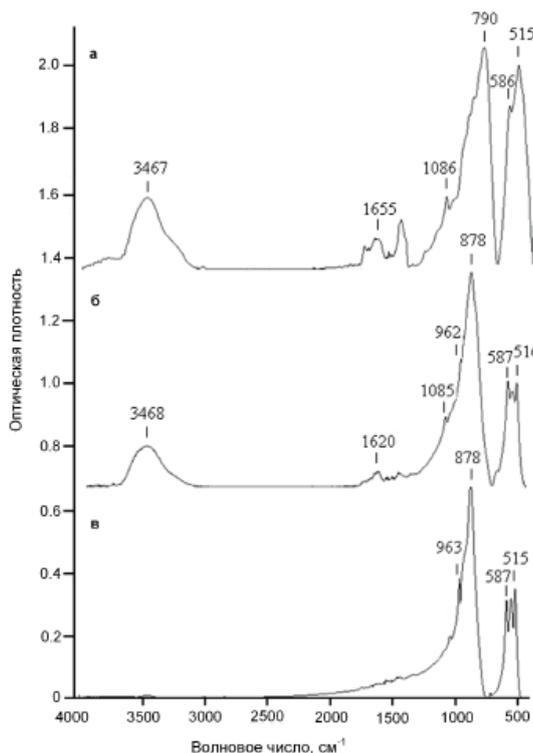
су плавления диоксида германия, который согласуется с литературными данными (см. табл. 1).

Помимо оксогрупп гидроксид германия(IV), содержит гидроксо- и аквагруппы, что подтверждается методом ИК-спектроскопии для самого гидроксида и продуктов его термолиза (рис. 4).

В ИК-спектрах исходного и отожженного при  $330^\circ\text{C}$  (температура окончания эндозффекта на кривой ДТА, рис. 3) гидроксида германия наблюдается

много схожих полос поглощения, в частности, широкая полоса поглощения в области 3600–3000 см<sup>-1</sup> с максимумом при ~3468 см<sup>-1</sup> может быть отнесена

к валентным колебаниям гидроксогрупп и воды (рис. 4-а и 4-б) [11, 12].



**Рис. 4.** ИК-спектры поглощения гидроксида германия(IV): а) исходного; б) отожженного при 330°C; в) отожженного при 800°C.

В области 1660–1620 см<sup>-1</sup> поглощение обусловлено деформационными колебаниями молекул координационно-связанной или адсорбированной воды [11, 12].

Поглощение в области ~1085 см<sup>-1</sup> в ИК-спектрах можно отнести к деформационным колебаниям ОН-групп [11, 12].

Полосы поглощения в области 1000–450 см<sup>-1</sup> отвечают собственным колебаниям решетки оксидов. В частности, полоса при ~878 см<sup>-1</sup> отвечает асимметричным колебаниям Ge–O–Ge диоксида германия гексагональной модификации. Наблюдаются эти колебания у образцов гидроксида германия(IV), подвергнутых термической обработке (рис. 4-б и 4-в), в то время как на ИК-спектрах исходного соединения присутствует полоса поглощения при 790 см<sup>-1</sup>, характерная для асимметричных колебаний Ge–O–Ge диоксида германия тетрагональной модификации (рис. 4-а). Колебания Ge–O для всех образцов отвечают полосы поглощения при 963, 587 и 515 см<sup>-1</sup> [13–16].

При нагревании гидроксида германия(IV) свыше 300°C интенсивность полосы при 1085 см<sup>-1</sup> и полос в области 1660–1620 и 3600–3000 см<sup>-1</sup> в ИК-спектрах уменьшается, вследствие удаления воды.

Для идентификации полученных фаз диоксида германия проведено рентгенофазовое исследование образцов гидроксида германия(IV) и продуктов его термического разложения (при 330°C, 800°C и 1200°C). Гидроксид

отжигали в течение 15 ч. На рис. 5 и 6 представлены дифрактограммы гидроксида германия и продуктов его термической обработки. Рентгенофазовый анализ показал, что гидроксид германия и продукт его термической обработки при 330°C представляют собой аморфные фазы, находящиеся в смеси с тетрагональной и гексагональной модификациями (рис. 5).

В случае термической обработки гидроксида германия(IV) при 800°C и 1200°C (рис. 6) наблюдается образование гексагональной модификации диоксида германия, что подтверждается и данными ИК-спектроскопии. Однако для продукта, отожженного при 800°C, на дифрактограмме присутствуют три пика, относящиеся к тетрагональной модификации диоксида германия. Для гексагональной фазы диоксида германия произведены расчеты параметров элементарной ячейки и рентгеновской плотности, которые составляют:

GeO<sub>2</sub> (получен при термической обработке гидроксида германия(IV) при 800°C):  $a = 4.988 \pm 0.003 \text{ \AA}$ ;  $c = 5.647 \pm 0.001 \text{ \AA}$ ;  $V = 121.67 \text{ \AA}^3$ ;  $\rho_{\text{рентг}} = 4.28 \text{ г/см}^3$ ;

GeO<sub>2</sub> (получен при термической обработке гидроксида германия(IV) при 1200°C):  $a = 4.981 \pm 0.004 \text{ \AA}$ ;  $c = 5.652 \pm 0.006 \text{ \AA}$ ;  $V = 121.44 \text{ \AA}^3$ ;  $\rho_{\text{рентг}} = 4.29 \text{ г/см}^3$ .

Полученные результаты хорошо согласуются с данными картотеки ICDD-JCPDS для GeO<sub>2</sub> гексагональной сингонии ( $a = 4.985 \text{ \AA}$ ;  $c = 5.647 \text{ \AA}$ ;  $V = 121.52 \text{ \AA}^3$ ;  $\rho_{\text{рентг}} = 4.29 \text{ г/см}^3$ ).

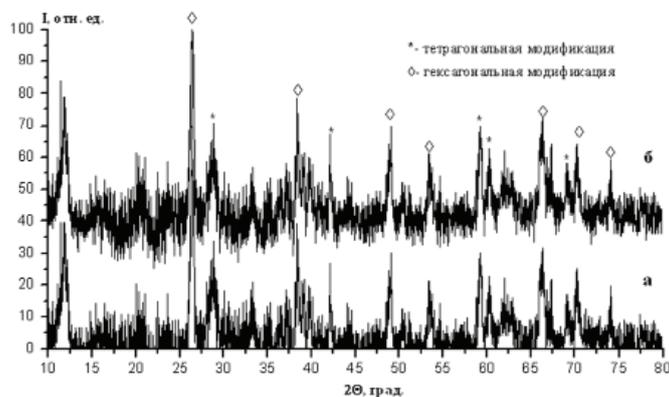


Рис. 5. Дифрактограмма гидроксида германия(IV): а) исходного; б) отожженного при 330°C.

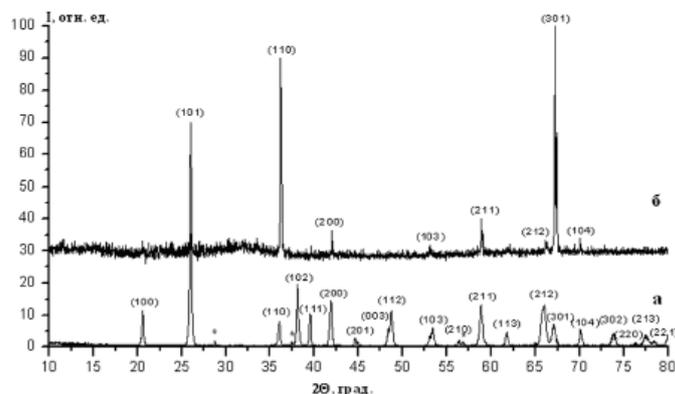
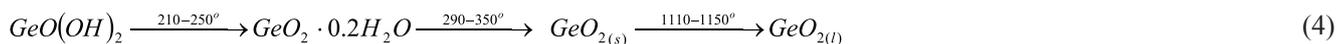


Рис. 6. Дифрактограмма диоксида германия (гексагональной модификации), полученного термической обработкой гидроксида германия(IV): а) при 800°C (звездочкой отмечена тетрагональная фаза диоксида германия); б) при 1200°C.

Совокупность результатов исследования, выполненных методами ДТА–ДТГ, РФА и ИК-спектроскопии, позволила предложить формулу полу-

чившегося гидроксида германия(IV) как  $GeO(OH)_2$  и схему его термического разложения:



Проведено исследование влияния термической обработки на размер частиц гидроксида и диоксида германия, полученного при термической обработке гидроксида при 800°C (рис. 7).

Как видно из рис. 7-а, основной фракцией гидроксида германия(IV) являются частицы размером

0.3–0.4 мкм (~90%). В результате термической обработки гидроксида происходит укрупнение частиц за счет процессов агрегации. У диоксида германия, полученного при 800°C, основной фракцией являются частицы размером 0.7–1.0 мкм (~95%).

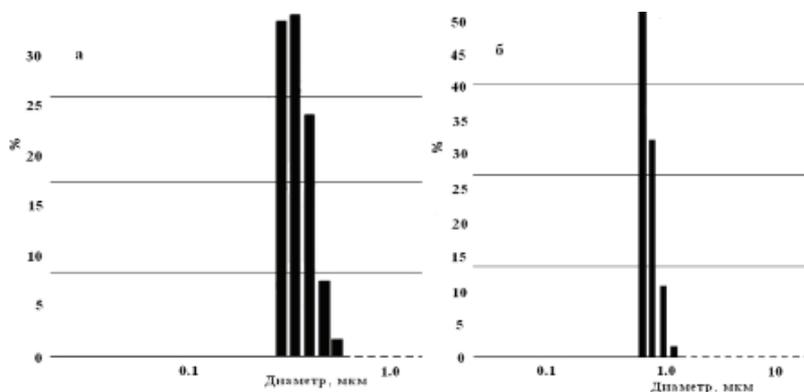


Рис. 7. Распределение по размеру частиц гидроксида германия(IV) (а) и диоксида германия, полученного термической обработкой гидроксида при 800°C (б).

## Выводы

1. Гетерофазным методом получен гидроксид германия  $\text{GeO}(\text{OH})_2$  с высоким содержанием диоксида ( $\text{GeO}_2$  – 85.7% масс.). Содержание воды в синтезированном гидроксиде – в 2 раза меньше, чем в гидроксиде германия, получаемом методом гидролиза его тетраиодида.

2. С использованием комплекса методов (ХА, РФА, ДТА–ДТГ, ИК-спектроскопия, гранулометрия) исследованы физико-химические свойства гидроксида германия и продуктов его термолитического разложения. Показано, что он представляет собой смесь аморфной, гексагональной и тетрагональной фаз; дальнейшая последовательность фазовых превращений приводит к образованию гексагональной модификации диоксида германия.

3. Предложена схема термического разложения гидроксида германия. Рассчитана рентгеновская плотность диоксида германия гексагональной модификации –  $4.29 \pm 0.01$  г/см<sup>3</sup>.

4. Результаты гранулометрического анализа показали, что в исходном гидроксиде германия(IV) основной фракцией являются частицы размером 0.3–0.4 мкм (~90%). Отжиг гидроксида при 800°C приводит к укрупнению частиц – возрастает доля частиц размером 0.7–1.0 мкм (~95%).

*Работа выполнена при поддержке Российской государственной программы фундаментальных исследований (проект № 15-03-04436).*

## Список литературы:

1. Naumov A.V. // Rus. J. Non-Ferrous Metals. 2007. V. 48. № 4. P. 265–272.
2. Butterman W.C., Jorgenson J.D. Germanium: Mineral Commodity Profiles. Open-File Report 2004-1218. US Geological Survey, 2005. 22 p.
3. Шпирт М.Я. Физико-химические и технологические принципы производства соединений германия. Апатиты: Изд-во Кольского научного центра РАН, 2009. 286 с.
4. Micoulaut M., Cormier L., Henderson G.S. // J. Physics: Condensed Matter. 2006. V. 18. № 45. P. R753–R784.
5. Thermodynamic Properties of Compounds, GeI4 to Ge3N4 / Landolt-Börnstein - Group IV Physical Chemistry. Springer-Verlag GmbH, Heidelberg, 2000. V. 19. Subvolume A3. P. 401–409.
6. Baur W.H., Khan A.A. // Acta Crystallographica, Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials. 1971. V. 27. № 11. P. 2133–2139.
7. Uno R., Ozawa H., Yamanaka T., Morikawa H., et al // Australian J. Physics. 1988. V. 41. № 2. P. 133–144.
8. Шаскольская М.П. Кристаллография. М.: Высшая школа, 1984. 386 с.
9. Никишина Е.Е., Лебедева Е.Н., Дробот Д.В.,

Коровин С.С. // Известия вузов. Цветная металлургия. 2000. № 3. С. 28–31.

10. Сахаров В.В., Иванова Н.Е., Коровин С.С., Захаров М.А. // Ж. неорган. химии. 1974. Т. 19. № 3. С.579–584.

11. Накамото К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений: Пер. с англ. М.: Мир, 1966. 411 с.

12. Yuhnevich G.V. // Rus. Chemical Reviews. 1963. V. 32. № 11. P. 619–645.

13. De Gryse O., Vanmeerbeek P., Vanhellemont J., Clauws P. // Physica B: Condensed Matter, 2006. V. 376–377. P. 113–116.

14. Lippincott E.R., Van Valkenburg A., Weir C.E., Bunting E.N. // J. Research of the National Bureau of Standards, 1958. V. 61. № 1. P. 61–70.

15. Drugoveiko O.P., Evstrop'ev K.K., Kondrat'eva B.S., Petrov Yu.A., Shevyakov A.M. // J. Applied Spectroscopy. 1975. V. 22. № 2. P. 191–193.

16. Dowling S. The Investigation of Germanium Based Compounds, Transition Metals and Isoflavones within Foods / A dissertation for the degree of Doctor Philosophy. Waterford, 2010. 232 p.

## References:

1. Naumov A.V. // Rus. J. Non-Ferrous Metals. 2007. V. 48. № 4. P. 265–272.
2. Butterman W.C., Jorgenson J.D. Germanium: Mineral Commodity Profiles. Open-File Report 2004-1218. US Geological Survey, 2005. 22 p.
3. Shpirt M.Ya. Fiziko-himicheskie i tekhnologicheskie principy proizvodstva soedinenij germaniya (Physico-chemical and technological principles of production of compounds Germany). Apatity: Izd-vo Kol'skogo nauchnogo centra RAN, 2009. 286 p.
4. Micoulaut M., Cormier L., Henderson G.S. // J. Physics: Condensed Matter. 2006. V. 18. № 45. P. R753–R784.
5. Thermodynamic Properties of Compounds, GeI4 to Ge3N4 / Landolt-Börnstein - Group IV Physical Chemistry. Springer-Verlag GmbH, Heidelberg, 2000. V. 19. Subvolume A3. P. 401–409.
6. Baur W.H., Khan A.A. // Acta Crystallographica, Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials. 1971. V. 27. № 11. P. 2133–2139
7. Uno R., Ozawa H., Yamanaka T., Morikawa H., et al // Australian J. Physics. 1988. V. 41. № 2. P. 133–144.
8. Shaskol'skaya M.P. Kristallografiya (Crystallography). M.: Vysshaya Shkola Publishers, 1984. 386 p.
9. Nikishina E.E., Lebedeva E.N., Drobot D.V., Korovin S.S. // Proceedings of Higher School. Nonferrous Metallurgy. 2000. № 3. P. 28–31.
10. Saharov V.V., Ivanova N.E., Korovin S.S., Zaharov M.A. // Russ. journal of inorg. Chem.. 1974.

V. 19. № 3. P. 579–584.

11. Nakamoto K. *Infrakrasnye spektry neorganicheskikh i koordinacionnykh soedinenij* (Infrared spectra of inorganic and coordination compounds): (trans. From English). M.: Mir, 1966. 411 p.

12. Yukhnevich G.V. // *Rus. Chemical Reviews*. 1963. V. 32. № 11. P. 619–645.

13. De Gryse O., Vanmeerbeek P., Vanhellefont J., Clauws P. // *Physica B: Condensed Matter*, 2006. V. 376–377. P. 113–116.

14. Lippincott E.R., Van Valkenburg A., Weir C.E., Bunting E.N. // *J. Research of the National Bureau of Standards*. 1958. V. 61. № 1. P. 61–70.

15. Drugoveiko O.P., Evstrop'ev K.K., Kondrat'eva B.S., Petrov Yu.A., Shevyakov A.M. // *J. Applied Spectroscopy*. 1975. V. 22. № 2. P. 191–193.

16. Dowling S. *The Investigation of Germanium Based Compounds, Transition Metals and Isoflavones within Foods: A dissertation for the degree of Doctor Philosophy*. Waterford, 2010. 232 p.

## АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКУУМ-ВЫПАРНОЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ

**Г.А. Носов<sup>@</sup>, профессор, Д.А. Попов, старший преподаватель, Д.С. Яковлев, аспирант, Т.Г. Кайралиева, студент, В.С. Жильцов, аспирант**

*Кафедра процессов и аппаратов химической технологии им. Н.И. Гельперина МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия*

*<sup>@</sup> Автор для переписки, e-mail: nosovga@mail.ru*

*Выполнен теоретический анализ влияния технологических параметров на ход и эффективность процесса непрерывной вакуум-выпарной кристаллизации применительно к выделению ряда веществ из их водных растворов. Установлены диапазоны изменения параметров, при которых возможно проведение данного процесса.*

**Ключевые слова:** *вакуум-выпарная кристаллизация, выделение веществ из растворов.*

## ANALYSIS OF INFLUENCE OF TECHNOLOGICAL PARAMETERS ON EFFICIENCY OF VACUUM-EVAPORATING CRYSTALLIZATION

**G.A. Nosov<sup>@</sup>, D.A. Popov, D.S. Yakovlev, T.G. Kayralieva, V.S. Zhiltsov**

*M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia*

*<sup>@</sup> Corresponding author e-mail: nosovga@mail.ru*

*The theoretical analysis of influence of technological parameters on process operation and efficiency of continuous vacuum-evaporating crystallization in relation to isolation of a number of substances from their water solutions is carried out. Ranges of change of parameters at which carrying out this process is possible are established. It is shown that solution temperature before its pressure reduction, concentration of solution and pressure in a crystallizer have the strongest impact on process operation. Efficiency of process also depends on temperature depressions of solutions and physical and chemical properties of the dissolved substances.*

**Keywords:** *vacuum-evaporating crystallization, isolation of substances from solutions.*

Вакуум-выпарную кристаллизацию довольно часто используют для выделения ряда солей из их водных растворов [1–4]. Данный процесс кристаллизации осуществляют без внешнего подвода тепла, производя адиабатическое испарение части растворителя при понижении давления. При этом на испарение растворителя расходуется внутренняя энергия самого раствора, что приводит к охлаждению до температуры насыщения. В результате этого пересыщение достигается как вследствие повышения концентрации раствора, так и за счет понижения температуры. Количество испаряющегося растворителя обычно составляет порядка 10–15 % от общей массы раствора [1, 5]. По сравнению с выпарной кристаллизацией данный процесс является менее энергоемким [6, 7]. При его осуществлении тепловая энергия в основном затрачивается для нагрева исходного раствора перед его дросселированием [6, 8, 9].

Вакуум-выпарные кристаллизаторы отличаются большей производительностью, поэтому их часто используют в многотоннажных производствах, например, таких как производство минеральных удобрений [1, 3, 5]. К достоинствам таких кристаллизаторов следует отнести также равномерное пересыщение раствора во всем рабочем объеме [3, 6, 8–10]. Это резко снижает вероятность инкрустации внутренних поверхностей аппарата. Отсутствие в адиабатических кристаллизаторах теплопередающих поверхностей позволяет изготавливать их из любых коррозионно-стойких материалов [6, 8, 9]. Это обстоятельство часто имеет решающее значение при выборе кристаллизационного оборудования. Такие аппараты могут работать в периодическом и непрерывном режимах [3, 4, 10–12].

Несмотря на довольно широкое использование процесса вакуум-выпарной кристаллизации, для вы-

деления веществ из их водных растворов, в литературе практически отсутствуют сведения о влиянии различных технологических параметров и физико-химических свойств растворов на закономерности данного процесса. Учитывая это, нами в данной

статье был выполнен теоретический анализ влияния основных технологических параметров (температуры исходных растворов, их состава, давления и др.) на ход и эффективность вакуум-выпарной кристаллизации.

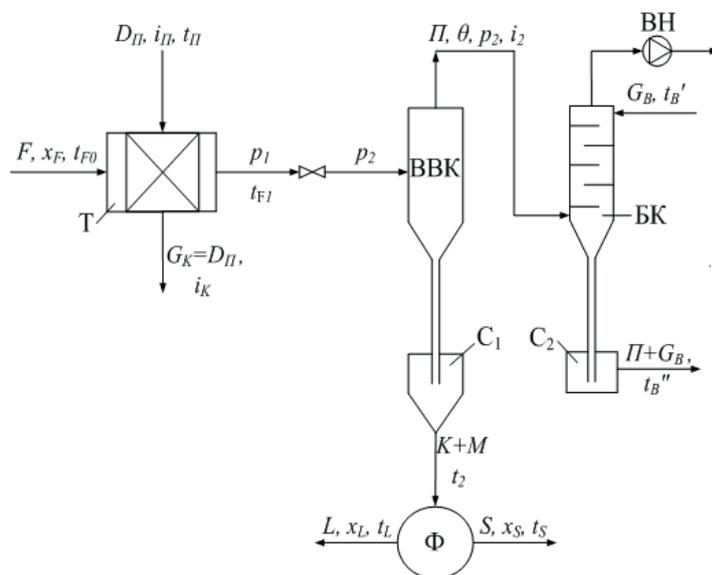


Рис. 1. Принципиальная схема установки однокорпусной вакуум-выпарной кристаллизации.

Принципиальная схема установки вакуум-выпарной кристаллизации показана на рис. 1. Исходный раствор  $F$  с концентрацией извлекаемого компонента  $x_F$  и начальной температурой  $t_{F0}$  поступает в теплообменный аппарат  $T$ , где нагревается до температуры  $t_{F1}$ . Далее раствор через дроссельный вентиль ДВ направляется в кристаллизатор ВВК. После прохождения через дроссельный вентиль давление раствора  $p_1$  снижается до давления  $p_2$ . В кристаллизаторе осуществляется частичное испарение растворителя  $\Pi$  за счет внутренней энергии самого раствора. При этом происходит охлаждение раствора до температуры  $t_2$ .  $\theta$  - температура насыщения паров растворителя  $\Pi$  (в данном случае насыщенного водяного пара) при давлении  $p_2$ . Образующаяся суспензия, состоящая из кристаллов  $K$  и маточника  $M$ , по барометрической трубе кристаллизатора поступает в сборник  $C_1$ , откуда она далее направляется на стадию сепарации  $\Phi$ . Последняя может осуществляться с использованием фильтров или фильтрующих центрифуг.

При разделении суспензии кристаллическая фаза отделяется от маточника. К сожалению, полностью отделить кристаллы  $K$  от маточника  $M$  обычно не удается. Поэтому полученный кристаллический продукт  $S$  содержит некоторое количество захваченного маточника. В силу этого потоки  $K$  и  $S$  не равны между собой. При этом масса отделенного маточника  $L$  обычно несколько меньше массы маточника  $M$ , содержащейся в исходной суспензии, а масса  $S$  больше, чем масса  $K$ . Если на стадии сепарации не

происходит охлаждения или нагрева суспензии, то температуры отделенной кристаллической фазы  $t_S$  и маточника  $t_L$  равны температуре суспензии  $t_2$ . При этом концентрации  $x_M$  и  $x_L$  будут равны между собой. Концентрация же  $x_S$  будет несколько ниже  $x_K$  из-за захвата маточника кристаллической фазой на стадии сепарации.

Вторичные пары  $\Pi$  покидают кристаллизатор при давлении  $p_2$ , ниже атмосферного. Далее они так же, как и при проведении вакуумного выпаривания, поступают в барометрический конденсатор БК, где конденсируются в результате контактного теплообмена с потоком охлаждающей воды  $G_B$ . Образующийся конденсат  $\Pi$  вместе с охлаждающей водой  $G_B$  поступают в сборник  $C_2$ , откуда они отводятся из установки. Для поддержания вакуума в барометрическом конденсате из него с помощью вакуум насоса ВН отсасываются неконденсирующиеся газы с некоторым содержанием паров воды.

Анализ влияния технологических параметров на возможность осуществления и эффективность проведения процесса вакуум-выпарной кристаллизации проводился нами на основе совместного рассмотрения уравнений материального и теплового балансов. Так как описание процесса вакуум-выпарной кристаллизации балансовыми уравнениями во многом совпадает с описанием процесса выпарной кристаллизации [1, 4], приведем лишь выражение для расчета количества образующейся кристаллической фазы:

$$K = F \frac{x_F c_M t_2 - x_M c_F t_1 - (x_F - x_M) i_2}{x_K c_M t_2 + (r_{kp} - c_K t_2) x_M - (x_K - x_M) i_2}, \quad (1)$$

где  $c_F$ ,  $c_K$  и  $c_M$  – теплоемкости исходного раствора, кристаллической фазы и маточника;  $i_2$  – теплосодержание вторичных паров растворителя воды;  $r_{кр}$  – скрытая теплота кристаллизации растворенного вещества.

Основные затраты теплоты в процессе вакуум-выпарной кристаллизации связаны с предварительным подогревом исходного раствора  $F$  от температуры  $t_{F0}$  до температуры  $t_{F1}$ . Рассчитаем количество тепла, затрачиваемого на нагрев исходного раствора, в теплообменнике Т:

$$Q_H = Fc_F(t_{F1} - t_{F0}) \quad (2)$$

При анализе вакуум-выпарной кристаллизации нами были использованы следующие бинарные системы:  $KNO_3 - H_2O$ ;  $NaNO_3 - H_2O$ ;  $NaCl - H_2O$  и  $C_{12}H_{22}O_{11} - H_2O$ . Все эти системы имеют диаграммы эвтектического типа. При их охлаждении не образуются твердых растворов, также не происходит образования кристаллогидратов. Параметры эвтектических точек (содержание растворенного вещества в растворе эвтектического состава  $x_E$  и температура кристаллизации эвтектики  $t_E$ ) приведены в табл. 1.

**Таблица 1.** Параметры эвтектических точек используемых систем

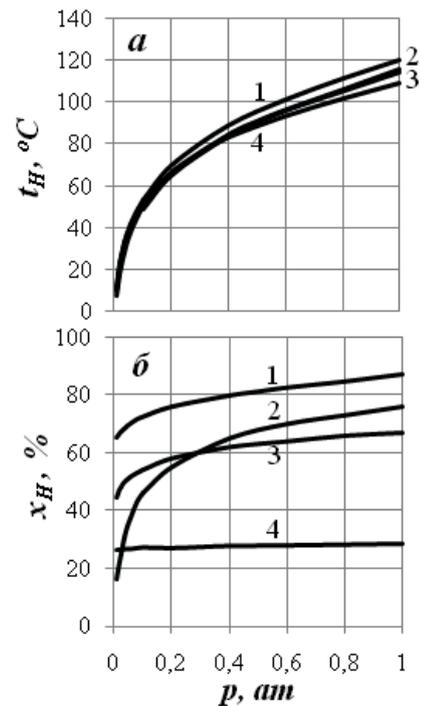
Система	$x_E$ , мас. %	$t_E$ , °C
$KNO_3 - H_2O$	10	-2.9
$NaNO_3 - H_2O$	38	-17.7
$NaCl - H_2O$	23.1	-21.2
$C_{12}H_{22}O_{11} - H_2O$	63	-14.6

Сопоставление между собой физико-химических свойств растворов используемых веществ показало, что они довольно сильно отличаются друг от друга. Так, например, если содержание нитрата калия в растворах эвтектического состава составляет  $x_E = 10\%$ , то для системы вода–сахароза  $x_E = 63\%$ . Для систем  $KNO_3 - H_2O$  и  $NaNO_3 - H_2O$  растворимость солей довольно сильно зависит от температуры, а для системы  $NaCl - H_2O$  растворимость слабо изменяется с повышением температуры. Используемые вещества также довольно сильно различаются по теплоте фазовых превращений. Так, для  $KNO_3$  теплота кристаллизации  $r_{кр} = 283$  кДж/кг, а для сахарозы эта величина составляет всего 70 кДж/кг. Отмеченные выше различия безусловно оказывают влияние на выход кристаллической фазы, состав получаемых маточников, затраты тепловой энергии и другие показатели вакуум-выпарной кристаллизации.

Для расчета рассматриваемого процесса кристаллизации необходимо располагать значениями  $t_2$ ,  $i_2$  и  $x_M$ , а также знать теплоемкости исходных растворов  $c_F$  и маточников  $c_M$ . Значения  $t_2$  и  $x_M$  можно установить, используя диаграммы равновесия фаз при условии, что мы знаем состав и температуру насыщенных растворов при давлении  $p_2$ . Зная дав-

ление  $p_2$ , можно также определить теплосодержание вторичных паров воды  $i_2$ . Теплоемкости исходного раствора  $c_F$  и маточника  $c_M$  можно рассчитывать, используя правило аддитивности. Для расчетов процесса требуется также располагать данными по температурам кипения насыщенных и ненасыщенных растворов рассматриваемых веществ, а также необходимо знать концентрации насыщенных растворов при различных давлениях. Температуру кипения растворов при атмосферном давлении можно установить, используя данные о «стандартных» температурных депрессиях  $\delta_{cm}$  растворенных веществ. Заметим, что из всех рассматриваемых нами систем наиболее сильно величина  $\delta_{cm}$  зависит от концентрации для растворов  $NaCl$ , а для растворов сахарозы изменение концентрации оказывает влияние на величину  $\delta_{cm}$  значительно слабее, чем для других используемых веществ.

Температуры кипения растворов при давлениях ниже атмосферного рассчитывали с использованием правила Бабо [4].



**Рис. 2.** Зависимости температур кипения (а) насыщенных растворов используемых веществ и их концентрации насыщения (б) от давления: 1 –  $C_{12}H_{22}O_{11}$ ; 2 –  $KNO_3$ ; 3 –  $NaNO_3$ ; 4 –  $NaCl$ .

С понижением давления температуры кипения растворов закономерно понижаются. Экстраполируя зависимости температур кипения ненасыщенных растворов до точки пересечения с линией ликвидуса, нами были определены температуры кипения насыщенных растворов  $t_H$  и их составы  $x_H$ . На рис. 2а показаны графические зависимости температуры кипения насыщенных растворов  $t_H$  от давления. Из представ-

ленных данных видно, что при понижении давления температуры кипения насыщенных растворов так же, как и ненасыщенных растворов, для всех используемых веществ снижаются.

Зависимости концентрации насыщенных растворов  $x_H$  от давления приведены на рис. 2б. Характерно, что для системы хлорид натрия – вода концентрация насыщенного раствора  $x_H$  слабо зависит от давления, а для растворов нитрата калия, нитрата натрия и сахарозы концентрация насыщения растворов  $x_H$  в большей степени зависит от давления. Это связано с физико-химическими свойствами растворяемых солей и особенностями фазового равновесия данных систем (положениями линий ликвидуса на диаграммах равновесия фаз).

Рассмотрим теперь влияние основных технологических параметров на ход процесса вакуум-выпарной кристаллизации. Проведенные расчеты показали, что на процесс вакуум-выпарной кристаллизации сильное влияние оказывает температура нагретого раствора  $F$  перед его дросселированием  $t_{F1}$ . На рис. 3 показаны зависимости выхода кристаллической фазы  $K$  и вторичных паров  $II$  от температуры  $t_{F1}$  при различных составах исходных растворов  $x_F$  для системы  $KNO_3$  – вода. Из представленных данных видно, что с повышением температуры  $t_{F1}$  наблюдается увеличение выхода кристаллической фазы и вторичных паров. При этом выход маточника соответственно снижается. В свою очередь, увеличение выхода кристаллической фазы с повышением температуры  $t_{F1}$  приводит к росту коэффициентов извлечения  $\eta$  растворенных веществ из исходных растворов. Повышение температуры  $t_{F1}$  приводит также к закономерному увеличению расхода тепловой энергии  $Q_H$  исходного раствора  $F$  от температуры  $t_{F0}$  до температуры  $t_{F1}$  и соответствующему росту расхода греющего пара  $D_{гр}$ , подаваемого в теплообменник Т. Примерно аналогичные же зависимости наблюдаются и при кристаллизации других используемых систем.

Приведенные исследования показали также, что диапазон возможного изменения температуры  $t_{F1}$  довольно сильно зависит от концентрации исходных растворов  $x_F$  и физико-химических свойств растворенных веществ. С повышением концентрации  $x_F$  для рассматриваемых систем интервалы возможного изменения температуры  $t_{F1}$  уменьшаются. На приведенном выше рисунке области возможной реализации процесса вакуум-выпарной кристаллизации ограничены линиями  $ab$ ,  $bc$  и  $ac$ . Линия  $ab$  соответствует температурам насыщения (ликвидуса) исходных растворов соответствующих составов  $x_F$ . Линия  $bc$  соответствует подаче на стадию вакуум-выпарной кристаллизации растворов, находящихся при температуре кипения. Заметим, что положения данных линий на соответствующих графических зависимостях

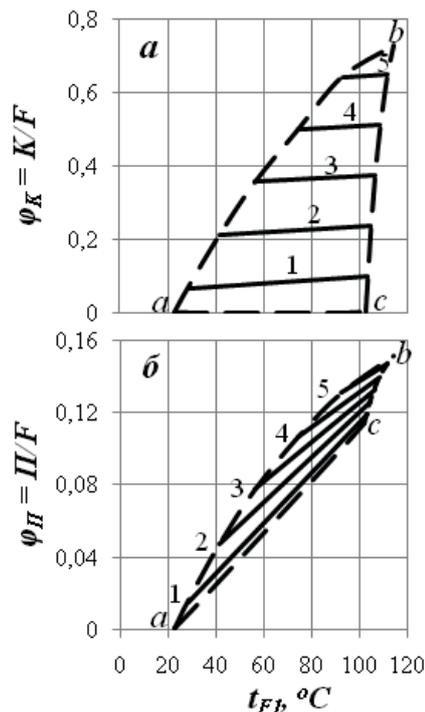
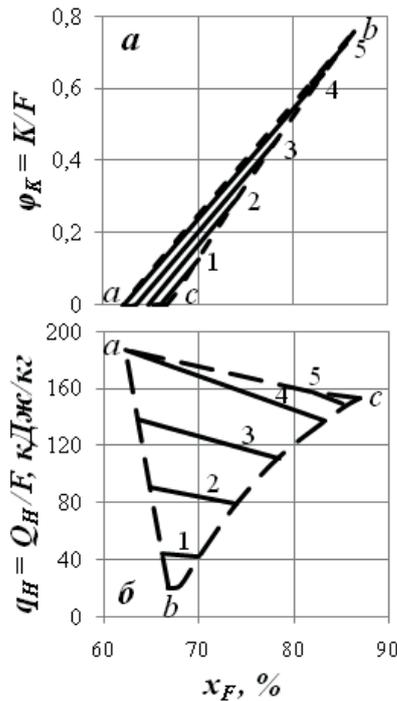


Рис. 3. Зависимости выхода кристаллической фазы (а) и вторичного пара (б) от температуры  $t_{F1}$  (система  $KNO_3$  – вода,  $t_{F0} = 20$  °С,  $p_1 = 1$  атм,  $p_2 = 0,025$  атм):  
 1 –  $x_F = 30$  %; 2 –  $x_F = 40$  %; 3 –  $x_F = 50$  %;  
 4 –  $x_F = 60$  %; 5 –  $x_F = 70$  %.

