Министерство образования и науки Российской Федерации

Вестник МИТХТ

6/2014
Декабрь
Научно-технический журнал

Издается с февраля 2006 г.
Выходит один раз в два месяца

Учредитель:
МИТХТ им. М.В. Ломоносова

Главный редактор:
д.т.н., проф. А.К. Фролкова
Заместитель главного редактора:
д.х.н., проф. В.В. Фомичев

Редакционная коллегия:
д.х.н., проф. Д.В. Дробот
проф. К.А. Кардона (Колумбия)
д.т.н., проф. В.Ф. Корнюшко
акад. РАН Н.Т. Кузнецов
акад. РАН А.И. Мирошников
д.х.н., проф. Ю.П. Мирошников
акад. РАН А.М. Музафаров
чл.-корр. РАН А.Н. Озерин
проф. Т. Пакканен (Финляндия)
д.т.н., проф. Л.А. Серафимов
д.х.н., проф. В.А. Тверской
проф. А. Трохимчук (Польша)
акад. РАН А.Ю. Цивадзе
акад. РАН В.И. Швец

Ответственный секретарь:
к.х.н., доц. Есипова О.В.

Редакция:
Агаянц И.М.
Кузнецов А.С.
Семерня Л.Г.
Середина Г.Д.

Адрес редакции:
119571, г. Москва,
пр. Вернадского, 86, к. Л-119
тел.: +7(495) 246-05-55
(доб. 2-88)
e-mail: vestnik@mitht.ru

www.finechemtech.com

ISSN 1819-1487

СОДЕРЖАНИЕ

ЮБИЛЕИ

К 120-летию Якова Кивовича Сыркина 3

К 100-летию Анатолия Владимировича Нетушила 5

Буслаева Т.М. 170-летие открытия рутения в России 7

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Тевяшова А.Н. Создание пролекарств на основе антрациклиновых антибиотиков 11

Куанг Н.Х., Чупин В.В., Прохоров Д.И., Жданова К.А., Швец В.И. Липосомальные системы доставки биологически активных соединений в лечении некоторых заболеваний 26

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Агаянц И.М. Анализ температурной зависимости теплоемкости ненаполненных вулканизатов 42

Алексеев Б.В., Овчинникова И.В. Автомодельные решения гидродинамических уравнений нелокальной физики 47

Ломоносов В.И., Усманов Т.Р., Синев М.Ю., Антонюк С.Н. Эффекты сопряжения при окислении этана в условиях реакции окислительной конденсации 55

Назанский С.Л., Жучков В.И.,Фролкова А.К. Моделирование фазового равновесия в системе хлороформ – этанол – ионная жидкость 62

Финкельштейн Е.И. Простая диффузионная модель клеточного эффекта 69

Шамсиев Р.С., Соколов И.Е., Флид В.Р. Влияние подложки на активационные параметры каталитического разрыва С–С-связи в молекуле пропановой кислоты 75

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Лахтин В.Г., Еремеева М.И., Гордеев Е.Г., Ушаков Н.В., Быковченко В.Г., Кирилин А.Д., Чернышев Е.А. Некоторые закономерности жидкофазного каталитического диспропорционирования γ-трифторпропилметил-дихлорсилана в присутствии этил- и фенилхлорсиланов 81

Покидько Б.В., Лукин В.А., Булавцев В.В. Микроэмульсионное диспергирование серной кислоты в углеводородных средах 87

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Крылов А.В., Бахтиева Е.А., Сучков М.К. Кинетические характеристики процесса растворения $PdCl_2$ в водно-хлоридных растворах 95

Филимонов А.С., Пешнев Б.В., Суровикин Ю.В., Трофимова Н.Н., Асилова Н.Ю. Влияние углеродной поверхности на закономерности образования пироуглерода 99

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Баюкин М.В., Нечеухин К.К., Мельник В.Е. Информатизация деятельности экоаналитической лаборатории на предприятиях нефтехимического комплекса 103

Fine Chemical Technologies (Vestnik MITHT)

6/2014
December

Published from February 2006, six times per year

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

Editor-in-Chief:
A.K. Frolkova

Deputy Editor-in-Chief:
V.V. Fomichev

Editorial Board:
D.V. Drobot
C.A. Cardona (Columbia)
V.F. Kornyushko
N.T. Kuznetsov
A.I. Miroshnikov
Yu.P. Miroshnikov
A.M. Muzafarov
A.N. Ozerin
T. Pakkanen (Finland)
L.A. Serafimov
V.A. Tverskoy
A. Trochimczuk (Poland)
A.Yu. Tsivadze
V.I. Shvets

Executive Editor:
O.V. Esipova

Editorial:
I.M. Agayants
A.S. Kuznetsov
L.G. Semernya
G.D. Seredina

Address:
Russia 119571, Moscow, Vernadskogo pr., 86
phone: +7(495) 246-05-55 (add. 2-88)
e-mail: vestnik@mitht.ru

www.finechemtech.com

CONTENTS

ANNIVERSARY

To the 120th Anniversary of Ya.K. Syrkin 3

To the Centenary of A.V. Netushil 5

Buslaeva T.M. 170 Anniversary of ruthenium discovery in Russia 7

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Tevyashova A.N. Creation of anthracycline prodrug 11

Quang N.H., Chupin V.V., Prokhorov D.I., Zhdanova K.A., Shvets V.I. Liposomal systems for the delivery of biologically active compounds in the treatment of the certain diseases 26

THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

Agayants I.M. An analysis of the temperature dependence of the heat capacity of unfilled vulcanizates 42

Alexeev B.V., Ovchinnikova I. V. Self-similar solutions of hydrodynamic equations of non-local physics 47

Lomonosov V.I., Usmanov T.R., Sinev M.Yu., Antonyuk S.N. Conjugation effects in ethane oxidation under the conditions of oxidative coupling of methane 55

Nazanskiy S.L., Zhuchkov V.I., Frolkova A.K. Modelling of phase equilibrium in chloroform – ethanol – ionic liguid system 62

Finkelshteyn E.I. Simple diffusion model of cage effect 69

Shamsiev R.S., Sokolov I.E., Flid V.R. Effect of Al_2O_3 support on the activation parameters of the C–C bond catalytic cleavage in propanoic acid 75

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

Lakhtin V.G., Eremeeva M.I., Gordeev E.G., Ushakov N.V., Bykovchenko V.G., Kirilin A.D., Chernyshev E.A. Some regularities of liquid-phase catalytic disproportionation of γ-trifluoropropylmethyldichlorosilane in the presence of ethyl- and phenylchlorosilanes 81

Pokidko B.V., Lukin V.A., Bulavtsev V.V. Microemulsion dispersion of sulfuric acid in a hydrocarbon medium 87

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

Krylov A.V., Bakhtieva E.A., Suchkov M.K. Kinetics characteristics of $PdCl_2$ dissolution in water-chloride solutions 95

Filimonov A.S., Peshnev B.V., Surovikin Yu.V., Trofimova N.N., Asilova N.Yu. Carbon surface influence on the pyrocarbon formation regularities 99

INFORMATION TECHNOLOGIES AND APPLLIED MATHEMATICS

Bayukin M.V., Necheukhin K.K., Mel'nik V.E. Informatization of activity of eco-analysis laboratory at petrochemical complex enterprises 103

К 120-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ЯКОВА КИВОВИЧА СЫРКИНА

В декабре 2014 года исполнилось 120 лет со дня рождения Якова Кивовича Сыркина – академика, лауреата Государственной премии, ученого с мировым именем, основателя школы квантовой химии в нашей стране, заведующего кафедрой физической химии МИТХТ, заведующего Лабораторией строения молекул Физико-химического института им. Л.Я. Карпова (ФХИиК), заведующего Отделом строения простых и комплексных соединений Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова (ИОНХ), прекрасного методиста и блестящего лектора, педагога, воспитавшего не одно поколение инженеров и ученых, автора более 500 научных трудов, высокоинтеллигентного одаренного человека.

Яков Кивович Сыркин родился 5 декабря 1894 года в Минске. После окончания Минского коммерческого училища в 1912 году поступил на химический факультет университета г. Нанси (Франция). Но с началом первой Мировой войны вынужден был вернуться в Россию и в 1915 году поступил на химический факультет Рижского политехнического института (РПИ). После эвакуации в Москву (1915), а затем в Иваново-Вознесенск (1918), РПИ был преобразован в Иваново-Вознесенский политехнический институт – ИВПИ (в настоящее время Ивановский государственный химико-технологический университет – ИГХТУ), который Яков Кивович окончил с отличием в 1919 году. Он был оставлен на преподавательскую работу и быстро – с 1919 по 1925 год – прошел путь от ассистента до профессора, проявив себя как прекрасный педагог и талантливый ученый.

С 1925 года Я.К. Сыркин читает курсы лекций по физической химии и термодинамике, а в 1927 году становится заведующим кафедрой физической химии. Все эти годы Яков Кивович ведет активную научную работу. За 10 лет с 1921 по 1931 годы им опубликовано около 50-ти научных работ в советских и иностранных журналах по вопросам химической технологии, кинетики, катализа, термодинамики, строения молекул, квантовой химии.

В 1931 году, когда уже был образован МИТХТ, профессор Я.К. Сыркин был приглашен на заведование кафедрой физической химии. Эту кафедру он возглавлял в течение 43 лет. Параллельно, в разные периоды, Я.К. Сыркин читал лекции на химфаке МГУ, возглавлял научные коллективы ФХИиК и ИОНХ.

В 1935 году ему была присуждена степень доктора химических наук; в 1943 он был удостоен Государственной премии и избран членом-корреспондентом АН СССР. Действительным членом академии он стал в 1964 году.

Яков Кивович Сыркин был одним из крупнейших ученых в области физической химии. Возглавляемая им школа, объединившая все исследовательские и учебные заведения, где он работал, решила ряд ключевых проблем химической термодинамики, кинетики, катализа, строения молекул, природы химической связи. Яков Кивович был основоположником квантово-химических исследований в нашей стране. В 1946 году, совместно со своей ученицей и сотрудницей М.Е. Дяткиной, им была издана монография «Химическая связь и строение молекул», получившая высокую оценку в нашей стране и за рубежом. Эта книга сыграла выдающуюся роль в развитии отечественной квантовой химии.

Однако в начале 1950-х годов, в период сталинско-ждановских идеологических кампаний, были подвергнуты жесткой, далеко не научной критике взгляды Я.К. Сыркина и его единомышленников на проблематику строения молекул, в частности, их позиция по теории резонанса. В результате этой кампании Я.К. Сыркин и М.Е. Дяткина были в 1952 году отстранены от чтения лекций в МГУ и уволены из ФХИиК.

К счастью, Яков Кивович не был уволен из МИТХТ и оставался заведующим кафедрой физической химии до последних дней своей жизни. В 1957 году он основал на кафедре Проблемную научную лабораторию химической связи и строения молекул, затем аналогичную Лабораторию (а впоследствии Отдел) в ИОНХ, постепенно расширяя круг и объем теоретических и экспериментальных работ. Многие из предло-

женных им научных направлений продолжаются и развиваются его учениками до настоящего времени.

Яков Кивович Сыркин в разные годы был членом редколлегий и заместителем главного редактора «Журнала физической химии», «Журнала структурной химии» и журнала «Известия АН СССР. Серия химическая».

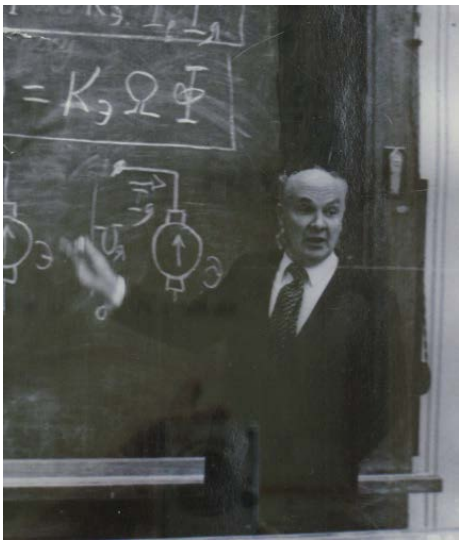
За свой вклад в науку и педагогический труд Я.К. Сыркин был награжден двумя орденами Трудового Красного Знамени, орденом Красной Звезды, медалями.

В заключение – две цитаты из воспоминаний о Якове Кивовиче его учеников и многолетних сотрудников:

М.Е. Дяткина: «Наиболее характерным для Я.К. Сыркина как ученого, педагога, организатора науки является его исключительная и неослабевающая с годами чуткость ко всему новому, способность высказывать и воспринимать новые идеи, часто идущие вразрез с привычными представлениями, огромная эрудиция как в области теории, так и эксперимента».

В.М. Казакова: «Обаятельный, остроумный человек, увлеченный своим делом, он производил сильное впечатление на всех, кто с ним общался. Для тех, кто учился у Якова Кивовича, он останется Учителем на всю жизнь».

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АНАТОЛИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА НЕТУШИЛА



В январе 2015 года исполняется 100 лет Анатолию Владимировичу Нетушилу (1915–1998) – доктору технических наук, профессору, известному ученому-электротехнику, Заслуженному деятелю науки и техники, действительному члену Академии электротехнических наук РФ. Он является автором более 300 печатных трудов, 20 авторских свидетельств.

А.В. Нетушил родился 18 января 1915 года в Харькове в семье потомственных интеллигентов. Его отец – Владимир Иванович – горный инженер, окончивший Петербургский горный институт. Мать Елизавета Ивановна – врач, окончила в Петербурге Женский медицинский институт. Дед Анатолия Владимировича по отцовской линии Иван Вячеславович Нетушил, чех по происхождению, известный и в наше время специалист в области латинского и греческого языков, истории Древнего Рима, был ректором Харьковского университета и членом Российской Императорской Академии наук.

В 1932 году Анатолий Владимирович поступил в недавно организованный Московский энергетический институт. Учеба и работа под руководством таких всемирно известных ученых как С.А. Лебедев, К.А. Круг, К.М. Поливанов, а также общение с талантливыми друзьями-студентами (А.А. Фельдбаум, Л.С. Гольдфарб, В.А. Фабрикант) определили его научные интересы, взгляды и стиль работы. Его первая публикация вышла в 1934 году, когда ему было 19 лет.

В годы Великой Отечественной войны с 1941 по 1945 гг. А. В. Нетушил работал начальником наладочной группы треста «Сибуралэлектромонтаж» Минстроя. За наладку и пуск доменной печи на Челябинском металлургическом заводе он был награжден в 1945 году медалью «За трудовую доблесть», а в 1946 году – медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне».