нами были установлены для давления  $p_1 = 1$  атм. При изменении этого давления произойдут изменения температур кипения исходных растворов, и линия  $bc$  может изменить свое положение на приведенных выше рисунках. Линия  $ac$  соответствуют параметрам процесса, при которых не достигается насыщения исходного раствора после его дросселирования и соответственно не происходит образования кристаллической фазы ( $K = 0$ ). В данном случае происходит обычное выпаривание растворов. Максимальный выход кристаллов  $\phi_K$  достигается в точке  $b$ , которая соответствует точке пересечения линии насыщения раствора солью и линии кипения раствора, при выбранном давлении.

На рис. 4 приведены зависимости удельных потоков  $\phi_K$  и  $q_H$  от концентрации исходных растворов  $x_F$  при изменении температуры  $t_{F1}$  для систем сахара – вода. На этих зависимостях также обозначены границы областей возможного осуществления процесса вакуум-выпарной кристаллизации.

С увеличением концентрации исходных растворов  $x_F$  для всех рассматриваемых систем выход кристаллов  $\phi_K$  возрастает (рис. 4а), а выход маточника  $\phi_M$  закономерно уменьшается. Характерно, что для системы  $KNO_3$  – вода и сахара – вода с ростом концентрации  $x_F$  выход вторичных паров  $\phi_{II}$  несколько увеличивается, а для системы  $NaCl$  – вода величина  $\phi_{II}$  незначительно уменьшается. Это, очевидно, свя-

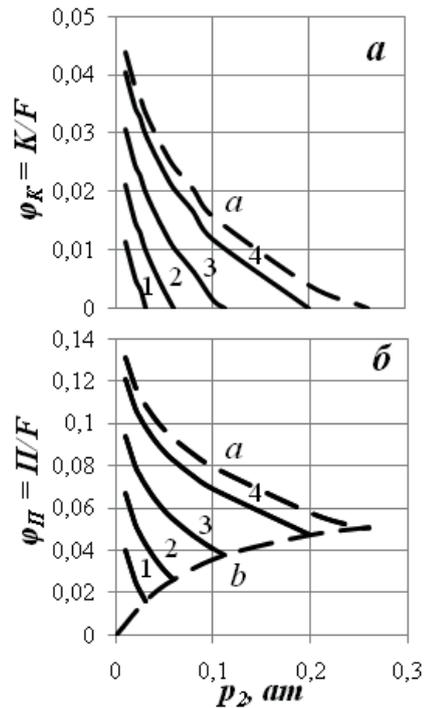


**Рис. 4.** Зависимости выхода кристаллической фазы (а) и удельных затрат тепла (б) от концентрации  $x_F$  (система сахара – вода,  $t_0 = 20^\circ\text{C}$ ,  $p_1 = 1 \text{ ат}$ ,  $p_2 = 0,025 \text{ ат}$ ): 1 –  $t_{F1} = 30^\circ\text{C}$ ; 2 –  $t_{F1} = 40^\circ\text{C}$ ; 3 –  $t_{F1} = 60^\circ\text{C}$ ; 4 –  $t_{F1} = 80^\circ\text{C}$ ; 5 –  $t_{F1} = 100^\circ\text{C}$ .

зано с различной растворимостью данных веществ в воде при различных температурах. Приведенные расчеты также показали, что при повышении концентрации  $x_F$  удельные расходы тепла на нагрев исходных растворов понижаются (рис. 4б). Одной из причин этого является снижение теплоемкости растворов при повышении в них содержания солей.

Довольно сильное влияние на ход процесса вакуум-выпарной кристаллизации оказывает давление в вакуум-выпарном кристаллизаторе  $p_2$ . С его повышением выход кристаллической фазы  $\phi_K$  и вторичных паров уменьшается (рис. 5). Соответственно, с ростом  $p_2$  повышается выход маточника. Из представленных данных видно: что с понижением исходной концентрации растворов  $x_F$  для проведения процесса вакуум-выпарной кристаллизации требуются более низкие значения давления в кристаллизаторе  $p_2$ . Линия *a* на представленных графических зависимостях соответствуют подаче растворов заданной концентрации  $x_F$  при  $t_{F1}$  равной температуре кипения. Линия *b* на рис. 5б соответствуют выходу вторичных паров  $\phi_{II}$  при  $\phi_K = 0$ . В этом случае при дросселировании растворов, несмотря на образование вторичных паров, в кристаллизаторе не достигается пересыщения раствора. Положение этих линий зависит от растворимости веществ и температурных депрессий растворов.

Изменение давления  $p_2$  оказывает также определенное влияние на области возможного протекания



**Рис. 5.** Зависимости выхода кристаллической фазы (а) и вторичного пара (б) от давления  $p_2$  (система NaCl – вода,  $t_{F0} = 20^\circ\text{C}$ ,  $p_1 = 1 \text{ ат}$ ,  $x_F = 26 \%$ ): 1 –  $t_{F1} = 40^\circ\text{C}$ ; 2 –  $t_{F1} = 60^\circ\text{C}$ ; 3 –  $t_{F1} = 80^\circ\text{C}$ ; 4 –  $t_{F1} = 100^\circ\text{C}$ .

вакуум-выпарной кристаллизации. С увеличением давления  $p_2$  области возможного протекания процесса вакуум-выпарной кристаллизации при прочих равных условиях существенно сужаются, а при определенных значениях  $p_2$  осуществление данного процесса становится невозможным.

### Список литературы:

1. Матусевич Л.Н. Кристаллизация из растворов в химической промышленности. М.: Химия, 1968. 304 с.
2. Бемфорт А.В. Промышленная кристаллизация. М.: Химия, 1969. 240 с.
3. Mullin J.W. Crystallization: 4th ed. Oxford: Heinemann, 2001. 594 p.
4. Айнштейн В.Г., Захаров М.К., Носов Г.А. [и др.] Процессы и аппараты химической технологии. Общий курс. М.: Теренвиф, 2015. 1760 с.
5. Понаморенко В.Г., Ткаченко К.П., Курлянд Ю.А. Кристаллизация в псевдооживленном слое. Киев: Техника, 1972. 131 с.
6. Myerson A.S. Handbook of industrial crystallization: 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2002. 313 p.
7. Meyers R.A. Crystallization Processes / in Encyclopedia of physical science and technology: 3rd ed. NY: Academic Press. V. 4, 2002. 839 p.
8. Gnielinski V., Mersmann A., Thurner F. Verdampfung, kristallisation, trocknung. Wiesbaden:

Vieweg & Sohn, 1993. 262 p.

9. Beckmann W. Crystallization: basic concepts and industrial applications. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2013. 346 p.

10. Tung Hsien-Hsin, Paul E.L., Midler M., McCauley J.A. Crystallization of organic compounds: an industrial perspective: 1st. ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2009. 290 p.

11. Mersmann A. Crystallization technology handbook: 2nd. ed. NY: Marcel Dekker, Inc., 2001. 832 p.

12. Mersmann A., Kind M., Stichlmair J. Thermal separation technology: principles, methods, process design. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011. 675 p.

### References:

1. Matusevich L.N. Kristallisaziya is rastvorov v khimicheskoy promyshlennosti [Crystallization from solutions in chemical industry]. Moscow: Chemistry, 1968, 304 p. (in Russ.).

2. Bemfort A.V. Promyshlennaya kristallisaziya [Industrial crystallization]. Moscow: Chemistry, 1969, 240 p. (in Russ.).

3. Mullin J.W. Crystallization. Oxford: Heinemann, 2001, 594 p.

4. Aynstein V.G., Zakharov M.K., Nosov G.A., etc. Prozesy i apparaty khimicheskoy tehnologii [Chemical

engineering. General course]. Moscow: Terenvif, 2015, 1760 p. (in Russ.).

5. Ponamorenko V.G., Tkachenko K.P., Kuryand Yu.A. Kristallisaziya v psevdooigennom sloe [Crystallization in a fluidized layer]. Kiev: Technika, 1972. 131 p. (in Russ.).

6. Myerson A.S. Handbook of industrial crystallization: 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2002. 313 p.

7. Meyers R.A. Crystallization Processes / in Encyclopedia of physical science and technology: 3rd. ed. NY: Academic Press. V. 4, 2002. 839 p.

8. Gnielinski V., Mersmann A., Thurner F. Verdampfung, kristallisation, trocknung. Wiesbaden: Vieweg & Sohn, 1993. 262 p.

9. Beckmann W. Crystallization: basic concepts and industrial applications. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2013. 346 p.

10. Tung Hsien-Hsin, Paul E.L., Midler M., McCauley J.A. Crystallization of organic compounds: an industrial perspective: 1st. ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2009. 290 p.

11. Mersmann A. Crystallization technology handbook: 2nd. ed. NY: Marcel Dekker, Inc., 2001. 832 p.

12. Mersmann A., Kind M., Stichlmair J. Thermal separation technology: principles, methods, process design. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011. 675 p.

**ПОЛУЧЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ СОПОЛИМЕРОВ  
N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА И N-ОКСИДА 2-МЕТИЛ-  
5-ВИНИЛПИРИДИНА И ИССЛЕДОВАНИЕ  
ИХ ИММУНОАДЬЮВАНТНОЙ АКТИВНОСТИ**

**Е.В. Ворфоломеева<sup>@</sup>, ведущий инженер, С.А. Кедик,  
заведующий кафедрой, А.В. Панов, доцент, Д.В. Васильева, студент**

*Кафедра биотехнологии и промышленной фармации  
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия*

*<sup>@</sup> Автор для переписки, e-mail: vorfolomeeva.e.v@yandex.ru*

*Синтезированы частично и полностью N-окисленные сополимеры N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина. Выявлено влияние pH среды на протекание реакции N-окисления. Проведены биологические испытания полученных субстанций.*

**Ключевые слова:** N-винилпирролидон, 2-метил-5-винилпиридин, N-оксид, иммуноаdjувантная активность.

**PREPARING WATER-SOLUBLE N-VINYLPYRROLIDONE-2-METHYL-  
5-VINYLPYRIDINE N-OXIDE COPOLYMERS AND RESEARCH  
ON THEIR IMMUNOADJUVANT ACTIVITY**

**E.V. Vorfolomeeva<sup>@</sup>, S.A. Kedik, A.V. Panov, D.V. Vasilyeva**

*M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies,  
Moscow, 119571 Russia*

*<sup>@</sup> Corresponding author e-mail: vorfolomeeva.e.v@yandex.ru*

*In this work partially and completely N-oxidized N-vinylpyrrolidone-2-methyl-5-vinylpyridine copolymers were synthesized. The influence of pH on the reaction course was studied. For obtaining the copolymer N-oxidized by 100% it is necessary to carry out the reaction in an acetate buffer solution. If obtaining the partially N-oxidized copolymer, a citrate buffer solution should be used, which allows carrying out the reaction at a smaller speed and as a result enables to stop the reaction in the necessary range. The dependence of biological activity on the extent of N-oxidation was studied. An immunostimulating effect of N-vinylpyrrolidone-2-methyl-5-vinylpyridine N-oxide copolymers with various extent of N-oxidation was revealed in vivo with an anthrax vaccine.*

**Keywords:** N-vinylpyrrolidone, 2-methyl-5-vinylpyridine, N-oxide, immunoadjuvant activity.

**Введение**

Сополимеры N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина используют в качестве иммуноаdjувантов для вакцин [1]. Показано, что с ростом числа пиридиновых звеньев биологическая активность данного сополимера возрастает, однако при этом снижается его растворимость в воде. Это явление связано с повышением гидрофобности молекулы сополимера из-за увеличения в ней числа пиридиновых звеньев. Одним из способов увеличения растворимости является модификация сополимера

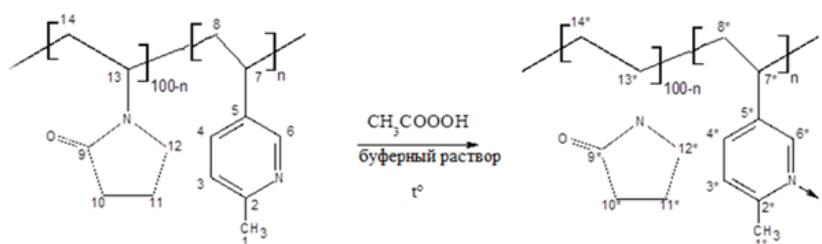
путем N-окисления, за счет увеличения полярности пиридиновых фрагментов. В работе [2] было показано, что N-оксиды пиридина также обладают собственной биологической активностью. Отмечено, что N-оксиды могут активировать синтез РНК и белков, влиять на мембранные процессы, активный транспорт ионов и систему регуляции H<sup>+</sup>-АТФ-азы и Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-азы [3]. Было высказано предположение, что N-оксиды сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина также будут обладать биологической активностью и лучшей растворимостью в воде по сравнению с исходным сополимером.

В связи с этим, целью данной работы является получение водорастворимых сополимеров *N*-винилпирролидона и *N*-оксида 2-метил-5-винилпиридина и исследование их иммуноадъювантной активности *in vivo* на вакцине против сибирской язвы.

### Результаты и их обсуждение

Для проведения модификации сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина (средневязкостная молекулярная масса 29 кДа [4], содержание пиридиновых звеньев 37%) в качестве среды первоначально была выбрана уксусная кислота с добавлением пероксида водорода. Пероксид водорода не реагирует с азотсодержащими гетероароматиче-

скими соединениями, окисление обычно включает промежуточную стадию образования надкислоты. В присутствии уксусной кислоты пероксид водорода находится в равновесии с надуксусной кислотой, что приводит к *N*-оксидированию 2-метил-5-винилпиридина [5]. Ранее было показано, что атаку на атом азота пиридина проводят два электрона наиболее дальнего атома кислорода надуксусной кислоты [5]. Надуксусная кислота, образующаяся в процессе реакции, также позволяет провести *N*-оксидирование сополимера. Поэтому нами был предложен способ *N*-оксидирования, при котором окисляющим агентом выступает надуксусная кислота, а средой – водный буферный раствор (рисунок).



Химическая схема *N*-оксидирования сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в водном буферном растворе.

Степень полноты протекания реакции оценивали методом УФ-спектрофотометрии [6]. По данным [7], гипсохромный сдвиг полос поглощения обусловлен процессами кватернизации и *N*-окисления. Соплимер *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина имеет максимум поглощения при длине волны  $\lambda = 269$  нм, а его *N*-оксид – при 256 нм. Структуру веществ определяли методом  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии [8], этот метод также дополнял оценку полноты протекания реакции, и корреляция между методами составила более 0.9. Для соотношения сигналов в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР полимера и его *N*-оксида регистрировали двумерный спектр гетероядерной корреляции  $\{^{13}\text{C};^1\text{H}\}$  HETCOR. Была предложена формула для расчета степени *N*-оксидирования:

$$C_{NO} = \frac{I_2^*}{I_2^* + I_2} \cdot 100\% \quad (1)$$

где  $I_2$  – сигнал  $\text{C}_2$  пиридинового кольца;  $I_2^*$  – сигнал  $\text{C}_2$  пиридинового кольца в *N*-оксиде.

Оценивая влияние pH, было обращено внимание, что при проведении реакции в уксусной кислоте при добавлении надуксусной кислоты величина pH падает и при pH 2.5 реакция останавливается. В то же время было показано [9], что при значении pH 5.5 сополимер имеет низкую растворимость в данной среде. Отсюда были установлены пределы значений pH протекания реакции: от 2.5 до 5.5.

Поддержание оптимального значения pH возможно разными способами. Первый предложенный нами способ заключался в постоянном контроле pH реакционной среды с помощью микроэлектродов, и при достижении значений pH, близких к 2.5, корректировали его 1 М раствором NaOH. При проведении реакции в среде уксусной кислоты наблюдается ступенчатый характер зависимости, обусловленный добавлением раствора щелочи при остановке реакции (табл. 1).

Второй способ проведения реакции заключался в исходном растворении сополимеров в водных буферных растворах, приготовленных согласно Государственной фармакопее XII (часть 1, с. 445–447). Для растворения навески 1 г сополимера использовали по 2.3 мл следующих буферных растворов [10]: 0.25 М цитратный, pH 3.0; ацетатный, pH 4.4; фосфатный, pH 5.0.

*N*-Оксидирование проводили при термостатировании (50, 65 или 80°C) при постоянном перемешивании с помощью верхнеприводной мешалки, добавляя приготовленную по методике [11] надуксусную кислоту, по 100 мкл каждые 10 мин в течение всего времени синтеза. Этот способ не требует pH-контроля реакции. Результаты зависимости степени *N*-оксидирования от времени проведения реакции представлены в табл. 1. При использовании фосфатного буфера не происходит полного растворения сополимера, в цитратном буфере реакция замедляется, при растворении образца в ацетатном буфере реакция проходит достаточно быстро и pH системы удовлет-

воряет вышеуказанным требованиям.

Оценку растворимости полученных сополимеров проводили согласно требованиям Государствен-

ной фармакопеи (табл. 2). Видно, что при увеличении степени *N*-оксидирования растворимость сополимеров увеличивается.

**Таблица 1.** Зависимость степени *N*-оксидирования сополимера от времени проведения реакции

t, мин	Степень полноты реакции, %		
	Уксусная кислота	Ацетатный буферный раствор, рН 4.4	0.25 М цитратный буферный раствор, рН 3.0
0	0	0	0
10	39	18	8
20	70	46	8
30	73	66	15
40	85	77	38
50	85	100	54
60	85	100	54
70	100	100	54

**Таблица 2.** Изменение растворимости при модификации сополимеров *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина

Степень <i>N</i> -оксидирования	0%	50%	100%
Растворимость в воде (ГФ XII, ч.1, с. 92)	Плохо растворим	Хорошо растворим	Очень хорошо растворим

Для оценки биологической активности полученных сополимеров были проведены сравнительные исследования иммуностимулирующего действия сополимеров *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина, один из которых был *N*-оксидирован на 50% (далее обозначенный как «ИМ1»), а другой – на 100% («ИМ2»), в экспериментах *in vivo* на вакцине против сибирской язвы. Биологические испытания проводились на базе Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной вирусологии и микробиологии (ГНУ ВНИИВВиМ Россельхозакадемии).

Опытными животными выступали морские свинки. Исследования проводились после однократного введения субстанции за 14 дней до вакцинации и одновременно с вакцинацией, контролировали величину изменения средне-эффективной иммунизирующей дозы ( $ED_{50}$ ), защищающей 50% привитых животных от заражения сибирезывленным рефе-

ренс-штаммом 71/12 в дозе 200  $LD_{50}$ . Метод основан на сравнительном определении 50%-ной средне-эффективной иммунизирующей дозы ( $ED_{50}$ ) вакцины с применением и без применения иммуностимулятора.

Вначале была определена  $LD_{50}$  для морских свинок референс-заражающей культуры штамма 71/12. Величина  $LD_{50}$  рассчитывается по формуле Кербера в модификации И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева:

$$\lg LD_{50} = \lg D_N - \delta(\Sigma L_i - 0.5), \quad (2)$$

где:  $D_N$  – максимальная из испытанных доз;  
 $\delta$  – логарифм кратности испытанных разведений;

$L_i$  – отношение числа животных, павших от введения данной дозы, к общему числу животных, которым эта доза была введена.

Результаты представлены в табл. 3.

**Таблица 3.** Определение  $LD_{50}$  референс-заражающей культуры штамма 71/12

Доза заражения, тыс. спор	Кол. голов	Дни наблюдения (пало)										Пало/всего	$L_i$	$\Sigma L_i$
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
625	5	-	-	3	2							5/5	1	
125	5	-	-	3	2							5/5	1	
25	5	-	-	1	2	1						4/5	0.8	4.4
5	5	-	-	1	3	1						5/5	1	
1	5	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	2/5	0.4	
0.2	5	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1/5	0.2	

Таким образом, LD<sub>50</sub> штамма 71/12 для морских свинок составляет 1180 спор.

Далее была проведена количественная оценка иммуногенной активности сополимеров «ИМ1» и «ИМ2», входящих в состав вакцины из штамма

55-ВНИИВВиМ *B. anthracis*, на морских свинках по изменению величины средне-эффективной иммунизирующей дозы, защищающей 50% животных после введения 200 LD<sub>50</sub> референс-заражающей сибиреязвенной культуры. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты определения ED50 на морских свинках

Группа животных	Доза, спор/см <sup>3</sup>	Количество животных	Пало после вакцинации	Количество зараженных животных	Выжило/всего	ΣL <sub>i</sub>	ED <sub>50</sub> <sup>*</sup> тыс. спор
«ИМ1» за 14 дней до вакцинации	10 млн.	4	0	3	3/3	3.0	90.0
	2 млн.	4	1	3	3/3		
	400 тыс.	4	1	3	1/3		
	80 тыс.	3	0	3	2/3		
«ИМ2» за 14 дней до вакцинации	10 млн.	4	0	3	3/3	2.66	150.0
	2 млн.	4	0	3	3/3		
	400 тыс.	4	0	3	1/3		
	80 тыс.	3	0	3	1/3		
«ИМ1» одновременно с вакцинацией	10 млн.	4	1	3	3/3	3.33	50.0
	2 млн.	4	0	3	2/3		
	400 тыс.	4	0	3	3/3		
	80 тыс.	3	0	3	2/3		
«ИМ2» одновременно с вакцинацией	10 млн.	4	1	3	3/3	2.33	240.0
	2 млн.	4	1	3	2/3		
	400 тыс.	4	1	3	1/3		
	80 тыс.	4	1	3	1/3		
Вакцина	10 млн.	4	0	3	3/3	2.33	240.0
	2 млн.	4	0	3	2/3		
	400 тыс.	4	0	3	1/3		
	80 тыс.	3	0	3	1/3		
Контроль	-	3	-	3	0/3	-	-

Биологические испытания показали, что введение морским свинкам вакцины, содержащей в качестве иммуноадъюванта сополимер *N*-винилпирролидона и *N*-оксида 2-метил-5-винилпиридина со степенью *N*-оксидирования 50% в дозе 1 мг/кг как за 14 дней до вакцинации, так и одновременно с вакцинацией, снижает показатель ED<sub>50</sub> вакцины из штамма 55-ВНИИВВиМ *B. anthracis* в 2.66 и 4.8 раза, соответственно. Величина средне-эффективной дозы вакцины при применении сополимера *N*-винилпирролидона и *N*-оксида 2-метил-5-винилпиридина со степенью *N*-оксидирования 100% незначительно снижалась только в случае его введения за 14 дней до вакцинации (в 1.6 раза). Указанный факт свидетельствует о снижении иммуноадъювантной активности сополимера *N*-винилпирролидона и *N*-оксида 2-метил-5-винилпиридина с ростом степени *N*-оксидирования. Наиболее перспективным для применения в составе вакцин является сополимер *N*-винилпирролидона и *N*-оксида 2-метил-5-винилпиридина со степенью *N*-оксидирования 50%.

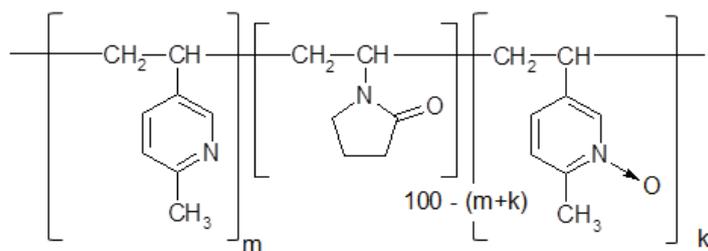
### Экспериментальная часть

#### Объекты исследования

В качестве исходного соединения для реакции *N*-оксидирования использовали сополимер *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина, синтезированный ранее по методике [1].

В работе использовались следующие реактивы: ледяная уксусная кислота (CH<sub>3</sub>COOH) х. ч. («Химмед»); пероксид водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 37% раствор («Химмед»); надуксусная кислота (CH<sub>3</sub>COOOH) была синтезирована по методике, описанной в [11]; 0.25 М цитратный буферный раствор, pH 3.0; ацетатный буферный раствор, pH 4.4; фосфатный буферный раствор, pH 5.0 были приготовлены в соответствии с [10].

Конечный продукт, используемый для биологических испытаний, представлял собой сополимер *N*-винилпирролидона и *N*-оксида 2-метил-5-винилпиридина с содержанием мономерных звеньев (m+k) 37%:



### Методы исследования

Диализ сополимеров проводили при помощи диализной трубки марки Servapog (диаметр 29 мм, предел отсечения 12.5 кДа).

Полученные сополимеры лиофильно высушивали на аппарате «Иней».

Спектрофотометрические исследования проводили на спектрофотометре СФ-104 в спектрофотометрическом режиме в диапазоне длин волн от 190 до 350 нм при постоянной температуре 20°C.

<sup>13</sup>C-ЯМР-спектры регистрировали на ЯМР-спектрометре Avance Bruker DPX-300 при 40°C с рабочей частотой 75 МГц на атомах углерода. Для полного широкополосного подавления протонов в отсутствие ядерного эффекта Оверхаузера использовали режим Inverse Gate. Двумерная гетероядерная корреляция осуществлялась в прямом режиме с наблюдением на ядрах <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H НЕТCOR. Образцы для регистрации спектров готовили, растворяя 10 мг сополимера в 0.5 мл D<sub>2</sub>O.

### Биологические эксперименты

Определение LD<sub>50</sub> для морских свинок референс-заражающей культуры штамма 71/12. 30-ти клинически здоровым морским свинкам массой 300±50 г, содержащимся на полноценном рационе, однократно подкожно в области живота вводят по 0.5±0.05 см<sup>3</sup> суспензии спор, содержащей 625 тыс., 125 тыс., 25 тыс., 5 тыс., 1 тыс. спор и 200 спор штамма 71/12. Заболевшими сибирской язвой считаются только те животные, от которых из внутренних органов была выделена культура *B. anthracis* [12]. Величина LD<sub>50</sub> рассчитывается по формуле Кербера в модификации И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева (см. выше), результаты представлены в табл. 3.

Определение иммуностимулирующего действия сополимеров «ИМ1» и «ИМ2» по изменению показателя средне-эффективной иммунизирующей дозы (ED<sub>50</sub>) было изучено на морских свинках [13].

Морских свинок разбили на пять групп по 15 голов в каждой:

- первой и второй группам животных вещества «ИМ1» и «ИМ2», соответственно, вводили за 14 дней до вакцинации в объеме 0.5 мл в дозе 1 мг/кг;
- третьей и четвертой группам животных вещества

«ИМ1» и «ИМ2», соответственно, вводили одновременно с вакцинацией в объеме 0.5 мл в дозе 1 мг/кг;

- пятой группе вещества «ИМ1» и «ИМ2» не вводили.

Вакцину разводили стерильным физиологическим раствором до рабочего разведения. Затем делали разведения на стерильном физиологическом растворе с содержанием 10 млн., 2 млн., 400 тыс. и 80 тыс. живых спор в 1 см<sup>3</sup>.

Приготовленными разведениями суспензий спор вакцины иммунизировали по 15 (на каждую группу) клинически здоровых морских свинок массой 300±50 г подкожно в области живота в объеме по 0.5 см<sup>3</sup>. Триema первыми дозами споровой культуры вакцинировали по 4, а одной меньшей последней дозой – по 3 головы, с тем, чтобы ко времени заражения в живых осталось не менее 3 морских свинок в каждой группе.

Через 14 суток после вакцинации по 3 морских свинки, привитых каждой дозой спорных культур, и по 3 непривитых клинически здоровых морских свинок заражали стандартной референс-заражающей сибиреязвенной культурой – подкожно в области живота вводили по 0.5±0.05 см<sup>3</sup> в дозе 200 LD<sub>50</sub>. Наблюдение за животными осуществляли в течение 10 суток после заражения.

Всех погибших животных вскрывали и делали высевы методом отпечатков печени, селезенки, легких, лимфатических узлов на плотную питательную среду. Заболевшими сибирской язвой считались только те животные, от которых из внутренних органов была выделена культура *B. anthracis*. Результаты представлены в табл. 4.

### Список литературы:

1. Кедик С.А., Панов А.В., Сакаева И.В., Кочкина Ю.В., Еремин Д.В., Суслов В.В. // Хим.-фарм. журн. 2012. Т. 46. № 8. С. 19–22.
2. Богданская Н.И., Толгская М.С. // Гигиена и санитария. 1973. № 4. С. 102–104.
3. Пономаренко С.П. Регуляторы роста растений на основе N-оксидов производных пиридина. Киев: Техника, 1999. 270 с.
4. Кедик С.А., Сакаева И.В., Кочкина Ю.В., Еремин Д.В., Панов А.В., Суслов В.В. // Хим.-фарм.

журн. 2013. Т. 47. № 10. С. 54–56.

5. Katritzky A.R., Lagowski J.M. Chemistry of the heterocyclic N-oxides. London, N.Y.: Acad. Press, 1971. 587 p.

6. Гармаш А.В. Современные методы аналитической химии. М.: Техносфера, 2003. 412 с.

7. Бородулина С.Н., Постовский И.Я., Аронова Г.В. [и др.] N-Оксиды амидов полиметакриловой кислоты, обладающие способностью ингибировать цитоксическое и фиброгенное действие свободной двуокиси кремния : патент РФ на изобретение № 927803. Заявка от 11.02.1980, опубл.15.05.1982. Бюл. № 18.

8. Спектральная база данных для органических соединений SDBS. <http://sdb.sdb.aist.go.jp/> (2015).

9. Кедик С.А., Панов А.В., Суслов В.В., Еремин Д.В., Иванова Т.Е., Кочкина Ю.В., Малиновская Г.О. // Хим.-фарм. журн. 2013. Т. 47. № 6. С. 33–34.

10. Государственная фармакопея Российской Федерации XII. Ч. 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. 704 с.

11. Zhao X.-B., Zhang T., Zhou Y.-J. // Chin. J. Process Eng. 2008. V. 8(1). P. 35–41.

12. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. 832 с.

13. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

#### References:

1. Kedik S.A., Panov A.V., Kochkina Yu.V., Sakaeva I.V., Eremin D.V., Suslov V.V. // Pharm. Chem. J. 2012. V. 46. № 8. P. 478–481.

2. Bogdanskaya N.I., Tolgskaya M.S. // Gigiena i sanitariya (Hygiene and sanitation). 1973. № 4. P. 102–104.

3. Ponomarenko S.P. Reguljatory rosta rastenij na osnove N-oksidov proizvodnyh piridina. Kiev: Tehnika, 1999. 270 p.

4. Kedik S.A., Sakaeva I.V., Kochkina Yu.V., Eremin D.V., Panov A.V., Suslov V.V. // Pharm. Chem. J. 2014. V. 47. № 10. P. 569–571.

5. Katritzky A.R., Lagowski J.M. Chemistry of the heterocyclic N-oxides. London, N.Y.: Acad. Press, 1971. 587 p.

6. Garmash A.V. Sovremennye metody analiticheskoj himii. M.: Tehnosfera, 2003. 412 p.

7. Borodulina S.N., Postovskij I.Ya., Aronova G.V. [et al.] N-oksidy amidov polimetakrilovoj kisloty, obladajushhie sposobnost'ju ingibirovat' citoksicheskoe i fibrogennoe dejstvie svobodnoj dnuokisi kremnija : patent № 927803 RF. Appl. 11.02.1980, publ.15.05.1982. Bull. № 18.

8. Spektral'naja baza dannyh dlja organicheskikh soedinenij SDBS (Spectral Data Base for Organic Substances). <http://sdb.sdb.aist.go.jp/> (2015).

9. Kedik S.A., Panov A.V., Suslov V.V., Eremin D.V., Ivanova T.E., Kochkina Yu.V., Malinovskaya G.O. // Pharm. Chem. J. 2013. V. 47. № 6. P. 318–320.

10. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XII Ch.1. M.: Nauchnyj centr jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija, 2008. 704 p.

11. Zhao X.-B., Zhang T., Zhou Y.-J. // Chin. J. Process Eng. 2008. V. 8(1). P. 35–41.

12. Habriev R.U. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. M.: Medicina, 2005. 832 p.

13. Mironov A.N., Bunatyan N.D. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Part 1. M.: Grif i K, 2012. 944 p.

## СИНТЕЗ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ОКТАВАЛЕНТНОГО БОЛААМФИФИЛА С ТЕРМИНАЛЬНЫМИ ОСТАТКАМИ D-МАННОЗЫ

**В.Б. Гостенин, студент, И.С. Щелик<sup>@</sup>, аспирант, Ю.Л. Себякин, профессор**

*Кафедра химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского  
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия*

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

*Предложена схема и осуществлен синтез октавалентного болаамфифила с терминальными остатками D-маннозы. Усовершенствована методика лабораторного получения данного соединения при помощи оптимизации ключевых стадий синтеза и очистки целевого продукта. Терминальные остатки D-маннозы позволят связаться с маннозоспецифичными лектинами на поверхности бактерий, например, E. coli, вызывающей заболевания желудочно-кишечного тракта. Полученное соединение может быть использовано в качестве антиадгезионного агента для предотвращения развития инфекционных заболеваний.*

**Ключевые слова:** производные углеводов, болаамфифилы, антиадгезионная терапия.

## SYNTHESIS AND OPTIMIZATION OF OCTAVALENT BOLAAMPHIPHILE PREPARATION WITH TERMINAL D-MANNOSE RESIDUES

**V.B. Gostenin, I.S. Shchelik<sup>@</sup>, Yu.L. Sebyakin**

*M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies,  
Moscow, 119571 Russia*

<sup>@</sup> Corresponding author e-mail: inga.shelik@yandex.ru

*In this article a scheme was proposed, and the synthesis of octavalent bolaamphiphile with terminal D-mannose residues was carried out. The technique of the laboratory synthesis of this compound was improved using optimisation of the key step of the compound synthesis and purification of the final compound. All intermediate steps of the final compound synthesis were described in detail. The terminal D-mannose residues will allow binding with mannose-specific lectins, for example, on the surface of E. coli morbidising the gastrointestinal tract. The resulting compound can be used as a potential anti-adhesion agent to prevent the development of infectious diseases.*

**Keywords:** carbohydrate derivatives, bolaamphiphile, antiadhesion therapy.

### Введение

Углеводы, ориентированные на клеточное узнавание, играют ключевую роль в физиологических и патологических процессах, таких как образование межклеточных контактов, связывание поливалентных молекул, например, антител или токсинов, а также микроорганизмов (вирусов, бактерий) с поверхностью эукариотической клетки [1, 2]. Адгезия патогенных микроорганизмов на поверхности клетки хозяина является первоначальным шагом в колонизации и возникновении инфекции [3]. Бактериальные молекулы, участвующие в адгезии, называют адгезинами.

Наиболее хорошо изученной и обширной группой адгезинов являются белковые бактериальные лектины, которые распознают комплементарные олигосахариды на поверхности клетки хозяина. Структурно эти лектиновые адгезины имеют небольшой шарообразный домен углеводного распознавания, который представляет собой сравнительно небольшую выемку на поверхности белка [4]. Структурное разнообразие в пределах этой выемки определяет селективность каждого адгезина к его целевому или комплементарному олигосахаридному рецептору. Это приводит к способности бактерий различать разнородные олигосахаридные структуры на

поверхности клетки хозяина. Таким образом, общая специфичность бактерии для конкретной клетки будет зависеть от наличия концевых олигосахаридных рецепторов [5].

Для ингибирования подобных взаимодействий разрабатываются и используются различные подходы. Среди них синтез аналогов адгезинов, находящихся на поверхности бактерий; блокирование клеточных рецепторов при помощи пробиотиков; применение вакцин, основанных на адгезинах; использование антиадгезинов человека, таких как муцины [6]. Наиболее распространенным и успешным подходом является синтез аналогов рецепторов, среди которых широкое применение нашли синтетические гликоконъюгаты (неогликоконъюгаты) [1, 7, 8].

Известно, что сродство одновалентных углеводных лигандов к лектинам обычно очень слабое, оно может быть усилено мультивалентными взаимодействиями. Для этого в течение последнего времени стали применяться мультивалентные углеводные лиганды [8], в том числе болаамфифилы. Последние относятся к крупному семейству молекул с интересными химическими структурами. В своем составе они содержат две функциональные гидрофильные концевые группы, соединенные с помощью гидрофобной цепи. За последние два десятилетия были разработаны различные синтетические методы для получения функциональных болаамфифилов, которые имитируют их природные аналоги [9]. Уникальная структура болаамфифилов позволяет варьировать валентность концевых групп за счет изменения структуры разветвляющейся компоненты.

Целями данной работы являются синтез октавалентного болаамфифила с терминальными остатками D-маннозы, которые связываются с наиболее хорошо изученными фимбриями на поверхности бактерий – фимбриями I типа [8, 10, 11], а также оптимизация ключевых стадий синтеза для увеличения выхода конечного продукта.

## Результаты и их обсуждение

Ранее в нашей лаборатории были синтезированы ди-, тетра- и гептавалентные неогликолипиды и показано, что увеличение количества терминальных углеводных остатков в структуре гликоконъюгата повышает его сродство к комплементарному лектину [12, 13].

Для получения целевого болаамфифила **7** нами была предложена следующая схема синтеза (рис. 1).

Получение 1-*N*-(сукцинил)-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-D-глюкопиранозиды (**2**) проводили действием *N*-гидроксисукцинимиды на полный ацетат глюкозы (**1**), в качестве кислотного катализатора использовали эфират трехфтористого бора. Продукт очищали

при помощи колоночной хроматографии. Выход продукта реакции составил 30%.

Для получения соединения **3** *N*-гидроксисукцинимидный эфир **2** обрабатывали 1,7-диаминогептаном при небольшом нагревании. Продукт реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии. Структуру полученного соединения подтверждали данными ИК-, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

После дезацетилирования болаамфифила **3** в присутствии метилата натрия в метаноле получали соединение **4**, которое затем обрабатывали пропаргилбромидом в присутствии гидрида натрия для получения разветвляющейся компоненты **5**. Очистку конечного соединения **5** проводили с помощью колоночной хроматографии в системе толуол–этилацетат, 5:1. Выход продукта составил 64%. Структура полученного соединения была подтверждена с помощью ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии.

В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектре соединения **5** наблюдались характерные сигналы протонов пропинильного заместителя в виде триплета (δ 2.46–2.49 м.д. C≡CH) и дублета (δ 4.32–4.39 м.д. CH<sub>2</sub>C≡CH). В ИК-спектре наблюдали характерную полосу поглощения тройных связей (2144 см<sup>-1</sup>, C≡C), а также полосы поглощения, характерные для углеводного скелета (1202–1076 см<sup>-1</sup>, C–O, 4 полосы).

Суммарный выход соединения **5** составил:

$$\eta_{\text{сумм.}} = \eta_2 \cdot \eta_3 \cdot \eta_4 \cdot \eta_5 = 0.30 \cdot 0.38 \cdot 0.86 \cdot 0.64 = 0.06; \eta_{\text{сумм.}} = 6\%$$

Для повышения суммарного выхода была проведена оптимизация ключевых стадий получения разветвляющейся компоненты.

Так, в целях оптимизации стадии получения соединения **2** реакцию проводили в разных растворителях: ацетонитриле, этилацетате, хлороформе и дихлорметане. В каждом растворителе варьировались такие параметры процесса как время протекания реакции и температура (рис. 2). Каждая реакция повторялась трижды.

Оптимальными условиями реакции для получения соединения **2** оказались следующие: использование в качестве растворителя этилацетата, температура 40°C, время реакции 4 ч. Выход соединения **2** в этих условиях составил 60%.

Также была проведена оптимизация стадии получения *N,N'*-бис(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-*O-N*-сукцинил-β-D-глюкопиранозил)диаминогептана (**3**). В качестве растворителей первоначально были выбраны ацетонитрил, этилацетат и хлороформ. Выходы соединения **3** в среде ацетонитрила и этилацетата оказались низкими, поэтому дальнейшая оптимизация проводилась в хлороформе также при варьировании двух параметров: температуры и времени протекания реакции (рис. 3). Наибольший выход (78%) был получен при проведении реакции в течение 24 ч при 50°C.

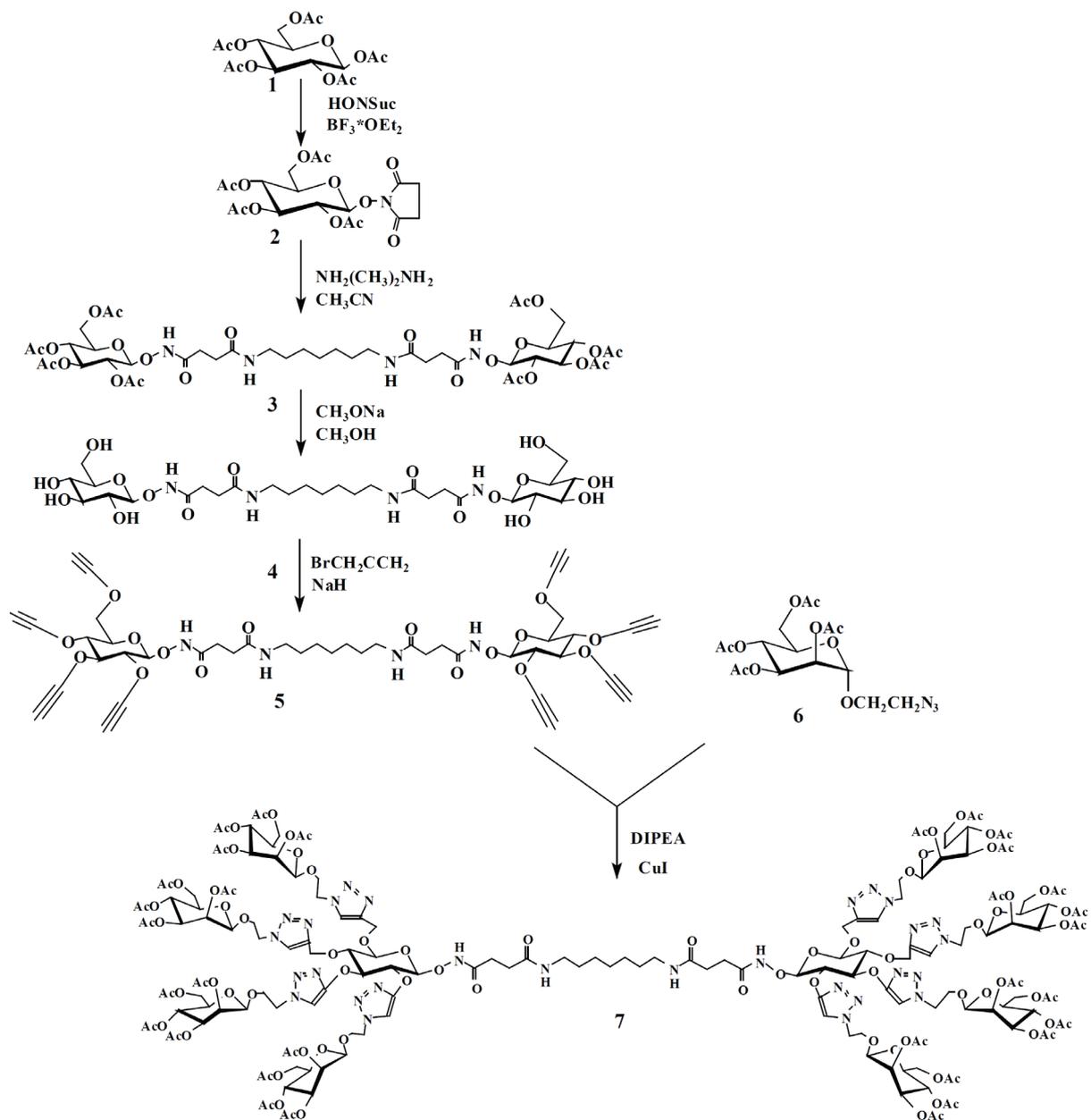


Рис. 1. Схема синтеза октавалентного болаамфила.

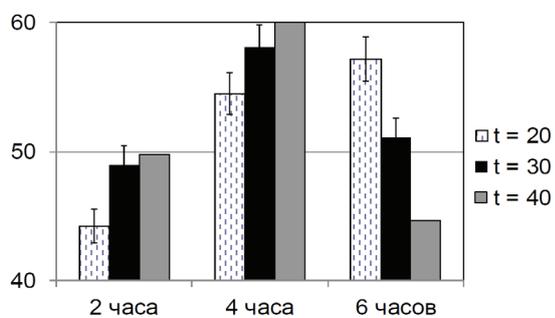


Рис. 2. Выход соединения 2 при варьировании температуры и времени протекания реакции в среде этилацетата.

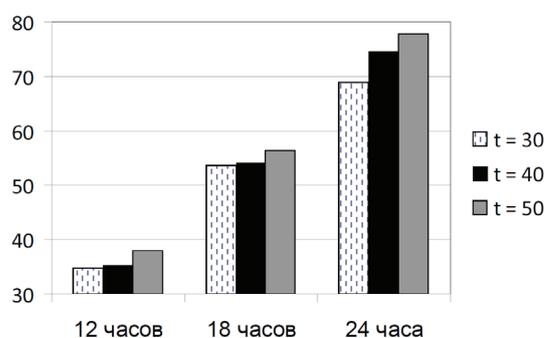


Рис. 3. Выход соединения 3 при варьировании температуры и времени протекания реакции в среде хлороформа.

Таким образом, в результате оптимизации удалось увеличить выход стадий получения соединений **2** и **3** в 2 раза – соответственно с 30 до 60% и с 38 до 78%.

Суммарный выход соединения **5** после оптимизации ключевых стадий составил:

$$\eta_{\text{сумм.}} = \eta_2 \cdot \eta_3 \cdot \eta_4 \cdot \eta_5 = 0.60 \cdot 0.78 \cdot 0.86 \cdot 0.64 = 0.26; \eta_{\text{сумм.}} = 26\%$$

То есть, суммарный выход увеличился более чем в 4 раза.

Конъюгацию компонентов **5** и **6** осуществляли с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с получением конечного продукта **7**. Реакцию проводили в присутствии катализаторов CuI и DIPEA. Для оптимизации процесса выделения целевого продукта из реакционной смеси применяли диализ взамен ранее использовавшейся препаративной хроматографии.

Структура полученного болаамфифила подтверждалась при помощи ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. В масс-спектре MALDI присутствовал пик молекулярного иона  $m/z$  4975.235 ( $M^{+} + 28Na^{+}$ ), пики полупродуктов не наблюдались. На ИК-спектре исчезли сигналы, соответствующие колебаниям тройных связей ( $2133 \text{ см}^{-1}$ ,  $C \equiv C$ ) и связей азидной группы ( $2099 \text{ см}^{-1}$ ,  $N=N$ ) соединений **5** и **6**, а также появились сигналы, соответствующие колебаниям связей в триазольном кольце ( $1396 \text{ см}^{-1}$  ( $N=N$ ) и  $1238 \text{ см}^{-1}$  ( $C-N$ )) целевого соединения.

### Выводы

Таким образом, предложена схема и осуществлен синтез октавалентного болаамфифила с терминальными остатками D-маннозы **7**. Усовершенствована методика лабораторного получения данного соединения путем оптимизации ключевых стадий синтеза разветвляющейся компоненты **5** и очистки конечного соединения. В ходе оптимизации удалось увеличить суммарный выход соединения **5** в 4 раза и повысить выход соединения **7** за счет использования диализа в процессе очистки.

### Экспериментальная часть

**2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-1-О-(2-азидоэтил)- $\alpha$ -D-маннопиранозид (6)** получали по методике [14].

Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР снимали в дейтерохлороформе на импульсном ЯМР-спектрометре «BrukerWM-400» (Германия) с рабочей частотой 400 МГц. Внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре модель EQUINOX 55, фирма «Bruker» (Германия). Масс-спектры получены на времяпролетном масс-спектрометре VISION 2000 методом MALDI с использованием в качестве матрицы дигидроксibenзола (ДНВ).

Тонкослойную хроматографию проводили на

пластинках Сорбфил (Краснодар) в системах растворителей: (А) толуол–ацетонитрил, 2:1; (Б) ацетонитрил–метанол, 10:1; (В) гексан–этилацетат, 1:1. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле Acros 0.060–0.200 мм, 60 А (Бельгия), высота слоя сорбента 220 мм, диаметр колонки 20 мм.

Обнаружение пятен веществ по ТСХ осуществляли в парах йода или нагреванием над пламенем спиртовки. Вещества, содержащие кратные углерод-углеродные связи, обнаруживали раствором перманганата калия. Вещества, содержащие свободные аминогруппы, обнаруживали 5%-ным раствором nin-гидрина с последующим нагреванием до 50–80°C.

**1-(N-Сукцинил)-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозид (2)**. К раствору 2.00 г (5.13 ммоль) 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозид (**1**) в 22 мл безводного этилацетата прибавляли 0.451 мл (5.64 ммоль) эфиратного комплекса трехфтористого бора. Через 15 мин к реакционной смеси прибавляли 1.18 г (10.26 ммоль) N-гидроксисукцинимид и выдерживали 4 ч при температуре 40°C. Затем реакционную массу экстрагировали 25%-ным раствором аммиака. Раствор промывали водой ( $5 \times 100$  мл) до pH 7, растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии в системе толуол–ацетонитрил, 5:1. Получали 1.03 г (60%) соединения **2** в виде белых кристаллов,  $R_f$  0.45 (А). ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 2847 (C–H), 1759 (C=O), 1233 (C–O), 1158–1032 (C–O).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 1.94, 2.03, 2.05, 2.09 (4с, 12H, 4COCH<sub>3</sub>), 2.73 (с, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.74 (ддд, 1H, H-5), 4.11–4.34 (ддд, 2H, H-6), 5.07 (д, 1H, H-1,  $J_{1,2} = 7.8$  Гц), 5.15–5.28 (м, 3H, H-3, H-4, H-2).

**N,N'-Бис(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-О-N-сукцинил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)диаминогептан (3)**. К раствору 0.2 г (0.44 ммоль) соединения **2** в 12 мл  $\text{CHCl}_3$  добавляли 28 мг (0.22 ммоль) 1,7-диаминогептана. Смесь перемешивали 24 ч при температуре 50°C. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке, элюируя продукт реакции системой растворителей ацетонитрил–метанол, 15:1. Выход соединения **3**: 0.175 г (78%),  $R_f$  0.8 (Б). ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 2919 (C–H), 1743 (C=O), 1644 (C=O), 1536 (N–H), 1391, 1363 (C–H), 1296 (C–O), 1213–1035 (C–O, 4 полосы, углеводный скелет).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 1.24–1.31 (м, 6H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.38–1.5 (м, 4H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.97–2.14 (4с, 24H, COCH<sub>3</sub>), 2.32–2.59 (м, 8H, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 3.13–3.27 (м, 4H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3.72–3.80 (м, 2H, H-2, H-2'), 4.19 (дд, 2H, H-3, H-3'), 4.27 (дд, 2H, H-4, H-4'), 4.81 (д, 2H, H-1, H-1',  $J_{1,2} = 7.9$  Гц), 5.07–5.14 (м, 4H, H-6, H-6'), 5.22–5.28 (м, 2H, H-5, H-5'), 6.09–6.18 (м, 2H, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 1021.352 ( $M^{+}$ ).

***N,N'*-Бис(1-*O*-*N*-сукцинил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)диаминогептан (4).** К раствору 0.175 г соединения **3** в 5 мл метанола при перемешивании при комнатной температуре прибавляли 0.1 мл свежеприготовленного 0.1 М раствора метилата натрия в метаноле до достижения pH 8. Через 2 ч раствор обрабатывали ионообменной смолой КУ-2 (H<sup>+</sup>-форма), смолу отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме. Получали 0.10 г (86%) соединения **4** в виде аморфного вещества, *R<sub>f</sub>* 0.4 (В). ИК-спектр ( $\nu_{\max}$ , см<sup>-1</sup>): 3362 (O–H), 2925 (C–H), 1650 (C=O), 1558 (N–H), 1376 (C–H), 1231 (C–O), 1147–1019 (C–O).

***N,N'*-Бис(2,3,4,6-тетра-*O*-пропин-1-ил-1-*O*-*N*-сукцинил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)диаминогептан (5).** К 50 мг (0.077 ммоль) соединения **4** в безводном ДМФА прибавляли порциями гидрид натрия 37 мг (1.5 ммоль) при температуре 0°C. Через 10 мин добавляли 0.14 мл (1.5 ммоль) пропаргилбромида по каплям. Перемешивали на магнитной мешалке при 0°C в течение 12 ч. После окончания реакции растворитель удаляли в вакууме. Очистку проводили при помощи колоночной хроматографии в системе толуол–этилацетат, 5:1. Получали 52 мг (64%) соединения **5** в виде аморфного вещества, *R<sub>f</sub>* 0.9 (А). ИК-спектр ( $\nu_{\max}$ , см<sup>-1</sup>): 3285 ( $\equiv$ C–H), 2144 (C $\equiv$ C), 2938 (C–H), 1710 (C=O), 1556 (N–H), 1462 (CH<sub>2</sub>), 1202–1076 (C–O, 4 полосы, углеводный скелет). <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 1.22–1.29 (м, 6H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.37–1.48 (м, 4H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 2.34–2.61 (м, 8H, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.46–2.49 (т, 8H, C $\equiv$ CH) 3.12–3.26 (м, 4H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3.71–3.78 (м, 2H, H-2, H-2'), 4.18 (дд, 2H, H-3, H-3'), 4.25 (дд, 2H, H-4, H-4'), 4.32–4.39 м.д. CH<sub>2</sub>C $\equiv$ CH, 4.82 (д, 2H, H-1, H-1'), *J*<sub>1,2</sub> = 7.9 Гц), 5.05–5.13 (м, 4H, H-6, H-6'), 5.24–5.27 (м, 2H, H-5, H-5'), 6.05–6.16 (м, 2H, NH).

**Конъюгат 7.** К раствору 0.10 г (0.10 ммоль) 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-*O*-(2-азидоэтил)- $\alpha$ -D-маннопиранозида (**6**) в 2 мл хлороформа добавляли 10 мг (0.01 ммоль) симметричной разветвляющей компоненты **5**, добавляли каталитическое количество CuI, DIPEA и перемешивали при комнатной температуре в течение суток. Реакционную массу отфильтровывали от кристаллов CuI. Растворитель удаляли в вакууме.

Очистку проводили при помощи диализа в ДМФА. Получали 25 мг соединения **7** (58%) в виде аморфного вещества, *R<sub>f</sub>* 0.1 (А). ИК-спектр ( $\nu_{\max}$ , см<sup>-1</sup>): 2936 (C–H), 1749 (C=O), 1672 (C=O), 1519 (N–H), 1455 (CH<sub>2</sub>), 1396 (N=N), 1238 (C–N), 1164–1038 (C–O). Масс-спектр, *m/z*: 4975.235 (M<sup>+</sup> + 28Na<sup>+</sup>).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-04-01557).*

#### Список литературы / References:

1. Lee Y.C., Lee R.T. // *Acc. Chem. Res.* 1995. V. 28. P. 321–327.
2. Hasty D.L., Ofek I., Courtney H.S., Doyle R. // *J. Infect. Immun.* 1992. V. 60. P. 2147–2152.
3. Weis W.I. // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1997. V. 7. P. 624–630.
4. Weis W.I., Drickamer K. // *Annu. Rev. Biochem.* 1996. V. 65. P. 441–473.
5. Sharon N., Ofek I. *Microbial Lectins and Agglutinins* / Ed. by D. Mirelman. New York: John Wiley & Sons, 1986. P. 55–81.
6. Langermann S., Ballou W.R. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003. V. 539. P. 635–653.
7. *Bacterial Adhesion to Animal Cells and Tissues* / Eds. Ofek I., Hasty D.L., Doyle R.J. ASM Press, 2003.
8. Bolsheborodova A.K., Sebyakin Yu.L. // *Macroheterocycles.* 2012. V. 5 (3). P. 203–211.
9. Nurxat N., Hanying B., Kai Su // *Progress in Polymer Science.* 2013. V. 38. P. 302–343.
10. Hanski E., Horwitz P.A., Caparon M.G. // *Infect. Immun.* 1992. V. 60. P. 5119–5125.
11. Langermann S., Palaszynski S., Barnhart M., Auguste G., Pinkner J.S., Burlein J., Barren P., Koenig S., Leath S., Jones C.H., Hultgren S.J. // *Science.* 1997. V. 276. P. 607–611.
12. Quave C.L., Estevez-Carmona M., Compadre C.M., Hobby G., Hendrickson H., Beenken K.E., Smeltzer M.S. // *PLoS One* // 2012. V. 7 (1). e28737.
13. Kurochkina N.A., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Russian J. Organic Chemistry.* 2014. V. 50 (10). P. 1496–1503.
14. Gur'eva L.Yu., Bol'sheborodova A.K., Sebyakin Yu.L. // *Russian J. Organic Chemistry.* 2012. V. 48 (8). P. 1047–1054.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ ФУРОКУМАРИНОВ ИЗ ПЛОДОВ АММИ БОЛЬШОЙ

**В.А. Калмыков<sup>1</sup>, студент, Н.Н. Прохоренко<sup>1</sup>, доцент, Э.Ю. Булычев<sup>2,@</sup>,  
доцент, П.В. Крутов<sup>3</sup>, младший научный сотрудник, А.И. Громакова<sup>3</sup>,  
руководитель группы**

<sup>1</sup>*Кафедра процессов и аппаратов химической технологии им. Н.И. Гельперина  
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия*

<sup>2</sup>*Кафедра химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского  
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия*

<sup>3</sup>*ФГБНУ ВИЛАР, Москва, 117216 Россия*

*@ Автор для переписки, e-mail: bulychev44@rambler.ru*

*На основании экспериментальных данных, с использованием метода натуральных масштабов, определены экстрагент, время и кратность экстракции фурукумаринов из плодов амми большой. Подобранные условия позволяют сократить время технологического процесса, снизить расход экстрагента и трудозатраты.*

**Ключевые слова:** *фурукумарины, экстракция, плоды амми большой, метод натуральных масштабов.*

## DETERMINATION OF OPTIMUM CONDITIONS OF FUROCOUMARINS EXTRACTION FROM THE FRUITS OF AMMI MAJUS

**V.A. Kalmykov<sup>1</sup>, N.N. Prokhorenko<sup>1</sup>, E.Yu. Bulychyev<sup>1,@</sup>, P.V. Krutov<sup>2</sup>,  
A.I. Gromakova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies,  
Moscow, 119571 Russia*

<sup>2</sup>*Pharm Center «VILAR», Moscow, 117216 Russia*

*@ Corresponding author e-mail: bulychev44@rambler.ru*

*Extracting time and the multiplicity of extraction of furocoumarins from the fruits of Ammi majus were determined on the basis of experimental data, with the use of method of natural scales. The found conditions enable reducing the technological process time and labor, also reducing the consumption of the extraction agent.*

**Keywords:** *furocoumarins, extraction, fruits of Ammi majus, method of natural scales.*

На ЗАО «Фармцентр-ВИЛАР» разработана оригинальная технология получения двух препаратов из одного исходного сырья – плодов амми большой (*Ammi majus* L.): «Аммифурина» и «Анмарина». Аммифурин – фотосенсибилизирующий препарат – представляет собой сумму трех фурукумаринов: изопимпинеллина, бергаптена и ксантотоксина. Анмарин – антимикотическая субстанция – представляет собой смесь двух изомеров ангидромармезина (5'-изопропенил-4',5'-дигидропсоралена и 5'-изопропилпсоралена), получаемую полусинтетическим путем из мармезина.

Целью настоящей работы является модернизация стадии экстракции фурукумаринов при комплексной переработке плодов амми большой, позволяющей получать две лекарственные субстанции в одном технологическом процессе. Эта стадия осуществляется по «псевдонепрерывной» схеме, аналогичной производству препарата «Марены красильной экстракт сухой» [1]. Процесс проводится в одном перколяторе (рис. 1).

В соответствии с этой схемой измельченное исходное сырье подвергается экстракции этиловым спиртом (90-96%-ной концентрации), причем на первой экстракции используется 2-е извлечение от

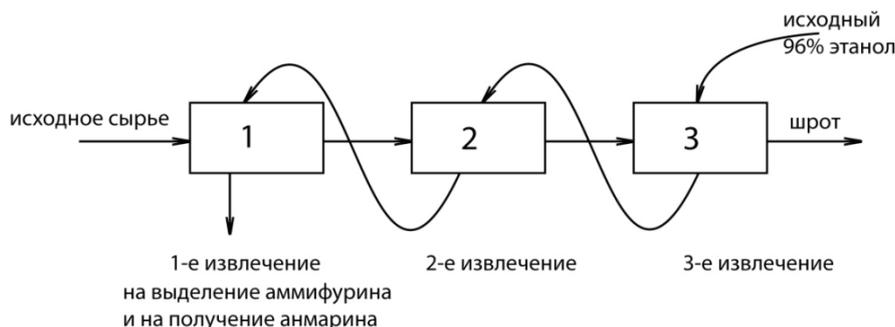


Рис. 1. «Псевдонепрерывная» схема стадии экстракции фурукумаринов при комплексной переработке плодов амми большой.

предыдущей партии. Полученное при этом 1-е извлечение является целевым для двух препаратов, и после его сгущения и обработки водой выделяется технический Аммифурин, а маточный раствор мармезина используется в качестве исходного сырья для получения субстанции препарата Анмарина. Далее твердый остаток подвергается второй экстракции, и в качестве экстрагента используется 3-е извлечение от предыдущей партии, при этом получается 2-е извлечение. На третью экстракцию подают свежий 96%-ный этиловый спирт и при этом получают 3-е извлечение, которое служит экстрагентом на второй экстракции. Истощенное сырье – шрот утилизируется в соответствии с требованиями производственного регламента. Продолжительность первой экстракции 4 ч, второй – 3 ч, третьей – 2 ч. Общая продолжительность этой стадии 9 ч. При этом в 1-м извлечении находится 70-74% фурукумаринов от содержания их в исходном сырье, во 2-м – 20-22% и в 3-м – 4-6%. Несмотря на очевидное преимущество этой технологии (комплексное получение двух субстанций из одного сырья), процесс остается периодическим со всеми недостатками, присущими этому способу экстракции: большая длительность процесса, большие трудо-, энерго- и материальные затраты. В первую очередь, это связано с малой изученностью динамики этого процесса и влиянием на него большого количества факторов. В связи с этим дальнейшее исследование этого процесса проводилось нами с помощью метода натуральных масштабов [2].

Рассмотрим процесс экстракции, как состоящий из двух стадий: растворения и вымывания экстрагируемого вещества [3–5]. Введем исходные обозначения:  $2R$  – характерный размер частицы, м;  $l$  – длина открытой поры, м;  $\delta$  – диаметр открытой поры, м.

Гидродинамическая обстановка вокруг частицы характеризуется малыми относительными скоростями жидкой фазы вдоль поверхности частицы. Это позволяет рассматривать механизм переноса примеси (т.е. активного вещества) от поверхности окружающей среды как молекулярный. Для этого механизма интенсивность массопередачи описывается как

$$Nu = \frac{\beta 2R}{D} = 2 \quad (1)$$

где  $Nu$  – критерий Нуссельта;  $\beta$  – коэффициент массоотдачи, м/с;  $D$  – коэффициент молекулярной диффузии примеси в жидкой фазе, м<sup>2</sup>/с.

Здесь приходится принимать допущение о том, что все растворимые вещества (а их довольно много, и все имеют разный молекулярный вес и разную структуру молекул) характеризуются, хотя бы по порядку величин, одинаковым коэффициентом молекулярной диффузии.

Искомая функция должна подчиняться закону сохранения массы примеси в виде уравнения Фика-Кирхгофа:

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}, \tau \geq 0; 0 \leq x \leq \xi(\tau) \quad (2)$$

Здесь предполагается отсутствие конвективного переноса в капилляре и внутренних источников/стоков примеси в объеме раствора.

Условие единственности решения:

$$\text{- начальные условия: } C(x, \tau = 0) = C_\infty, \quad (3)$$

-граничные условия:

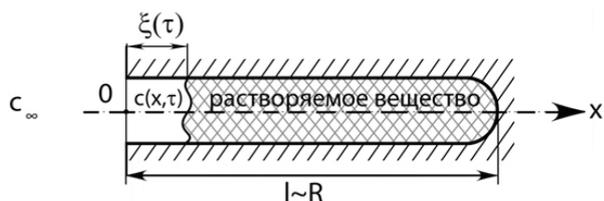
$$-D \frac{\partial C(x=0, \tau)}{\partial x} = \frac{D}{R} (C(x=0, \tau) - C_\infty), \quad (4)$$

т.е. диффузионный поток из капилляра равен потоку примеси, отводимой в окружающий раствор. Это условие с учетом (1) принимает вид:

$$-D \frac{\partial C(x=0, \tau)}{\partial x} = C_{нас} \frac{d\xi(\tau)}{d\tau}, \quad (5)$$

Граничные условия задачи при

$$x = \xi(\tau): C(x = \xi(\tau), \tau) = C_{нас}, \quad (6)$$



**Рис. 2.** Расчетная схема математической модели процесса растворения веществ в порах частицы. Обозначения:  $l$  – длина поры, м;  $l \approx R$ .  $\xi(\tau)$  – подвижная граница раздела фаз.  $C(x, \tau)$  – концентрация примеси в жидкой фазе, кг/м<sup>3</sup>;  $\tau$  – время, с;  $C_\infty$  – концентрация примеси в растворе вдали от поверхности частицы.

где  $T$  – температура, К;  $C_{нас}(T)$  – концентрация насыщенного раствора примеси в экстракте. Эту зависимость считаем известной по самой постановке задачи.

Движение границы раздела фаз  $\xi(\tau)$  описываем с помощью закона сохранения массы:

$$-D \frac{\partial C(x=0, \tau)}{\partial x} = C_{нас} \frac{d\xi(\tau)}{d\tau}, \quad (7)$$

т.е. диффузионный поток массы примеси от границы раздела фаз равен скорости образования растворенной массы примеси.

Начальные условия для уравнения (6):

$$\xi(\tau=0) = 0 \quad (8)$$

Вводим в рассмотрение масштабы обезразмеривания искомой функции:  $C_*$  и аргументов задачи:  $\xi_*, x_*, \tau_*$ . Решаем задачу – как поиск поля искомой функции с подвижной границей. После обезразмеривания получаем цепочку определительных уравнений:

$$1 \approx \frac{D \tau_*}{x_*^2} \approx \frac{C_\infty}{C_*} \approx \frac{x_*}{R} \approx \frac{C_{нас}(T)}{C_*} \approx \frac{C_{нас}(T) x_* \xi_*}{C_* D \tau_*} \quad (9)$$

Отсюда можно найти выражения всех натуральных масштабов.

Масштаб искомой функции  $C_* \approx C_\infty$ . Масштаб  $x_* \approx R$ , м. Физический смысл  $x_*$  – глубина влияния граничных условий на поле концентрации примеси в жидкой фазе в поре. Масштаб времени  $\tau_* \approx \frac{x_*^2}{D} = \frac{R^2}{D}$ , с. Физический

смысл  $\tau_*$  – за это время поле концентрации примеси изменится существенно, т.е. на величину натурального масштаба  $C_*$ . Масштаб перемещения границы раздела фаз  $\xi_* \approx \frac{C_* D \tau_*}{C_{нас}(T) x_*} = R$ , м. В результате полу-

чается один критерий подобия  $\frac{C_\infty}{C_{нас}(T)}$ .

Рассмотрим числовой пример: для частиц размером  $2R = 3 \cdot 10^{-3}$  м и коэффициента диффузии  $D = 3.12 \cdot 10^{-10}$  м/с масштаб времени перестройки поля концентрации примеси равен  $\tau_* = \frac{R^2}{D} = \frac{(1.5 \cdot 10^{-3})^2}{3.12 \cdot 10^{-10}} = 7200 \text{ с} = 2 \text{ ч}$ . За это

время фронт растворения  $\xi(\tau)$  переместится на всю глубину поры  $R$ . Скорость движения фронта равна

$$\frac{d\xi(\tau)}{d\tau} = \frac{\xi_*}{\tau_*} = \frac{D}{R} = \frac{3.12 \cdot 10^{-10}}{1.5 \cdot 10^{-3}} = 2.08 \cdot 10^{-7} \text{ м/с.}$$

Когда фронт растворения твердых примесей в капилляре достигнет «дна» капилляра, в самом капилляре будет только жидкая фаза с концентрацией  $C(x, \tau = \tau_*)$ . Эта функция будет начальной для следующей стадии экстракции – вымывания примеси из капилляра во внешнюю среду, концентрация примеси в которой будет по-прежнему  $C_\infty$ .