В 1945 году А.В. Нетушил начал педагогическую деятельность ассистентом кафедры теоретических основ электротехники Московского энергетического института. В 1954 году он стал профессором; с 1958 по 1961 гг. был первым деканом факультета автоматики и вычислительной техники; с 1960 по 1971 заведовал кафедрой автоматики и телемеханики МЭИ.

В 1972 году Анатолий Владимирович Нетушил возглавил кафедру электротехники, электроники и микропроцессорной техники (ЭЭ и МТ) МИТХТ им. М.В. Ломоносова, расширив ее коллектив своими учениками. В 1998 году после смерти Анатолия Владимировича Нетушила кафедре было присвоено его имя. В 2014 году кафедры ЭЭ и МТ и кафедра систем управления и автоматизации химико-технологических процессов МИТХТ объединены в кафедру автоматики, электротехники и электроники имени А.В. Нетушила.

Стаж работы Анатолия Владимировича Нетушила в высшей школе – 52 года – делится практически пополам: 27 лет в МЭИ и 25 лет в МИТХТ.

Анатолий Владимирович Нетушил является крупным ученым, широко известным в нашей стране и за рубежом, специалистом в области теоретических основ электротехники и теории автоматического управления.

Три учебника по теоретическим основам электротехники, написанных с участием Анатолия Владимировича Нетушила, неоднократно переиздавались и переведены на ряд иностранных языков. Учебник «Основы теории цепей», выдержавший 5 изданий (последнее в 1989 году), давно стал каноническим; в настоящее время планируется его переиздание. Под редакцией А.В. Нетушила коллективом авторов – его учеников – был написан двухтомный учебник «Теория автоматического управления», выдержавший три издания в 1972, 1976, 1983 годах.

Большое внимание А.В. Нетушил уделял подготовке инженерных и научных кадров. Он был очень интересным лектором, ориентированным на увлеченных студентов. Им подготовлены 24 доктора наук, свыше 100 кандидатов технических наук.

Анатолий Владимирович активно выступал против различных псевдонаучных «открытий»

и необоснованных фантазий типа «вечного двигателя». На научно-практической конференции «Гуманитарные чтения в МИТХТ» Анатолий Владимирович Нетушил выступил с очень интересной лекцией «Нужна ли конфронтация между наукой и паранаукой?». Им также был написан ряд интересных статей по истории науки, которых по способу подачи материала и эмоциональности можно отнести к жанру публицистики.

Более двадцати лет А.В. Нетушил был членом редколлегии и руководителем теоретической секции журнала «Электричество», членом редколлегий журналов «Известия ВУЗов. Электромеханика», «Известия ВУЗов. Радиоэлектроника», научно-методического сборника «Электротехника». Им и его учениками были написаны статьи для БСЭ и «Электротехнической энциклопедии».

В 1965 году Нетушилу было присвоено звание почетного доктора Словацкого политехнического института (г. Братислава); в 1992 году – звание заслуженного деятеля науки и техники РФ. В 1993 году он избирается действительным членом международной академии электротехнических наук и почетным членом международной академии информатизации. За заслуги в подготовке специалистов и развитии научных направлений в Латвии в 1995 году ему было присвоено звание почетного доктора Рижского политехнического института.

Анатолий Владимирович Нетушил являл собой сочетание таланта, необычайной работоспособности, любознательности и увлеченности, настойчивости и оптимизма, которые остались присущи ему до конца его жизни.

Школа Нетушила – это не только его ученики и ученики его учеников, но и множество специалистов из разных регионов нашей страны, ближнего и дальнего зарубежья, которые в результате совместных работ восприняли его подходы к решению научно-технических задач, а также редакторы научных и научно-популярных изданий, которым посчастливилось с ним работать.

В Издательстве МИТХТ выходит в свет сборник, посвященный столетию со дня рождения Анатолия Владимировича Нетушила, в котором представлены воспоминания его коллег и учеников, биографические сведения, интересные фотоматериалы, а также избранные публикации известного ученого.

170-ЛЕТИЕ ОТКРЫТИЯ РУТЕНИЯ В РОССИИ

Т.М. Буслаева, профессор

кафедра Химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и композиционных материалов им. К.А. Большакова МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

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

В истории химии есть имена, которые навсегда останутся в нашей памяти. К ним, безусловно, относится имя выдающегося ученого XIX века Карла Карловича Клауса, который открыл химический элемент с порядковым номером 44 и назвал его в честь России – элемент **Рутений.**

Клаус оставил после себя громадное наследие, в котором до настоящего времени осталось еще много до конца непонятого и изученного.

Карл Карлович был разносторонне одаренным человеком: он считался известным ботаником, любителем энтомологии, собирал монеты, неплохо лепил, любил поэзию и музыку, азартно играл в шахматы и в карты, работал над гербарием. Клаус был талантливым химиком – экспериментатором и преуспевающим фармацевтом, технологом и аналитиком, натуралистом и художником, ученым с мировым именем и скромным отцом большого семейства. При этом он не получил систематического образования и защитил магистерскую диссертацию только в 1837 году, когда ему было уже более 40 лет.

Карл Карлович Клаус (1796–1865)

С именем Клауса неразрывно связано два российских города – Дерпт (ныне Тарту, Эстония) и Казань. В Дерпте К. Клаус родился, прожил до 14 лет, затем два раза возвращался в этот город – сначала, чтобы завершить университетское образование (1831 г.), а затем, в 1852 г., уже ученым с мировым именем, после открытия рутения (1843–1844); в Дерпте Клаус умер и похоронен. Казани Клаус обязан своим открытием, которое на века прославило Казанскую химическую школу.

К.К. Клаус имел превосходную химическую подготовку: достаточно упомянуть, что, готовясь к переезду в Казань, он предложил на выбор пять тем для прочтения публичной лекции, а именно: «О сернистом синероде и его соединениях[1]», «О теории горения», «О свойствах угля», «О гремящих соединениях азота», «О скорейшем способе приготовления химико-фармацевтических препаратов». Химию Клаус любил больше всего на свете, причем «простую, «аптекарскую» химию, а лучше сказать – экспериментальную. Теориями, во всяком случае, новейшими теориями, Карл Карлович увлекался гораздо меньше и как был горячим поклонником Берцелиуса, так до конца своих дней им и остался…»[2].

В 1838/39 учебном году Клаус начал читать в Казанском университете лекции по неорганической химии студентам I курса и по органической химии – студентам II курса, математикам, естественникам и медикам. Выпускник 1850 г. Э.П. Янишевский вспоминал позднее: «Неорганическую химию математикам вместе со студентами других факультетов читал известный профессор Клаус. По своей наружности был прелестнейшею личностью, румяный, с всклоченными седыми волосами, невысокого роста, весьма живой старичок, он был любимым профессором студентов, работающих у него в лаборатории. Он как-то особенно мило говорил по-русски, растягивая гласные буквы, и с заметным немецким акцентом, хотя и совершенно правильно Его лекции сопровождались всегда весьма интересными опытами и читались просто и понятно, почему и посещались студентами охотно, так что аудитория его всегда была полна… На экзаменах Клаус одинаково требовал от студентов всех факуль-

[1] Речь идет о цианистых соединениях.

[2] Здесь и далее цитаты приводятся по книге «Казанский университет. Хронология становления Химической лаборатории и Казанской химической школы. Ч. I (1806–1872)». – Казань, 2011. – 848 с.

тетов, которые его слушали, безразлично; он никому даром хорошей отметки не ставил, и у него нельзя было ее ничем выпросить…» [3].

В 1841 г. Клаус начал систематические исследования остатков платиновой руды. Следует отметить, что ученому эта проблема была хорошо знакома. По всей видимости, как писала один из биографов К.К. Клауса Н.Н. Ушакова, Карл Карлович познакомился с «платиновым вопросом» еще в 1828 г. во время путешествия на Урал. Кроме того, он хорошо был знаком с работами Готтфрида Озанна, профессора Тартуского университета, который, используя сухой метод анализа минералов Берцелиуса, обнаружил – так он ошибочно полагал – наличие в образцах платины, найденных на Верхне-Исетском промысле (Урал), трех ранее не известных элементов: плурана, полина и рутения.

Клаус был настолько поглощен работой, что в течение двух полных лет фактически жил в лаборатории, там обедал и пил чай. Усилия Клауса увенчались успехом: он разработал и проверил новый метод переработки остатков платиновой руды и получения платины. В июле 1842 г. профессор доложил результаты своей работы министру финансов и после успешного доклада «получил для работы, согласно подписанному контракту, полфунта платиновых остатков, четверть фунта сырой платины[4] и 300 руб. серебром[5]». Однако на этот раз платиновые остатки оказались гораздо более бедными. Возникла дилемма: либо провести с этой рудой и этими остатками чрезвычайно обстоятельное и интересное исследование по химии платиновых металлов либо возвратить их в Петербург на Монетный двор. Клаус выбрал первое: «Исследование мое не столько составляет предмет материальных выгод, – писал Карл Карлович петербургскому начальству, – сколько ученые интересы, а потому главнейшей задачей остается для меня точное исследование редких платиновых металлов». Клаус просил отпустить ему с Монетного двора, на котором чеканили платиновые монеты различного достоинства, «совершенно нестоящие и бесполезные материалы» – отходы переработки платиновых руд и продлить срок работы.

Далее Клаус отмечал: «Уже при первой работе я заметил присутствие нового тела, но сначала не нашел способа отделения его от примесей. Клаус очень торопился, ибо во Франции над этой же проблемой работал Фреми[6] и был близок к открытию рутения в бразильской платиновой руде». В распоряжении ученого были собственные руки, вера в успех и необычайное трудолюбие. «Более года трудился я над этим предметом, но, наконец, открыл легкий и верный способ добывания его в чистом состоянии, – писал далее Карл Карлович. – Этот новый металл, который мною назван рутением (Ruthenium) в честь нашего отечества принадлежит без сомнения к телам весьма любопытным…». Великий труженик науки, Клаус с глубочайшим почтением относился к коллегам, и само название нового элемента есть также дань уважения проф. Озанну, которому так и не удалось его выделить.

В 1843 году Клаус предоставил Ученому совету Казанского университета доклад, который включал следующие разделы:

1) выводы из анализа богатых остатков;

2) новые способы для отделения платиновых металлов из богатых остатков;

3) способы обработки бедных остатков;

4) открытие нового металла рутения (Ruthenium);

5) выводы из анализа бедных остатков и простейшие способы разложения платиновой руды и остатков;

6) новые свойства и соединения известных уже платиновых металлов.

Первые пробы соединений нового элемента Клаус отправил на суд Берцелиусу в Стокгольм и Гессу[7] – в Петербург. Бог аналитической химии первой половины XIX века И.Я. Берцелиус не сразу поверил в открытие рутения. И только в 1845 г. в письме Клаусу он подтвердил факт открытия нового элемента: «Примите мои искренние поздравления с превосходным открытием и их изящной обработкой: благодаря им, Ваше имя будет неизгладимо начертано в истории химии…».

Изучение химического поведения всей группы платиновых металлов в целом дало Клаусу возможность разработать методы их очистки. До него получать платиновые металлы в чистом виде не могли. Каждый из этих металлов всегда был загрязнен примесью дру-

[3] В.В. Марковников рассказывал, что «Клаус сидел почти безвыходно в лаборатории над своими исследованиями, причем имел привычку при растворении платиновых руд в «царской водке» мешать жидкость прямо всеми пятью пальцами и определял крепость непрореагировавших кислот на вкус».

[4] Уральской платиновой руды.

[5] Выражаясь современным языком, министерство заключило с Клаусом договор на проведение исследований по химии платиновых металлов, который закончился не через год, как ожидалось, а длился почти 13 лет, в течение которых было сделано историческое открытие нового элемента.

[6] Фреми Э. (1814–1894) – профессор Политехнической школы в Париже. В неорганической химии его имя носят две соли: $[OsO_2(NH_3)_4]Cl_2$ и $KF{\cdot}HF$.

[7] Гесс Г.И. (1802–1850) – русский химик, профессор Петербургского Технологического института. Один из основоположников термохимии. Предложил способ получения теллура. Автор известного учебника «Основания чистой химии» (1831).

гого или других платиновых металлов. Этим недостатком страдали работы всех современников Клауса, включая знаменитого шведского химика И.Я. Берцелиуса, которого в середине XIX века считали самым авторитетным ученым.

Клаус разработал для каждого из шести металлов платиновой группы метод лабораторного и промышленного аффинажа, а также методы проверки их на чистоту. Благодаря колоссальной и тщательной работе, все данные, полученные Клаусом, приобрели самое ценное для них качество – достоверность.

Клаус впервые охватил все основные вопросы, касающиеся платиновых металлов: химию, анализ, аффинаж и металлургическую переработку. Какой бы материал он ни исследовал – самородную платину, осмистый иридий или продукты переработки платиновой руды, он заканчивал работу только тогда, когда мог предложить для этого материала схему анализа, а также технологию переработки и получения платиновых металлов. Поэтому многие из его работ нашли применение в производстве и в нашей стране, и за ее пределами. Во времена Клауса не было руководств, которые позволяли бы начинающим исследователям узнать, как приготовить раствор того или иного платинового металла, проверить его на чистоту, проанализировать материал и т.д. Такими руководствами стали монографии Клауса: «Исследования остатков Уральской платиновой руды и металла рутения» (1845) и «Материалы к химии платиновых металлов» (1854).

Говоря о научном наследии Клауса, хотелось бы подчеркнуть еще одну его отличительную черту. Его труды носили просветительский характер. Они не были простым описанием установленных фактов и размышлением над ними, а были адресованы тем химикам, которые вслед за ним будут изучать платиновые металлы.

Необходимо отметить, что к теме открытия рутения в России и к личности Клауса обращались многие известные ученые и историки науки и в нашей стране, и за рубежом. Так, в Советском Союзе труды Клауса были переизданы в 1927–1928 гг., в период создания производства по переработке платиновой руды и расширения исследований в этой области. Они были напечатаны в юбилейном номере журнала «Известия Института по изучению платины и других благородных металлов», посвященном 100-летию создания платинового производства в России. В 1953 г., к столетнему юбилею открытия рутения, в серии «Классики науки» вышли «Избранные труды по химии платиновых металлов» Клауса. В 1926 г. «Материалы к химии платиновых металлов» были изданы в Германии. Нельзя не упомянуть здесь книгу известного историка химии Н.Н. Ушаковой «Карл Карлович Клаус», вышедшую в 1972 г. В 1984 г. появилась монография «The Chemistry of ruthenium» (авторы E.A. Seddon, K.R. Seddon) объемом свыше 1300 стр. В том же году на здании Музея Казанской химической школы была открыта мемориальная доска с надписью на русском и татарском языках «В этом здании выдающийся химик **Карл Карлович Клаус** в 1844 году открыл химический элемент рутений».