Для стадия вымывания уравнение переноса примеси:

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}; \quad \tau \geq \tau_* = \frac{R^2}{D}, \quad 0 \leq x \leq R \quad (10)$$

Условия единственности решения задачи:

- начальные условия:  $C(x, \tau = \tau_*)$  – известная функция из задачи растворения,
- граничные условия:

$$-D \frac{\partial C(x=0, \tau)}{\partial x} = \frac{D}{R} (C(x=0, \tau) - C_\infty) \quad (11)$$

$$-D \frac{\partial C(x=R, \tau)}{\partial x} = 0 \quad (12)$$

Условие (12) означает, что поток примеси от тупика поры нулевой.

Применяя на стадии вымывания процедуру метода натуральных масштабов, для функции и аргументов:  $C_{**}, x_{**}, \tau_{**}$ , получаем следующую цепочку определительных уравнений:

$$1 \approx \frac{D \tau_{**}}{x_{**}^2} \approx \frac{C_\infty}{C_{**}} \approx \frac{x_{**}}{R} \approx \frac{C(x, \tau = \tau_*)}{C_{**} \tau_{**}} \quad (13)$$

Отсюда получаем выражения для натуральных масштабов через первичные параметры задачи и критерий подобия:

$$x_{**} \approx R, \tau_{**} \approx \frac{x_{**}^2}{D} = \frac{R^2}{D}, \quad C_{**} \approx C_\infty, \frac{C(x, \tau = \tau_*)}{C_\infty} \quad (14)$$

### Выводы и предложения

1. В рассмотренном числовом примере величина  $\tau = \tau_* + \tau_{**} = 2 + 2 = 4$  ч совпадает с длительностью

процесса первой экстракции для промышленной заводской установки. Это обстоятельство говорит в пользу адекватности реальной действительности и физических представлений математической модели.

2. Существенное увеличение производительности всей установки можно достичь путем более мелкого дробления частиц перед экстракцией. Это позволит открыть ранее тупиковые поры, содержащие целевой продукт, и одновременно сократить время процесса экстракции. Если уменьшить размер частиц зернистого материала вдвое, то длительность процесса сократится в 4 раза. Правда, при этом может усложниться процесс отделения твердой фазы от экстракта.

3. Интенсивность массопереноса в поре и на стадии растворения, и на стадии вымывания на порядки меньше интенсивности массоотдачи примеси от поверхности частицы в окружающий раствор экстракта.

4. Увеличение температуры процесса экстрагирования приводит к уменьшению времени растворения примеси, но не скажется на времени вымывания экстрагируемого вещества из капилляра. Поэтому существенного увеличения производительности установки за счет увеличения температуры не следует ожидать.

5. Предлагается следующее изменение технологии экстрагирования веществ из растительного сырья (амми большой). Первую экстракцию следует разбить на два периода: в течение первого периода (2 часа) проводить только процесс растворения, делая это максимально интенсивно с разумным использованием температуры; в следующие 2 часа первой экстракции проводить только процесс вымывания действующих и экстрактивных веществ, получая таким образом качественное 1-е извлечение. В ходе второй и третьей экстракции следует проводить только процесс вымывания и тоже максимально интенсивно.

Такая последовательность операций на стадии экстракции приведет к увеличению производительности всей установки, экономии растворителя, а также к уменьшению энерго- и трудозатрат.

#### Список литературы:

1. Булычев Э.Ю., Бурляев В.В., Бурляева Е.В., Крутов П.В. // Вестник МИТХТ. 2014. Т. 9. № 3. С. 92–97.
2. Прохоренко Н.Н. Метод натуральных масштабов. Приложение к научно-исследовательским и инженерным задачам. Калуга: Изд-во Н.Ф. Бочкаревой, 2006. 187 с.
3. Пынкова Т.И., Таран Ю.А. // Известия ВУЗов. Химия и хим. технология. 2013. Т. 56. № 12. С. 28–33.
4. Таран Ю.А., Пынкова Т.И. // Вестник МИТХТ. 2012. Т. 7. № 2. С. 39–43.
5. Dogalev E.V., Taran Yu.A. // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 2009. V. 43. № 4. P. 457–463.

#### References:

1. Bulychev E.Yu., Burlyayev V.V., Burlyayeva E.V., Krutov P.V. // Vestnik MITHT. 2014. V. 9. № 3. P. 92–97.
2. Prokhorenko N.N. Metod natural'nykh masshtabov. Prilozhenie k nauchno-issledovatel'skim i inzhenernym zadacham (Method of natural scales. Application to scientific and engineering problems). Kaluga: Izd-vo N.F. Bochkarevoj, 2006. 187 p.
3. Pynkova T.I., Taran Yu.A. // Izvestiya VUZov. Chem. and chem. tech. 2013. V. 56. № 12. P. 28–33.
4. Taran Yu.A., Pynkova T.I. // Vestnik MITHT. 2012. V. 7. № 2. P. 39–43.
5. Dogalev E.V., Taran Yu.A. // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 2009. V. 43. № 4. P. 457–463.

**СРАВНЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНЕСТЕТИКОВ,  
СОДЕРЖАЩИХ АРТИКАИН, ПРИМЕНЯЕМЫХ В СТОМАТОЛОГИИ**

**А.И. Марахова, доцент, М.А. Журавлева, аспирант, С.Н. Панов,  
магистрант, Я.М. Станишевский<sup>@</sup>, директор института**

*Институт Биохимической технологии и нанотехнологии,  
Российский университет дружбы народов, Москва, 117198 Россия  
<sup>@</sup> Автор для переписки, e-mail: stanysar@yandex.ru*

*В статье представлены результаты сравнительного определения показателей качества четырех анестетиков, содержащих артикаин. Исследования проводились с применением методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (для определения содержания активного вещества и примесей), ядерного магнитного резонанса (для определения оптических изомеров (энантиомеров)) и потенциометрии (для установления рН раствора препарата). Установлено, что изучаемые препараты практически не отличаются по количественному содержанию действующего вещества – артикаина и соответствуют требованиям нормативной документации. Анализ на примеси показал разницу как в качественном, так и в количественном их содержании. Обнаружено, что во всех образцах артикаин содержится в виде эквимоларной смеси R/S-энантиомеров. Значения рН водных растворов артикаинсодержащих анестетиков варьируют от 3.37 до 3.96.*

**Ключевые слова:** артикаин, примеси, энантиомеры, местные анестетики, обезболивание, стоматология.

**COMPARISON OF PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF SOME  
ARTICAINE-CONTAINING ANESTHETICS USED IN STOMATOLOGY**

**A.I. Marakhova, M.A. Zhuravleva, S.N. Panov, Ya.M. Stanishevskiy<sup>@</sup>**

*Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology,  
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198 Russia  
<sup>@</sup> Corresponding author e-mail: stanysar@yandex.ru*

*The article presents the results of the comparative determination of the quality of four articaine-containing anesthetics. The studies were conducted using high performance liquid chromatography (to determine the content of the active substance and impurities), nuclear magnetic resonance (for the determination of optical isomers (enantiomers)) and potentiometry (to adjust the pH of the drug solution). It was found that the studied drugs do not differ in the quantitative content of the active substance – articaine – and correspond to the requirements of the regulatory documents. The analysis showed the difference in the qualitative and quantitative content of the impurities. It was found that all the samples contained articaine as an equimolar mixture of R/S enantiomers. The pH of the aqueous solutions of the articaine-containing anesthetics varies from 3.37 to 3.96.*

**Keywords:** articainum, impurities, enantiomers, local anesthetics, anesthesia, stomatology.

**Введение**

На сегодняшний день широкое распространение в стоматологии получили местные анестетики, которые применяются специалистами во время стоматологического приема в целях купирования болевого

синдрома, возникающего у пациента во время хирургического вмешательства. Среди анестетиков особо известны лидокаин, мепивакаин и бупивакаин, содержащие в своей структуре амидную химическую связь. Артикаин отличается от перечисленных соединений наличием еще и боковой эфирной группы,

что выгодно сказывается на его фармакологической активности [1–3]. Так, метаболиты артикаина не являются иммуногенными, следовательно, препарат реже вызывает побочные аллергические реакции [1]; 90% действующего вещества гидролизуеться в кровяном русле, что значительно снижает степень его биотрансформации в печени [2, 3]. Кроме того, артикаин обладает повышенной липофильностью и способностью связываться с белками, что обуславливает его отличное проникновение внутрь нервного волокна и большой процент связывания активной молекулы в ионном канале [1–3].

На сегодняшний день на рынке широко представлены препараты местных анестетиков, содержащие артикаин в качестве действующего вещества, из которых оригинальным препаратом является «Ультракаин®», производимый компанией Санофи (Франция) [4].

Возрастающая популярность артикаинсодержащих анестетиков обязывает производителей лекарственного препарата обеспечивать надлежащее качество готовой лекарственной формы и сохранение физико-химических свойств активного вещества – артикаина.

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение основных физико-химических показателей качества некоторых артикаинсодержащих анестетиков, доступных в России, таких как содержание активного вещества и примесей, определение оптических изомеров (энантиомеров) и pH раствора препарата.

### Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны 4 препарата, характеристики которых представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых анестетиков

№	Торговая марка	Описание	Серия	Производитель
1	Ультракаин® Д-С форте	Раствор для инъекций: 40 мг/мл артикаина и 0.01 мг/мл эpineфрина	4F450A	«Санофи-АвентисДойчландГмБХ», Германия
2	Артикаин 4% Инибса® с эpineфрином	Раствор для инъекций: 40 мг/мл артикаина и 0.01 мг/мл эpineфрина	J-15	«Лаборатория ИНИБСА С.А.», Испания
3	Брилокаин® с адреналином форте	Раствор для инъекций: 40 мг/мл артикаина и 0.01 мг/мл эpineфрина	041114	ЗАО «Брынцалов-А», Россия
4	Септанест® с адреналином	Раствор для инъекций: 40 мг/мл артикаина и 0.005 мг/мл эpineфрина	B12125 AA	«Септодонт», Франция

Установление показателей качества анестетиков проводилось с использованием методик фармакопейной статьи 1688 Европейской фармакопеи издания 8.5.

*Количественное определение артикаина в препаратах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)*

Использовался жидкостной хроматограф Agilent 1200 (США) с УФ-детектором. Аналитическая длина волны 270 нм.

*Подвижная фаза А (буферный раствор).* 10.3 г натрия фосфата двузамещенного двуводного помещали в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводили объем раствора водой до метки, перемешивали. Доводили pH раствора до 6.9 с помощью 20% раствора кислоты ортофосфорной, фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм.

*Подвижная фаза В – ацетонитрил.*

*Растворитель.* Смешивали подвижные фазы А и В в соотношении 58:42, фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм.

*Стандартный раствор.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца артикаина гидрохлорида (USP RS, кат. № 1042918) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в растворителе, доводили объем раствора тем же растворителем

до метки и перемешивали (концентрация артикаина гидрохлорида около 0.4 мг/мл).

*Испытуемый раствор.* Около 2.5 мл препарата помещали в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяли в растворителе, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивали (концентрация артикаина гидрохлорида около 0.4 мг/мл).

*Хроматографические условия:* колонка Luna 5u C18, 250×39 мм, 5 мкм; температура колонки 40°C; скорость потока 1 мл/мин; изократическое элюирование системой 58% А – 42% В; время хроматографирования 35 мин; объем вводимой пробы 10 мкл.

Количественное определение примесей проводили методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением артикаина гидрохлорида. Содержание примесей рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S \cdot 100}{S_{\text{сум.}}};$$

где  $S$  – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора;  $S_{\text{сум.}}$  – сумма площадей всех учитываемых пиков на хроматограмме испытуемого раствора.

*Пробоподготовка и регистрация спектров ядерного магнитного резонанса (ЯМР)*

С помощью медицинского шприца для инъекций содержимое ампул (1.0 мл) переносили в стеклянные вials объемом 5.0 мл, доводили pH до значения, примерно равного 10, с помощью раствора натрия карбоната, добавляли 2.0 мл дейтерохлороформа  $CDCl_3$ , откалиброванного по содержанию остаточного хлороформа (0.2%), 20.0 мг соли европия (европия трис(3-трифторметил)гидроксиметиленкамфорат), проводили обработку в УЗ-бане в течение 5 мин, затем образцы встряхивали на вортексе. Аликвоту раствора пробы (600 мкл) помещали в стандартную ампулу для ЯМР диаметром 5 мм. Спектры регистрировали на приборе JNMESCA-600 (JEOL, Япония) с рабочей частотой 600 МГц на протонах в следующих условиях: 32 К точек на спектр, количество накопленных спектров – 16, время задержки между импульсами

– 15 с, 90°-импульс.

Определение pH выполняли в соответствии с требованиями ГФ XII, ч. 1, с. 85, с использованием pH-метра METRONM «827 pH lab» (Швейцария), с основными техническими характеристиками: разрешающая способность 0.001 pH; точность измерений  $\pm 0.003$ .

### Результаты и их обсуждение

#### Количественное определение артикаина и примесей

Результаты определения содержания артикаина гидрохлорида и примесей в исследованных препаратах приведены в табл. 2, а типичные хроматограммы в экспериментах по определению родственных примесей представлены на рис. 1.

Таблица 2. Сравнительное содержание артикаина и примесей в исследуемых препаратах

Препарат	Артикаин, мг/мл	Относительное время удерживания примесей	Сумма примесей, %
Артикаин 4% Инибса® с эпинефрином	39.4	0.37; 0.81; 1.49	0.101
Брилокаин® с адреналином форте	39.2	0.81	0.061
Септанест® с адреналином	39.1	0.37; 0.81; 0.89	0.077
Ультракаин® Д-С форте	39.2	0.35; 0.41	0.047

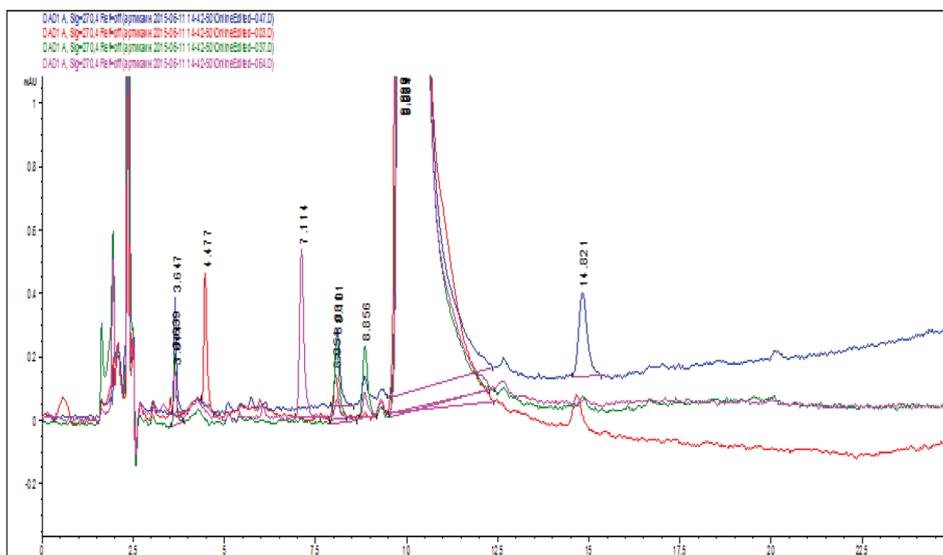


Рис. 1. Типичные хроматограммы, полученные в экспериментах по определению примесей в исследуемых артикаинсодержащих препаратах: Артикаин 4% Инибса® с эпинефрином; Брилокаин® с адреналином форте; Септанест® с адреналином; Ультракаин® Д-С форте.

Как показывают полученные результаты, исследуемые препараты практически не отличаются по количественному содержанию действующего вещества – артикаина, содержание которого находится в интервале концентраций от 39.1 до 39.4 мг/мл, что свидетельствует о доброкачественности препаратов по показателю «количественное содержание артикаина», установленному в нормативной документации.

Однако качественное и количественное содержание родственных примесей артикаина в препаратах различается (табл. 2, рис. 1). В оригинальном препарате Ультракаин® определяются две примеси с относительным временем удерживания на колонке, равным 0.35 и 0.41. Остальные препараты содержат примеси, отличные от обнаруженных и описанных для препарата Ультракаин®. Так, препараты Артика-

ин 4% Инибса® с эpineфрином и Септанест® с адреналином содержат по три примеси. Препарат Брилокаин® с адреналином форте содержит одну примесь с относительным временем удерживания 0.81. Интересным является тот факт, что примесь с относительным временем удерживания 0.81 выявляется во всех исследуемых препаратах, кроме Ультрикаина®.

Наибольшее количество примесей (>0.1%), по результатам анализа, содержится в препарате Артикаин 4% Инибса® с эpineфрином, промежуточное значение (0.05–0.1%) обнаружено в препаратах Септанест® с адреналином, Брилокаин® с адреналином форте, низкое содержание примесей (<0.05%) характерно для препарата Ультрикаин® Д-С форте.

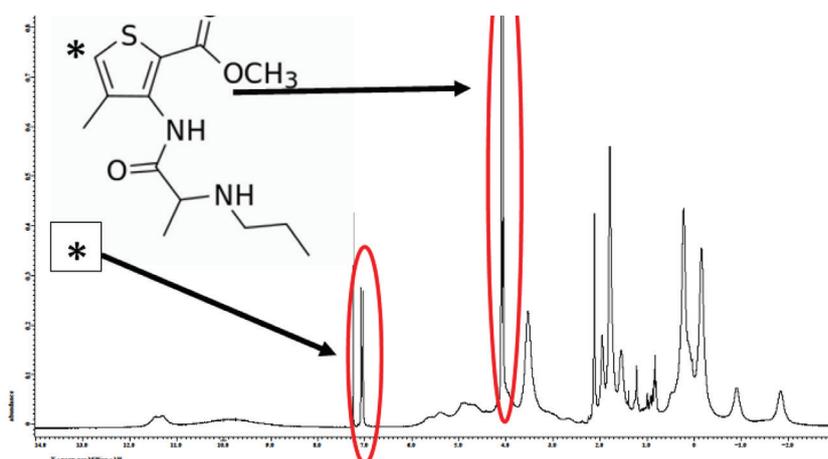
Отличие в чистоте артикаина, входящего в состав исследуемых препаратов, вероятно, является следствием различных технологий, используемых при производстве субстанции действующего вещества оригинального и воспроизведенных препаратов. Косвенным подтверждением этого может служить и

разный качественный состав примесей.

Необходимо отметить, что согласно ЕФ изд. 8.5. все родственные примеси артикаина должны быть описаны и определены на этапе фармацевтической разработки, так как они могут обладать не определенными ранее свойствами. Поэтому при смене технологии получения субстанции необходимо должное внимание уделять качественному и количественному анализу конечного продукта и, при выявлении различий в составе по сравнению с оригинальным препаратом, изучению фармакологических характеристик.

*Определение состава оптических изомеров (энантиомеров)*

Условия регистрации спектров ЯМР <sup>1</sup>H лекарственных препаратов подбирали экспериментальным путем. Были использованы различные подходы, оптимизированы условия пробоподготовки и регистрации спектров, выбран подходящий сдвигающий реагент – соль европия. Типичный спектр ЯМР <sup>1</sup>H представлен на рис. 2.



**Рис. 2.** Типичный спектр ЯМР <sup>1</sup>H артикаинсодержащего препарата (Ультрикаин® Д-С форте) в дейтерохлороформе, сдвигающий реагент – соль европия (\* – обозначен хиральный центр молекулы артикаина, обведены две формы энантиомеров).

По соотношению площадей сигналов, соответствующих R- и S-энантиомерам артикаина, было рассчитано относительное содержание энантиомеров в лекарственных препаратах (табл. 3).

**Таблица 3.** Сравнительное содержание R/S-энантиомеров в исследуемых препаратах

Препарат	Соотношение R/S-энантиомеров, %
Артикаин 4% Инибса® с эpineфрином	50:50
Брилокаин® с адреналином форте	52:48
Септанест® с адреналином	50:50
Ультрикаин® Д-С форте	52:48

Методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H с применением сдвигающего реагента европия трис(3-трифторметил)гидроксиметиленакамфората определено содержание энантиомеров в исследуемых препаратах, содержащих артикаин. Обнаружено, что образцы Артикаина 4% Инибса® с эpineфрином и Септанеста® с адреналином содержат артикаин в виде эквимолярной смеси R/S-энантиомеров, т.е. являются рацематами. В то время как анализируемые серии препаратов Ультрикаин® Д-С форте и Брилокаин® имеют слегка повышенное содержание R-энантиомеров (52%).

Как известно, оптические изомеры не отличаются друг от друга по таким показателям, как температура кипения, температура плавления, спектрам ИК, УФ, ЯМР. Изомеры отличаются по биологическим эффектам и такому физическому свойству, как вра-



ются смесью практически равных количеств оптических изомеров – *R/S*-энантиомеров артикаина, хотя повышенный уровень *R*-энантиомеров, обнаруженный в проанализированной серии оригинального препарата Ультракаин®, может рассматриваться в его пользу, ввиду существующих литературных данных о большем сродстве *R*-энантиомера артикаина к липидному бислою нервного волокна.

3. Оригинальный препарат Ультракаин® обладает наивысшим значением рН раствора из исследованных анестетиков, что в большей мере способствует комфортному проведению хирургического вмешательства, по сравнению с анестетиками с более низким рН, а также обуславливает более быстрое его действие.

#### Список литературы:

1. Becker D.E., Reed K.L. // *Anesth. Prog.* 2006. V. 53. P. 98–109.
2. Vree T.B., Gielen M.J. // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2005. V. 19. P. 293–308.
3. Yapp K.E., Hopcraft M.S., Parashos P. // *Br. Dent. J.* 2011. V. 210. P. 323–329.
4. Столяренко П.Ю. // *Стоматолог-практик.* 2010. № 5. С. 46–48.
5. Василенко И.А., Лебедева М.В., Листров В.А. // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2015. Т. 1. № 10. С. 92–106.
6. Steinkopf S., Hanekam L., Schaathun M., Budnjo A., Haug B.E., Nerdal W. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2012. Vol. 47. № 2. P. 394–401.
7. Столяренко П.Ю. // *Стоматолог-практик.*

2013. № 3. С. 40–48.

8. Columb M., Ramsaran R. // *Anesthesia and Intensive Care Medicine.* 2010. V. 11. № 3. P. 113–117.
9. Malamed S.F., Falkel M. // *SAAD Dig.* 2013. V. 29. P. 9–17.
10. Cepeda M.S., Tzortzopoulou A. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010. V. 12. CD006581.

#### References:

1. Becker D.E., Reed K.L. // *Anesth. Prog.* 2006. V. 53. P. 98–109.
2. Vree T.B., Gielen M.J. // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2005. V. 19. P. 293–308.
3. Yapp K.E., Hopcraft M.S., Parashos P. // *Br. Dent. J.* 2011. V. 210. P. 323–329.
4. Stolyarenko P.Yu. // *Stomatolog-practic (Dental practices).* 2010. № 5. P. 46–48.
5. Vasilenko I.A., Lebedeva M.V., Listrov V.A. // *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv (Drug Development & Registration).* 2015. V. 1. № 10. P. 92–106.
6. Steinkopf S., Hanekam L., Schaathun M., Budnjo A., Haug B.E., Nerdal W. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2012. Vol. 47. № 2. P. 394–401.
7. Stolyarenko P.Yu. // *Stomatolog-practic (Dental practices).* 2013. № 3. С. 40–48.
8. Columb M., Ramsaran R. // *Anesthesia and Intensive Care Medicine.* 2010. V.11. № 3. P. 113–117.
9. Malamed S.F., Falkel M. // *SAAD Dig.* 2013. V. 29. P. 9–17.
10. Cepeda M.S., Tzortzopoulou A. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010. V. 12. CD006581.

## **ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТОДОМ ОФ ВЭЖХ СОДЕРЖАНИЯ ПРИРОДНЫХ МАСЕЛ В РЕПЕЛЛЕНТНЫХ КОМПОЗИЦИЯХ**

**Л.А. Носикова<sup>1</sup>, доцент, А.Н. Кочетов<sup>2,@</sup>, химик-аналитик**

<sup>1</sup>*Кафедра химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и композиционных материалов им. К.А. Большакова  
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия*

<sup>2</sup>*Испытательная аналитическая лаборатория  
ЗАО «МЕТТЭМ-Технологии», Балашиха, 143900 Россия*

<sup>@</sup>*Автор для переписки, e-mail: kochchem@mail.ru*

*Рассмотрены подходы к определению содержания природных многокомпонентных масел в репеллентных средствах от насекомых и грызунов. Для анализа готовых препаратов рассмотрен метод ОФ ВЭЖХ с УФ-детектированием в качестве альтернативы более дорогостоящим вариантам с масс-селективным детектированием. Предложены методы групповой оценки содержания компонентов масел с привязкой к определенному веществу или без таковой. Для разработки и валидации конечных методик анализа необходимо применять дифференцированный подход в оценке составов действующих веществ, содержащих многокомпонентные природные смеси. Возможно, корректная процедура анализа будет включать определение не только основного компонента (например, цитраля), но и минорного/ых компонентов, определение которых будет более точно свидетельствовать о реальном содержании в средствах композиций действующих веществ дезинфекционных средств.*

**Ключевые слова:** репелленты, продукты «green chemistry», ОФ ВЭЖХ.

## **EVALUATION OF POSSIBLE APPROACHES TO THE DETERMINATION BY THE METHOD RP HPLC NATURAL OILS IN REPELLENT COMPOSITIONS**

**L.A. Nosikova<sup>1</sup>, A.N. Kochetov<sup>2,@</sup>**

<sup>1</sup>*M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies,  
Moscow, 119571 Russia*

<sup>2</sup>*CJCS «METTEM-Technology», Balashikha, Moscow region, 143900 Russia*

<sup>@</sup>*Corresponding author e-mail: kochchem@mail.ru*

*Considered the possibility of determining the content of natural multicomponent oils in repellent means from insects and rodents. For the analysis of finished products on the basis of Lavandin oil and a blend of essential oils containing as a main component citral, the method RP HPLC with UV detection as an alternative to more expensive options with mass-selective detection. Proposed methods of group content evaluation components of the oils with reference to a specific substance (citral), or without it. For the development and validation of the final analysis it is necessary to apply a differentiated approach in the evaluation of formulations of active substances containing multicomponent natural mixture. Perhaps the correct procedure of the analysis is to identify not only the main component (for example, citral), and minor/s components, the definition of which will more accurately indicate the actual content in the media compositions of active ingredients of disinfectants.*

**Keywords:** repellents, «green chemistry», RP HPLC.

В последнее время интерес к продукции с использованием природных органических масел постоянно усиливается, при этом спектр применения подобных масел расширяется. Традиционно их включают в составы косметических средств, однако в данном исследовании рассмотрены подходы к оценке составов масел, используемых в дезинфекционных средствах и служащих реальной альтернативой традиционным пестицидам.

Усилия исследователей [1–4], как правило, сконцентрированы на скрининге и получении относительно дешевых и безопасных для человека и окружающей среды соединений природного происхождения, обладающих ярко выраженной инсектицидной активностью. Однако производители конкретной продукции зачастую ограничиваются только лишь получением экстрактов из «organic»-продукции, не вкладывая дополнительные средства в очистку, и редко выделяют конкретное производное (фракцию) для дальнейшего использования в качестве действующей основы/ингредиента. Это существенно затрудняет разработку документации, содержащей корректную информацию о составе действующих веществ конечных композиций, а также рекомендаций по их определению. Между тем, наличие простых и доступных широкому кругу исследователей методик количественного определения природных многокомпонентных масел крайне важно для мониторинга сырья при производстве продукции дезинфекционного профиля и на всех этапах пути до конечного потребителя.

Исследованные нами репеллентные композиции содержат в качестве действующих веществ природное многокомпонентное (свыше 50 соединений) лавандиновое масло (репеллентное средство от мышей, полевок и кротов «ДЕТИА») и смесь природных эфирных масел, содержащих цитраль, цитронеллол, гераниол, линалоол, гексилциннамаль, лимонен, кумарин и др. (моющее средство для полов с репеллентным эффектом от тараканов «Флор Плюс»). Существующая методическая документация для анализа дезинфекционных средств [5–7] не содержит рекомендаций по анализу многокомпонентных систем природного происхождения. Вместе с тем, имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что основным методом анализа многокомпонентных масел природного происхождения является газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием, позволяющая идентифицировать на качественном и количественном уровне большую часть компонентов [8–10]. Хроматографические методы используются при мониторинге содержания монокомпонентов, составляющих основу масел (имеющих максимальное содержание в смеси). Примером этого может служить анализ основных компонентов [11, с. 129], содержащихся в лавандиновом

масле: линалилацетата и линалоола, которые могут быть определены в сложных составах природного происхождения методами газовой хроматографии [12] или ВЭЖХ [13]. Основная сложность при анализе природных многокомпонентных систем – воспроизводимость состава по опорным значениям реперных соединений от партии к партии и в процессе хранения сырья/готовой продукции.

Нами рассмотрены возможные направления использования метода ОФ ВЭЖХ с УФ-детектированием как более доступной альтернативы методам ГЖХ/ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием при анализе продукции, содержащей природные многокомпонентные масла.

### Экспериментальная часть

Для проведения исследований использовали следующие реактивы: цитраль 99.0% (Jinan Naohua Industry Co., Ltd., Китай), кумарин 99.0% (Acros, Бельгия), лавандиновое масло 93.2% (Cosmetics АТОК International, Франция).

Изопропанол (х. ч., ГОСТ 18300-87), хлороформ (х. ч., ТУ 6-09-06-800-76), вода дистиллированная (ГОСТ 6709-72) и ацетонитрил (для ВЭЖХ, Panreac, Испания) использовались без предварительной очистки.

ОФ ВЭЖХ в сочетании с УФ-детектированием проводили на хроматографе «Waters 490» (Waters Ltd., Watford, UK), оснащенном насосом Altex модели 110A, инжектором Rheodyne с объемом петли 20 мкл, УФ-детектором модели 490 с переменной длиной волны. Использовали колонку из нержавеющей стали (4.0×150 мм), заполненную Сепарон SGX C18 Супер, зернение 5 мкм («Элсико», Россия). Подвижная фаза ацетонитрил – вода (60:40), скорость потока 0.5 и 1.0 мл/мин (предварительно дегазировали при помощи ультразвуковой установки). Детектирование осуществляли при 220 и 250 нм (температура комнатная). Запись хроматограмм проводили с помощью программы «Мультихром» (Ampersand Ltd. версия 1.52i, Россия).

Анализ моющего средства для полов с репеллентным эффектом от тараканов «Флор Плюс» (фирма «Сано Брунос Энтерпрайзис», Израиль), содержащего смесь эфирных масел, проводили без дополнительной пробоподготовки (см. рис. 1А).

Для анализа репеллентного средства в отношении мышей, полевок и кротов «ДЕТИА» (фирма «Detia Freyberg GmbH», Германия) использовали предварительное экстракционное извлечение компонентов лавандинового масла хлороформом. Средство массой 3–4 г (3 шарика) последовательно взвешивали на аналитических весах, помещали в коническую колбу, экстрагировали при перемешивании (4 ч) хлороформом (25 мл), далее аликвоту экстракта (5 мл)

разбавляли в 5 раз изопропиловым спиртом и подвергали хроматографическому исследованию (см. рис. 2А).

Стандартные растворы цитраля и кумарина готовили растворением навесок в изопропиловом спирте. Навеску лавандинового масла предварительно растворяли в небольшом количестве хлороформа (1-2 мл), а затем в изопропанол.

### Результаты и их обсуждение

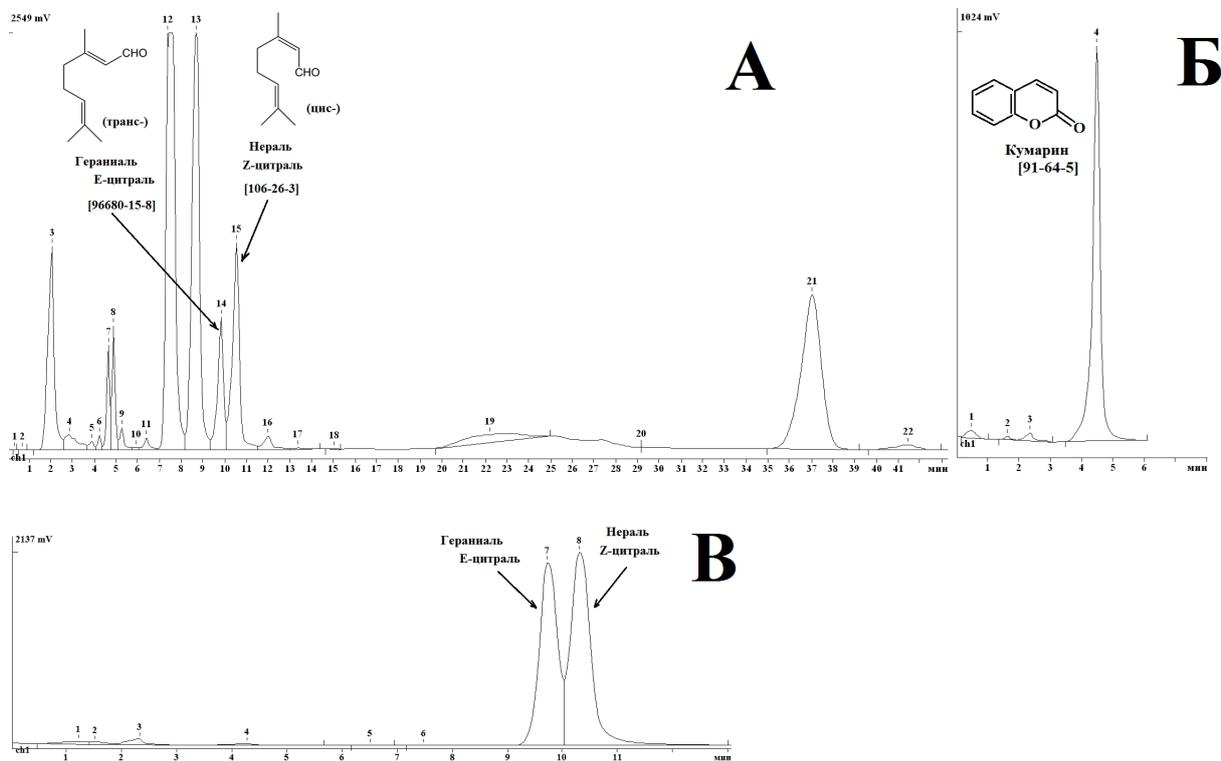
Анализ продукции «green chemistry» представляет серьезную аналитическую задачу, для решения которой в отсутствие сложного хроматографического оборудования (ГХ МС) нами были рассмотрены следующие возможности:

- определение содержания только реперного/ых соединений, содержащихся в природном продукте (готовой композиции);
- групповое определение всех компонентов (при одновременном наличии и стандартных образцов природных компонентов и продукции на их основе) суммарно в пересчете на один идентифицированный компонент;
- использование стандартных добавок известных веществ (внутренний стандарт) для пересчета по ним суммарного содержания компонентов (при

одновременном наличии и стандартных образцов природного происхождения, и продукции) масел.