Открытие мемориальной доски на здании Музея Казанской химической школы (1984 г.). На переднем плане – профессор Н.М. Синицын (МИТХТ) и д.х.н. Н.Н. Желиговская (МГУ); на заднем плане – академик А.И. Коновалов (Казанский университет).

Работы Клауса существенно отличаются от трудов и его предшественников, и современников. Клаус изучал одновременно химию всех металлов платиновой группы, концентрируя при этом внимание на менее изученных. Такой подход позволил выявить не только общность между этими элементами, но и тонкие различия в их свойствах. Глубокое знание химии платиновых металлов позволило Клаусу заметить их взаимное влияние на протекание реакций, характерных для каждого металла в отдельности. Он тщательным образом изучил и описал поведение каждого из металлов этой группы в присутствии остальных платиновых металлов. Поэтому его исследования важны не только для лабораторной и/или препаративной практики, но и для технологии. Они не утратили своего значения и в наши дни.

УДК 577.181.7

СОЗДАНИЕ ПРОЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

А.Н. Тевяшова, старший научный сотрудник

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва, 119021 Россия

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

В обзоре рассмотрены достижения последних лет в области создания пролекарств на основе антрациклиновых антибиотиков. Описаны основные принципы создания пролекарств, в том числе, различия в биологии и метаболизме опухолевых клеток, которые позволяют конструировать пролекарства, селективно расщепляющиеся в опухолевых клетках. Рассмотрены двухступенчатые стратегии «фермент–пролекарство» (ADEPT/GDEPT/VGEPT).

Ключевые слова: *антрациклиновые антибиотики, доксорубицин, даунорубицин, пролекарства, антипролиферативная активность, противоопухолевая активность.*

Введение

Антрациклины – важнейшая группа антибиотиков, использующихся в химиотерапии злокачественных опухолей и онкологических заболеваний крови. Первый представитель группы, даунорубицин (дауномицин (**1**)) (рис. 1) открыт в 1959 году [1]. Однако наиболее значимым с точки зрения практической онкологии оказался доксорубицин (**2**) (рис. 1) благодаря широкому спектру противоопухолевого действия [2, 3]. Доксорубицин (**2**) является основой большинства терапевтических режимов при лечении рака молочной железы, мелкоклеточного рака легкого, сарком, детских опухолей и гемобластозов. Даунорубицин (**1**) применяется в основном для лечения лейкозов у взрослых и детей [4].

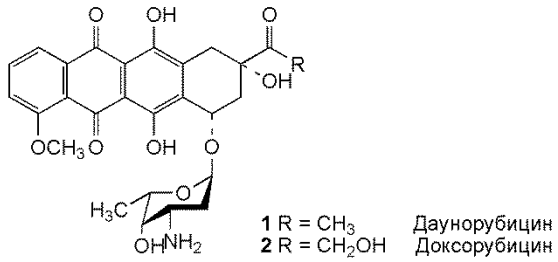


Рис. 1. Структура природных антрациклиновых антибиотиков даунорубицина и доксорубицина.

Антрациклиновые антибиотики содержат тетрагидротетраценхиноновый хромофор, состоящий из алициклического кольца А и трех шестичленных копланарных ароматических колец. Хромофор связан с одним или несколькими остатками моносахаридов. В случае даунорубицина и доксорубицина, различающихся строением агликоновой части молекулы, углеводным остатком является 2,3,6-тридезокси-3-амино-*L*-*ликсо*-гексапираноза (даунозамин) (рис. 1).

Несмотря на интенсивное клиническое использование антрациклиновых антибиотиков, механизм их действия до сих пор остается предметом дискуссий. Предполагается, что здесь могут играть роль следующие процессы: интеркаляция в молекулу ДНК с последующим ингибированием биосинтеза макромолекул (ДНК, РНК, белков); образование свободных радикалов, вызывающих повреждения молекул ДНК или перекисное окисление липидов; связывание с ДНК и алкилирование; образование сшивок в молекулах ДНК; повреждение клеточной мембраны; индукция апоптоза; ингибирование активности топоизомеразы II, приводящее к появлению разрывов в цепи ДНК. Проведенный обзоре [5] критический анализ работ, посвященных изучению цитотоксического действия даунорубицина и доксорубицина, позволил сделать вывод о том, что множество предложенных механизмов действия может быть объяснено различными концентрациями препаратов, использованных в экспериментах. Тем не менее, некоторые факты можно считать установленными: при проникновении антрациклинового антибиотика в клетку большая часть его накапливается в ядре, где происходит интеркаляция хромофора антрациклина между нуклеиновыми основаниями двухцепочечной ДНК и образование тройного комплекса с ДНК-топоизомеразой (последовательность образования тройного комплекса ДНК–антрациклин–топоизомераза остается пока не выясненной). Ферменты класса топоизомераз (топоизомеразы I и топоизомеразы II) катализируют образование разрывов и сшивок (лигирование) участков ДНК, контролируя таким образом топологию молекулы ДНК во время процессов транскрипции и репликации [5, 6]. Образование тройного комплекса ДНК–антрациклин–топоизомераза приводит к потере лигирующей активности топоизомеразы и, как следствие, появлению разрывов в цепи ДНК. Показано, что доксорубицин и даунорубицин являются ингибиторами топоизомеразы II. В то же время известны антрациклины, в том числе полусинтетические производные, являющиеся ингибиторами топоизомеразы I [7, 8].

Клиническое применение антрациклиновых антибиотиков ограничивают две основные проблемы: высокая токсичность, прежде всего, кардиотоксичность, и развитие резистентности

опухолевых клеток к используемым препаратам. Кроме того, ряд опухолей, например, карцинома кишечника, простаты и немелкоклеточный рак легкого, изначально не чувствительны к антрациклиновым антибиотикам. Другой важнейшей проблемой является устойчивость опухолевых клеток к антрациклинам, в частности, устойчивость к доксорубицину. Наиболее хорошо изученным является механизм возникновения множественной лекарственной устойчивости (multiple drug resistance, MDR), связанный с уменьшением накопления лекарственного препарата внутри опухолевой клетки из-за суперэкспрессии мембранного белка-насоса Р-гликопротеина Р-170 (Pgp), обеспечивающего выброс антрациклинов из нормальных и опухолевых клеток (так называемая классическая, или типичная MDR) [9]. Другие механизмы развития резистентности к антрациклинам включают изменения в способности топоизомеразы II связываться с ДНК (атипичная MDR), снижение способности устойчивых клеток к выработке глутатиона и их способности к детоксикации активированных радикальных форм кислорода.

Возможность модификации молекулы антрациклинов, выявление зависимости между строением и биологическим эффектом, существование клеточных линий, резистентных к антрациклинам способствовали созданию новых препаратов этой группы [10–12]. Поиск новых антрациклинов направлен на получение препаратов с более высоким терапевтическим индексом, сниженной кардиотоксичностью, способных преодолеть лекарственную устойчивость.

Интенсивные попытки создания новых, более избирательно действующих препаратов продолжаются. Одним из современных подходов к получению желаемого «идеального» препарата, обладающего высокой селективностью и низкой токсичностью, является создание так называемых пролекарств (prodrug) на основе антрациклиновых антибиотиков. Обзор последних достижений в этих областях представлен ниже.

Общие принципы создания пролекарств

Пролекарство (prodrug) (термин был впервые введен A. Albert в 1951 г. [13]) представляет собой соединение с видоизмененным по сравнению с основным лекарственным средством химическим строением, способное в организме под влиянием ферментов или спонтанно превращаться в активное лекарство. Создание пролекарств направлено на преодоление определенных недостатков «родительского» препарата (низкая растворимость в воде, токсичность, неприятный вкус или запах), повышение специфичности воздействия, изменение фармакологических характеристик препарата (абсорбции, распределения), получение препаратов пролонгированного действия. Пролекарства условно можно разделить на два основных типа: пролекарства, напрямую или через спейсер связанные ферментативно гидролизуемой связью с каким-либо носителем (carrier-linked prodrug), и пролекарства, являющиеся биопредшественниками (bioprecursor) активных соединений (в этом случае для получения активного препарата из пролекарства необходима некая биотрансформация самой молекулы пролекарства). В случае пролекарств первого типа существенную роль играет выбор «носителя» (carrier), а также типа связи между носителем и активным началом пролекарства, который обусловливается имеющейся информацией о мишени пролекарства. Пролекарства второго типа создают на основе данных о путях метаболизма лекарственного препарата в организме.

Создание пролекарств на основе антрациклиновых антибиотиков

Создание пролекарств на основе антрациклинов (главным образом, на основе наиболее широко используемых в клинике доксорубицина и даунорубицина) направлено на повышение специфичности воздействия противоопухолевого агента (повышение селективности в отношении опухолевых клеток по сравнению с нормальными клетками) при одновременном снижении токсичности. С этой целью были получены пролекарства, использующие такие специфические особенности опухолевых клеток, как пониженное значение pH, низкий уровень оксигенации опухолевых клеток по сравнению с нормальными клетками, наличие повышенного уровня определенных ферментов. Были также созданы пролекарства, являющиеся частью двухступенчатой направленной терапии фермент–пролекарство (directed enzyme prodrug therapy, DEPT).

Пролекарства, использующие разницу в значении pH между нормальными и опухолевыми клетками

При нормальных физиологических условиях значение pH плазмы и тканей поддерживается несколько выше нейтрального. Во многих опухолях наблюдается локальное понижение значения pH на 0.7–1.0, связанное с гиперметаболической активностью и гипоксическим состоянием опухолевых клеток. Эта разница в значениях pH между нормальными и опухолевыми клетками была использована для создания более избирательных пролекарств на основе даунорубицина (**3**) и доксорубицина (**4**) (рис. 2).

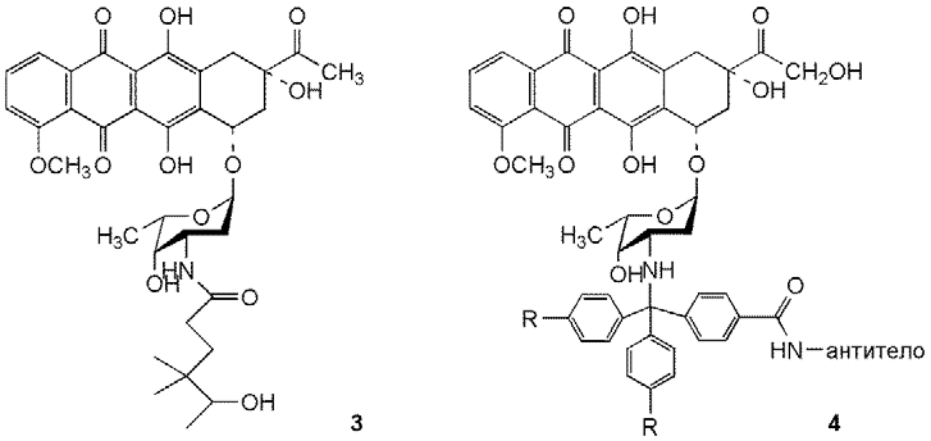


Рис. 2. Пролекарства на основе антрациклиновых антибиотиков, использующие разницу в значениях pH между опухолевыми клетками и нормальными тканями.

Пролекарство на основе даунорубицина (**3**) было синтезировано Eillat и Arad-Yellin [14]. Это соединение устойчиво при значении pH 7.2, в диапазоне значений pH 4.0–7.0 подвергается циклизации, образуя 6-ти-членный лактон и свободный даунорубицин. Противоопухолевая активность этого соединения при значении pH 6.0 в экспериментах *in vitro* сравнима с активностью даунорубицина.

Другой подход был выбран компанией Eli Lilly для создания пролекарства на основе доксорубицина (**4**) [15]. Для синтеза пролекарств, а также конъюгатов с антителами были использованы тритильные производные, лабильные при слабокислых значениях pH. Стабильность тритильной связи можно контролировать, варьируя радикалы R в бензольных кольцах. Предпочтительным оказался вариант с R = H или OCH_3. Время полураспада производного **4** при значении pH 7.4 составляло 150–180 ч, при значении pH 5.4–3.5 – 17 ч.

Пролекарства, действующие на опухолевые клетки в состоянии гипоксии

Во многих солидных опухолях есть участки с пониженной оксигенацией вследствие недостаточного развития сосудов микроциркуляторного русла. Явление гипоксии в тканях опухоли создает серьезные проблемы для лечения раковых заболеваний, поскольку опухолевые клетки в отсутствие кислорода становятся более устойчивыми к воздействию облучения и цитостатиков. Недостаточное кровоснабжение опухолевых клеток приводит не только к недостатку кислорода, но и к нехватке питательных веществ, что тормозит их пролиферацию. Поскольку большинство противоопухолевых препаратов наиболее эффективны в отношении быстро пролиферирующих клеток, на опухолевые клетки в состоянии гипоксии цитостатики действуют значительно слабее, чем на обеспеченные кислородом опухолевые клетки [16]. С другой стороны, низкий уровень оксигенации опухолевых клеток может быть использован в качестве мишени для создания пролекарств. Компания Bristol-Myers Squibb разработала серию пролекарств, нацеленных на опухолевые клетки в состоянии гипоксии [17]. Примером может служить дисульфид бензилкарбамата даунорубицина (**5**) (рис. 3).

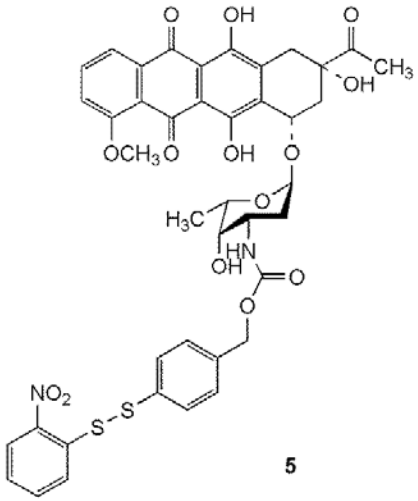


Рис. 3. Пролекарство на основе даунорубицина, направленное на опухолевые клетки в состоянии гипоксии.

В экспериментах было показано, что в условиях гипоксии происходит расщепление (восстановление) дисульфидной связи в молекуле **5** и дальнейшая фрагментация молекулы с выделением свободного даунорубицина.

Другим примером пролекарства, активируемого в условиях недостатка кислорода, может служить соединение **6** (рис. 4). В условиях гипоксии может протекать восстановление ароматической нитрогруппы до аминогруппы, после чего самопроизвольно протекает 1,6-элиминирование карбамоильного фрагмента с выделением свободного доксорубицина (рис. 4) [18].

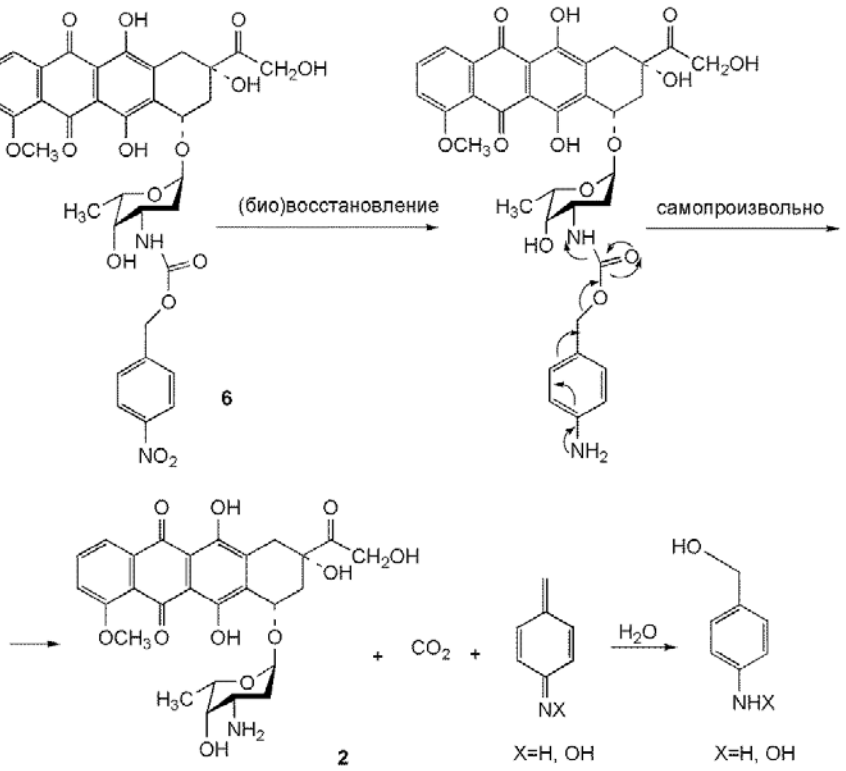


Рис. 4. Схема активации пролекарства **6**, протекающей в условиях гипоксии.

Эксперименты *in vitro* показали, что пролекарство **6** обладает низкой цитотоксичностью по сравнению с доксорубицином, а в присутствии фермента нитроредуктазы *E. coli* происходит восстановление ароматической нитрогруппы и выделение доксорубицина [18].

Конъюгаты антрациклиновых антибиотиков с формальдегидом

В начале 1990-х годов было установлено, что *in vitro* комплексы ДНК с антрациклиновыми антибиотиками в присутствии формалина претерпевают существенные изменения. В этих условиях взаимодействие антрациклинов с ДНК не ограничивается образованием комплекса ДНК – антибиотик за счет интеркаляции, а образуется сшивка между 3'-аминогруппой антрациклина и 4-аминогруппой 2'-дезоксигуанозина. Открытие нового механизма алкилирования ДНК антрациклиновыми антибиотиками привело к созданию нового поколения антрациклиновых препаратов. Были получены димерные оксазолидиновые конъюгаты даунорубицина (**7**) (дауноформ), доксорубицина (**8**) (доксоформ) и эпирубицина (эпидоксоформ) с формальдегидом, способные распадаться на исходные антибиотики и формальдегид (рис. 5) [19–22].

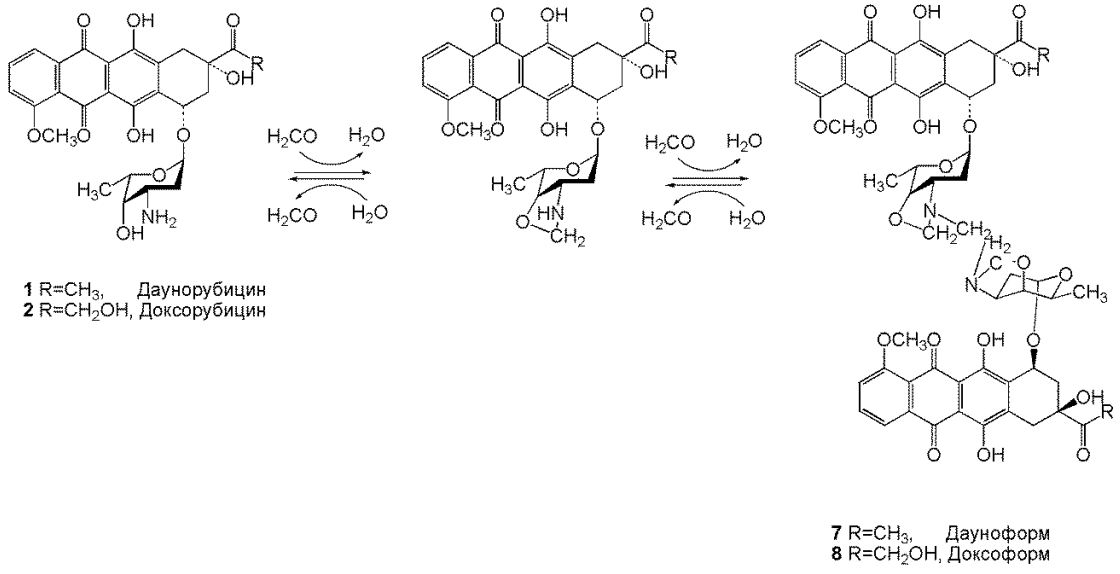


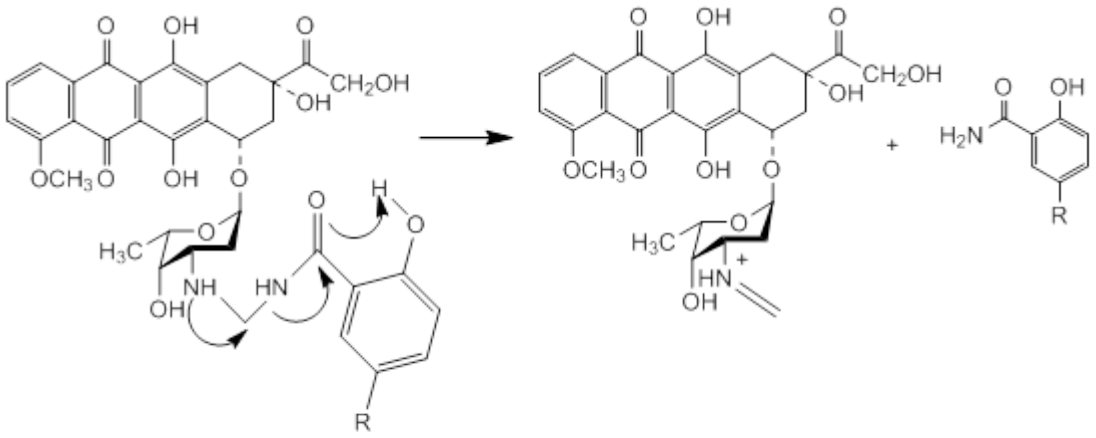
Рис. 5. Синтез и активация конъюгатов антрациклиновых антибиотиков с формальдегидом.

Производные **7**, **8** обладали значительно большей цитотоксичностью в отношении клеток рака молочной железы MCF-7, чем исходные антибиотики. Более того, было показано, что дауноформ (**7**), доксоформ (**8**) и эпидоксоформ активны в отношении раковых клеток, устойчивых к доксорубицину (их цитотоксичность в отношении клеток MCF-7/Dox в 200, 10000 и 120 раз выше активности даунорубицина (**1**), доксорубицина (**2**) и эпирубицина соответственно) [19, 20]. Однако серьезными недостатками производных **7, 8** и эпидоксоформа являются крайне низкая растворимость в воде и высокая скорость гидролиза при физиологических условиях (время полураспада ~10 минут). Кроме того, эксперименты *in vivo* показали, что доксоформ (**7**) обладает большей токсичностью по сравнению с доксорубицином [23].

В связи с этим исследовались другие подходы, направленные на активацию антрациклиновых антибиотиков формальдегидом.

Например, изучалась возможность совместного применения даунорубицина, доксорубицина или идарубицина и гексаметилентетраамина [24]. Гексаметилентетрамин (уротропин) в кислой среде гидролизуется с образованием аммиака и шести молекул формальдегида. Было показано, что при значении pH 6.4 *in vitro* при совместном применении уротропина и антрациклиновых антибиотиков происходит увеличение цитотоксичности антрациклинов и наблюдается значительное увеличение способности антрациклинов образовывать устойчивые аддукты с ДНК. Авторы предполагают, что применение гексаметилентетрамина в качестве пролекарства, генерирующего формальдегид, совместно с антрациклиновыми антибиотиками является перспективным для лечения ряда солидных опухолей, обладающих более низким значением pH, чем нормальные ткани. Кроме того, использование формальдегида (в форме пролекарства) для активации антрациклинового антибиотика, возможно, позволит снизить дозу цитостатика, что приведет к снижению общей токсичности. Данные об эффективности комбинации антрациклиновых антибиотиков с гексаметилентетрамином в экспериментах *in vivo* не опубликованы.

Вторым поколением конъюгатов антрациклиновых антибиотиков с формальдегидом являются конъюгаты, в которых формальдегид в скрытой форме присутствует в виде основания Манниха, связывающего молекулу антрациклина, например, с салициламидом (**9**) или формилсалициламидом (**10**) (рис. 6) [23].



9 R= H, доксалиформ
10 R= CHO, доксо-5-формилсалиформ

Рис. 6. Активация доксалиформа (**9**) и доксо-5-формилсалиформа (**10**).

Производные **9**, **10** были более цитотоксичны, чем доксорубицин (**2**), в отношении чувствительных и устойчивых клеток рака молочной железы MCF-7 и MCF-7/Dox соответственно. Время полураспада доксалиформа (**9**) в физиологических условиях составляло ~ 1 ч.

Получены производные на основе доксо-5-формилсалиформа, содержащие 4-гидрокситамоксифен, присоединенный через спейсер (**11–13**) (рис. 7) [23]. Тамоксифен – нестероидный антиэстроген, используется при лечении гормон-зависимого рака молочной железы. Введение остатка тамоксифена в молекулу конъюгата доксорубицина с формальдегидом должно обеспечить адресную доставку конъюгата к опухолевым клеткам, экспрессирующим рецепторы к эстрогенам. Проведенные исследования показали, что полученные конъюгаты **11–13** сохраняли способность связываться с рецепторами к эстрогену и были более селективны, чем доксорубицин и доксоформ, в отношении чувствительных и устойчивых клеток рака молочной железы MCF-7 и MCF-7/Dox соответственно.

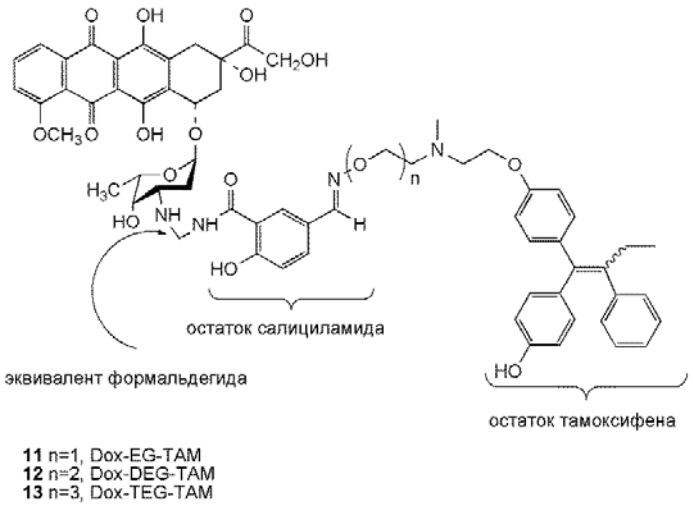


Рис. 7. Конъюгаты доксорубицина с формальдегидом, нацеленные на клетки рака молочной железы.

Пролекарства, активируемые протеазами, секретируемыми опухолевыми клетками

Исследования механизмов метастазирования и прогрессии раковых опухолей выявили, что опухолевые клетки в значительных количествах продуцируют протеолитические ферменты, разрушающие стромальные элементы ткани, в которой локализуется первичная опухоль [25–27]. Наиболее важную роль в росте раковых опухолей играют следующие протеазы: катепсины, матриксные металлопротеазы и протеазы системы активации плазминогена (plasminogen activator system). Эти ферменты могут быть использованы в качестве мишеней для создания пролекарств.

Катепсины

Катепсины – это цистеиновые протеазы, играющие важную роль в протеолитическом каскаде, необходимом для прогрессирования раковой опухоли. В клетках человека высокое содержание катепсина В, одного из ферментов семейства катепсинов, обнаруживается в лизосомах, а раковые клетки экскретируют катепсин В во внеклеточную среду [10]. В начале 1990-х годов было показано, что эффективность доксорубицина при лечении рака молочной железы, карциномы легкого и некоторых других видов рака увеличивается при ацилировании 3'-аминогруппы остатка даунозамина аминокислотой *L*-лейцином [18]. Было показано, что 3'-N-*L*-лейцил-доксорубицин (**14**) (рис. 8) обладает меньшей токсичностью и более широким спектром действия, чем доксорубицин. Данные экспериментов *in vivo* позволяют предположить, что активация 3'-N-*L*-лейцил-доксорубицина (**14**) до свободного доксорубицина протекает с участием фермента катепсина В.

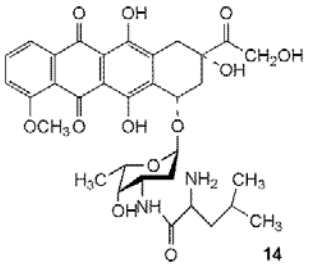


Рис. 8. Структура 3'-N-*L*-лейцил-доксорубицина (**14**).

В качестве пролекарств, активируемых катепсином В, были предложены также различные серии дипептидных производных антрациклинов. Среди изученных производных наиболее интересным оказались соединения типа PDOX (**15, 16**), содержащие дипептид ацил-Phe-Lys, присоединенный к аминогруппе даунозамина через *napa*-аминобензилоксикарбонильный спейсер (рис. 9) [16, 28–33].