При реализации перечисленных выше подходов были рассмотрены несколько альтернативных способов анализа конкретной продукции.

Поскольку основным компонентом природного происхождения в эфирных маслах готового инсекторепеллентного средства «Флор Плюс» является цитраль, представляющий собой смесь геометрических изомеров: нералья (*цис*-цитраля) и гераниаля (*транс*-цитраля), то основной метод анализа готовой продукции корректнее будет соотносить именно с содержанием цитраля. Альтернативой этому может служить проведение группового определения компонентов, входящих в состав исходных эфирных масел, с временами удерживания, например, 2.0, 2.8, 9.8, 10.5, 20.2÷24.8, 37.0, 41.4 мин (пики № 3, 7, 8, 14, 15, 19–22 на рис. 1А, соответственно) с приведением к содержанию цитраля (рис. 1В). Неоднозначность этого подхода заключается в проведении детектирования при определенной длине волны, совпадающей с максимумом поглощения цитраля, однако спектральные характеристики остальных компонентов могут существенно превосходить значения, установленные для цитраля (см. пики № 12, 13 на рис. 1А), хотя цитраль является основным компонентом [11, с. 129] масла.



**Рис. 1.** Хроматограммы образца средства моющего для полов с репеллентным эффектом от тараканов «Флор Плюс» (фирма «Сано Брунос Энтерпрайзис», Израиль), содержащего смесь эфирных масел (А), и стандартных растворов кумарина в изопропанол с концентрацией 0.224 мг/мл (1.53 мМ) (Б) и цитраля в изопропанол 0.495 мг/мл (3.18 мМ) (В). Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер, 5 мкм. Система CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O, 60:40; λ = 250 нм; 0.5 мл/мин.

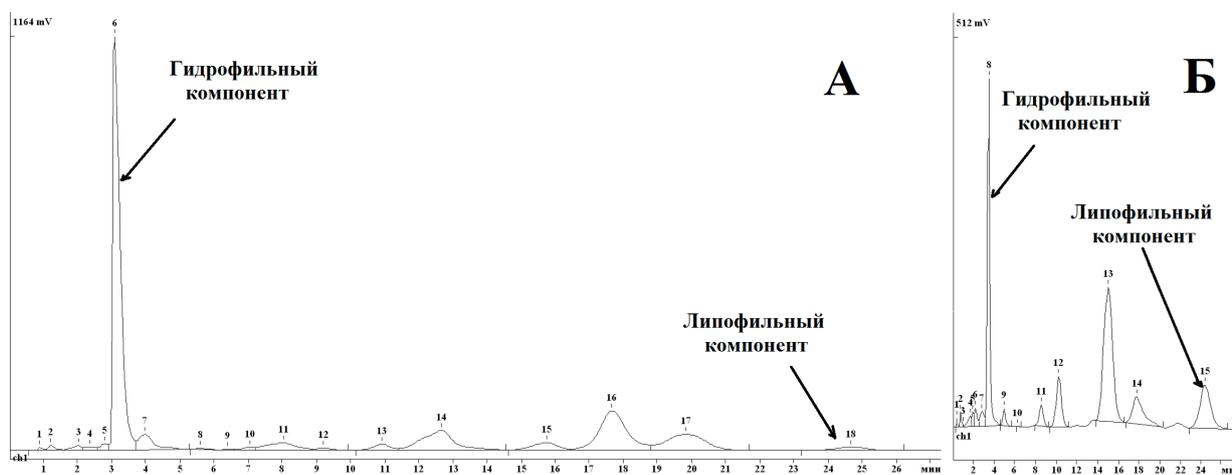
Третий путь – осуществлять нормирование путем внесения внутреннего стандарта – кумарина, который также входит в состав исходной смеси масел [11, с. 129] (хроматограмма кумарина приведена на рис. 1Б). Выбор именно кумарина продиктован доступностью и относительной стабильностью последнего. Стандартизация смесевой композиции только по кумарину, содержащемуся в исходном сырье (без добавки – пик № 7 рис. 1А), затруднена наличием дополнительного компонента (пик № 8 рис. 1А) и вынуждает рекомендовать величину добавки кумарина из расчета содержания не менее 0.01% (0.1 мг/мл в средстве). Этот путь предпочтителен с точки зрения воспроизводимости результатов, поскольку устойчивость кумарина значительно выше устойчивости непредельных альдегидов (цитраль). В случае изменения содержания природных компонентов (например, при хранении или использовании в смеси с другими средствами) нормирование по более «стабильному» кумарину может приводить к необъективно завышенным значениям.

Необходимо отметить, что базовая хроматограмма готового средства также содержит фоновые сигналы моющих компонентов средства, однако опыт работы с подобными рода композициями, не содержащими природные компоненты, показывает, что их влияние на вид хроматограмм при длине волны детектирования 250 нм незначительно [14].

Методом группового определения, как правило, пользуются при анализе гомологов, например, при анализе фенольных производных природного происхождения, пересчитывая содержание на один компонент (хлорогеновую кислоту) [15, 16]. Судя по большому диапазону времён удерживания в исходном природном масле, спектр определяемых компонентов достаточно широк, что подтверждается одновременным содержанием цитраля и кумарина, а значит, и неопределенность при нормировании по одному из них будет значительна.

Нормирование исключительно по цитралю также вносит некоторую неопределенность. Разное содержание изомеров нераль/гераниаль в природном сырье (продукции на его основе) и синтетическом стандарте (в нашем случае 60/40 и 55/45, соответственно) могут приводить к погрешностям в случае нормирования по одному из компонентов. Содержание изомеров цитраля в зависимости от индивидуальных особенностей масла (разновидности, времени производства, условий хранения и пр.) может варьироваться в широком диапазоне [17] и не изменяться симбатно с другими компонентами растительного происхождения.

Низкие спектральные характеристики компонентов лавандинового масла при УФ-детектировании (рис. 2Б) заставляют исследовать репеллентное средство в отношении мышей, полевок и кротов «ДЕТИА» при  $\lambda = 220$  нм.



**Рис. 2.** Хроматограммы экстракта из репеллентного средства в отношении мышей, полевок и кротов «ДЕТИА» (фирма «Detia Freyberg GmbH», Германия), содержащего лавандиновое масло (А) и стандартного раствора лавандинового масла в смеси хлороформа и изопропанола (1:5) с концентрацией 4.66 мг/мл (Б).

Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер, 5 мкм. Система  $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$ , 60:40;  $\lambda = 220$  нм; 1.0 мл/мин.

Нормирование компонентов в смеси рациональнее осуществлять по характеристичным пикам (на хроматограмме лавандинового масла № 8 и № 15 рис. 2Б), которые с уверенностью можно отнести к представителям полярных и неполярных компонентов смеси соответственно. Эти пики идентифицируются (№ 6 и № 18) в экстракте из репеллентного средства

«ДЕТИА» (рис. 2А). По-нашему мнению, для липофильного состава масла корректнее осуществлять нормирование по соединению с минимальной полярностью (т.е. по пику № 18). Допустимо и усреднение по двум пикам и пересчет по характеристичным пикам лавандинового масла или определение по гидрофильному производному (пик № 6). Возможно

проводить оценку компонентов, вводя весовой вклад между липофильными и гидрофильными соединениями, например, в соотношении 70:30 и осуществляя нормирование по обоим опорным сигналам (пики № 18 и 6, соответственно), но в этом случае не исключено асинхронное изменение концентраций компонентов при хранении.

### Заключение

На примере реперных композиций, для которых отсутствует какое бы то ни было методическое сопровождение и рекомендации по контролю, показана возможность идентификации природных компонентов в готовой продукции дезинфекционного профиля доступным широкому кругу исследователей методом ОФ ВЭЖХ. Для разработки и валидации конечных методик анализа необходимо применять дифференцированный подход в оценке составов действующих веществ, содержащих многокомпонентные природные смеси. Возможно, корректная процедура анализа будет включать определение не только основного компонента (например, цитраля), но и минорных/ых компонентов, определение которых будет более точно свидетельствовать о реальном содержании композиций действующих веществ в дезинфекционных средствах. Последнее обстоятельство крайне важно, поскольку производители средств указывают в качестве действующих веществ в составах продукции суммарное содержание масла (экстрактов) или же, в лучшем случае, приведенное содержание смеси действующих веществ к одному основному (по содержанию, но не по биологической эффективности) компоненту, а значит, отдавать предпочтение следует подходу «групповой», а не индивидуальной оценки компонентов.

### Список литературы:

1. Khambay B.P.S., Jewess P. // Crop Protection. 2000. V. 19. P. 597–601.
2. Wang J., Zhi X., Yu X., Xu H. // J. Agric. Food Chem. 2013. V. 61 № 26. P. 6336–6343.
3. Рославцева С.А. // РЭТ-инфо. 2007. № 3. С. 32–35.
4. López O., Fernández-Bolanos J.G., Gil M.V. // Green Chem. 2005. V. 7. P. 431–442.
5. Крейнгольд С.У. Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов. М.: ЦИОРИД Биор, 1998. 150 с.
6. Крейнгольд С.У. Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов. М.: Экспресспринт, 2002. 156 с.
7. Р 4.2.2643-10. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 615 с.

8. Li J., Liu X.G., Dong F.S., Xu J., Zheng Y.Q., Shan W.L. // *Molecules*. 2010. V. 15. P. 233–240.
9. Li L., Zhao J.C. // *Molecules*. 2009. V. 14. P. 2195–2201.
10. Shang C.Q., Hu Y.M., Deng C.H., Hu K.J. // *J. Chromatogr. A*. 2002. V. 942. P. 283–288.
11. Войткевич С.А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии. М.: Пищевая промышленность, 1999. 284 с.
12. Neukum H.P., Meier D.J. // *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.* 1993. V. 84. P. 537–544.
13. Xia E.-Q., Song Y., Ai X.-X., Guo Y.-J., Xu X.-R., Li H.-B. // *Molecules*. 2010. V. 15. P. 4890–4897.
14. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. // Тонкие хим. технологии (Вестник МИТХТ). 2015. Т. 10. № 3. С. 56–61.
15. Жукова О.Л., Абрамов А.А., Даргаева Т.Д., Маркарян А.А. // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Хим. 2006. Т. 47. № 5. С. 342–345.
16. Гаврилин М.В., Попова О.И., Губанова Е.А. // Хим. растит. сырья. 2010. № 4. С. 99–104.
17. Sacks J., Greenley E., Leo G., Willey P., Gallis D., Mangravite J. // *J. Chem. Educ.* 1983. V. 60. № 5. P. 434–436.

### References:

1. Khambay B.P.S., Jewess P. // Crop Protection. 2000. V. 19. P. 597–601.
2. Wang J., Zhi X., Yu X., Xu H. // J. Agric. Food Chem. 2013. V. 61 № 26. P. 6336–6343.
3. Roslavceva S.A. // RET-info. 2007. № 3. P. 32–35.
4. López O., Fernández-Bolanos J.G., Gil M.V. // Green Chem. 2005. V. 7. P. 431–442.
5. Krejngol'd S.U. Prakticheskoe rukovodstvo po khimicheskomu analizu dezinfekcionnykh preparatov (A practical manual on chemical analysis of disinfection preparations). М.: CIORID Bior, 1998. 150 p.
6. Krejngol'd S.U. Prakticheskoe rukovodstvo po khimicheskomu analizu dezinfekcionnykh preparatov (A practical manual on chemical analysis of disinfection preparations). М.: Expressprint, 2002. 156 p.
7. Р 4.2.2643-10. Metody laboratornykh issledovaniy i ispytaniy dezinfekcionnykh sredstv dlya ocenki ikh ehffektivnosti i bezopasnosti (Methods of laboratory research and testing of disinfectants to assess their efficacy and safety). М.: Federal center of hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor, 2010. 615 p.
8. Li J., Liu X.G., Dong F.S., Xu J., Zheng Y.Q., Shan W.L. // *Molecules*. 2010. V. 15. P. 233–240.
9. Li L., Zhao J.C. // *Molecules*. 2009. V. 14. P. 2195–2201.
10. Shang C.Q., Hu Y.M., Deng C.H., Hu K.J. // *J. Chromatogr. A*. 2002. V. 942. P. 283–288.
11. Vojtkevich S.A. Efirnye masla dlya parfumerii i aromaterapii (Essential oils for perfumery and aromatherapy). М.: Pishchevaya promyshlennost', 1999. 284 p.

12. Neukum H.P., Meier D.J. // *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.* 1993. V. 84. P. 537–544.
13. Xia E.-Q., Song Y., Ai X.-X., Guo Y.-J., Xu X.-R., Li H.-B. // *Molecules*. 2010. V. 15. P. 4890–4897.
14. Nosikova L.A., Kochetov A.N. // *Fine Chemical Technologies (Vestnik MITHT)*. 2015. V. 10. № 3. P. 56–61.
15. Zhukova O.L., Abramov A.A., Dargaeva T.D., Markaryan A.A. // *Vestnik Moskovskogo Universiteta (Moscow University Press)*. Ser. 2. Chem. 2006. V. 47. № 5. P. 342–345.
16. Gavrilin M.V., Popova O.I., Gubanova E.A. // *Khimiya rastitel'nogo syrja (Chemistry of plant raw material)*. 2010. № 4. P. 99–104.
17. Sacks J., Greenley E., Leo G., Willey P., Gallis D., Mangravite J. // *J. Chem. Educ.* 1983. V. 60. № 5. P. 434–436.

## СТРУКТУРА КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ ДИСУЛЬФИРАМА С ГИДРОКСИПРОПИЛ- $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

**В.С. Тюкова<sup>@</sup>, аспирант, С.А. Кедик, заведующий кафедрой, А.В. Панов, доцент, В.В. Бондарь, студент, А.И. Лаврентьева, студент**

*Кафедра биотехнологии и промышленной фармации  
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия  
<sup>@</sup> Автор для переписки, e-mail: sk-vika@yandex.ru*

*На основании проведенных исследований предложен метод получения комплекса включения дисульфирама с гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином. Разработанная методология позволила получить комплекс включения в порошкообразном виде, изучить его физико-химические свойства и подтвердить образование комплекса включения методами порошковой рентгеновской дифракции и УФ-спектрофотометрии.*

**Ключевые слова:** гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, дисульфирам, комплекс включения, порошковая рентгеновская дифракция, УФ-спектрофотометрия.

## STRUCTURE OF INCLUSION COMPLEX OF DISULFIRAM WITH HYDROXYPROPYL- $\beta$ -CYCLODEXTRIN

**V.S. Tyukova<sup>@</sup>, S.A. Kedik, A.V. Panov, V.V. Bondar, A.I. Lavrentieva**

*M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies,  
Moscow, 119571 Russia  
<sup>@</sup> Corresponding author e-mail: sk-vika@yandex.ru*

*Disulfiram is an inhibitor of superoxide dismutase, reduced lipid peroxidation, and can be an effective pharmaceutical substance for the treatment of cataracts. Unfortunately, the use of disulfiram in ophthalmology is limited due to its practically insoluble in water. Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin is an effective solubilizing agent and has long been used in the pharmaceutical industry. Due to its structure hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin forms inclusion complexes with pharmaceutical substance which soluble in water is limited. In this paper it was investigated a new method of obtaining inclusion complex of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin with disulfiram. Inclusion complex prepared and isolated in powder form, the formation of inclusion complex and its physicochemical properties was confirmed by X-ray powder diffraction and UV-spectrophotometry.*

**Keywords:** hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, disulfiram, inclusion complex, X-ray powder diffraction, UV-spectrophotometry.

### Введение

Как известно, молекулы циклодекстринов имеют амфифильное строение (рис. 1) и образуют комплексы включения, поэтому эффективно используются в качестве солюбилизаторов лекарственных веществ, ограниченно растворимых в воде [1–4]. Зачастую в фармацевтической промышленности используют замещенные циклодекстрины, растворимость которых в воде лучше, чем исходных природных циклодекстринов. Наибольшее применение в

фармацевтической промышленности нашел частично замещенный поли(гидроксипропиловый)эфир  $\beta$ -циклодекстрина.

Исследовательская группа [5] на модели крыс UPL rats и ICR/f с наследственной катарактой показала, что перспективным антикатарактальным лекарственным веществом может быть ингибитор фермента ацетальдегиддегидрогеназы – дисульфирам, широко используемый в настоящее время для терапии антиалкогольной и наркотической зависимости. Авторы разработали глазные капли, в состав которых входит комплекс

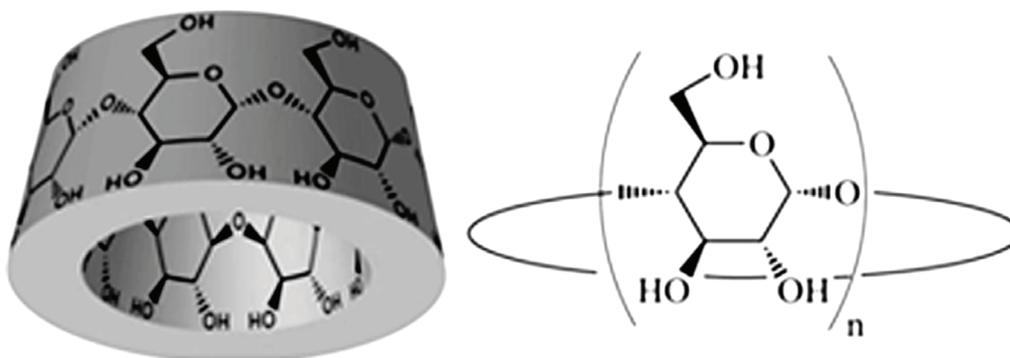


Рис. 1. Структура молекулы циклодекстрина.

включения гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина с дисульфидом [6–8]. Однако полученный в рамках этих работ комплекс включения не был выделен в качестве субстанции в порошкообразном виде и не был охарактеризован; кроме того, в рамках этих работ авторами не было подтверждено образование комплекса включения физико-химическими методами.

Поэтому целью настоящей работы было получение и выделение комплекса включения гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина с дисульфидом и подтверждение его образования методами порошковой рентгеновской дифракции и УФ-спектрофотометрии.

### Экспериментальная часть

В работе использовали гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (ГП- $\beta$ -ЦД) марки Cavitron w7hrp5 со степенью замещения 0.6 (Ashland) и фармацевтическую субстанцию дисульфирама (ДСФ) производства компании Sintexim, которая представляет собой кристаллы белого цвета, практически не растворимые в воде.

Комплекс включения получали постепенным растворением ГП- $\beta$ -ЦД и ДСФ в спирте этиловом при перемешивании и термостатировании. Навески ГП- $\beta$ -ЦД и ДСФ (в массовом соотношении компонентов 10:1 соответственно) загружали в коническую колбу, добавляли спирт этиловый и равномерно перемешивали при нагревании (65°C) до полного растворения ДСФ, после чего раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, органический растворитель удаляли на роторном испарителе. Фильтр сушили, взвешивали и оценивали количество дисульфирама, не включившегося в комплекс. Эффективность включения ДСФ в комплекс оценивали, принимая загрузку активного вещества за 100%.

Растворимость комплекса включения в воде определяли согласно методике, описанной в ГФ XII ОФС 42-0049-07 [9]. Поскольку массовая доля ДСФ в комплексе включения составляет десятую часть (согласно загрузке), то растворимость ДСФ, содержащегося в комплексе, в десять раз меньше относительно растворимости комплекса включения.

Рентгеноструктурный анализ проводили на дифрактометре ДРОН-3М с использованием  $\text{CuK}_\alpha$ -излучения. Определение параметров элементарной ячейки проведено на монокристалле фотометодом. Параметры элементарной ячейки определены по лауэграммам.

Исследования ДСФ, ГП- $\beta$ -ЦД и комплекса включения проводили методом порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) на порошковом дифрактометре X'Pert Pro MPD. Дополнительно в качестве образца сравнения исследовали механическую смесь ДСФ и ГП- $\beta$ -ЦД, которая была получена смешением сухих исходных компонентов, взятых в том же стехиометрическом соотношении, что и для образования комплекса включения. Эксперимент проводился в одинаковых условиях для всех образцов – напряжение 50.0 кВ и ток 40.0 мА (2 kW) при скорости сканирования по  $2\theta$  0.008°/мин, в интервале углов  $2\theta$  5°–60°.

УФ-спектрофотометрические исследования проводили на спектрофотометре СФ-104 в спектральном режиме, в диапазоне длин волн 200–350 нм с разрешением 1 нм при постоянной температуре 20°C. Полученные УФ-спектры обрабатывали с помощью программы UVWin (версия 5.1.0). Для количественного определения ДСФ в продуктах на основе комплекса включения методом УФ-спектрофотометрии готовили раствор образца в этаноле концентрацией 1 мг/мл (раствор А), из него отбирали аликвоту объемом 3 мл в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки спиртом этиловым (раствор В). Регистрировали не менее трех спектров поглощения раствора В.

### Результаты и их обсуждение

Комплекс включения ГП- $\beta$ -ЦД с ДСФ получили в виде порошка, что позволяет стандартизировать его в качестве фармацевтической субстанции. Масса фильтра после фильтрования раствора комплекса включения увеличивалась не более чем на 1% от массы загружаемого лекарственного вещества.

Образование комплекса включения косвенно можно подтвердить по растворимости в воде ДСФ,

содержащегося в комплексе включения. В результате исследований определили растворимость комплекса включения, которая соответствует концентрации  $5 \times 10^5$  мг/л. Так как доля ДСФ в комплексе включения составляет десятую часть (по загрузке), то растворимость ДСФ, содержащегося в комплексе, в 10 раз меньше растворимости в воде комплекса включения, что соответствует концентрации  $5 \times 10^4$  мг/л. Поскольку сам ДСФ в воде практически нерастворим (4.09 мг/л при 25°C [10]), можно заметить, что растворимость ДСФ, содержащегося в комплексе, увеличилась более чем в 10 000 раз.

В работе [11] образование комплекса включения подтверждали методом дифференциальной сканирующей калориметрии по отсутствию эндотермического пика в области температур 65–75°C, характеризующего плавление чистого ДСФ. Однако полученные результаты не позволяют охарактеризовать степень кристалличности и установить структуру комплекса.

Наиболее информативным методом, подтверждающим структуру вещества, является рентгеноструктурный анализ. С целью получения кристаллов, пригодных для сбора рентгеноструктурных данных, был проведен поиск условий кристаллизации комплекса включения. Кристаллы комплекса включения получали методом «висящей капли» посредством диффузии в парах при комнатной температуре с использованием лиофильно высушенного образца комплекса включения, растворенного в деионизированной воде (MilliQ) с концентрацией 60 мг/мл. Создавали условия, в ко-

торых раствор комплекса включения становился пересыщенным. Для этих целей в качестве осадителя использовали 1% водный раствор полиэтиленгликоля, 1% водный раствор натрия хлорида и их смесь в соотношении 1:1. Осадитель помещали на дно стаканчика, капля концентрированного раствора комплекса включения находилась на внутренней стороне стеклышка, плотно закрывающего этот стакан. За счет диффузии паров медленно увеличивалась концентрация осаждающего вещества в капле раствора комплекса включения.

Первые кристаллы появились через неделю. Лучшие кристаллы получены с использованием в качестве осадителя 1% водного раствора полиэтиленгликоля. В результате проведенных исследований получены монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного исследования, в ходе которого было установлено, что параметры элементарной ячейки кристалла соответствуют таковым для ДСФ. Таким образом, в результате проведенных экспериментов не удалось получить кристаллы комплекса. Затруднения при кристаллизации комплекса могут быть связаны с тем, что ГП-β-ЦД представляет собой смесь молекул с различной степенью замещения и распределения гидроксипропильных групп, ввиду отсутствия регулярности затруднена их упаковка в кристаллическую структуру.

Для подтверждения степени аморфности структуры комплекса включения был проведен рентгенофазовый анализ (рис. 2).

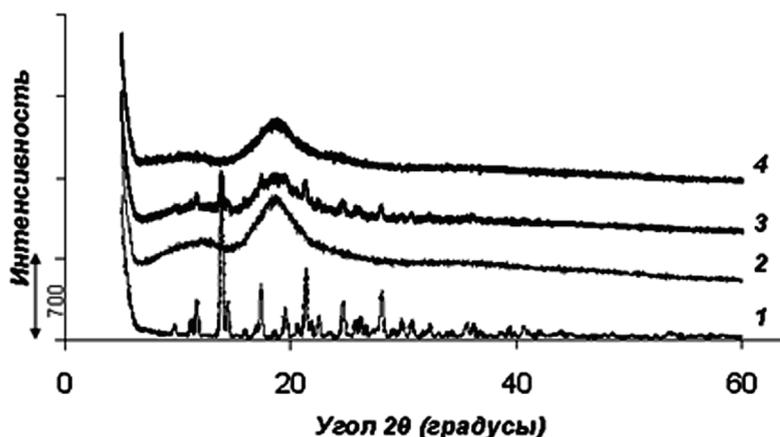


Рис. 2. Рентгендифракционные спектры чистого дисульфирама (1), гидроксипропил-β-циклодекстрина (2), их механической смеси (3) и комплекса включения (4).

На дифрактограмме чистого ДСФ (1) наблюдается выраженная серия интенсивных пиков, что характеризует его кристаллическую структуру, в то время как на дифрактограмме чистого ГП-β-ЦД (2) интенсивные пики отсутствуют, что указывает на рентгенаморфное состояние. На дифрактограмме механической смеси (3) видно как серия интенсивных пиков, идентифицирующих кристаллическую структуру ДСФ, так и аморфное гало, соответствующее

аморфной природе ГП-β-ЦД. Однако, на дифрактограмме комплекса включения (4) интенсивные пики не наблюдаются, что говорит об отсутствии кристаллической структуры ДСФ как таковой и его полном включении во внутреннюю полость ГП-β-ЦД.

На УФ-спектрах растворов, содержащих ДСФ (рис. 3), в области 200–250 нм наблюдается смещение длины волны максимума поглощения в зависимости от полярности растворителя, в котором

регистрируется спектр. Для водного раствора ДСФ максимум поглощения наблюдается при 209 нм, а для раствора ДСФ в неполярном гексане – при 218 нм. В то же время для водного раствора комплекса включения, содержащего ДСФ, имеет место смещение указанного максимума до 216 нм. Очевидно, это связано с сольватохромным эффектом [12], обуслов-

ленным тем, что в растворе комплекса включения ДСФ находится во внутренней гидрофобной [13] полости ГП-β-ЦД. В пользу этого предположения свидетельствует и то, что максимум поглощения раствора ДСФ в неполярном гексане (218 нм) весьма близок к максимуму поглощения раствора ДСФ в составе комплекса включения (216 нм).

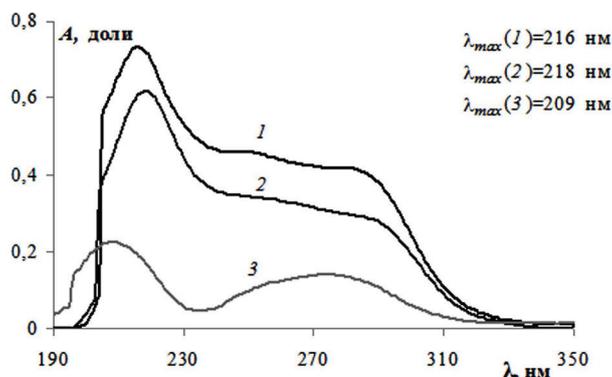


Рис. 3. УФ-спектры водного раствора продукта, содержащего комплекс включения (1), раствора дисульфирама в гексане (2) и низкоконцентрированного раствора дисульфирама в воде (3).

Приведенные УФ-спектры еще раз подтверждают, что в растворах исследуемого продукта, содержащего комплекс включения, ДСФ присутствует, причем в концентрациях, превышающих предел растворимости дисульфирама в воде.

Поскольку растворимость в воде ДСФ в составе комплекса включения сильно возрастает, возникает необходимость разработки методики количественного определения ДСФ в продуктах на основе комплекса включения. С этой целью был предложен метод УФ-спектрофотометрии.

Для определения количественного содержания ДСФ в комплексе включения в качестве растворителя использовали этанол, эффективно растворяющий как комплекс включения, так и исходный ДСФ. Поскольку в области 200–350 нм поглощение ГП-β-ЦД отсутствует, его не учитывали.

Для количественного определения ДСФ на основании пяти стандартных растворов различных концентраций ДСФ в спирте этиловом (0.04–0.012 мг/мл, не менее трех параллельных спектрофотометрических измерений) был построен градуировочный график (рис. 4).

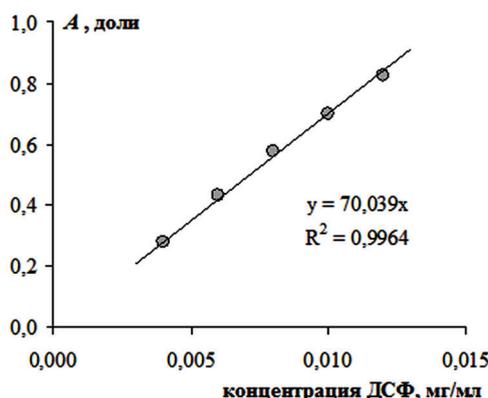


Рис. 4. Зависимость оптической плотности раствора от концентрации дисульфирама в спирте этиловом.

С использованием этого графика количественное содержание ДСФ в комплексе включения рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{C \cdot V_1 \cdot 10}{V_0 \cdot m_{нав}} \cdot 100 \quad (5)$$

где  $X$  – количественное содержание ДСФ в комплексе включения, %;  $C$  – концентрация дисульфирама в комплексе включения, найденная по градуировочному графику, мг/мл;  $V_0$  – аликвота пробы препарата, используемая для приготовления испытуемого раствора, мл;  $V_1$  – объем мерной колбы, используемой для приготовления испытуемого раствора, мл;  $m_{нав}$  – навеска комплекса, мг; 10 – коэффициент пересчета в мг.

Результаты количественного определения ДСФ для трех образцов полученного продукта приведены в таблице. Дополнительно представлены данные

о загрузке компонентов для получения комплекса включения и остатке кристаллического (нерастворенного) ДСФ на фильтре.

Количественное содержание дисульфирама в комплексе включения, количество загруженного и оставшегося на фильтре дисульфирама для трех серий образцов комплекса включения дисульфирама с гидроксипропил-β-циклодекстрином

Наименование	Образец 1	Образец 2	Образец 3
Количество ДСФ, загруженного для получения комплекса включения, г	3.0011	2.9993	3.0005
Количество ДСФ, оставшегося на фильтре после фильтрования комплекса включения, г	0.0060	0.0047	0.0083
Количественное содержание ДСФ, оставшегося на фильтре, %	0.22	0.16	0.28
Количественное содержание дисульфирама в комплексе включения, %	9.34	8.27	9.15

### Заключение

В ходе данной работы был получен комплекс включения ДСФ с ГП-β-ЦД. Полученный продукт удалось выделить в виде порошка и, согласно методике, описанной в Государственной Фармакопее, классифицировать его как «легко растворимый в воде». Подлинность образования комплекса подтвердили методом порошковой рентгеновской дифракции по отсутствию интенсивных пиков, характеризующих кристаллическую структуру ДСФ, на рентгенограмме комплекса включения. Также образование комплекса включения подтверждено методом УФ-спектрофотометрии по смещению максимума поглощения пика ДСФ в зависимости от полярности растворителя. Разработана методика количественного определения ДСФ в комплексе включения УФ-спектрофотометрическим методом.

### Список литературы:

1. Astray G., Gonzalez-Barreiro C., Mejuto C., Rial-Otero R., Simal-Gandara J. // *Food Hydrocolloids*. 2009. V. 23. P. 1631–1640.
2. Del Valle E.M.M. // *Process Biochemistry*. 2004. V. 39. P. 1033–1046.
3. Chaudhary A., Nagaich U., Gulati N., Sharma V.K., Khosa R.L. // *J. Adv. Pharmacy Education & Research*. 2012. V. 2 (1). P. 32–67.
4. Saenger W., Jacob J., Gessler K., Steiner T., Hoffmann D. [et al.] // *Chem. Rev.* 1998. V. 98. P. 1787–1802.
5. Nagai N., Takeda M., Ito Y., Takeuchi N., Kamei A. // *Biol. Pharm. Bull.* 2007. V. 30 (8). P. 1529–1534.
6. Nagai N., Ito Y., Takeuchi N. // *Biol. Pharm. Bull.* 2008. V. 31 (5) P. 981–985.
7. Nagai N., Ito Y., Takeuchi N. // *Biol. Pharm. Bull.* 2011. V. 34 (7). P. 1005–1010.
8. Nagai N., Ito Y., Takeuchi N. // *Biol. Pharm. Bull.* 2012. V. 35 (2). P. 239–245.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. Ч. 1. 12-е изд. М.: Научный центр экспертизы

средств медицинского применения, 2008. 704 с.

10. Дисульфирам (Disulfiramum) // Интернет-справочник лекарств [http://avitsena.com.ua/ru/spravochnik\\_lekarstv/d/disulfiram.html](http://avitsena.com.ua/ru/spravochnik_lekarstv/d/disulfiram.html) (2015)

11. Кедик С.А., Тюкова В.С., Панов А.В., Жаворонков Е.С., Krohn S.D. // Труды XIV ежегодной международной молодежной конф. ИБХФ РАН–ВУЗЫ «Биохимическая физика». Москва, 2014. С. 215–217.

12. Водолазская Н.А., Исаенко Ю.В., Гога С.Т. // Учеб.-метод. пособие по курсу «Химические равновесия в ультрамикрорегетерогенных системах» для студентов IV курса, специализирующихся на кафедре физической химии химического факультета. 2006. С. 37.