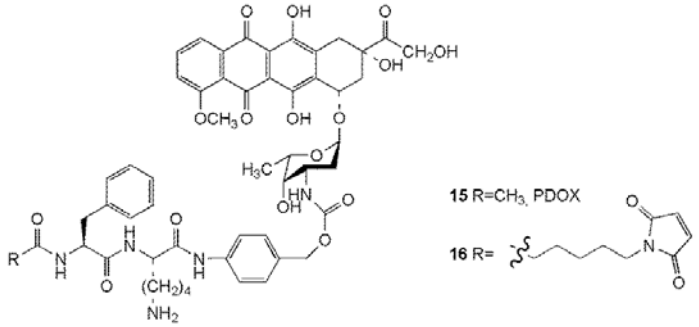


Рис. 9. Пролекарства на основе доксорубицина, являющиеся субстратами для катепсина В.

После отщепления дипептида катепсином В спейсер самопроизвольно элиминируется (реакция аналогична представленной на рис. 4), приводя, таким образом, к выделению свободного доксорубицина (**2**). Интересно отметить, что в модельных экспериментах было показано, что такой самоэлиминирующийся спейсер необходим для отщепления дипептида катепсином В. Производное PDOX (**15**) проходит расширенные доклинические испытания, в которых показано, что оно обладает меньшей токсичностью (в том числе меньшей кардиотоксичностью) по сравнению с **2**, а также обладает способностью предотвращать метастазирование [33]. Терминальная малеимидогруппа в соединении **16** предназначена для последующего присоединения антител, которое обеспечило бы адресную доставку конъюгата к опухолевым клеткам, такие варианты также исследуются в настоящее время.

Плазмин

Плазмин – сериновая протеаза, высокий уровень которой наблюдается вблизи опухолевых образований. Есть данные, свидетельствующие о том, что плазмин играет ключевую роль в процессах метастазирования и инвазии опухоли. Плазмин в активном своем состоянии локализуется вблизи опухоли, в крови он быстро дезактивируется под действием ингибиторов, таких как, например, α_2-антиплазмин. Примером пролекарства, являющего субстратом для этой протеазы, может служить пептидное производное доксорубицина 3'-N-(*D*-Val-Leu-Lys)-Dox [34]. В этом соединении N-концевая аминокислота имеет *D*-конфигурацию для предотвращения неспецифического протеолиза пролекарства. Эксперименты *in vitro* показали, что 3'N-(*D*-Val-Leu-Lys)-Dox в 7 раз более цитотоксичен по отношению к опухолевым клеткам, являющимся продуцентами плазми-на, чем к нормальным клеткам (имеющим низ-кий уровень содержания плазмина). Однако *in vivo* это пролекарство показало крайне невы-сокую активность, возможно из-за низкой скорости расщепления пептида плазмином в условиях *in vivo*, обусловленной стерическими затруднениями. Этот недостаток может быть устранен внедрением самоэлиминирующегося *пара*-аминобензилоксикарбонильного спейсера меж-у трипептидом и антрациклиновым антибиотиком (**17**–**19**) (рис. 10) [18, 35].

Было показано, что пролекарства **17**–**19**, содержащие в качестве трипептида последовательность 4-аминопентановая кислота-Phe-Lys, эффективно расщепляются плазмином, при этом по механизму 1,6-элиминирования происходит отщепление *пара*-аминобензилоксикарбонильного спейсера и выделение свободного родительского антибиотика (даунорубицина или доксорубицина) [18].

Наибольшая скорость расщепления плазмином наблюдалась для пролекарства **19**, имеющего атом хлора в ароматическом кольце. Цитотоксичность полученных пролекарств **17**–**19** в отношении опухолевых клеток, не продуцирующих плазмин, была значительно ниже, чем у соответствующих родительских антибиотиков, однако в присутствии плазмина антипролиферативная активность соединений **17**–**19** была сравнима с активностью родительских антибиотиков.

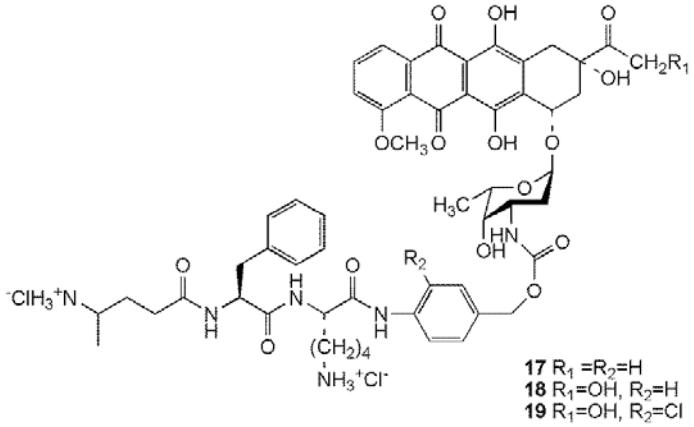


Рис. 10. Пролекарства на основе даунорубицина и доксорубицина, активируемые плазмином.

Антиген, специфичный для простаты (prostate specific antigen)

Внеклеточная сериновая протеаза, называемая антигеном, специфичным для простаты (prostate specific antigen) (PSA), синтезируется клетками рака простаты. Показано, что уровень PSA коррелирует с количеством опухолевых клеток и может использоваться для контроля хода лечения рака простаты. Установлено, что типичным субстратом для PSA является пептид His-Ser-Ser-Lys-Leu-Gln. Для создания пролекарств, селективно расщепляемых этой протеазой, были синтезированы серии пептидных производных доксорубицина, например, соединения **20, 21** (рис. 11) [36].

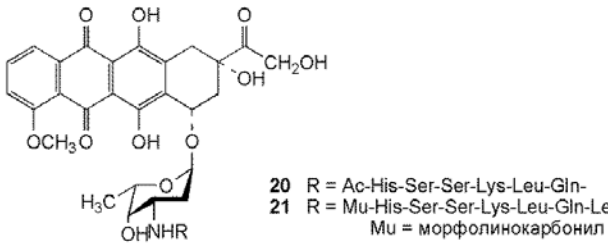


Рис. 11. Пролекарства на основе доксорубицина, нацеленные на селективное расщепление PSA.

Для предотвращения гидролиза пролекарств неспецифическими эндопептидазами применялось кеппирование N-концевой аминокислоты ацетильной (**20**) или морфолинилкарбонильной (**21**) группой. Однако показано, что производное **20** не расщеплялось PSA, в то же время при инкубации соединения **21** с PSA происходило выделение 3'-N-*L*-лейцил-доксорубицина (**14**), являющегося активным противоопухолевым агентом. Эксперименты *in vitro* показали, что соединение **20** намного более цитотоксично по отношению к опухолевым клеткам, являющимися продуцентами PSA, чем к нормальным клеткам. Эксперименты на животных показали более высокую эффективность пролекарства **20** по сравнению с доксорубицином и 3'-N-*L*-лейцил-доксорубицином (**14**).

Пролекарства, активируемые внутриклеточными ферментами в опухолях

В опухолевых клетках часто наблюдается гиперэкспрессия определенных ферментов. Например, гиперэкспрессия фермента глутатион-S-трансферазы наблюдается в раковых клетках различных опухолей человека, в том числе карциномы легкого, рака желудка, кишечника, почек и др. [16]. Глутатион-S-трансфераза в присутствии восстановленного глутатиона способна расщеплять связь N–S в сульфонамидах. Гиперэкспрессия этого фермента обычно связана с устойчивостью опухолевых клеток к цитостатикам. На основе антрациклиновых антибиотиков была получена серия пролекарств, нацеленных на активацию глутатион-S-трансферазой, например, соединения **22**, **23** (рис. 12) [16].

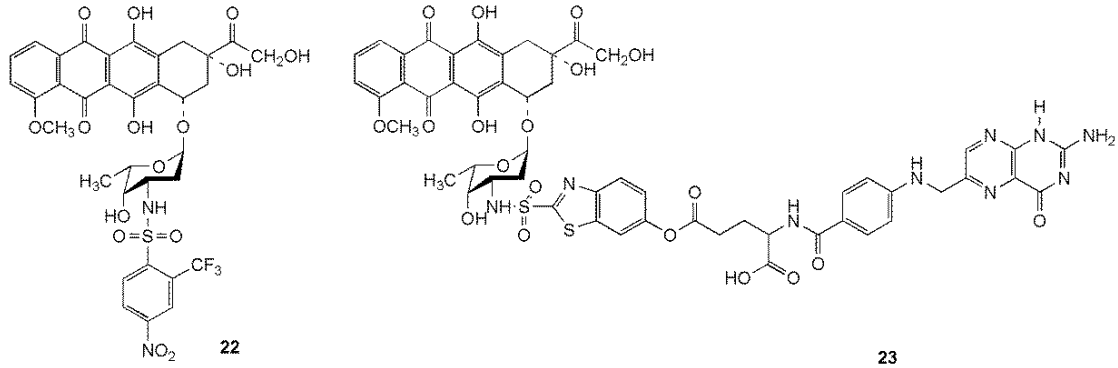


Рис. 12. Пролекарства на основе доксорубицина, предназначенные для активации глутатион-S-трансферазой.

Пролекарство **23** также содержит остаток фолиевой кислоты, нацеленной на фолатные рецепторы, присутствующие в опухолевых клетках, что теоретически должно способствовать адресной доставке пролекарства к опухолевым клеткам. Данные о противоопухолевой активности этой серии пролекарств пока не опубликованы.

Стратегия фермент – пролекарство ADEPT/GDEPT/VGEPT

Для селективной активации пролекарств в опухолевых клетках разработаны методы так называемой терапии фермент – пролекарство [37, 38]. Основная идея этих подходов такова: на первом этапе в опухолевые клетки селективно внедряется определенный фермент, на втором – вводится нетоксичное пролекарство, являющееся субстратом для внедренного фермента. Пролекарство селективно превращается в активный препарат, при этом достигается высокая локальная концентрация препарата внутри опухоли. Для того, чтобы эта стратегия работала эффективно, необходимо выполнение следующих критериев: (1) фермент, активирующий пролекарство должен быть либо чужеродного для человека происхождения, либо отсутствовать или экспрессироваться лишь на очень невысоком уровне в нормальных тканях; (2) фермент должен экспрессироваться в опухолевых клетках на высоком уровне и иметь высокую каталитическую активность; (3) пролекарство должно быть хорошим субстратом для внедренного фермента и не должно активироваться эндогенными ферментами в нормальных тканях; (4) пролекарство должно хорошо проникать через клеточную мембрану для активации внутри клетки; (5) разница в цитотоксичности между пролекарством и активным препаратом должна быть максимальной; (6) активный препарат должен хорошо проникать в соседние опухолевые клетки, не экспрессирующие фермент, для того чтобы обеспечивался так называемый *bystand killing effect, эффект убийства соседа*; (7) период

полураспада активного препарата в организме должен быть оптимальным, для того чтобы проявился *bystand killing effect* и не началось повреждение нормальных тканей.

Методы доставки ферментов к опухолевым клеткам могут быть разделены на два типа: доставка фермента с помощью антитела (antibody-directed enzyme prodrug therapy, ADEPT) и доставка в опухолевую клетку генов, кодирующих нужный фермент, с помощью вирусов (virus-directed enzyme prodrug therapy, VDEPT) или методами физической трансформации опухолевых клеток (gene-directed enzyme prodrug therapy, GDEPT) (рис. 13).

Рис. 13. Схема используемых стратегий фермент – пролекарство.

ADEPT

Первый шаг стратегии ADEPT (antibody-directed enzyme prodrug therapy) заключается во введении в организм фермента, присоединенного к моноклональным антителам, специфичным к определенной опухоли. Моноклональные антитела обеспечивают адресную доставку фермента к опухоли. На втором этапе происходит введение нетоксичного пролекарства, которое под воздействием доставленного антителами фермента селективно расщепляется до активного цитостатика. Таким образом реализуется главное преимущество применения стратегии ADEPT – достигается высокая локальная концентрация лекарства в опухолевых тканях. При использовании ADEPT терапии в клинике необходимо учитывать несколько важных факторов. Следует подобрать оптимальный интервал между введением пролекарства и фермента, связанного с антителом, чтобы обеспечить клиренс не связавшихся с опухолевыми мишенями конъюгатов фермент+антитело и избежать проявлений общей токсичности. Специфический опухолевый антиген должен быть либо экспрессирован на мембране опухолевых клеток, либо находится в межклеточном пространстве опухолевых клеток. Антитела, используемые против этого антигена, должны обладать к нему высоким сродством (аффинностью). Используемый для расщепления пролекарства фермент должен иметь высокую активность при значении pH среды, близком к значению pH, наблюдаемом в межклеточном пространстве в опухоли. Необходимо учитывать возможность возникновения иммунного ответа на введение конъюгата фермента с антителом. Для того, чтобы исключить возможность активации пролекарства вне опухоли, используемый фермент в идеале должен быть чужеродного для человека происхождения и не иметь гомологии с каким-либо из ферментов человека [37].

Поскольку на поверхности опухолевых клеток и в межклеточном пространстве раковых опухолей обнаружено и охарактеризовано достаточное количество специфических антигенов, фактором, определяющим эффективность ADEPT терапии, является выбор подходящего пролекарства и фермента для его активации.

β-Лактамаза

Бактериальный фермент β-лактамаза, вырабатываемый микроорганизмами, резистентными к β-лактамным антибиотикам, обладает высокой селективностью и относительно доступен. Были получены серии конъюгатов доксорубицина с различными цефалоспоринами, предназначенные для активации β-лактамазой (рис. 14, (**24**)–(**29**)) [39, 40].

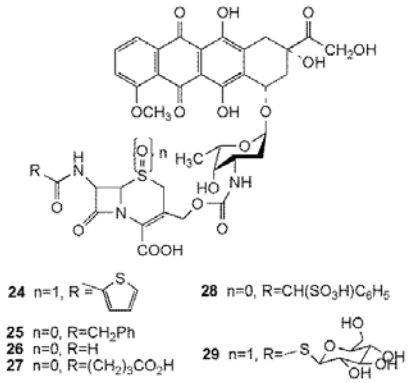


Рис. 14. Пролекарства на основе доксорубицина, предназначенные для активации β-лактамазой.

Пролекарства **24–29** в экспериментах *in vitro* были значительно менее цитотоксичны, чем

доксорубицин, в отношении клеток аденокарциномы человека H2981, а конъюгат β-лактамазы с антителом эффективно активировал эти пролекарства с высвобождением свободного доксорубицина (рис. 15) [40].

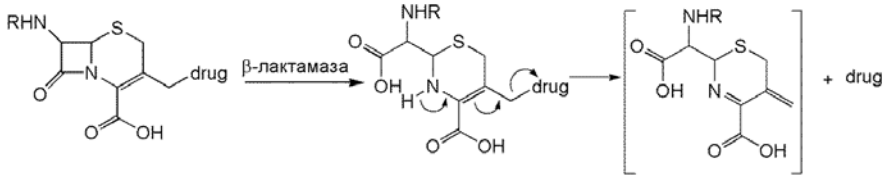


Рис. 15. Активация пролекарств β-лактамазой.

Наибольший интерес, по мнению авторов, представляет соединение **25**, обладающее цитотоксичностью в 10 раз меньшей, чем у доксорубицина. Это производное активно изучалось *in vivo*, и в ряде экспериментов было показано преимущество комбинации пролекарства **25** в сочетании с конъюгатом β-лактамазы с антителом, перед терапией доксорубицином, например, для лечения опухолей кишечника [16, 40].

β-Глюкуронидаза

В отличие от большинства ферментов, использование которых предложено для AGEPT стратегий, β-глюкуронидаза является ферментом человека, локализованным внутри клеток и не присутствующем в плазме. Вытекающим отсюда преимуществом является отсутствие иммунного ответа на введение β-глюкуронидазы [16]. Для активацией β-глюкуронидазой синтезированы различные конъюгаты антрациклинов с глюкуроновой кислотой, например, производные **30**–**32** (рис. 16) [16, 18, 41–43]. Производные **30**–**32** обладали сниженной цитотоксичностью по сравнению с доксорубицином в отношении опухолевых клеток OVCAR-3, однако с разной скоростью гидролизовались β-глюкуронидазой. Только производное доксорубицина **31**, в котором остаток глюкуроновой кислоты присоединен через самоэлиминирующийся бензилоксикарбонильный спейсер, с заметной скоростью гидролизовалось под действием фермента β-глюкуронидазы с выделением свободного доксорубицина (отщепление бензилоксикарбонильного спейсера после гидролиза β-глюкуроновой кислоты протекает по схеме, представленной на рис. 4) [18].

Изучены производные, содержащие в ароматическом кольце другие заместители вместо нитрогруппы (F, Cl, $N(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$), однако производное **31** оказалось наиболее перспективным в этой серии соединений.

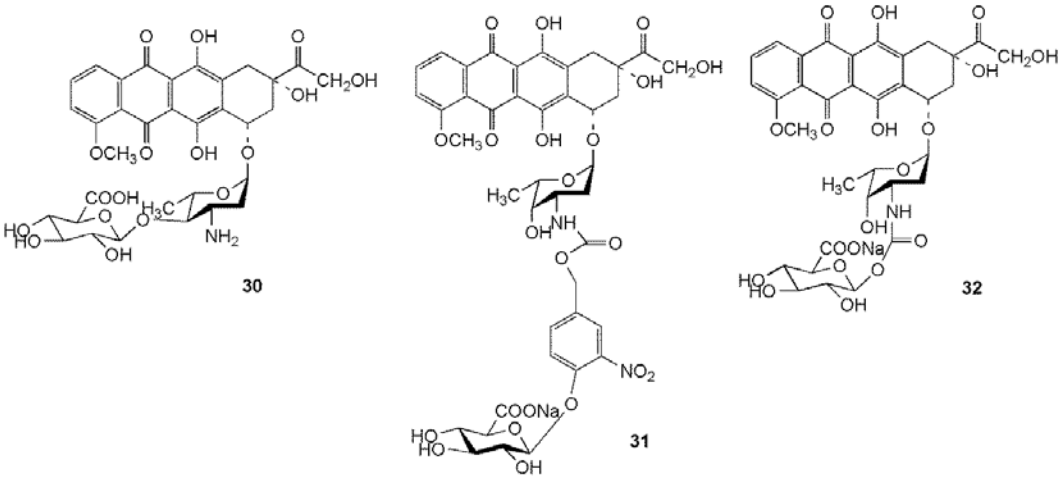


Рис. 16. Пролекарства на основе антрациклиновых антибиотиков, предназначенные для активации β-глюкуронидазой.

Получены производные даунорубицина и доксорубицина **33**–**40**, в которых остаток глюкуроновой кислоты был присоединен к ароматическому спейсеру карбаматной связью (рис. 17) [18], как это имело место в случае соединения **31**.

Пролекарства **33**–**39,** содержащие заместитель в *пара*-положении, значительно быстрее гидролизовались β-глюкуронидазой, по сравнению с пролекарством **40**, в котором углеводный заместитель находится в *орто*-положении. Введение заместителей в ароматическое кольцо (Cl, Br) практически не влияло на скорость гидролиза пролекарства ферментом и скорость элиминирования спейсера. Для дальнейших изучений были выбраны пролекарства на основе даунорубицина **33** и на основе доксорубицина **39** [18]. Они были протестированы для использования в качестве составной части ADEPT-терапии в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [41–45].

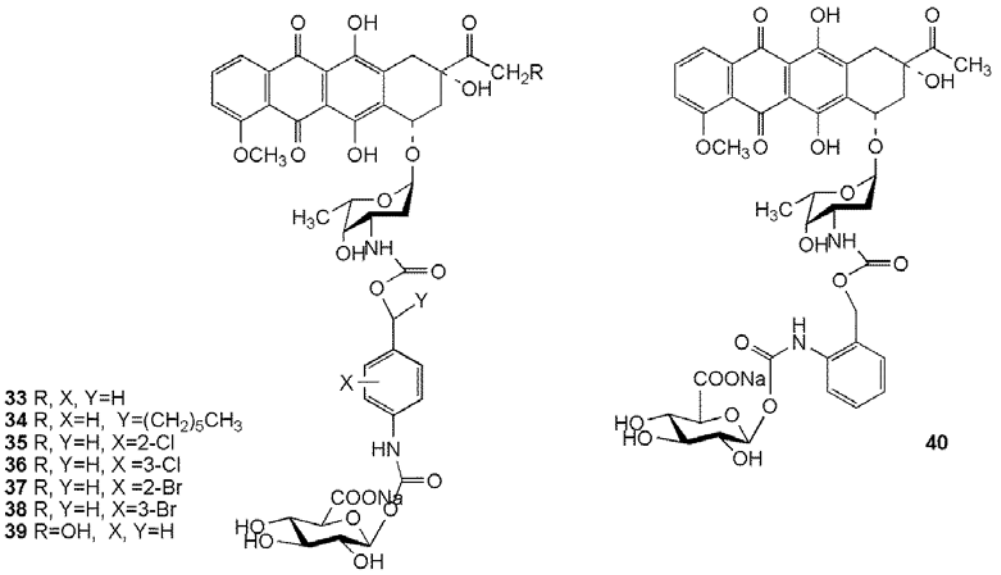


Рис. 17. Пролекарства, предназначенные для активации β-глюкуронидазой, в которых остаток глюкуроновой кислоты присоединен карбаматной связью.

Было показано, что пролекарства такого строения (**33, 39**) обладают гораздо меньшей цитотоксичностью, по сравнению с доксорубицином. В присутствии β-глюкуронидазы, свободной или в виде конъюгата с моноклональным антителом, соединения **33, 39** эффективно гидролизуются с образованием свободных родительских антибиотиков (даунорубицина (**1**) или доксорубицина (**2**) соответственно). В экспериментах *in vivo* было продемонстрировано преимущество терапии ADEPT с использованием β-глюкуронидазы и соответствующих пролекарств на основе доксорубицина перед монотерапией доксорубицином [45].

Другим подходом при дизайне пролекарств, активируемых β-глюкуронидазой, является получение производных антрациклиновых антибиотиков, в которых остаток глюкуроновой кислоты присоединен к 3'-аминогруппе даунозамина через алкильный спейсер (**41**), который после отщепления остатка β-глюкуроновой кислоты подвергается циклизации, образуя высокотоксичное производное антрациклинового антибиотика (**42**) (рис. 18) [16].

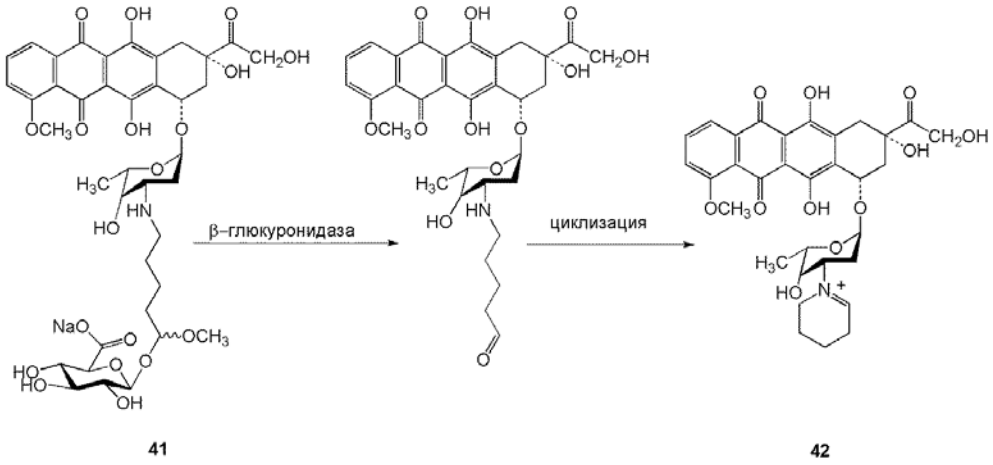


Рис. 18. Активация β-глюкуронидазой пролекарства **41** до производного доксорубицина **42.**

Производное **42** обладает в 10000 раз большей цитотоксичностью по сравнению с пролекарством **41**. Предполагают, что механизм действия **42** связан с образованием ковалентной связи с нуклеиновыми основаниями ДНК.

Интересно отметить, что пролекарства, нацеленные на активацию β-глюкуронидазой, оказались эффективны также в качестве монотерапии [16, 18, 46]. Это связано с повышенным уровнем содержания β-глюкуронидазы в некротических районах опухоли. Например, пролекарство на основе даунорубицина **33**, примененное в виде монотерапии, оказалось более эффективно, чем даунорубицин для лечения животных с различными солидными опухолями, имеющими некротические участки [18].

Абзимы

Для селективной активации пролекарств в терапии ADEPT более эффективным подходом возможно, является использование каталити-

ческих антител (абзимов), которые могут катализировать протекание реакций, в принципе не встречающихся в организме человека. Таким образом, превращение пролекарства в активный препарат возможно только под действием абзима, направленная доставка которого к опухолевым клеткам обеспечивается конъюгацией с моноклональными антителами. Примером таких абзимов могут служить антитела 38C2, катализирующие ретро-альдольный распад и реакцию ретро-Михаэля [47]. Пример активации пролекарства на основе доксорубицина приведен на рис. 19. Эксперименты *in vitro* показали, что пролекарство **43**, используемое в комбинации с абзимом 39C2, эффективно подавляет рост опухолевых клеток линии LIM1215 [47].

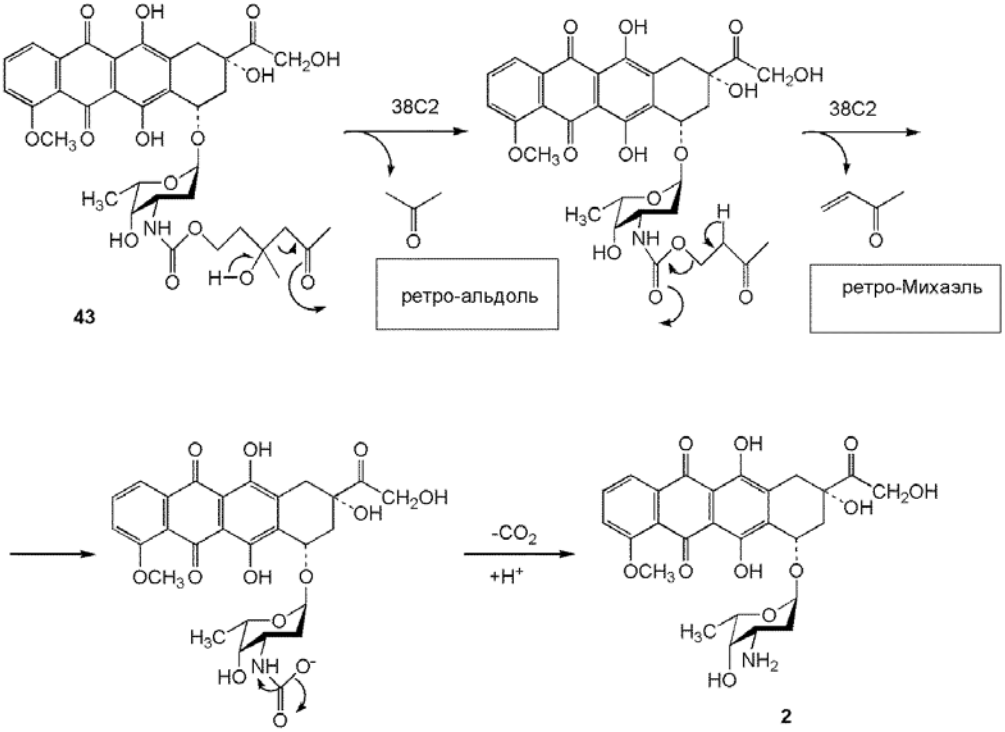


Рис. 19. Активация пролекарства на основе доксорубицина (**43**) каталитическим антителом 38C2.

GDEPT/VDEPT

В стратегии GDEPT доставка фермента, предназначенного для активации пролекарства, осуществляется с помощью различных методов физической трансформации клеток. Во многих случаях была использована липосомальная доставка гена, кодирующего определенный фермент [37, 38]. Для использования в рамках стратегии GDEPT выбирают обычно ферменты бактериального происхождения, например, β-лактамазу (в сочетании с пролекарствами **24**–**29**) [16] или β-галактозидазу (в сочетании с пролекарствами, содержащими остаток β-галактозы, через спейсер присоединенный к остатку антрациклинового антибиотика) [48].

Доставка гена, кодирующего фермент, возможна также с использованием в качестве вектора вируса (VDEPT). Описана возможность доставки гена, кодирующего β-лактамазу, с помощью вектора на основе аденовируса [16].