13. Fromming K.H., Szejtli J. Dordrecht: Kluwer, 1994. 224 p.

### References:

1. Astray G., Gonzalez-Barreiro C., Mejuto C., Rial-Otero R., Simal-Gandara J. // *Food Hydrocolloids*. 2009. V. 23. P. 1631–1640.
2. Del Valle E.M.M. // *Process Biochemistry*. 2004. V. 39. P. 1033–1046.
3. Chaudhary A., Nagaich U., Gulati N., Sharma V.K., Khosa R.L. // *J. Adv. Pharmacy Education & Research*. 2012. V. 2 (1). P. 32–67.
4. Saenger W., Jacob J., Gessler K., Steiner T., Hoffmann D. [et al.] // *Chem. Rev.* 1998. V. 98. P. 1787–1802.
5. Nagai N., Takeda M., Ito Y., Takeuchi N., Kamei A. // *Biol. Pharm. Bull.* 2007. V. 30 (8). P. 1529–1534.
6. Nagai N., Ito Y., Takeuchi N. // *Biol. Pharm. Bull.* 2008. V. 31 (5) P. 981–985.
7. Nagai N., Ito Y., Takeuchi N. // *Biol. Pharm. Bull.* 2011. V. 34 (7). P. 1005–1010.
8. Nagai N., Ito Y., Takeuchi N. // *Biol. Pharm. Bull.* 2012. V. 35 (2). P. 239–245.
9. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossyskoy Federatsii. Gl. 1. 12-e izd. (State pharmacopoeia of Russian Federation. Ch. 1. 12th ed.). M.: Nauchny centr ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya, 2008. 704 p.

10. Disulfiram (Disulfiramum) // Internet-spravochnik lekarstv [http://avitsena.com.ua/ru/spravochnik\\_lekarstv/d/disulfiram.html](http://avitsena.com.ua/ru/spravochnik_lekarstv/d/disulfiram.html) (2015).

11. Kedik S.A., Tyukova V.S., Panov A.V., Zhavoronok Ye.S., Krohn S.D. // Trudy XIV ezhegodnoy mezhdunarodnoy molodezhnoy konferentsii IBKhF RAN–VUZY «Biokhimicheskaya fizika». Moscow, 2014. P. 215–217.

12. Vodolazskaya N.A., Isayenko Yu.V., Goga S.T. // Uchebno-metodicheskoye posobiye po kursu «Khimicheskiye ravnovesiya v ultramikroeterogennykh sistemakh» dlya studentov IV kursa, spetsializiruyushchikhsya na kafedre fizicheskoy khimii khimicheskogo fakulteta. 2006. P. 37.

13. Fromming K.H., Szejtli J. Dordrecht: Kluwer, 1994. 224 p.

**ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОЧАСТИЦ ИЗ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПРИРОДНЫХ  
И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИХ В ОБЛАСТИ  
РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**М.Г. Гордиенко<sup>1</sup>, доцент, Т.Н. Сомов<sup>1,@</sup>, аспирант, Ю.С. Юсупова<sup>1</sup>, магистр  
Н.И. Чупикова<sup>2</sup>, зам. ген. директора, Н.В. Меншутина<sup>1</sup>, профессор**

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,  
Москва, 125480 Россия

<sup>2</sup>ООО «Клеточные Системы», Москва, 125212 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: timofeysomov@gmail.com

*Исследованы способы получения биodeградируемых микрочастиц на основе хитозана, полимолочной кислоты и желатина. Дополнительно были получены образцы микрочастиц желатина и полимолочной кислоты, покрытые коллагеном. Для сушки микрочастиц была использована лиофильная сушилка. Полученные микрочастицы были исследованы in vitro на прикрепление и рост клеток.*

**Ключевые слова:** регенеративная медицина, микрочастицы, биodeградируемость, желатин, хитозан, полимолочная кислота.

**PREPARATION OF SPHERICAL MICROPARTICLES FROM BIODEGRADABLE  
NATURAL AND SYNTHETIC POLYMERS FOR THEIR APPLICATION  
IN REGENERATIVE MEDICINE**

**M.G. Gordienko<sup>1</sup>, T.N. Somov<sup>1,@</sup>, Y.S. Yusupova<sup>1</sup>, N.I. Chupikova<sup>2</sup>,  
N.V. Menshutina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, 125480 Russia

<sup>2</sup>LLC «Cellular Systems», Moscow, 125212 Russia

@ Corresponding author e-mail: timofeysomov@gmail.com

*We have studied methods for preparing biodegradable microparticles for regenerative medicine based on chitosan, polylactic acid, collagen and gelatin. The main methods of forming particles become emulsification, coacervation and gelation. These methods can achieve the necessary parameters of the product such as size, porosity and shape by varying process parameters such as temperature, stirring speed and the concentration of solutions. For drying the microparticles vacuum freeze drying was used, which allows to maintain the spherical shape of the particles after drying. The resulting microparticles were examined and photographed using a scanning electron microscope. To determine the cytotoxicity of the microparticles their cell growth and attachment were studied in vitro.*

**Keywords:** regenerative medicine, microparticles, biodegradability, gelatin, chitosan, polylactic acid.

**Введение**

Одной из новых форм медицины является регенеративная медицина. Материалы, создаваемые для использования в регенеративной медицине, не должны быть нетоксичными, совместимыми с тканями, химически нейтральными, биodeградируемыми [1].

Выбор подходящего метода [2] для производства микрочастиц из природных и синтетических полимеров позволяет получить конечный продукт определенного размера, формы и пористости. Наиболее

предпочтительными являются частицы сферической формы, небольшого размера (порядка 100-300 мкм) и не взаимодействующие с водой [3, 4].

Основными методами получения частиц являются: эмульгирование [5, 6], распылительная сушка [7-9], коацервация [10, 11], желирование [12-15].

Каждый метод имеет свои преимущества относительно других. Например в работе [6], показано преимущество получения микрочастиц для регенеративной медицины с помощью эмульгирования по сравнению с коацервацией и желированием. В

работах [8, 9] раскрывается преимущество сушки термостабильных веществ в распылительной сушилке. Работа [11] посвящена проблемам получения микрочастиц из полимолочной кислоты. Сравнению методов эмульгирования и коацервации посвящены работы [14,15].

Целью данного исследования являлось апробация методик получения микрочастиц, взятых из литературных данных, и изучения полученных образцов *in vitro* на цитотоксичность, прикрепление и рост клеток.

## Экспериментальная часть

### Материалы и оборудование

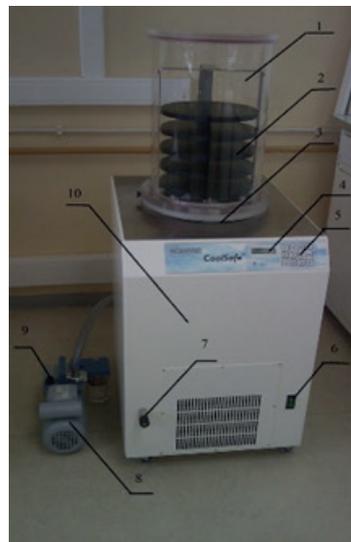
В качестве основных материалов в ходе эксперимента были использованы коллаген (полученный на основе кожного покрова рыб), водорастворимый хитозан (содержание не менее 90%, ЗАО «Биопрогресс»), полимолочная кислота (M.W. 160, Sigma-Aldrich), желатин (EMPROVE exp).

В качестве дополнительных веществ были использованы растворители и связующие компоненты. В качестве связующего был выбран глутаровый альдегид (M.W. 100,12, 25%, Sigma-Aldrich). В условиях щелочного катализа глутаровый альдегид способен полимеризоваться по механизму альдольной конденсации с образованием полиглутарового альдегида, который дает необходимые химические сшивки [16]. Основными растворителями были дихлорметан, изопропанол, вода.

При проведении эксперимента были использованы центрифуга Sigma 2-16PK, верхнеприводная мешалка ИКА EuroStar 2000, ультрозвуковая ванна Сапфир 4,0, микроскоп (изображения получены на микроскопе Центра коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева). Завершающая и основная стадия всех экспериментов была проведена в вакуумной сублимационной сушилке ScanVac CoolSafe 100-9.

Стадия вакуумной сублимационной сушки была проведена на установке CoolSafe 100-9. Данная установка позволяет проводить сушку в автоматическом режиме при заданных условиях. Полученные образцы загружаются в морозильную камеру (конденсер), где при температуре  $-100^{\circ}\text{C}$  проводится длительная заморозка для создания внутри материала ровной кристаллической структуры. После заморозки образцы перемещаются из морозильной камеры в сушильную камеру. Сушильная камера представляет собой полу цилиндрическую емкость со встроенными полками с нагревательными элементами. Образцы размещаются на полках и начинается процесс сушки. Для этого открывается вакуумный клапан и происходит понижение давления с помощью вакуумного насоса. После сброса давления до 100 Па начинается

первый этап сушки, при котором на полках отключены нагревательные элементы. Дальнейшие этапы заключаются в постепенном увеличении температуры на полках для предотвращения вскипания материала. Давление внутри камеры остается постоянным. Вакуумная сублимационная сушилка с вакуумным насосом представлена на рис. 1.



**Рис. 1.** Лиофильная сушилка CoolSafe 100-9: 1 – вакуумная камера; 2 – полки с подогревом; 3 – конденсор; 4 – информативный экран; 5 – устройство ввода; 6 – выключатель; 7 – спускной кран; 8 – вакуумный насос; 9 – газобалластный клапан; 10 – холодильная установка.

### Методики проведения эксперимента

В ходе экспериментальных исследований были проведены эксперименты по 4 различным методикам получения микрочастиц, содержащих биополимеры. Использовались эмульсионный, суспензионный методы и метод коацервации. Отделение частиц от жидкой фазы проводилось на центрифуге. Полученные частицы промывались водой и подвергались лиофильной сушке. В каждой методике приведены точные значения времени проведения процесса, скорости вращения мешалок и центрифуг, температуры проведения процесса.

#### *Желатиновые частицы*

Частицы готовились по собственной методике, описанной в работе [17]. 18% раствор желатина нагреваются до  $50^{\circ}\text{C}$  и добавляют в него 2 мл глутарового альдегида (ГА). Полученный раствор добавляют по каплям с помощью шприца в масло, разогретое до  $50^{\circ}\text{C}$ , содержащее ПАВ, и перемешивают с целью формирования эмульсии (800 об/мин, 30 мин). Полученную эмульсию охлаждают мгновенно, поставив в емкость со льдом при перемешивании. В охлажденную эмульсию медленно вливают воду и перемешивают.

вают. Частицы переходят в водную фазу, масло сливают. Полученные частицы 3 раза промывают водой и помещают в 100 мл водного раствора глицина на 30 мин для блокировки свободных альдегидных групп, снова промывают водой. Частицы высушивают в лиофильной сушилке.

#### *Желатиновые частицы, покрытые коллагеном*

Желатиновые частицы готовятся так же, как и в предыдущей методике. Затем готовят раствор коллагена (2 мг на 1 мл 1% раствора аскорбиновой кислоты). Раствор разводят в 5 раз и смешивают с частицами в соотношении 3:1. Образец перемешивают на ледяной бане и промывают водой. Частицы погружают в 500 мл щелочного буфера (рН 9) и 100 мл раствора  $\text{NaBH}_4$ . Полученные частицы промывают 3 раза водой и 2 раза фосфатным буфером. Частицы высушивают в лиофильной сушилке.

#### *Микроферы полимолочной кислоты*

2 г полимолочной кислоты растворяют в 40 мл метилхлорида. Готовят 2% раствор поливинилового спирта (ПВС) в воде и вливают в него ранее приготовленный раствор при перемешивании и оставляют на 24 часов для удаления растворителя. Частицы фильтруют, промывают водой. Готовятся 3% и 6% растворы гександиамина, растворы подогревают и в них добавляют частицы. Оставляют на 6 мин, затем фильтруют и несколько раз промывают водой. Полученные частицы на 10 минут помещают в 1% раствор глутарового альдегида. Далее частицы фильтруют и промывают водой. Затем частицы погружают в 5% раствор коллагена и желатина, выдерживают сутки при низкой температуре, периодически встряхивают для того, чтобы частицы не слипались при продолжительном выдерживании. После выдержки полученные частицы фильтруют, несколько раз промывают водой и подвергают лиофильной сушке.

#### *Хитозановые частицы*

Готовится 2% раствор уксусной кислоты и 100 мл 2.5% раствора хитозана. Готовят 1М растворы солей  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Раствор хитозана в уксусной кислоте делится на три части и в каждый образец вливается по 25 мл различной соли при перемешивании. После полученные растворы разливают по пробиркам и промывают водой на центрифуге. Частицы подвергаются лиофильной сушке.

#### **Исследование на цитотоксичность и на прикрепление и рост клеток**

Исследование микрочастиц на цитотоксичность проводилось в ФГБУН Институт биологии развития им Н.К. Кольцова РАН. Суть исследования заключалась в сокультивировании культуры клеток человека и полученных в ходе работы микрочастиц. В ходе

эксперимента оценивали стабильность и рН микроносителей, их цитотоксичность и способность клеточной культуры к пролиферации в присутствии микрочастиц.

Для предотвращения грибкового и бактериального заражения образцов эксперимент проводился в асептических условиях лаборатории, в боксе биологической безопасности класса II с ламинарным потоком воздуха. Для культивирования и всех манипуляций использовали одноразовый стерильный культуральный пластик. Многообразные инструменты были тщательно промыты и проавтоклавированы.

На первом этапе эксперимента оценивали стабильность и рН микроносителей. Для этого в отдельные лунки 24-луночного планшета помещали по 0.1 г полученных микрочастиц, которые заливали питательной средой ДМЕМ в соотношении 1:2 (по 0.2 мл). Питательная среда представляет собой раствор определенного состава, к которому добавляются компоненты биологического происхождения (добавки плазмы, сыворотки крови, тканевые экстракты). Для приготовления питательных сред используются солевые растворы Эрла и Хенкса. Минеральные компоненты в этих растворах подобраны так, что раствор выполняет буферные функции, поддерживая постоянный кислотно-щелочной баланс среды в процессе культивирования. Постоянство рН среды является одним из главных требований условий культивирования. Например, для клонального роста диплоидных фибробластов человека оптимальны рН  $7.30 \pm 0.15$ . Для поддержания рН и оптимальной температуры для культивирования ( $+37^\circ\text{C}$ ) клеток млекопитающих используют  $\text{CO}_2$  инкубатор, с содержанием  $\text{CO}_2$  5%.

#### **Результаты и их обсуждение**

В табл. 1 дано краткое описание полученных образцов.

На рис. 2 представлены желатиновые частицы, а также желатиновые частицы, покрытые коллагеном с различным содержанием глутарового альдегида. Фотографии (рис. 2 и рис. 4) были получены методом сканирующей электронной микроскопии на оборудовании Центра коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева.

По итогам эксперимента было определено, что желатиновые частицы с меньшим содержанием глутарового альдегида более сферичны, чем частицы с большим содержанием глутарового альдегида. С увеличением количества сшивающего агента частицы принимают гантелеобразную форму.

При контакте с водой желатиновые частицы не растворялись, что может свидетельствовать о полном протекании реакции сшивки с глутаровым альдегидом, и восстанавливали сферическую форму. Желатиновые частицы, покрытые коллагеном, также оставались стабильными при контакте с водной фазой. На рис. 3 приведены образцы при контакте с водой.

Таблица 1. Описание полученных образцов

№	Краткое описание	Примечание
1		Химическая сшивка: 0.5 мл р-ра ГА
2	Желатиновые микрочастицы	Химическая сшивка: 1 мл р-ра ГА
3		Химическая сшивка: 2 мл р-ра ГА
4	Образец № 1, покрытый коллагеном	
5	Образец № 2, покрытый коллагеном	
6	Образец № 3, покрытый коллагеном	
7	Микрочастицы ПМК, покрытые коллагеном	Использовали 3% р-р гександиамина
8		Использовали 6% р-р гександиамина
9	Микрочастицы ПМК, покрытые желатином	Использовали 3% р-р гександиамина
10		Использовали 6% р-р гександиамина
11		раствор $\text{Na}_2\text{SO}_4$
12		раствор $\text{Na}_2\text{SO}_4$ + р-р ГА
13		раствор $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$
14	Хитозановые микрочастицы	раствор $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ + р-р ГА
15		раствор $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
16		раствор $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ + р-р ГА

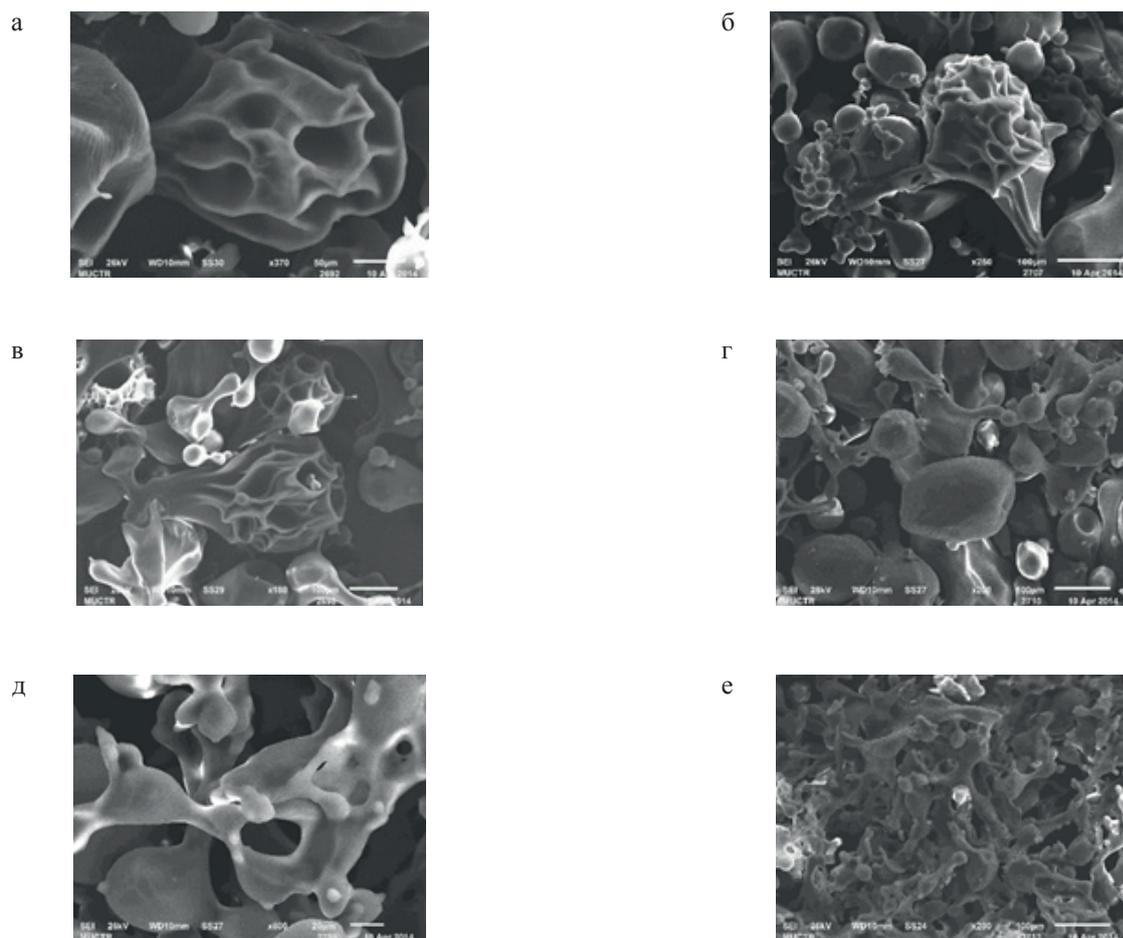
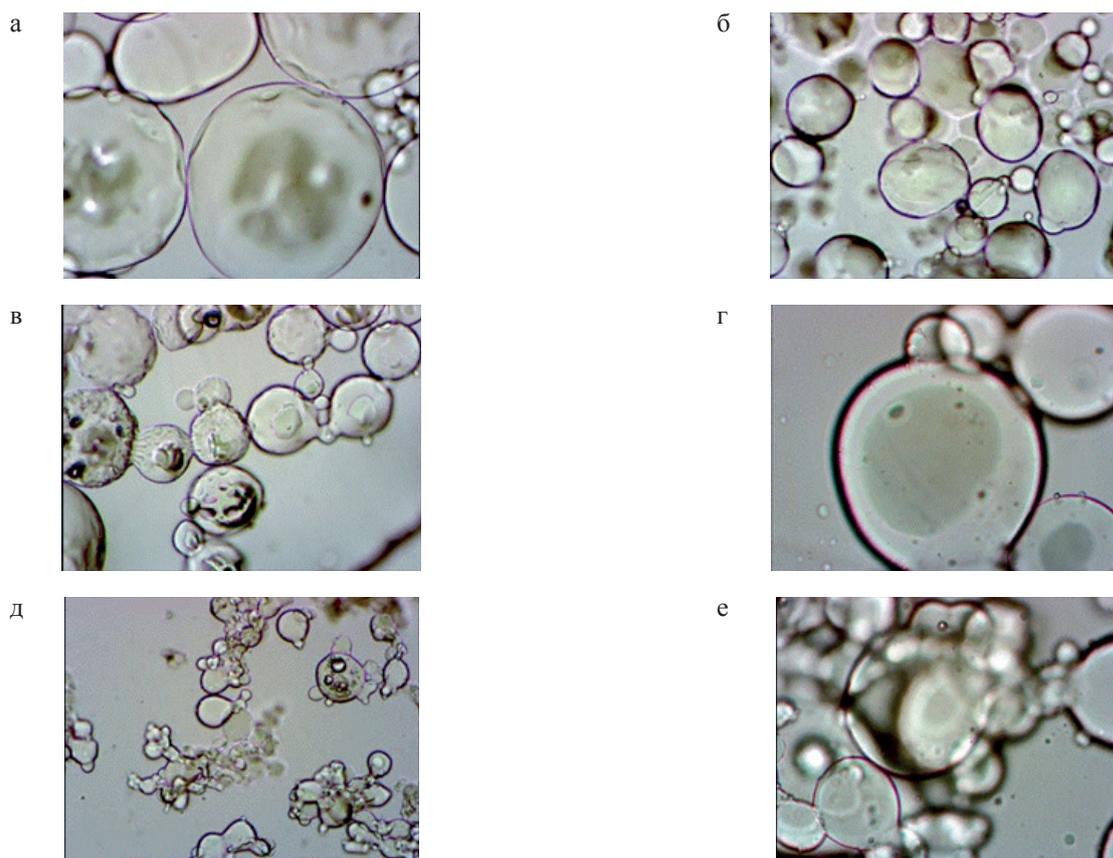


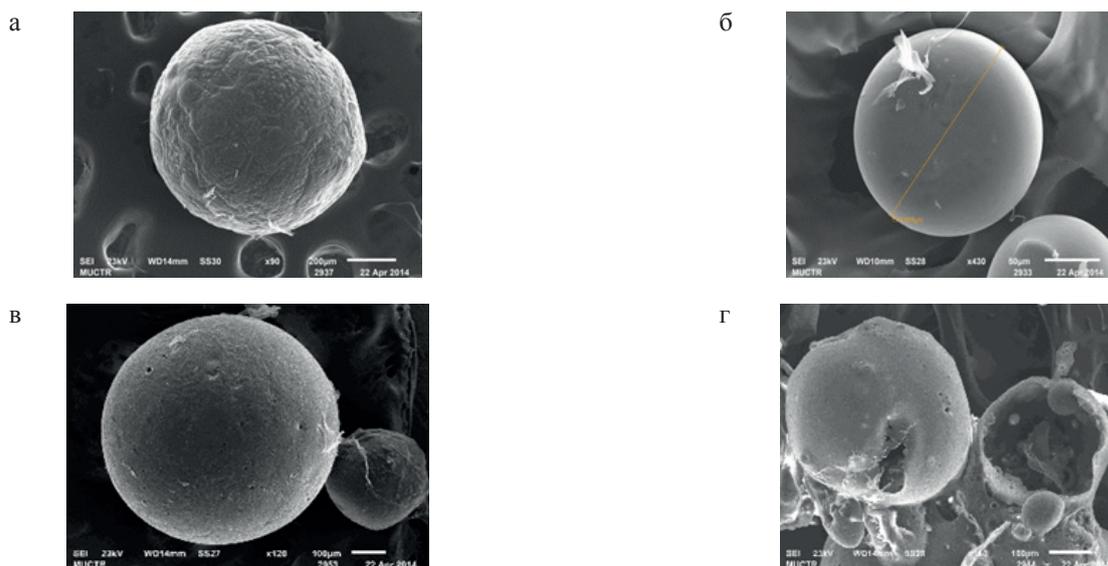
Рис. 2. СЭМ-изображения: а, в, д – желатиновые частицы (0.5 мл ГА, 1мл ГА, 2 мл ГА); б, г, е – желатиновые частицы, покрытые коллагеном (0.5 мл ГА, 1мл ГА, 2 мл ГА). Измерения выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева.



**Рис. 3.** а, в, д – желатиновые частицы при контакте с водой (0.5 мл ГА, 1мл ГА, 2 мл ГА); б, г, е – желатиновые частицы, покрытые коллагеном, при контакте с водой (0.5 мл ГА, 1мл ГА, 2 мл ГА).

Из всех частиц наиболее актуальными для выращивания клеток являются частицы полимолочной кислоты, поскольку они имеют сферическую форму, что наибольшим образом способствует к прикреплению клеток. Полученные частицы ПМК были покры-

ты коллагеном и желатином с применением химической сшивки при помощи гександиамина, взятого в разных концентрациях (табл. 1). На рис. 4 приведены фотографии частиц ПМК.

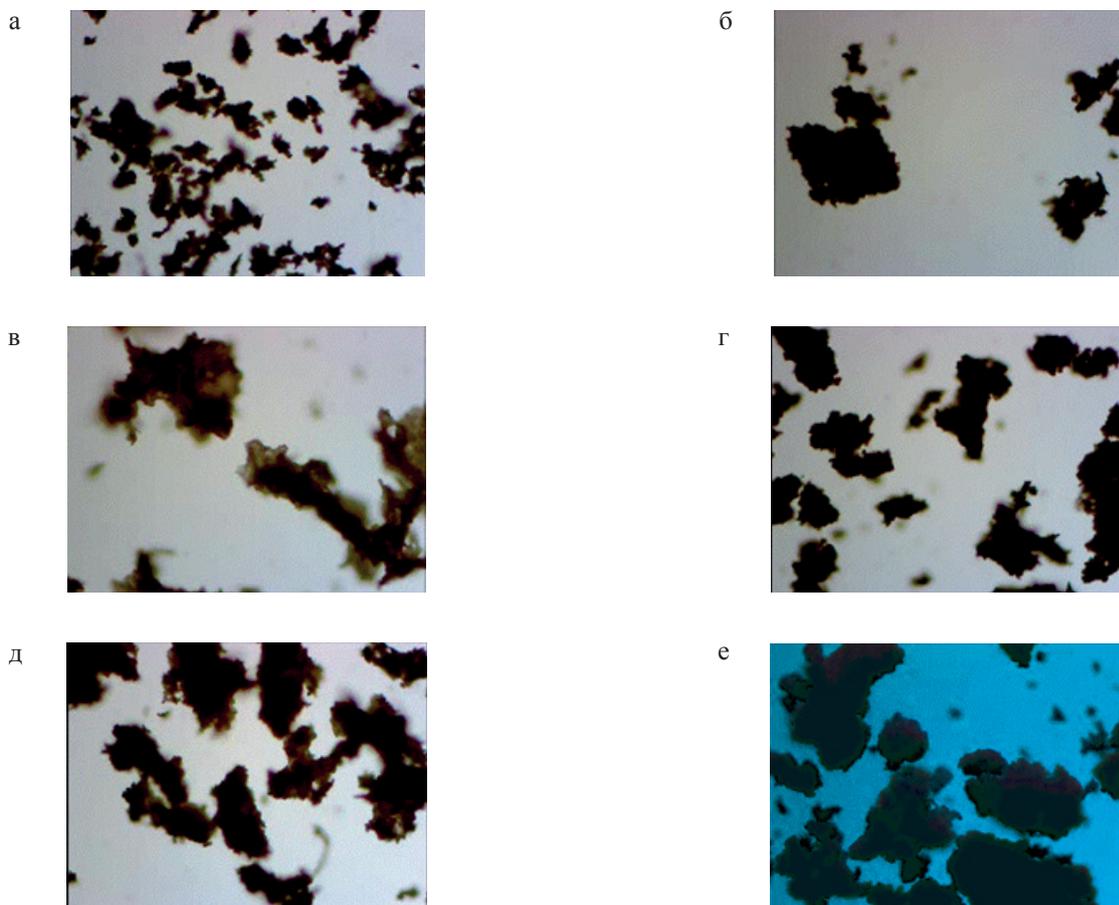


**Рис. 4.** СЭМ-изображения образцов:  
а, б – частицы ПМК, покрытые коллагеном (3% раствор гександиамина, 6% раствор гександиамина);  
в, г – частицы ПМК, покрытые желатином (3% раствор гександиамина, 6% раствор гександиамина).  
Измерения выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Частицы полимолочной кислоты получились сферической формы, слегка шероховатые. При контакте с водой не растворялись, оставались стабильными.

Поверхность частиц хитозана неоднородная,

рассыпчатая. После сублимационной сушки получился белый мелкодисперсный порошок. При контакте с водой слегка растворялись. Хитозановые частицы представлены на рис. 5.



**Рис. 5.** СЭМ-изображения образцов: а, в, д – хитозановые частицы, полученные при взаимодействии с солями  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  соответственно; б, г, е – хитозановые частицы, полученные при взаимодействии с солями  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  соответственно (сшивающий агент глутаровый альдегид).

На рис. 6 показаны микрочастицы перед и после добавления питательной среды ДМЕМ.



**Рис. 6.** Микрочастицы в культуральном планшете.

Желатиновые микрочастицы после добавления раствора ДМЕМ образуют гелеобразную структуру. Микрочастицы ПМК плохо смачиваются, плавают на поверхности среды. Хитозановые микрочастицы выпадают в осадок.

На втором этапе исследований изучали влияние микрочастиц на рост и пролиферацию клеток в условиях *in vitro*. На рис. 7 представлена культура постнатальных фибробластов человека (ПФЧ) для исследования микрочастиц. Это клетки соединительной ткани человека, адгезивные к культуральному пластику и способные к пролиферации в условиях *in vitro*, что делает их доступным объектом для исследований. В экспериментах оценивали цитотоксичность изучаемых образцов, руководствуясь требованиями методических рекомендаций\*.

За сутки до эксперимента культура ПФЧ была внесена в культуральные лунки в концентрации 3000 кл./см<sup>2</sup> в среде ДМЕМ. Микрочастицы вносили в лунки с клетками через сутки. Влияние на жизнеспособность

и пролиферацию клеточной культуры оценивали через два часа после сокультивирования, через сутки и через трое суток в нативных препаратах с помощью инвертированного микроскопа.

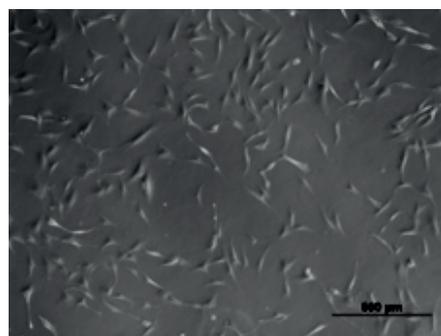


Рис. 7. Культура постнатальных фибробластов человека.

На рис. 8 приведены фотографии образцов желатиновых микрочастиц.

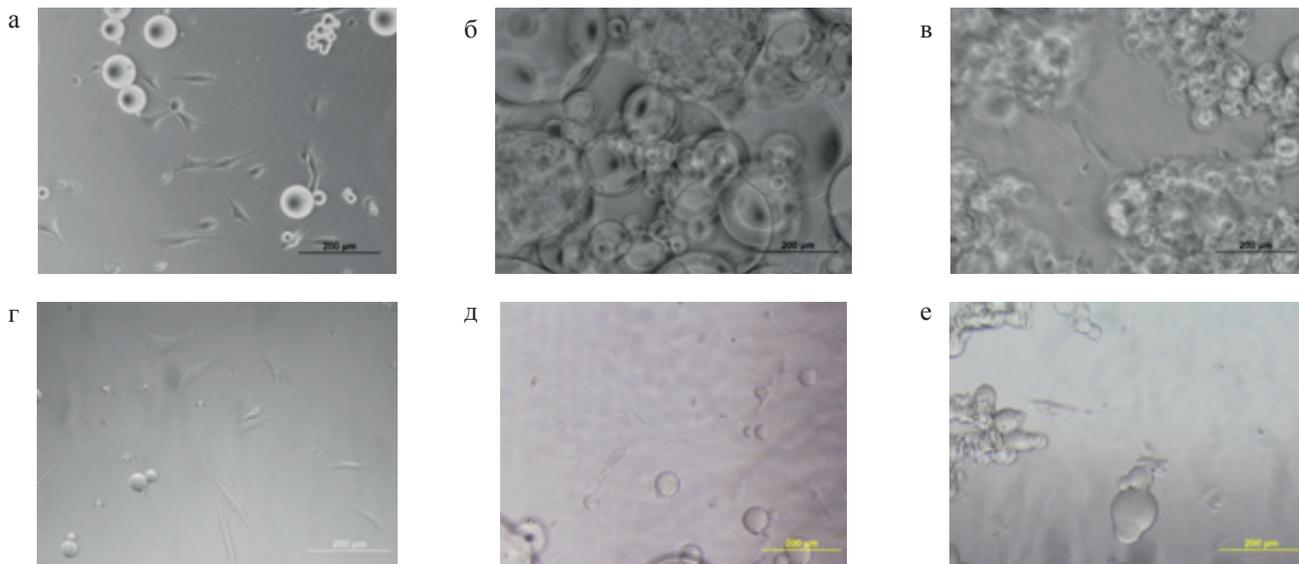


Рис. 8. Культура ПФЧ при сокультивировании с желатиновыми микрочастицами:  
а, б, в – после первых суток (содержание раствора ГА 0.5 мл, 1 мл, 2 мл);  
г, д, е – после третьих суток (содержание раствора ГА 0.5 мл, 1 мл, 2 мл).

По результатам эксперимента выявлено цитотоксическое действие носителей на культуру ПФЧ. Тестируемые образцы 2 и 3, внесенные в культуру эмбриональных фибробластов человека, оказались цитотоксичными, в результате совместного культивирования на первые сутки была выявлена 70% гибель клеток. Образец 1 (с меньшим содержанием ГА) является менее цитотоксичным.