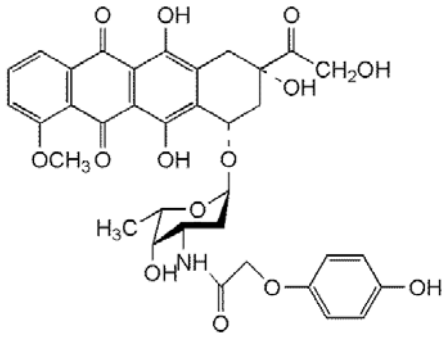
Преимуществом использования стратегий GDEPT и VDEPT перед использованием технологии ADEPT является тот факт, что для осуществления ферментом своих функций (в данном случае, для активации пролекарства) часто необходимы ко-факторы, присутствующие только внутри клетки. Таким образом, ферменты, доставляемые антителами (ADEPT), должны сначала проникнуть внутрь опухолевой клетки, что сильно ограничивается плохой проницаемостью конъюгатов антител с ферментами через клеточную мембрану. При доставке в опухолевую клетку гена, кодирующего необходимый фермент, экспрессия фермента заведомо протекает внутри клетки. Другими проблемами, связанными с использованием технологии ADEPT, являются возможность возникновения иммунного ответа при использовании бактериальных ферментов и антител чужеродного для человека происхождения, в случае использования β-лактамазы необходимо также учитывать возможность возникновения резистентности к β-лактамным антибиотикам. Что касается технологий GDEPT и VDEPT, то основной проблемой является возможность селективной доставки гена в опухолевые клетки. Несмотря на интенсивно ведущиеся работы в этой области, большинство попыток селективно локализовать и экспрессировать ген фермента в опухолевых клетках в экспериментах *in vivo* пока неудачно [37, 38]. Среди других проблем GDEPT можно перечислить возможность мутагенеза, локальные инфекции, возникновение антител против кДНК фермента. В случае ис-

пользования векторов для доставки гена фермента на основе вирусов возможна спонтанная мутация вируса до дикого типа. И, конечно, для всех трех технологий (ADEPT, GDEPT, VDEPT) потенциальная стоимость лечения будет очень высока.

В целом, несмотря на перспективы, открывающиеся при теоретическом формулировании стратегий ADEPT, GDEPT, VDEPT, практическое осуществление этих подходов еще нельзя считать разработанным.

Другие варианты доставки ферментов

Для селективной доставки фермента, предназначенного для активации пролекарства, возможно использование не только антител, но и достаточно небольших молекул, например, фолиевой кислоты. Этот подход был осуществлен для доставки бактериального фермента пенициллин-V-амидазы к опухолевым клеткам, экспрессирующим фолатные рецепторы [49]. К каждой молекуле фермента амидной связью были присоединены три остатка фолиевой кислоты. Было показано, что такой конъюгат селективно связывается с опухолевыми клетками, экспрессирующими фолатные рецепторы, и сохраняет возможность превращать пролекарство **44** (рис. 20) в доксорубицин (**2**).



44

Рис. 20. Пролекарство на основе доксорубицина, предназначенное для активации пенициллин-V-амидазой.

Эксперименты *in vitro* подтвердили, что пролекарство **44** в сочетании с ферментом пенициллин-V-амидазой, модифицированной фолиевой кислотой, обладает намного большей антипролиферативной активностью по отношению к опухолевым клеткам, экспрессирующим фолатные рецепторы, чем по отношению к клеткам, на поверхности которых такие рецепторы отсутствуют. Авторы делают вывод о перспективности использования фолиевой кислоты для доставки ферментов, предназначенных для селективной активации пролекарств на основе антрациклиновых антибиотиков [49].

Заключение

Стратегия поиска новых противоопухолевых агентов путем создания пролекарств на основе антрациклиновых антибиотиков является перспективным и актуальным направлением современных исследований в области медицинской химии. Этот подход может быть эффективен для снижения токсичности, улучшения терапевтического индекса, направленной доставки препарата, и, в ряде случаев, для преодоления резистентности опухолевых клеток. Дизайн такого рода структур, несомненно, должен быть основан на знании механизмов действия и связей структура – биологическая активность для используемых антибиотиков.

Несмотря на то, что пока ни одно из пролекарств на основе антрациклиновых антибиотиков не было одобрено для применения в клинике, исследования в этой области, несомненно, будут продолжены. В частности, в настоящее время широко изучаются возможности создания конъюгатов антрациклиновых антибиотиков с макромолекулами (полимерами, антителами), которые содержат расщепляемый спейсер и действуют по принципу пролекарств.

Благодарности

Автор выражает глубочайшую признательность профессору, д.х.н. Преображенской М.Н. и профессору, д.х.н. Олсуфьевой Е.Н. за плодотворное обсуждение обзора и критические замечания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Блохин Н.Н. Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1977. 317 с.
2. Arcamone F. Doxorubicin anticancer antibiotics. New York: Academic Press, 1981. 369 p.
3. Khadem H.S. El. Anthracycline antibiotics. New York: Academic Press, 1982. 285 p.
4. Горбунова В.А. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей. М: Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, 1998. 128 с.
5. Gewirtz D. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin // Biochem. Pharmac. 1999. V. 57. P. 727–741.
6. Silverman R. Organic chemistry of drug design and drug action. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004. 617 p.
7. Denny W. Emerging DNA topoisomerase inhibitors as anticancer drugs // Expert Opinion Emerg. Drugs. 2004. V. 9. P. 105–133.
8. Деженкова Л.Г., Цветков В.Б., Штиль А.А. Ингибиторы топоизомераз I и II: химическая структура, механизмы действия и роль в химиотерапии опухолей // Успехи химии. 2014. Т. 83. С. 82-94.
9. Garnier-Suillerot A., Marbeuf-Gueye C., Salerno M., Loetchutinat C., Fokt I., Krawczyk M.,

Kowalczyk T., Priebe W. Analysis of drug transport kinetics in multidrug-resistant cells: Implications for drug action // Curr. Med. Chem. 2001. V. 8. P. 51–64.

10. Monneret C. Recent developments in the field of antitumor anthracyclines // Eur. J. Med. Chem. 2001. V. 36. P. 483–493.

11. Preobrazhenskaya M.N. Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Kuo-Feng Huang, Hsu-Shan Huang. Second generation drugs – derivatives of natural antitumor anthracycline antibiotics daunorubicin, doxorubicin and carminomycin // J. Med. Sciences. 2006. V. 26. P. 119–128.

12. Олсуфьева Е.Н. Синтез и противоопухолевые свойства антрациклиновых антибиотиков, модифицированных по сахарному остатку // Биоорг. химия. 1992. Т. 8. С. 149–180.

13. Albert A., Selective Toxicity. London: Chapman and Hall, 1951. 597 p.

14. Arad-Yellin R., Eilat E. Acid labile prodrugs : pat. WO9937634, 1999.

15. Patel V.F. Acid labile immunoconjugate intermediates : pat. US5612474, 1997.

16. Damen E., de Groot F., Scheeren H. Novel anthracycline prodrugs // Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2001. V. 11. P. 651–666.

17. Senter P.D. Anti-tumor prodrugs : pat. EP-0317956, 1989.

18. De Groot F., Damen E., Scheeren H. Anticancer prodrugs for application in monotherapy: Targeting hypoxia, tumor-associated enzymes, and receptors // Curr. Med. Chem. 2001. V. 8. P. 1093–1122.

19. Fenick D., Taatjes D., Koch T. Doxoform and daunoform: Anthracycline – formaldehyde conjugates toxic to resistant tumor cells // J. Med. Chem. 1997. V. 40. P. 2452–2461.

20. Taatjes D., Fenick D., Koch T. Epidoxoform: A hydrolytically more stable anthracycline – formaldehyde conjugate toxic to resistant tumor cells // J. Med. Chem. 1998. V. 41. P. 1306–1314.

21. Taatjes D., Koch T. Nuclear targeting and retention of anthracycline antitumor drugs in sensitive and resistant tumor cells // Curr. Med. Chem. 2001. V. 8. P. 15–29.

22. Burke P., Koch T. Doxorubicin – formaldehyde conjugate, doxoform: Induction of apoptosis relative to doxorubicin // Anticancer Res. 2001. V. 21. P. 2753–2760.

23. Burke P., Koch T. Design, synthesis and biological evaluation of doxorubicin – formaldehyde conjugates targeted to breast cancer cells // J. Med. Chem. 2004. V. 47. P. 1193–1206.

24. Swift L., Cutts S., Rephaeli A., Nudelman A., Philips D. Activation of adriamycin by the pH-dependent formaldehyde-releasing prodrug hexamethylentetramine // Mol. Cancer Therap. 2003. V. 2. P. 189–198.

25. Ghosh S., Ellerbroek S., Wu Y., Stack M. Tumor-cell mediated proteolysis: Regulatory mechanisms and functional consequences // Fibrin. Proteol. 2000. V. 14. P. 87–97.

26. Lijnen H. Molecular interactions between the plasminogen/plasmin and matrix metalloproteinase // Fibrin. Proteol. 2000. V. 14. P. 175–181.

27. Koblinski J., Ahram M., Sloane B. Unrevealing the role of proteases in cancer // Clin. Chim. Acta. 2000. V. 291. P. 113–135.

28. Zhong Y.-J., Shao L.-H., Li Y. Cathepsin B-cleavable doxorubicin prodrugs for targeted cancer therapy // Int. J. Oncol. 2013. V. 42. P. 373–383.

29. Dubowchik G., Firestone R. Catepsin B-sensitive dipeptide prodrugs. 1. A model study of structural requirements for efficient release of doxorubicin // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. V. 8. P. 3341–3346.

30. Dubowchik G., Mosure K., Khipe J., Firestone R. Catepsin B-sensitive dipeptide prodrugs. 2. Models of anticancer drugs paclitaxel (Taxol®), mitomycin C and doxorubicin // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. V. 8. P. 3347–3352.

31. Dubowchik G.M., Firestone R.A., Padilla L., Willner D., Hofstead S.J., Mosure K, Knipe J.O., Lasch S.J., Trail P.A. Cathepsin B-labile dipeptide linkers for lysosomal release of doxorubicin from internalizing immunoconjugates: Model studies of enzymatic drug release and antigen-specific *in vitro* anticancer activity // Bioconjug. Chem. 2002. V. 13. P. 855–869.

32. Shao L.H., Liu S.P., Hou J.X., Zhang Y.H., Peng C.W., Zhong Y.J., Liu X., Liu X.L., Hong Y.P., Firestone R.A., Li Y. Cathepsin B cleavable novel prodrug Ac-Phe-Lys-PABC-ADM enhances efficacy at reduced toxicity in treating gastric cancer peritoneal carcinomatosis: An experimental study // Cancer. 2012. V. 118. P. 2986–2996.

33. Wang Q., Zhong I.J., Yuan J.-P., Shao L.-H., Zhang J., Tang L., Liu S.-P., Hong Y.-P., Firestone R. A., Li Y. Targeting therapy of hepatocellular carcinoma with doxorubicin prodrug PDOX increases anti-metastatic effect and reduces toxicity: A preclinical study // J. Translational Med. 2013. V. 11. P. 192–203.

34. Chakrabarty P., Carl P., Weber M., Katzenellenbogen J. Plasmin-activated prodrugs for cancer chemotherapy. 2. Synthesis and biological activity of peptidyl derivatives of doxorubicin // J. Med. Chem. 1983. V. 26. P. 638–644.

35. Devy L., de Groot F., Blacher S., Hajitou A., Beusker P., Scheeren H., Foidart J., Noel A. Plasmin-activated doxorubicin prodrugs containing a spacer reduce tumor growth and angiogenesis without systemic toxicity // Faser J. 2004. V. 18. P. 565–567.

36. Garsky V., Lumma P., Feng D., Wai J., Ramljt H., Sardana M., Oliff A., Jones R., DeFeo-Jones D., Freidinger R. The synthesis of a prodrug of doxorubicin design to provide reduced systemic toxicity and greater target efficacy // J. Med. Chem. 2001. V. 44. P. 4216–4224.

37. Guang X., McLeod X. Strategies for enzyme/prodrug cancer therapy // Clinical Cancer Res. 2001. V. 7. P. 3314–3324.

38. Tietze L.F., Schmuch K. Prodrugs for targeted tumor therapies: Recent developments in ADEPT, GDEPT and PMT // Curr. Phar. Des. 2011. V. 17. P. 3527–3547.

39. Vrudhula V., Svensson H., Senter P. Cephalosporin derivatives of doxorubicin as prodrugs for activation by monoclonal antibody-beta-lactamase conjugates // J. Med. Chem. 1995. V. 38. P. 1380–1385.

40. Papot S., Tranoy I., Tillequin F., Florent J.-C., Gesson J.-P. Design of selectively activated anticancer produgs: Elimination and cyclization strategies // Curr. Med. Chem. 2002. V. 2. P. 155–185.

41. Leenders R., Damen E., Bijsterveld E., Scheeren H., Houba P., van der Meulen-Muileman I., Boven E., Haisma H. Novel anthracycline–spacer–beta-glucuronide, beta-glucoside, and beta-galactoside prodrugs for application in selective chemotherapy // Biorg. Med. Chem. 1999. V. 7. P. 1597–1560.

42. Bakina E., Wu Z., Robenblum M., Farquhar D. Intensively cytotoxic anthracycline prodrugs: glucuronides // J. Med. Chem. 1997. V. 40. P. 4013–4018.

43. Houba P., Leenders R., Boven E., Scheeren J., Pinedo H., Haisma H. Characterization of novel anthracycline prodrugs activated by human beta-glucuronidase in antibody-directed enzyme prodrug therapy // Biohem. Pharmacol. 1996. V. 52. P. 455–463.

44. Haisma H., van Muijen M., Pinedo H., Boven E. Comparison of two anthracycline based prodrugs for activation by monoclonal antibody–beta-glucuronidase conjugate in the specific treatment of cancer // Cell Biophys. 1994. V. 24-25. P. 185–192.

45. Houba P., Boven E., van der Meulen-MuilemanI., Leenders R., Scheeren J., Pinedo H., Haisma H. Pronounced antitumor efficacy of doxorubicin when given as the prodrug DOX-GA3 in combination with a monoclonal antibody beta-glucuronidase conjugate // Int. J. Cancer. 2001. V. 91. P. 550–554.

46. Houba P., Boven E., Erkelens C., Leenders R., Scheeren J., Pinedo H., Haisma H. The efficacy of the anthracycline prodrug daunorubicin-GA3 in human ovarian cancer xenografts // Br. J. Cancer. 1998. V. 78. P. 1600–1606.

47. Shabat D., Rader C., List B., Lerner R., Barbas III C. Multiple event action of a generic prodrug trigger by antibody catalysis // Proc. Natl. Acad. Sci. 1999. V. 96. P. 6925–6930.

48. Bakina E., Farquhar D. Intensely cytotoxic anthracycline prodrugs: Galactosides // Anticancer Drug Des. 1999. V. 14. P. 507–515.

49. Lu J., Lowe D., Kennedy M., Low P. Folate-target enzyme prodrug cancer therapy utilizing penicillin-V-amidase and a doxorubicin prodrug // J. Drug Target. 1999. V. 7. P. 43–53.