Для дальнейшего внедрения и использования данных микрочастиц в практике необходимо:

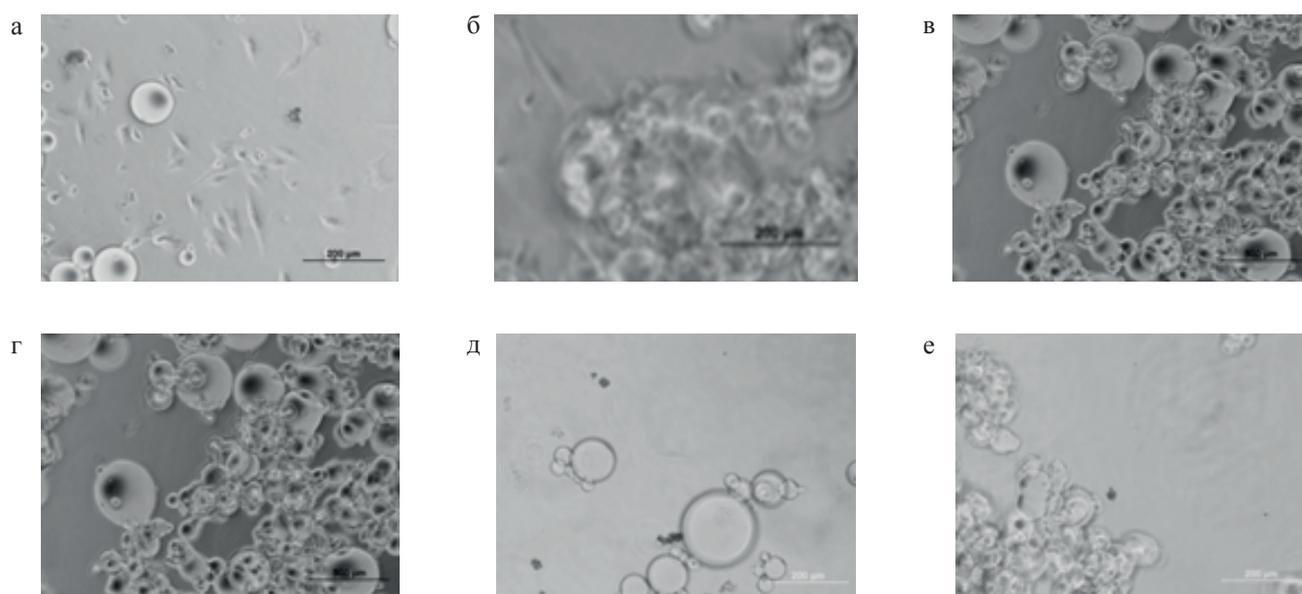
- снижение концентрации ГА в ходе получения микрочастиц;
- перед использованием микрочастицы необ-

ходимо несколько раз промыть в культуральной среде для получения нейтрального рН.

На рис. 9 приведены фотографии образцов желатиновых микрочастиц, покрытых коллагеном после первых и третьих суток культивирования.

Образцы 4-6 ведут себя аналогично образцам 1-3. Образец 4 (с меньшим содержанием раствора ГА) является менее цитотоксичным, а образцы 5 и 6, внесенные в культуру эмбриональных фибробластов человека, оказались цитотоксичными, в результате совместного культивирования на первые сутки была выявлена 80% гибель клеток.

\*Методические рекомендации 96/247 «Тестирование лекарственных препаратов наружного применения в культуре клеток кожи человека», утвержденные МЗ РФ.

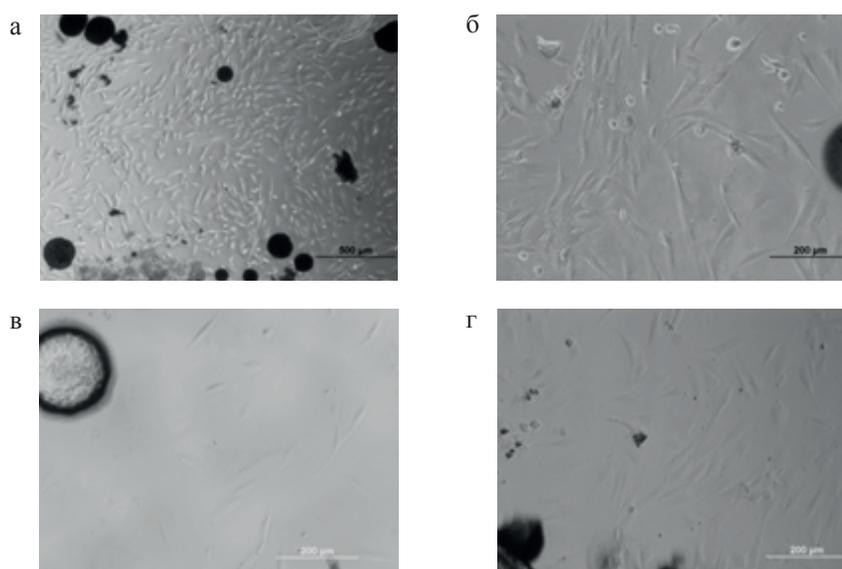


**Рис. 9.** Культура ПФЧ при сокультивировании с желатиновыми микрочастицами, покрытыми коллагеном:  
 а, б, в – после первых суток (содержание раствора ГА 0.5 мл, 1 мл, 2 мл);  
 г, д, е – после третьих суток (содержание раствора ГА 0.5 мл, 1 мл, 2 мл).

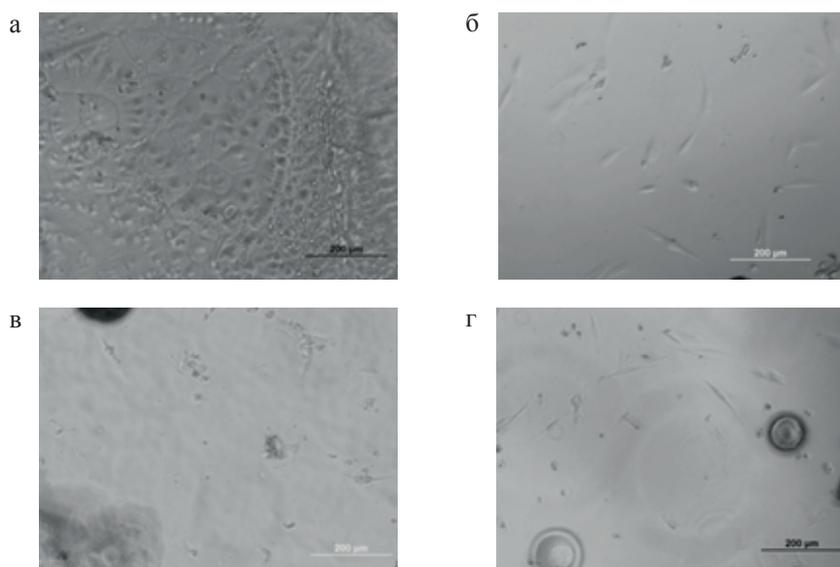
На рис. 10 приведены результаты сокультивирования ПФЧ и образцов микрочастиц ПМК, покрытых коллагеном. Проведенная серия экспериментов позволяет утверждать, что микрочастицы ПМК, покрытые коллагеном, проявили низкий уровень цитотоксичности: так, после первых суток большинство клеток являются

жизнеспособными, а после третьих суток наблюдается незначительное уменьшение количества живых клеток и появление мертвых клеток.

На рис. 11 приведены результаты сокультивирования ПФЧ и образцов микрочастиц ПМК, покрытых желатином.



**Рис. 10.** Культура ПФЧ при сокультивировании с микрочастицами ПМК, покрытыми коллагеном:  
 а, б – после первых суток (3% раствор гександиамина, 6% раствор гександиамина);  
 в, г – после третьих суток (3% раствор гександиамина, 6% раствор гександиамина).

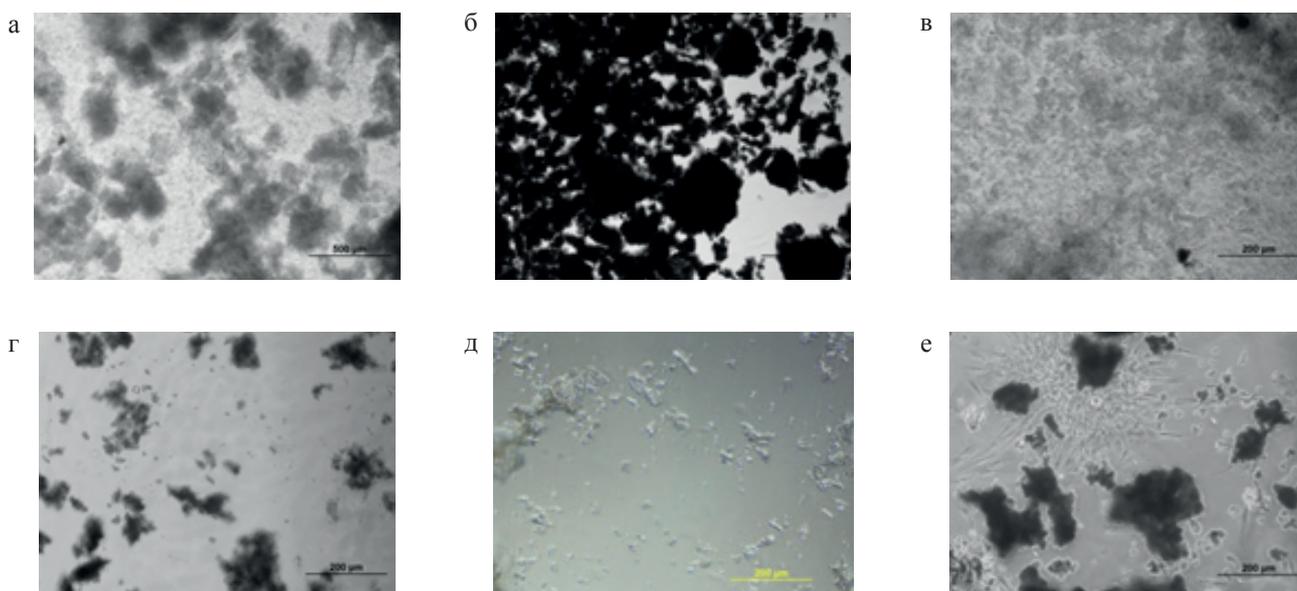


**Рис. 11.** Культура ПФЧ при сокультивировании с микрочастицами ПМК, покрытыми желатином: а, б – после первых суток (3% раствор гександиамина, 6% раствор гександиамина); в, г – после третьих суток (3% раствор гександиамина, 6% раствор гександиамина).

Микрочастицы ПМК, покрытые желатином, проявили более высокий уровень цитотоксичности, чем микрочастицы ПМК, покрытые коллагеном. После третьих суток только на микрочастицах ПМК, покрытых желатином (6% раствор гександиамина), клетки были жизнеспособными. Таким образом, дан-

ный тип микрочастиц не является цитотоксичным и может быть использован для проведения дальнейших исследований.

На рис. 12 приведены результаты сокультивирования ПФЧ с образцами хитозановых микрочастиц.



**Рис. 12.** Культура ПФЧ при сокультивировании с образцами хитозановых микрочастиц через 1 сутки: а, в, д – хитозановые частицы, полученные при взаимодействии с солями  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ; б, г, е – хитозановые частицы, полученные при взаимодействии с солями  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , сшивающий агент ГА).

Исходя из проведенных экспериментов, можно утверждать, что хитозановые микрочастицы проявили высокий уровень цитотоксичности, за исключением образца 16 с

раствором  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  (сшивающий агент ГА).

В табл. 2 приведены основные характеристики полученных частиц.

Таблица 2. Характеристики полученных частиц

№	Форма	Размер, мкм	Взаимодействие с водой
1	Гантелеобразная	50 – 150	Не растворяются
2	Гантелеобразная	50 – 150	Не растворяются
3	Гантелеобразная	50 – 150	Не растворяются
4	Гантелеобразная	50 – 150	Не растворяются
5	Гантелеобразная	50 – 150	Не растворяются
6	Гантелеобразная	50 – 150	Не растворяются
7	Сферичная	200 – 300	Не растворяются
8	Сферичная	200 – 300	Не растворяются
9	Сферичная	200 – 300	Не растворяются
10	Сферичная	200 – 300	Не растворяются
11	Неоднородная	100 – 150	Слегка растворяются
12	Неоднородная	100 – 150	Слегка растворяются
13	Неоднородная	100 – 150	Слегка растворяются
14	Неоднородная	100 – 150	Слегка растворяются
15	Неоднородная	100 – 150	Слегка растворяются
16	Неоднородная	100 – 150	Слегка растворяются

### Заключение

По результатам анализа таблицы 2 можно сделать выводы, что наиболее предпочтительными микрочастицами являются микрочастицы полимолочной кислоты. Они сферичны, имеют приемлемый размер, не реагируют с водой. Желатиновые микрочастицы при больших концентрациях глутарового альдегида начинают терять сферичность. Те же микрочастицы, покрытые коллагеном, проявляют такую же тенденцию, что говорит о чрезмерном действии сшивающего агента. Хитозановые микрочастицы не имеют четко выраженной формы, а также под действием влаги начинают растворяться, что говорит о плохой сшивающей способности.

При проведении эксперимента по высадке клеток наименьшую токсичность проявили следующие микрочастицы:

- Желатиновые микрочастицы (0.5 мл р-ра ГА)
- Желатиновые микрочастицы, покрытые коллагеном (0.5 мл р-ра ГА)
- Микрочастицы ПМК, покрытые коллагеном (3% и 6% р-р гександиамина)
- Микрочастицы ПМК, покрытые желатином (6% р-р гександиамина)
- Хитозановые микрочастицы (р-р  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  + ГА)

Дальнейшие исследования будут заключаться в проведении экспериментов на лабораторных животных.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания.*

### Список литературы / References:

1. Prafulla C., Yoo J.J., Lee S.J. Biomaterials in Regenerative Medicine: Challenges in Technology Transfer from Science to Process Development / In: Translational Regenerative Medicine. 2015. P. 151–157.
2. Chau D.Y.S., Agashi K., Shakesheff K.M. // Materials Sci. & Technol. 2008. V. 24. P. 1031–1044.
3. Whittlesey K.J., Shea L.D. // Exp. Neurology. 2004. V. 190. P. 1–16.
4. Watts P.J., Davies M.C., Melia C.D. // Crit. Rev. in Therapeutic Drug Carrier Systems. 1990. V. 7. P. 235–259.
5. Ogawa Y., Yamamoto M., Takada S., Okada H., Shimamoto T. // Chem. Pharm. Bull. 1988. V. 36. P. 1502–1507.
6. Hou Q., De Bank P.A., Shakesheff K.M. // J. Mater. Chem. 2004. V. 14. P. 1915–1923.
7. Masters K. Spray Drying Handbook: 4th ed. Bath: The Pitman Press Pitman, 1985. 696 p.
8. Wagenaar B.W., Müller B.W. // Biomaterials. 1994. V. 15. P. 49–54.
9. Berkland C., Kim K., Pack D.W. // J. Contr. Release. 2001. V. 73. P. 59–74.
10. Jain R.A. // Biomaterials. 2000. V. 21. P. 2475–2490.
11. Jalil R., Nixon J.R. // J. Microencapsulation. 1990. V. 7. P. 297–325.

12. Vasir J.K., Tambwekar K., Garg S. // *Int. J. Pharm.* 2003. V. 255. P. 13–32.

13. Wu T.J., Huang H.H., Hsu Y.M., Lyu S.R., Wang Y.J. // *Biotechnol. Bioeng.* 2007. V. 98. P. 578–585.

14. Zimmermann H., Shirley S. G., Zimmermann U. // *Curr. Diabetes Rep.* 2007. V. 7. P. 314–320.

15. Reis P.C., Neufeld R.J., Vilela S., Ribeiro A.J., Veiga F. // *J. Microencapsulation.* 2006. V. 23. P. 245–257.

16. Haug I.J., Draget K.I. Gelatin / In: *Handbook of Food Proteins.* 2011. P. 92–115.

17. Стариков Д.Г., Сомов Т.Н. // *Успехи в химии и хим. технологии.* 2013. Т. XXVII. № 1. С. 74–79.

Starikov D.G., Somov T.N. // *Uspekhi v khimii i khim. tekhnologii (Advances in chemistry and chemical technology).* 2013. V. XXVII. № 1. P. 74–79.

**ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МЕЖФАЗНЫХ АДсорбЦИОННЫХ СЛОЕВ ОКСИЭТИЛИРОВАННЫХ НЕРАСТВОРИМЫХ В ВОДЕ ПАВ**

**И.А. Грицкова<sup>1</sup>, профессор, Е.В. Милушкова<sup>1,@</sup>, аспирант,  
С.М. Левачев<sup>2</sup>, доцент, Ю.Н. Малахова<sup>2</sup>, младший научный сотрудник,  
Э.Н. Телешов<sup>4</sup>, главный научный сотрудник, Д.А. Леванова<sup>1</sup>, студент**

<sup>1</sup>Кафедра химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, 119991 Россия

<sup>3</sup>Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Москва, 117393 Россия

<sup>4</sup>Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова, Москва, 105064 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: milushkova-elena@yandex.ru

*В работе представлены результаты изучения поведения оксиэтилированных нерастворимых в воде ПАВ различной природы на границе раздела фаз методом осциллирующей капли и методом Ленгмюра. Показано, что оксиэтилированные нерастворимые в воде ПАВ образуют надмолекулярные структуры и формируют на границе раздела вода/воздух стабильные слои.*

**Ключевые слова:** оксиэтилированные нерастворимые в воде ПАВ, межфазный адсорбционный слой, ленгмюровские пленки, надмолекулярные структуры.

**STUDY ON RHEOLOGICAL PARAMETERS OF INTERFACIAL ADSORPTION LAYERS OF ETHOXYLATED WATER-INSOLUBLE SURFACTANTS**

**I.A. Gritskova<sup>1</sup>, E.V. Milushkova<sup>1,@</sup>, S.M. Levachev<sup>2</sup>, Yu.N. Malakhova<sup>3</sup>,  
E.M. Teleshov<sup>4</sup>, D.A. Levanova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

<sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

<sup>3</sup>N.S. Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials, Russian Academy of Sciences, Moscow, 117393 Russia

<sup>4</sup>L.Ya. Karpov Scientific - Research Institute of Physical Chemistry, Moscow, 105064 Russia

@ Corresponding author e-mail: milushkova-elena@yandex.ru

*The article presents the results of a study on the behavior of water-insoluble ethoxylated surfactants of different nature on the phase boundary by the method of oscillating drops and by the method of Langmuir-Blodgett films. It was shown that the water-insoluble ethoxylated surfactants form supramolecular structures and stable layers at the water/air interface.*

**Keywords:** ethoxylated insoluble in water surfactant, interfacial adsorption layer, Langmuir film, supramolecular structures.

**Введение**

Известно [1–3], что при полимеризации стирола в присутствии нерастворимых в воде поверхностно-активных веществ (ПАВ) образуются полимерные

суспензии с узким распределением частиц по размерам. Их образование обычно связывают с формированием на поверхности полимерно-мономерных частиц (ПМЧ) прочных межфазных адсорбционных слоев.

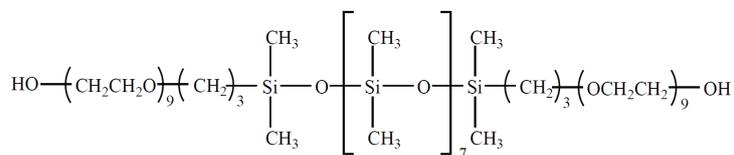
В связи с этим представлялось важным оценить

реологические параметры межфазных адсорбционных слоев оксиэтилированных нерастворимых в воде ПАВ на границе раздела фаз.

### Экспериментальная часть

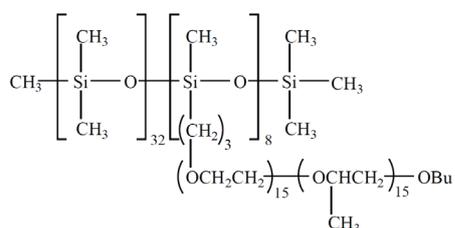
Исходные поверхностно-активные вещества:

1)  $\alpha, \omega$ -бис[гидрокси-9-этоксипропил]полидиметилсилоксан (ПДМС-ПЭО):



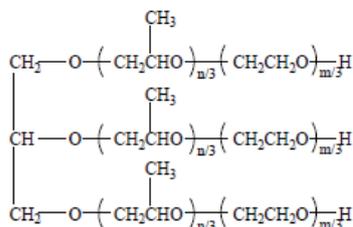
использовали продукт фирмы ООО «ПЕНТА-91», который имеет следующие характеристики: молекулярная масса 1560 г/моль,  $d_4^{20} = 1.016 \text{ г/см}^3$ ,  $n_D^{20} = 1.4462$ ;

2) полиоксиалкиленорганосилоксановый блок-сополимер (ПООСБ):



использовали продукт фирмы ООО «ПЕНТА-91», который имеет следующие характеристики: молекулярная масса 16082 г/моль,  $d_4^{20} = 0.875 \text{ г/см}^3$ ;

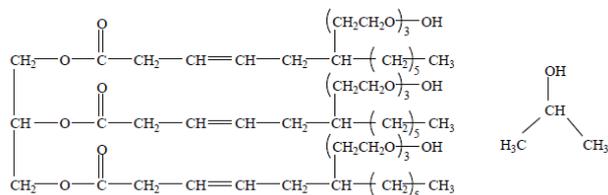
3) продукт алколюлятной полимеризации окиси пропилена с глицерином и последующей блок-сополимеризации с оксией этилена (Лапрол 6003):



$$n=72 \div 87, m=24 \div 27,$$

использовали продукт фирмы ПАО «Нижекамскнефтехим», который имеет следующие характеристики: молекулярная масса 6000 г/моль,  $d_4^{20} = 0.869 \text{ г/см}^3$ ,  $n_D^{20} = 1.4550$ ;

4) смесь оксиэтилированного касторового масла и изопропилового спирта, взятых в объемном соотношении 1:1 (ОЭКМ+ИС):



### Методы исследования

Исследование реологических параметров межфазного адсорбционного слоя, образуемого оксиэтилированными нерастворимыми в воде ПАВ, проводили методом осциллирующей капли [4–6] с помощью прибора Kruss DSA30 с блоком DS3265, который позволяет методом висячей капли получить зависимости профиля поверхности капли и межфазного натяжения в процессе изменения объема капли воды, находящейся в объеме толуольного раствора ПАВ. Высокоскоростная видеокамера снимает профиль капли с частотой 100 Гц. Программное обеспечение позволяет рассчитать значения межфазного натяжения и модуля упругости (E) и его составляющих: модуля накопления (E') и модуля потерь (E''). Модуль накопления E' характеризует упругие свойства межфазного адсорбционного слоя, пропорционален размеру деформации поверхности. Модуль потерь E'' характеризует вязкие свойства межфазного адсорбционного слоя, скорости расширения или сжатия поверхности.

Формирование и исследование свойств ленгмюровских пленок проводили с использованием системы Ленгмюра Minitrough Extended (KSV, Финляндия). В качестве субфазы была использована деминерализованная вода, очищенная с помощью Milli-Q Integral Water Purification System (Millipore, США), с удельным сопротивлением 18.2 МОм·см (при 25°C). Субфазу термостатировали при 50°C. В качестве растворителя использовали изопропанол двойной перегонки. Поверхностное давление измеряли с точностью 0.1 мН/м по методу Вильгельми при помощи шероховатой платиновой пластинки. Поверхностный потенциал измеряли по методу вибрирующего электрода при помощи датчика SPOT (KSV, Финляндия) с точностью 1 мВ. Морфология ленгмюровских пленок непосредственно на поверхности воды была визуализирована при помощи брюстеровского микроскопа BAM300 (KSV, Финляндия). Микрофотографии, представленные в данной работе, геометрически скорректированы с учетом наблюдения под углом Брюстера 53.1° и соответствуют участку межфазной поверхности 200×200 мкм. Для линеаризованных участков изотерм поверхностного давления расчи-

тана сжимаемость монослоя ( $K$ ) по формуле, где  $A$  – площадь на молекулу,  $\pi$  – поверхностное давление,  $N$  – число молекул в монослое,  $T$  – температура:

$$K = - \frac{1}{A \cdot \left(\frac{\partial \pi}{\partial A}\right)_{N,T}}$$

### Результаты и их обсуждение

Методом осциллирующей капли определены реологические параметры межфазного адсорбционного слоя ПДМС-ПЭО на границе толуольный раствор ПАВ/вода. При концентрации ПАВ, равной 1.0% мас., получено значение комплексного модуля упругости, равное 1.97 мН/м, причем его составляющие  $E'$  (модуль накопления) равен 1.95,  $E''$  (модуль потерь) равен 0.31 мН/м. Для сравнения вклада реологических параметров межфазного адсорбционного слоя в обеспечение устойчивости полимерных дисперсий были привлечены литературные данные по значениям соответствующих параметров для межфазных адсорбционных слоев, образованных белками.

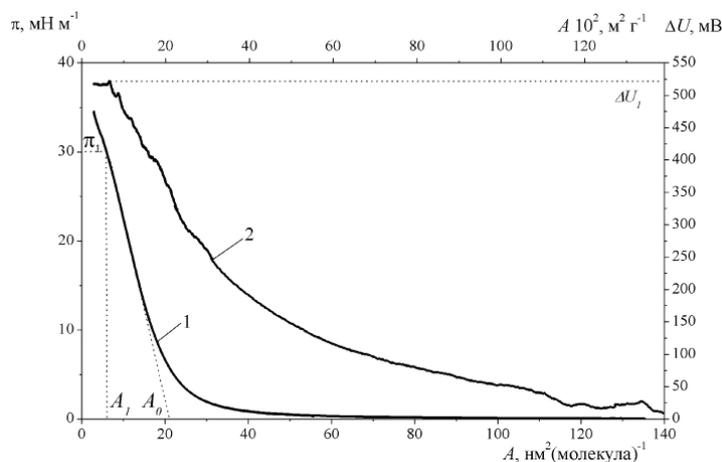
Данное сравнение было выбрано потому, что именно реологические параметры межфазных адсорбционных слоев белков были использованы Ребиндером для создания теории структурно-механического барьера стабилизации дисперсий [7–9]. Для сравнения принципиально различных систем белков и ПДМС-ПЭО используют не абсолютные параметры, а отношение модуля упругости к величине меж-

фазного натяжения [10–17]. Данное соотношение показывает относительный вклад реологических и поверхностных параметров в изменение площади границы раздела фаз. Для эмульсий, стабилизированных белками, этот параметр изменяется в интервале от 0.8 до 3.0 [10, 12, 14, 17]. Для межфазного адсорбционного слоя ПДМС-ПЭО эта величина имеет значение  $1.97/1.73 = 1.14$ , что соответствует области высокой устойчивости эмульсий.

Образование межфазного адсорбционного слоя оксигилированными нерастворимыми в воде ПАВ с толщиной от 2.0 до 48.2 нм [18] предполагает возможность образования надмолекулярных структур в тонкой пленке, находящейся на границе раздела фаз. Необходимо отметить, что образующаяся структура тонкой пленки может быть неоднородной. Для определения зависимости структуры пленки от количества ПАВ были проведены исследования нанесенных слоев нерастворимыми в воде ПАВ методом Ленгмюра. Были получены изотермы двумерного давления 2D-пленок ПАВ, сформированных на поверхности водной субфазы (рис. 1, 3, 5, 6, 7).

На рис. 1 приведены  $\pi - A$  (1) и  $\Delta U - A$  (2) изотермы ленгмюровской пленки Лапрола 6003 на границе раздела фаз вода-воздух, а на рис. 2 – микрофотографии получаемых тонких пленок под углом Брюстера в зависимости от степени сжатия.

При большой площади, приходящейся на одну молекулу ПАВ на поверхности водной субфазы ( $A_0 \geq 20 \pm 1 \text{ нм}^2(\text{молекула})^{-1}$ ), и значениях  $\pi$ , близких к



**Рис. 1.** Изотермы  $\pi - A$  (1) и  $\Delta U - A$  (2) ленгмюровской пленки Лапрола 6003, сформированной на поверхности водной субфазы,  $T=20^\circ\text{C}$ .

0, обнаружены кластерные структуры молекул ПАВ на межфазной поверхности (рис. 2а). Такое поведение системы подчеркивает высокую склонность молекул данного ПАВ к агрегации в тонкой пленке на границе раздела фаз. При сжатии пленки, т.е. уменьшении площади, приходящейся на молекулу, наблюдается монотонный рост поверхностного давления. Изменение двумерного давления сопровождается моно-

тонным ростом величины поверхностного потенциала. Величина поверхностного давления характеризует величину дипольного момента, возникающего при ориентации молекул ПАВ в межфазном слое. Величина  $\Delta U$  определяется как величиной дипольного момента индивидуальной полярной группы молекулы ПАВ, их концентрацией на поверхности субфазы, так и их ориентацией относительно границы раздела фаз.

Монотонный рост величины  $\Delta U$  во всем интервале сжатия тонкой пленки, показывает на неизменность ориентации молекул ПАВ на межфазной границе и определяется повышением их поверхностной концентрации. Причем величина  $\Delta U$  является более чувствительной, чем двумерное давление, к изменению поверхностной концентрации ПАВ, что находит отражение в том, что рост поверхностного потенциала начинается задолго до начала повышения  $\pi$ .

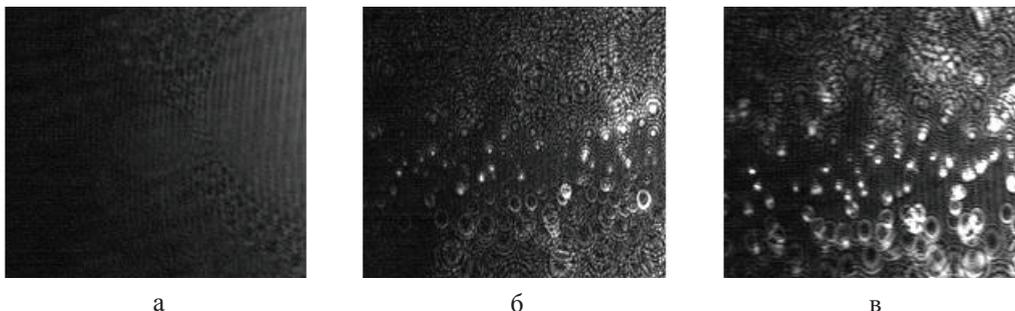


Рис. 2. Микрофотографии под углом Брюстера монослоя Лапрола 6003, сформированного на поверхности водной субфазы при  $T = 20^\circ\text{C}$  при сжатии до  $\pi=0.64 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$  (а),  $\pi=16.5 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$  (б),  $\pi=32 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$  (в).

Размер микрофотографий  $200 \times 200 \text{ мкм}$ .

На изотерме поверхностного давления ленгмюровской пленки оксигилированного касторового масла в смеси с изопропиловым спиртом (1:1) (ОЭКМ+ИС), сформированной в режиме сжатия (рис. 3), присутствует перегиб, образующий плато. Такой ход изотермы двумерного давления показывает, что в этой области наблюдается интенсивная агрегация молекул ПАВ, сопровождающаяся резким увеличением количества кластерных структур на межфазной поверхности.

Уменьшение скорости роста поверхностного потенциала при увеличении концентрации ПАВ на границе раздела фаз связано с изменением их относительной ориентации в пленке. Возможно, часть оксигиленовых групп переходят от вертикальной к преимущественно горизонтальной ориентации отно-

В области сжатия поверхностной пленки, характеризующейся ростом двумерного давления, фиксируется увеличение площади и контрастности кластерных структур, обнаруженных под углом Брюстера (рис. 2б). Данная закономерность сохраняется вплоть до достижения коллапса тонкой пленки, происходящего при  $\pi_1 = 30 \pm 2 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$ , и площади, приходящейся на молекулу, равной  $A_1 = 6 \pm 0.2 \text{ нм}^2(\text{молекула})^{-1}$  (рис. 2в).

сительно поверхности водной субфазы.

Морфология ленгмюровского монослоя ОЭКМ+ИС была изучена под углом Брюстера, микрофотографии представлены на рис. 4. До начала подъема  $\pi$  при наблюдении под углом Брюстера на микрофотографиях заметен лишь гомогенный слой на поверхности воды (рис. 4а). Дальнейшее сжатие пленки до площади, приходящуюся на молекулу, до  $A_0 = 3.5 \pm 0.2 \text{ нм}^2(\text{молекула})^{-1}$ , приводит к формированию монослоя ОЭКМ+ИС на границе раздела фаз вода-воздух. На микрофотографиях под углом Брюстера становится заметным появление слабоконтрастных агрегатов на гомогенном фоне (рис. 4б), т.е. для данного ПАВ образование кластерных структур наблюдается при значениях двумерного давления выше  $8 \text{ мН}/\text{м}$ .

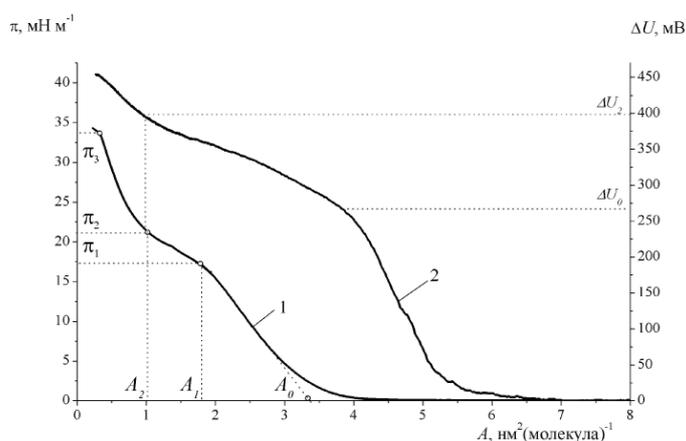
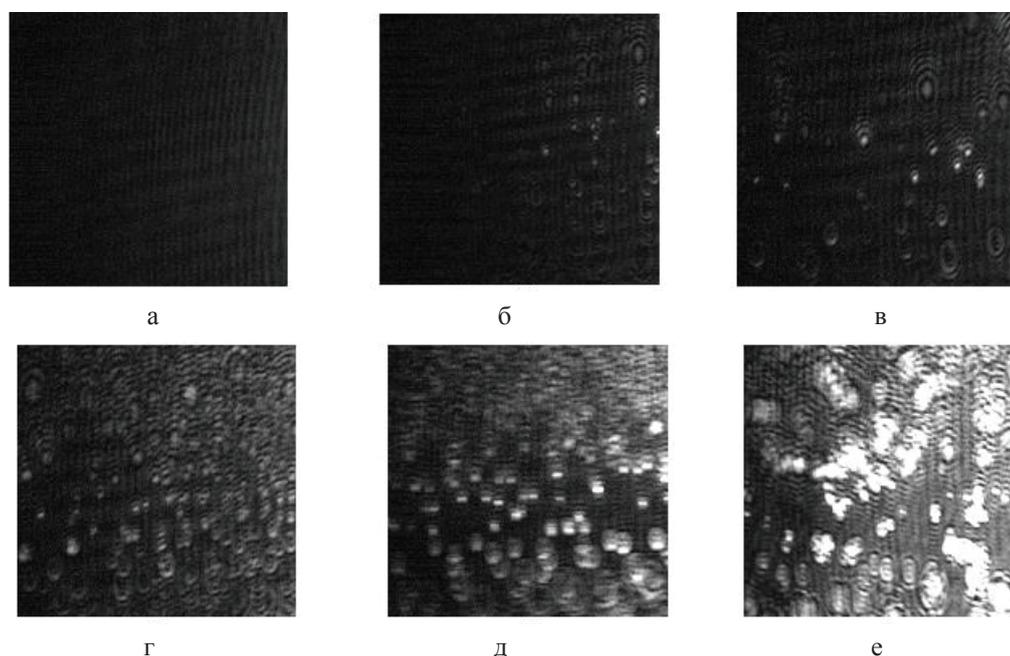


Рис. 3. Изотермы  $\pi - A$  (1) и  $\Delta U - A$  (2) ленгмюровской пленки оксигилированного касторового масла в смеси с изопропиловым спиртом (1:1), сформированной на поверхности водной субфазы,  $T=20^\circ\text{C}$ .

На микрофотографиях под углом Брюстера в точке перегиба  $\pi - A$  изотермы, соответствующей выходу на плато, и на самом плато происходит увеличение количества и контрастности кла-

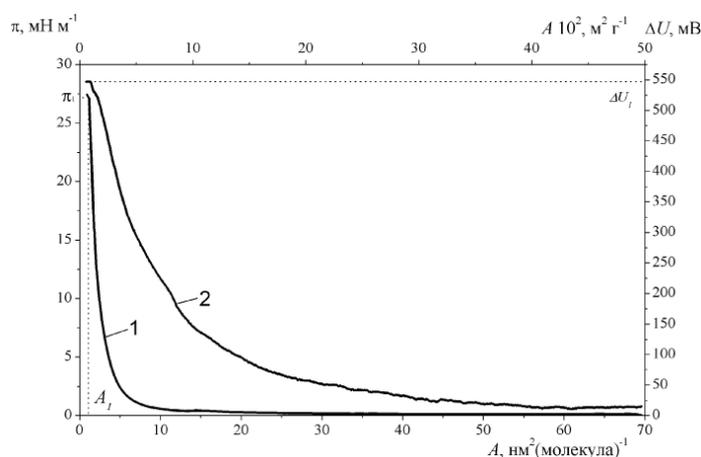
стерных структур (рис. 4в,г). На микрофотографиях при высоких степенях сжатия ленгмюровской пленки ОЭКМ+ИС происходит слияние агрегатов друг с другом (рис. 4е).



**Рис. 4.** Микрофотографии под углом Брюстера монослоя оксиэтилированного касторового масла в смеси с изопропиловым спиртом (1:1), сформированного на поверхности водной субфазы при  $T = 20^\circ\text{C}$  при сжатии до  $\pi=0.90 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$  (а),  $\pi=8.4 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$  (б),  $\pi=15.6 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$  (в),  $\pi=19.8 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$  (г),  $\pi=20.9 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$  (д),  $\pi=34.4 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$  (е). Размер микрофотографий  $200\times 200 \text{ мкм}$ .

На кривой  $\pi - A$  изотермы ленгмюровской пленки  $\alpha,\omega$ -бис[гидрокси-9-этоксипропил]полидиметилсилоксана (ПДМС-ПЭО), сформированной на поверхности водной субфазы (рис. 5), отсутствует участок выхода на плато, что может быть связано с тем, что силоксановая

цепь в молекуле ПДМС-ПЭО короткая. С увеличением  $\pi$  осуществляется монотонный рост  $\Delta U$ , причем рост поверхностного потенциала начинается до увеличения поверхностного давления.



**Рис. 5.** Изотермы  $\pi - A$  (1) и  $\Delta U - A$  (2) ленгмюровской пленки ПДМС-ПЭО, сформированной на поверхности водной субфазы,  $T=20^\circ\text{C}$ .

При дальнейшем сжатии поверхностной пленки ПДМС-ПЭО до площади на молекулу, равной  $A_1 = 1 \text{ нм}^2(\text{молекула})^{-1}$ , и поверхностного давления  $\pi = 27 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$ , на изотерме  $\pi - A$  заметен перегиб, кор-

релирующий с коллапсом монослоя. Максимальное зафиксированное значение поверхностного потенциала составляет  $\Delta U_1 = 550 \text{ мВ}$ .

На рис. 6 представлены  $\pi - A$  и  $\Delta U - A$  изотермы

ленгмюровской пленки полиоксипропилендиэтилдиметиламмонийного блоксополимера (ПООСБ), сформированной в режиме сжатие-расширение. Так как гребнеобразный блоксополимерный ПАВ ПООСБ имеет

иное строение молекулы, то при сжатии монослоя демонстрирует изотерму с одним перегибом, похожим на вырожденное плато.

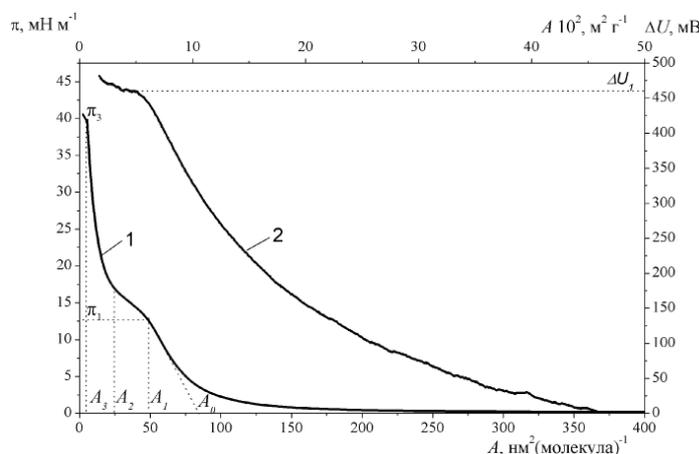


Рис. 6. Изотермы  $\pi - A$  (1) и  $\Delta U - A$  (2) ленгмюровской пленки ПООСБ, сформированной на поверхности водной субфазы,  $T = 20^\circ\text{C}$ .

Дальнейшее сжатие ленгмюровского монослоя ПООСБ до площади, занимаемой молекулой, равной  $A_1 = 50 \text{ нм}^2(\text{молекула})^{-1}$ , приводит к переходу на участок плато. Среднее значение поверхностного давления на редуцированном плато составляет  $\pi_1 = 13 \pm 0.5 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1}$ .

Кроме того, была исследована смесь ПДМС-ПЭО и ПООСБ, взятых в массовых соотношениях 1:1 и 2:1 соответственно. Смешение веществ в эквивалентных количествах приводит к смещению

изотермы поверхностного давления по площади, приходящейся на молекулу. Так, например, для формирования адсорбционного монослоя индивидуального вещества ПООСБ значение площади на молекулу составляет  $A_0 = 80 \text{ нм}^2(\text{молекула})^{-1}$ , а для смеси  $A_0 = 40 \pm 1 \text{ нм}^2(\text{молекула})^{-1}$ . При дополнительном введении ПДМС-ПЭО (массовое соотношение 2:1), происходит дальнейшее смещение изотермы до  $A_0 = 25 \pm 1 \text{ нм}^2(\text{молекула})^{-1}$  (рис. 7).

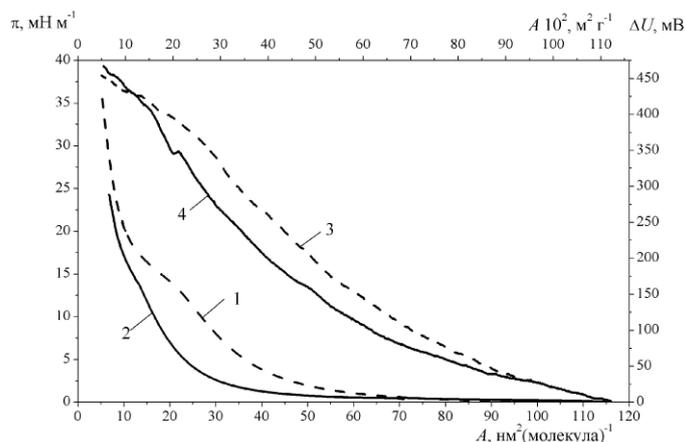


Рис. 7. Изотермы  $\pi - A$  (1-2) и  $\Delta U - A$  (3-4) ленгмюровской пленки смеси ПДМС-ПЭО и ПООСБ в массовом соотношении 1:1 (пунктир) и 2:1 (сплошная), сформированной на поверхности водной субфазы,  $T=20^\circ\text{C}$ .

$\Delta U - A$  изотермы, полученные при сжатии монослоя, сформированного на поверхности воды у ПДМС-ПЭО и ПООСБ, похожи по форме. А значение поверхностного потенциала при выходе на плато является постоянной величиной. Основное отличие изотерм, полученных для смесей, от изотерм, полученных для отдельных веществ, заключается только в смещении по площади на молекулу.

В работе при изучении морфологии поверхностной пленки смеси ПДМС-ПЭО и ПООСБ, взятых в массовом соотношении 2:1 соответственно, были получены микрофотографии под углом Брюстера на участке роста поверхностного давления. С ростом поверхностного давления образуются кластерные структуры дискообразной формы (рис. 8).



**Рис. 8.** Микрофотография под углом Брюстера монослоя смеси ПДМС-ПЭО и ПООСБ в соотношении 2:1, сформированного на поверхности водной субфазы при  $T = 20^\circ\text{C}$  при сжатии до  $\pi = 7.0 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$ . Размер микрофотографии  $200 \times 200 \text{ мкм}$ .

При изучении свойств смесей кремнийорганических ПАВ в поверхностных пленках на границе раздела вода-воздух было обнаружено изменение формы  $\pi - A$  изотермы в зависимости от соотношения компонентов. Для смеси ПДМС-ПЭО и ПООСБ преобладание доли ПООСБ приводит к тому, что  $\pi - A$  и  $\Delta U - A$  изотермы полностью аналогичны по форме изотерме, наблюдаемой при сжатии лэнгмюровской пленки индивидуального вещества ПООСБ. Единственное отличие – сдвиг в сторону больших площадей на молекулу.

Полученные результаты показывают высокую поверхностную активность оксиэтилированных нерастворимых в воде ПАВ на границе вода/воздух, сопровождающуюся процессом агрегации молекул в тонкой пленке. Максимальное снижение двумерного давления в случае углеводородных ПАВ (Лапрола 6003, оксиэтилированного касторового масла в смеси с изопропиловым спиртом (1:1)) составляет 32-35 мН/м соответственно, а кремнийорганического ПАВ (ПДМС-ПЭО) – 27 мН/м.

Важно отметить, что все исследованные ПАВ образуют молекулярно неоднородные пленки на межфазной границе. Структура таких пленок может быть представлена в виде чередующихся участков мономолекулярных слоев и более толстых (полислойных) кластерных структур. Увеличение концентрации ПАВ на поверхности раздела фаз приводит к повышению числа кластеров молекул ПАВ и их доли в общей площади пленки.

### Выводы

Таким образом, на модельных системах – лэнгмюровских пленках оксиэтилированных нерастворимых в воде ПАВ – показано, что ПАВ претерпевают конформационные превращения, образуя надмолекулярные структуры и формируют на границе раздела вода/воздух стабильные слои.

*Источник финансирования данной работы – грант РФФИ № 13-03-12251.*

### Список литературы:

1. Грицкова И.А., Жданов А.А., Чирикова О.В., Хачатурян И.В. // Высокомолек. соединения. Сер. Б. 1994. Т. 36. № 7. С. 1205–1208.
2. Крашенинникова И.Г. Полимерные суспензии медико-биологического назначения с узким распределением частиц по размерам: дис. ... д-ра хим. наук. М.: МИТХТ, 2007. 289 с.
3. Shragin D.I., Gritskova I.A., Kopylov V.M., Milushkova E.M., Zlydneva L.A., Levachev S.M. // *Silicone*. 2015. V. 7. № 2. P. 217–227.
4. Krägel J., Derkach S.R. // *Curr. Opin. Colloid & Interface Sci.* 2010. V. 15. № 4. P. 246–255.
5. Derkach S.R., Levachov S.M., Dyakina T.A. // *Progress in Colloid & Polymer Sci.* 2010. V. 138. P. 109–114.
6. Деркач С.Р., Kragel J., Miller R. // *Коллоидный журн.* 2009. Т. 71. № 1. С. 5–22.
7. Измайлова В.Н., Ребиндер П.А. Структурообразование в белковых системах. М.: Наука, 1974. 286 с.
8. Воюцкий С.С. Курс коллоидной химии. М.: Химия, 1964. 512 с.
9. Измайлова В.Н., Ямпольская Г.П., Туловская З.Д. // *Коллоидный журн.* 1998. Т. 60. № 5. С. 598–612.
10. Dimitrova T.D., Leal Calderon F. // *Langmuir*. 2001. V. 17. P. 3235–3244.
11. Pereira L.G.C., Theodoly O., Blanch H.W., Radke C.J. // *Langmuir*. 2003. V. 19. P. 2349–2356.
12. Pereira L.G.C., Johansson C., Radke C.J., Blanch H.W. // *Langmuir*. 2003. V. 19. P. 7503–7513.
13. Freer E.M., Yim K.S., Fuller G.G., Radke C.J. // *Water Interface*. 2004. V. 20. P. 10159–10167.
14. Reynolds B.J., Ruegg M.L., Balsara N.P., Radke C.J. // *Langmuir*. 2006. V. 22. P. 3265–3272.
15. Leonhard K., Prausnitz J.M., Radke C.J. // *Langmuir*. 2006. V. 22. P. 9201–9207.
16. Howes J., Radke C.J. // *Langmuir*. 2007. V. 23. P. 1835–1844.
17. Park Y., Franses E.I. // *Langmuir*. 2010. V. 26. № 10. P. 6932–6942.
18. Милушкова Е.В. Гетерофазная полимеризация малорастворимых в воде мономеров в присутствии оксиэтилированных нерастворимых в воде ПАВ: автореф. дис. ... канд. хим. наук. М.: МИТХТ, 2015. 24 с.

### References:

1. Gritskova I.A., Zhdanov A.A., Chirikova O.V., Khachatryan I.V. // *Vysokomolekul. soedineniya. Seriya B. (Polymer Science. Series B)*. 1994. V. 36. № 7. P. 1205–1208.
2. Krashenninnikova I.G. *Polimernye suspenzii mediko-biologicheskogo naznacheniya s uzkim raspredeleniem chastic po razmeram (Polymer*

suspensions biomedical destination with a narrow distribution of particle size): abstract of the Dr.Sc. dissertation. M.: MITHT, 2007. 289 p.

3. Shragin D.I., Gritskova I.A., Kopylov V.M., Milushkova E.M., Zlydneva L.A., Levachev S.M. // *Silicone*. 2015. V. 7. № 2. P. 217–227.

4. Krägel J., Derkach S.R. // *Curr. Opin. Colloid & Interface Sci*. 2010. V. 15. № 4. P. 246–255.

5. Derkach S.R., Levachov S.M., Dyakina T.A. // *Progress in Colloid & Polymer Sci*. 2010. V. 138. P. 109–114.

6. Derkach S.R., Kragel J., Miller R. // *Colloid Journal*. 2009. V. 71. № 1. P. 5–22.

7. Izmajlova V.N., Rebinder P.A. *Strukturoobrazovanie v belkovykh sistemakh (Structure formation in protein systems)*. M.: Nauka, 1974. 286 p.

8. Voyuckij S.S. *Kurs kolloidnoj khimii (Course of colloid chemistry)*. M.: Khimiya, 1964. 512 p.

9. Izmajlova V.N., Yampol'skaya G.P., Tulovskaya Z.D. // *Colloid Journal*. 1998. V. 60. № 5. P. 598–612.

10. Dimitrova T.D., Leal Calderon F. // *Langmuir*. 2001. V. 17. P. 3235–3244.

11. Pereira L.G.C., Theodoly O., Blanch H.W., Radke C.J. // *Langmuir*. 2003. V. 19. P. 2349–2356.

12. Pereira L.G.C., Johansson C., Radke C.J., Blanch H.W. // *Langmuir*. 2003. V. 19. P. 7503–7513.

13. Freer E.M., Yim K.S., Fuller G.G., Radke C.J. // *Water Interface*. 2004. V. 20. P. 10159–10167.

14. Reynolds B.J., Ruegg M.L., Balsara N.P., Radke C.J. // *Langmuir*. 2006. V. 22. P. 3265–3272.

15. Leonhard K., Prausnitz J.M., Radke C.J. // *Langmuir*. 2006. V. 22. P. 9201–9207.

16. Howes J., Radke C.J. // *Langmuir*. 2007. V. 23. P. 1835–1844.

17. Park Y., Franses E.I. // *Langmuir*. 2010. V. 26. № 10. P. 6932–6942.

18. Milushkova E.V. *Geterofaznaya polimerizatsiya malorastvorimykh v vode monomerov v prisutstvii oksigetrofilnykh nerastvorimykh v vode PAV (Heterophase polymerization of slightly soluble monomers in water in the presence of ethoxylated surfactant insoluble in water): abstract of the Ph.D. dissertation*. M.: MITHT, 2015. 24 p.

## **ВЛИЯНИЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА СТРУКТУРУ И СВОЙСТВА ЭТИЛЕНПРОПИЛЕНДИЕНОВОГО КАУЧУКА (ЭПДМ)**

**В.Д. Юловская<sup>1,@</sup>, доцент, Н.С. Конончук<sup>1</sup>, аспирант,  
Г.М. Кузьмичева<sup>1</sup>, профессор, С.Г. Карпова<sup>2</sup>, старший научный сотрудник,  
Е.В. Копылова<sup>1</sup>, доцент**

<sup>1</sup>МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

<sup>2</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН, Москва, 119977 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: yulovskaya@mitht.ru

*В работе исследовано влияние углеродных наночастиц (УНЧ – нановолокно, нанотрубки) на структуру и механические свойства ЭПДМ, в том числе изучены молекулярная подвижность зонда в полимере, механические и динамические свойства композиций. Установлено, что структура и размер углеродных наночастиц оказывает влияние на весь комплекс физико-механических, динамических и релаксационных характеристик полимерных композитов на основе ЭПДМ. Введение нановолокон приводит к повышению молекулярной подвижности в каучуке, благодаря снижению размеров микрокристаллитов в его структуре, росту прочности при растяжении при оптимальных значениях относительного удлинения.*

**Ключевые слова:** ЭПДМ, полимерные наноконпозиционные материалы, углеродные наночастицы, углеродные нановолокна, углеродные нанотрубки .

## **THE INFLUENCE OF CARBON NANOFILLERS ON THE STRUCTURE AND PROPERTIES OF EPDM**

**V.D. Yulovskaya<sup>1,@</sup>, N.S. Kononchuck<sup>1</sup>, G.M. Kuzmicheva<sup>1</sup>, S.G. Karpova<sup>2</sup>,  
E.V. Kopylova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies,  
Moscow, 119571 Russia

<sup>2</sup>N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences,  
Moscow, 119977 Russia

@ Corresponding author e-mail: yulovskaya@mitht.ru

*The effect of carbon nanofillers (CNF) on the properties of EPDM is studied by a complex of methods. The elastomer was first modified with a curative group (sulfur, zinc oxide, stearic acid, dibenzothiazolylsulfide and tetramethylthiuramdisulfide), and then with CNF. It was found that both the structure and size of the carbon nanofillers affect the properties of EPDM. The addition of nanofibers (P11) results in an increase in the molecular mobility and strength of the elastomer. The addition of smaller nanotubes results in a glass-transition temperature raise by 8°C. The composition permittivity decreases among P11, C22, B22 from 7 to 5.*

**Keywords:** EPDM, composite, carbon nanotubes, carbon nanofillers.

Во всех случаях при создании полимерных композитов с нанобъектами исследователям приходится решать техническую задачу получения однородного распределения последних в полимерной матрице. Основная сложность решения этой проблемы связана с тем, что нанобъекты большей частью находятся в форме агломератов, либо в виде структурированных систем. В обзоре [1] отмечалось, что сохранить нано-

размерность вводимых нанобъектов в полимерной матрице легче в расплаве, где, в отличие от раствора, сохраняется ближний порядок структуры исходного полимера, а имеющиеся в нем пустоты становятся доступными для локализации наночастиц. В композитах можно ожидать сильное, на уровне химических связей, взаимодействие между нанобъектами и полимером. Как следствие, должны изменяться

структурные характеристики и свойства композитов.

Цель работы – исследование влияния природы углеродных наноструктур на свойства ЭПДМ.

### Экспериментальная часть

В работе использовали ЭПДМ-505, предоставленный фирмой Royalene, соотношение звеньев этилен–

пропилен составляет 60/40(%), содержание этилиден-норборнена 8%, вязкость по Муни ML1 +4.125°C – 55. В качестве нанообъектов использовали углеродные наноструктуры – УНС (углеродные нанотрубки – УНТ и углеродные нановолокна – УНВ), различающиеся своими характеристиками, представленными в табл. 1, и вводимые в резиновую смесь в количестве 0.5 мас.%.

Таблица 1. Характеристики углеродных наноструктур (УНС)

Обозначение образца	Тип УНС	Диаметр, нм		Длина, мкм	Получение
		Внутренний	Внешний		
P11	Углеродные нановолокна (УНВ)	–	250–300	1–2	пиролиз изопропанола [2]
B22	Многослойные углеродные нанотрубки (УНТ)	5–8	20–30	0.5–1	пиролиз бензола [2]
C22		5–15	50–130	1–5	пиролиз толуола [2]

Примечание: образцы УНС вида P11, B22, C22 – неочищенные в азотной кислоте и содержат, помимо УНС, частицы Ni-катализатора и фазу аморфного углерода.

Вулканизацию каучука проводили с использованием серосодержащей вулканизирующей системы. Смешение предварительно пластицированного каучука с УНС и вулканизирующей системой проводили на лабораторных вальцах при комнатной температуре, вводя на первой стадии УНС. Концентрация УНС в каучуке составляла 0.5%. Полученные смеси перерабатывали методом горячего прессования при температуре 170°C в течение 10 мин, толщина пластин 1 мм.

Влияние наноструктурирующих добавок на подвижность макромолекул каучука изучали методом ЭПР на спектрометре ЭПР-В с длиной волны СВЧ 3 см (X-диапазон) в температурном интервале 25–100°C, отслеживая время корреляции радикала TEMPO (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил). Концентрация вводимого радикала составляла 10<sup>-3</sup> моль/л. Радикал TEMPO обладает высокой упругостью паров и легко сорбируется полимерами при комнатной температуре. Полимеры в эластическом состоянии сорбируют достаточное количество радикала (10<sup>16</sup>-10<sup>18</sup> спин/см<sup>3</sup>), необходимое для оценки интенсивности вращательного движения, в течение 5-10 мин [3].

Деформационно-прочностные характеристики материалов определяли в режиме одноосного растяжения на универсальной испытательной машине фирмы «Instron-1122» (Великобритания) при комнатной температуре и постоянной скорости перемещения верхнего траверса v<sub>c</sub> = 50 мм/мин. Результаты

усредняли по 5-7 образцам. Погрешность измерения прочностных характеристик не превышала 10%. Образцы представляли собой двусторонние лопатки с размером рабочей части 35×5 мм.

Рентгеновская съемка образцов с вращением проведена на дифрактометрах HZG-4 (Ni-фильтр) и ДРОН-3 (графитовый плоский монохроматор): CuK на дифрагированном пучке в пошаговом режиме (время набора импульсов 10 с, величина шага 0.02, интервал углов 2θ 2°-80°). Первичная обработка дифракционных данных проведена по комплексу программ PROFILE FITTING V 4.0. Качественный фазовый анализ образцов выполнен с использованием базы JCPDS PDF-2, RETRIEVE и оригинальных работ [4].

Размеры частиц – величина L (область когерентного рассеяния – ОКР) рассчитаны по формуле Шеррера  $L = 0.9\lambda/\beta\cos\theta$ , где λ – длина волны, 2θ ~ 25°,  $\beta = \sqrt{B^2 - b^2}$  (дифракционные отражения аппроксимированы функцией Гаусса) – физическая ширина пика для изучаемой фазы, B – интегральная ширина пика, b ~ 0.14° – инструментальная поправка для эталона α-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Стандартное отклонение ±5%.

Микроструктура УНС вида P11 (рис. 1а), B22 (рис. 1б), C22 (рис. 1в) изучена с помощью просвечивающего электронного микроскопа (ПЭМ) «JEM-200CX» фирмы «JEOL LTD» (разрешение по точкам 0.3 нм; ускоряющее напряжение от 80 до 200 кВ).

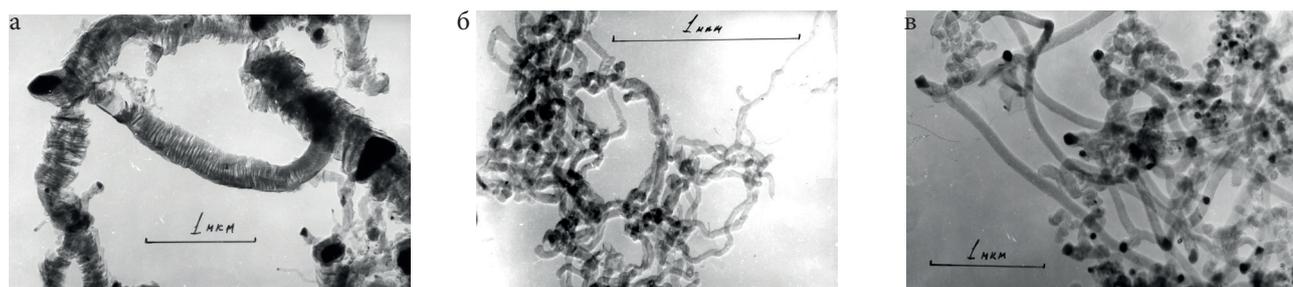


Рис. 1. Микроструктура образцов: P11 (а), B22 (б), C22 (в) по данным ПЭМ.

## Результаты и их обсуждение

Влияние структуры УНС вида P11, B22, C22 на свойства ЭПДМ оценивали, вводя их в каучук в количестве 0.5%.

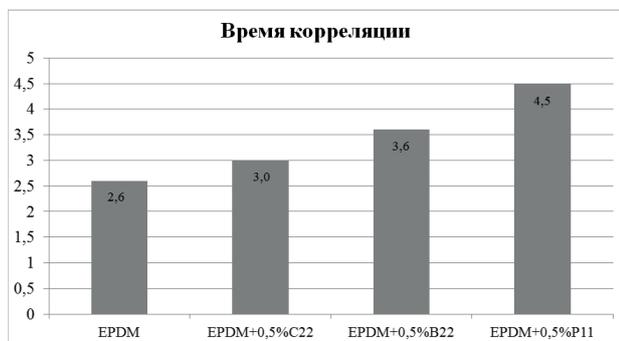


Рис. 2. Влияние УНС на молекулярную подвижность в ЭПДМ.

Из рис. 2 мы видно, что наибольшее влияние на молекулярную подвижность полимера оказывают нановолокна, характеризующиеся наибольшим внешним диаметром по сравнению с другими УНС (образец P11) (табл. 1). Их введение увеличивает время корреляции в полтора раза, т.е. значительно сни-

жается подвижность молекулярных цепей.

Согласно литературным данным для каучуков, содержащих более 60% этиленовых звеньев, наблюдаются экзотермические пики в области 20–400°C, это явление связывают с наличием так называемых микрокристаллитов в ЭПДМ, которые характеризуются высокой степенью упорядоченности участков макромолекул, входящих в них, и образованы звеньями этилена [5].

В табл. 2 представлены рассчитанные размеры кристаллитов – L (области когерентного рассеяния – ОКР) [4] для чистого ЭПДМ и для ЭПДМ с введенным в него 0.5% УНС вида P11, B22, C22. Видно, что введение нанотрубок типа B22, имеющих наименьшие размеры среди исследованных УНС (табл. 1), заметно увеличивает размер кристаллитов ЭПДМ, что приводит к увеличению энергии активации процесса стеклования материалов (табл. 3) почти в 2 раза и повышает температуру стеклования ЭПДМ на 8 град., которые определялись с помощью метода динамического механического анализа.

В то же время введение углеродных нановолокон и нанотрубок типа C22 (имеющих наибольшие диаметр и длину) незначительно влияет на температуру стеклования вулканизатов ЭПДМ и незначительно повышают энергию активации процесса (табл. 3).

Таблица 2. Влияние типа УНС, введенных в полимер в количестве 0.5 мас.%, на размер микрокристаллитов ЭПДМ

Состав смеси	ЭПДМ	ЭПДМ + P11	ЭПДМ + B22	ЭПДМ + C22
Размер кристаллитов ЭПДМ, Å	33.3	38.3	42.0	35.8

Таблица 3. Влияние типа УНС на энергию активации процесса расстеклования вулканизатов на основе ЭПДМ

Состав	Диапазон пика, °C	Энергия активация, кДж/моль	Температура стеклования, °C
ЭПДМ	-52 ÷ -33	169.5	-43
ЭПДМ+0.5% P11	-52 ÷ -33	191.6	-43.7
ЭПДМ+0.5% B22	-48 ÷ -11	321.0	-35.1
ЭПДМ+0.5% C22	-54 ÷ -22	212.3	-43.2

При этом на прочность образцов введение УНС B22 практически не оказывает влияние (рис. 3). Тогда как добавление углеродных нановолокон типа P11 увеличило прочностные характеристики почти в 2.5 раза. Это может быть связано с микроструктурой нановолокон (табл. 1), их ориентацией в процессе приготовления смеси.

Такое поведение материала может говорить о том, что на размеры кристаллитов ЭПДМ (табл. 2), а, следовательно, и на процессы стеклования большее влияние оказывает не тип УНС–трубки, волок-

на (табл. 1), а их размер, в то время как прочность определяется структурой наночастицы. В различной литературе отмечается, что УНС имеют уникальные электрические свойства [5], поэтому было исследовано влияние углеродных наносистем на диэлектрические свойства ЭПДМ. В ходе исследования было выяснено, что диэлектрическая проницаемость всех нанокм-позитов незначительно снижается с ростом частоты и мало зависит от температуры, в ряду нанокм-позитов, содержащих 0.5% УНС типа P11, C22 и B22, диэлектрическая проницаемость снижается от 7 до 5.

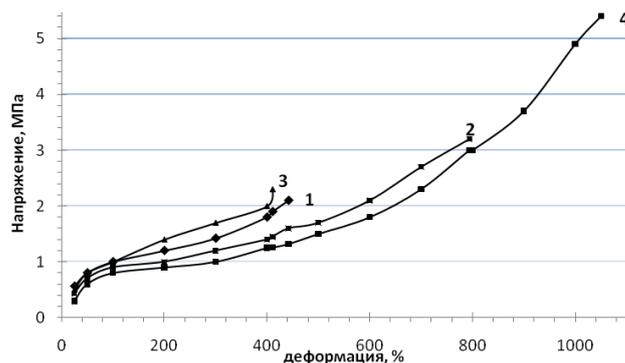


Рис. 3. Влияние типа УНС на упруго-прочностные характеристики вулканизатов ЭПДМ : 1 – ЭПДМ; 2 – ЭПДМ + С22; 3 – ЭПДМ + В22; 4 – ЭПДМ + Р11.

В результате исследований, установлено, что не только структура, но и размер углеродных наночастиц оказывает влияние на весь комплекс физико-механических, динамических и релаксационных характеристик полимерных композитов на основе ЭПДМ.

Введение нановолокон приводит к повышению молекулярной подвижности каучука, при этом незначительно уменьшает размеров микрокристаллитов в его структуре, но приводит к росту прочности при растяжении при больших значениях относительного удлинения. Диэлектрическая проницаемость композиций снижается в ряду Р11, С22 и В22 от 7 и до 5, при этом сохраняется температура стеклования.

#### Список литературы:

1. Помогайло А.Д., Розенберг А.С., Уфлянд И.Е. Наночастицы металлов в полимерах. М.: Химия, 2000. 672 с.
2. Сидоренко Д.С., Кузьмичева Г.М., Дубовский А.Б. // Хим. технология. 2010. № 11. С. 650–655.
3. Кузнецов А.Н. Метод спинового зонда (основы и применение). М.: Наука, 1976. 210 с.
4. Сидоренко Д.С., Вовк А.В., Кутылев С.А., Кузьмичева Г.М. // Вестник МИТХТ. 2009. Т. 4. № 1. С. 52–59.
5. Печенова Н.В., Шибряева Л.С., Шершнева В.А., Евреинов Ю.В., Юловская В.Д. // Высокомолек. соед. Серия А. 2001. Т. 43. № 3. С. 478–485.

В.А., Евреинов Ю.В., Юловская В.Д. // Высокомолек. соед. Серия А. 2001. Т. 43. № 3. С. 478–485.

6. Дьячков П.Н. Углеродные нанотрубки: строение, свойства, применения. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 293 с.

#### References:

1. Pomogajlo A.D., Rozenberg A.S., Uflyand I.E. Nanochasticy metallov v polimerakh (Metal nanoparticles in polymers). M.: Khimiya, 2000. 672 p.
2. Sidorenko D.S., Kuz'micheva G.M., Dubovskij A.B. // Chemical technology. 2010. № 11. P. 650–655.
3. Kuznetsov A.N. Metod spinovogo zonda (osnovy i primeneniye) (The spin probe method (fundamentals and application)). M.: Nauka, 1976. 210 p.
4. Sidorenko D.S., Vovk A.V., Kutylev S.A., Kuz'micheva G.M. // Vestnik MITHT. 2009. V. 4. № 1. P. 52–59.
5. Pechenova N.V., Shibryaeva L.S., Shershnev V.A., Evreinov Yu.V., Yulovskaya V.D. // Polymer Science. Series A. 2001. V. 43. № 3. P. 478–485.
6. D'yachkov P.N. Ugl'erodnye nanotrubki: stroenie, svojstva, primeneniya (Carbon nanotubes: structure, properties, applications). M.: BINOM. Laboratorija znaniy, 2006. 293 p.

International Scientific and Technical Seminar



**Уважаемые коллеги!**

**Приглашаем вас принять участие в российско-швейцарском  
научном семинаре**

**«Фотоника: материалы, технология и устройства», организуемом  
МИТХТ имени М.В. Ломоносова и МИРЭА  
при поддержке Посольства Швейцарской конфедерации в России.**

**Работа семинара будет проходить  
по адресу: проспект Вернадского, д. 86  
09 декабря 2015 года с 16.00.**

---

Подписано в печать 26.10.2015  
Уч.-изд. листов 11.1

Формат 60×90/8  
Тираж 500 экз.

Печать цифровая  
Заказ 350

---

Отпечатано с оригинал-макета в типографии ООО «Генезис».  
119571, Москва, пр. Вернадского, 86. Тел.: +7(495)434-83-55. [www.copycentr.ru](http://www.copycentr.ru)

Цена 450 руб.