CREATION OF ANTHRACYCLINE PRODRUGS

A.N. Tevyashova[@]

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, 119021 Russia

[@]Corresponding author e-mail: chulis@mail.ru

Although anthracycline antibiotics are widely used in the treatment of cancer, their use is limited due to severe side-effects, including irreversible cardiotoxicity and multi-drug resistance of tumor cells. One of the promising approaches towards "ideal" anthracycline is the creation of anthracycline-based prodrugs, i.e. compounds that are less active than the parent drug (or inactive) and are converted in its active form through a metabolic process. The main goal of the development of anthracycline prodrugs is to increase the selectivity of the drug (doxorubicin or daunorubicin) towards tumor cells with simultaneous decrease in toxicity to normal cells. With this aim different types of anthracycline prodrugs were designed targeting such specific characteristics of tumor cells as lower pH and oxygenation level in comparison with normal cells, higher content of different enzymes etc. Also two-stage "enzyme-prodrug" strategies which include the selective introduction of the enzyme into the tumor cells on the first step and administration of the prodrug which is the substrate for this enzyme on the second step are developed. These strategies are classified depending on the method of "introduction" of the enzyme into tumor cells: antibody-directed enzyme prodrug therapy (ADEPT), virus-directed enzyme prodrug therapy (VDEPT) and gene-directed enzyme prodrug therapy (GDEPT). The review covers recent achievements in the field of creation of different types of anthracycline prodrugs.

Keywords: *anthracycline antibiotics, doxorubicin, daunorubicin, prodrug, antiproliferative activity, antitumor activity.*

УДК 615.456.3: 547.953 : 615.012

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.Х. Куанг[1,*], аспирант, В.В. Чупин[2], профессор, Д.И. Прохоров[1], старший научный сотрудник, К.А. Жданова[3], аспирант, В.И. Швец[1,4,5], академик РАН, заведующий кафедрой

[1]кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

[2]Московский физико-технический институт, г. Долгопрудный, Московская область, 141700 Россия

[3]кафедра Химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

[4]Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва, 125315 Россия

[5]ООО «Технология лекарств», г. Химки, Московская область, 141400 Россия

**Автор для переписки, e-mail: anpha2004@yahoo.com*

Липосомы являются одной из самых перспективных систем доставки лекарственных веществ в органы и ткани благодаря их особым свойствам – биосовместимости, мембранотропности, способности к пассивному нацеливанию и возможности включения как гидрофильных, так и гидрофобных структур. В настоящем обзоре в краткой форме приведены обобщенные данные, относящиеся к разработкам и исследованиям липосомальных средств доставки лекарственных субстанций, применяющихся в медицинских целях.

Ключевые слова: *наночастица, липосома, противораковая терапия, антибактериальная терапия, генная терапия.*

Введение

Современные нанотехнологии рассматриваются как совокупность методов производства и применения продуктов на молекулярном уровне. Такие системы характеризуются уникальными физическими, оптическими и электронными свойствами, которые являются привлекательными для различных областей – от материаловедения до биомедицины. Одним из наиболее активных направлений исследований в нанотехнологии является наномедицина, находящая применение в узкоспециализированных медицинских областях для профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний. Увеличение числа подобных исследований в последние десятилетия связано, в первую очередь, с коммерциализацией наномедицины и появлением множества новых нанопрепаратов на фармацевтическом рынке. Доминирующим направлением в наномедицине является создание систем доставки классических лекарственных средств (ЛС), объем которых в настоящее время достигает более 75% от общего объема продаж коммерческих препаратов.

Благодаря своим размерам наноматериалы являются перспективными средствами доставки лекарственных препаратов. В частности, различные структуры могут инкапсулировать, диспергировать лекарственные препараты или конъюгировать с ними, что приводит к улучшению фармакологических свойств этих препаратов. При комбинировании лекарственных препаратов с наноструктурами решаются проблемы их растворимости, повышается адгезия к биологическим поверхностям, обеспечивается быстрое высвобождение и улучшение биодоступности. Высокоэффективная доставка лекарств на основе наноматериалов позволяет повысить их терапевтический индекс, а это, в свою очередь, снижает стоимость и/или уменьшает побочные эффекты препаратов. Кроме того, возможность целенаправленного подбора размеров наноструктур и их поверхностной модификации повышает эффективность доставки лекарственных препаратов за счет пассивного или активного механизмов нацеливания при существенном снижении токсичности. Прикрепление к поверхности наноструктур молекул, специфичных по отношению к клеткам-мишеням (например, иммуноглобулинов, антител, использование магнитных наночастиц), позволяет обеспечивать адресную доставку и высвобождение ЛС, улучшает терапевтическую эффективность и снижает побочные эффекты.

Стратегия инкапсулирования ЛС в наноструктуры применяется к препаратам, которые не могут быть допущены к клиническим испытаниям из-за своих плохих фармакологических свойств, например, низкой растворимости, плохой проницаемости биологических барьеров. Создание новых средств доставки ЛС, как ожидается, позволит фармацевтическим компаниям переформировать уже существу-

ющие препараты на рынке, увеличить ресурс продуктов и повысить производительность за счет увеличения эффективности и безопасности, а также снизить затраты на здравоохранение.

В настоящее время существует много типов наноматериалов и различных наноструктур, которые широко изучаются и используются для доставки ЛС (рис. 1), каждый из этих типов имеет свои преимущества и недостатки. Данная краткая обзорная статья обобщает данные, относящиеся к разработкам и исследованиям одного из самых распространенных средств доставки лекарственных препаратов – липосом, а также их использованию в медицине.

Рис. 1. Наноструктуры для доставки лекарственных препаратов.

Липосомы (рис. 1) представляют собой одну из первых исследованных наноструктур в качестве средств доставки ЛС. Они являются сферическими везикулами, состоящими из фосфолипидного бислоя и стероидов (например, холестерина), с размерами в диапазоне 80–200 нм [1]. Липосомы могут доставлять ЛС внутрь клетки, предохранять ЛС от действия ферментов и защитных систем и увеличивать концентрацию ЛС в организме больного [2]. Препараты включаются в липосомы благодаря процессу инкапсуляции во внутреннюю полость, транспортируются к терапевтической мишени с последующим высвобождением, используя различные механизмы (рис. 2).

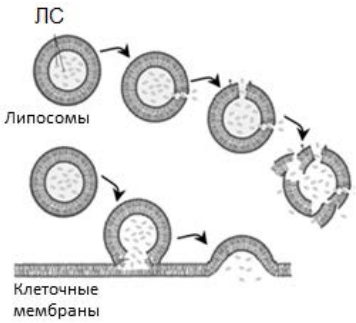


Рис. 2. Различные механизмы высвобождения ЛС из липосом.

Высвобождение ЛС из липосом зависит от их состава, pH, осмотического давления и окружающей среды. Кроме того, включение ЛС в липосомы увеличивает продолжительность действия ЛС, а также сокращает количество препарата, необходимое для оказания адекватного терапевтического эффекта. Взаимодействие липосом с клетками может быть реализовано несколькими способами: адсорбцией, сочетанием эндоцитоза и обмена липидов. На сегодняшний день многие ЛС были загружены в липосомальные структуры для различных терапевтических целей. Ниже рассмотрены некоторые характерные исследования с использованием липосом для доставки лекарств в современных терапевтических направлениях.

Липосомы для доставки лекарств в противораковой терапии

При терапии онкологических заболеваний большинство противораковых препаратов распределяются неизбирательно по всему организму, что ведет к гибели как злокачественных, так и нормальных клеток и сопровождается появлением различных токсических эффектов. Инкапсулирование этих препаратов в липосомы приводит к увеличению времени циркуляции в кровотоке, усиленному депонированию в поврежденных тканях, защите от метаболического разложения препарата, измененному тканевому распределению препарата с его повышенным поглощением в органах и в мононуклеарных фагоцитах (печень, селезенка и костный мозг) и снижению поглощения в почках, миокарде и головном мозге. Для нацеливания в опухоли липосомы должны быть стабильными в крови и иметь доступ к мишени. Различные исследования показали, что липосомы могут накапливаться в некоторых опухолях с более высокой концентрацией, чем в нормальных тканях [3], что может быть объяснено следующим: (I) более высокая эндоцитозная активность некоторых опухолевых клеток в сочетании с расширенной локальной проницаемостью капилляров, пропускающих мелкие липосомы; (II) диффузия препаратов из липосом или их временной циркуляцией после сближения с тканями опухолей и дальнейшее проникновение в опухоль; (III) липосомы могут быть фагоцитированы моноцитами, которые впоследствии мигрируют к опухолям; (IV) пролонгированное действие липосом может улучшить цитотоксический эффект препаратов. Пассивное нацеливание продолжительно циркулирующих липосом в опухолевые ткани может быть полезным для доставки противораковых химиотерапевтических агентов к целевым опухолям.

В последнее время многие исследования были направлены на улучшение безопасности при использовании противоопухолевых препаратов. Применение препаратов в обычной форме часто приводит к побочным эффектам в отношении сердечно-сосудистой системы, а также желудочно-кишечного тракта. Использование противоопухолевых препаратов в липосомальной форме для доставки этих лекарств позволит значительно снизить нежелательные эффекты и обеспечить безопасность при использовании.

Паклитаксел (рис. 3) является важным препаратом в противораковой терапии. Он является алкалоидом, который стабилизирует микротрубочки и подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток. Некоторые исследования показали трудности в разработке липосомальных форм паклитаксела из-за его гидрофобных свойств. Zhang и соавт. в работе [4] разработали липосомальную структуру – 1,2-диолеил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин/холестерин/кардиолипин – для доставки паклитаксела. Исследования терапевтической эффективности нанопрепарата были выполнены на мышах с моделями рака яичников (OVCAR-3), рака легких (A-549), рака молочной железы (MX-1) и рака простаты (PC-3) человека. Результаты показали, что применение паклитасела в липосомальной форме приводило к уменьшению опухолей в большей степени, чем при использовании препарата в свободной форме. Кроме того, в ходе токсикологических испытаний было показано, что липосомальная форма паклитаксела обладает меньшей токсичностью по сравнению со свободным паклитакселом.

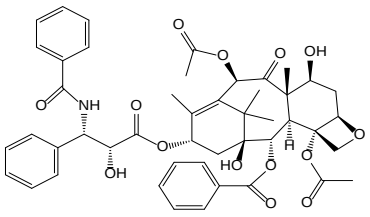


Рис. 3. Структура паклитаксела.

В работе [5] Yang и соавт. разработали пегилированный липосомальный препарат паклитаксела, обладающий цитотоксической активностью в отношении линий раковых клеток рака молочной железы (MDA-MB-231 и SK-BR-3). Фармацевтическая эффективность этого липосомального препарата после 72 ч инкубации была оценена в сравнении с известным на рынке препаратом для лечении рака молочной железы – Taxol®. Авторы также показали, что по сравнению с обычными липосомами, пегилированные липосомы увеличивали период полувыведения паклитаксела с 50.5±1.52 ч до 17.8±2.35 ч у крыс. Исследование биораспределения на модели ксенотрансплантата рака молочной железы у мышей свидетельствовало о значительном увеличении доставки пегилированных липосом к опухолевым тканям после инъекции по сравнению с Taxol® или обычными липосомами соответственно. Кроме того, пэгилированные липосомы показали более эффективное ингибирование роста опухолей в исследованиях *in vivo*.

Доклинические и клинические исследования показали значительную эффективность и пониженную токсичность липосом, содержащих даунорубицин (ДНР) (рис. 4). Однако при лечении гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени липосомальный ДНР показал умеренную гематотоксичность и значительную гепатотоксичность, что исключило дальнейшие исследования этих липосом у пациентов с такими заболеваниями [6]. Липосомальный ДНР показал многообещающие результаты в лечении Т-клеточной лимфомы кожи [7]. Кроме того, смесь липосомального ДНР-карбоплатина и этопозида была использована для лечения у детей с рецидивом глиомы после операции. В результате лечения была показана стабильность препарата наряду с его низкой гематотоксичностью [8].

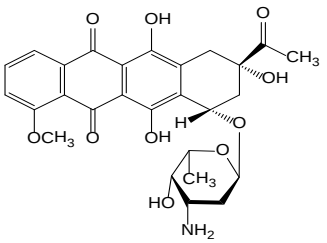


Рис. 4. Структура даунорубицина.

Конъюгат холестерина и карборана – холестерин (1,12)-дикарба-*клозо*-додекаборан-карбоксилат (рис. 5) был синтезирован в качестве потенциального агента для борнейтронозахватной терапии (БНЗТ) рака. Полученный конъюгат был инкапсулирован в липосомы, что обеспечило достаточный уровень бора для клеток глиомы 9L крыс в экспериментах *in vitro*. В результате было показано, что холестерин (1,12)-дикарба-*клозо*-додекаборан-карбоксилат в составе липосом является перспективным агентом для БНЗТ и содержание бора в раковых клетках при его применении было выше по сравнению с обычными клетками, что объясняется их активным ростом [9].

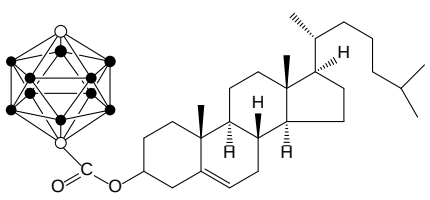


Рис. 5. Структура холестерин (1,12)-дикарба-*клозо*-додекаборан-карбоксилата.

Авторами Shabbits и Mayer [10] были разработаны липосомы, используемые в качестве новых противоопухолевых агентов и содержащие в своем составе достаточно большой процент природного липида – церамида. Такие липосомы показали значительную противоопухолевую активность на модели асцитной опухоли J774 в экспериментах *in vivo*. Ozpolat и соавт. [11] в своем исследовании также показали, что при внутривенной инъекции липосом, содержащих *транс*-ретиноевую кислоту (ТРК) (рис. 6), наблюдалась повышенная концентрация ТРК в плазме. ТРК с такими благоприятными фармакокинетическими характеристиками может быть эффективным средством при лечении острого промиелоцитарного лейкоза или других видов рака.

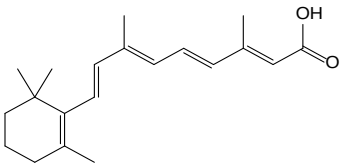


Рис. 6. Структура *транс*-ретиноевой кислоты.

Цисплатин (CDDP) (рис. 7) является одним из наиболее эффективных химиотерапевтических агентов, используемых для внутривенного введения при лечении рака яичников, легких, мозга и опухоли шеи [12–14]. Кроме того, CDDP широко используется в лечении перитонеального карциноматоза при внутрибрюшинном способе введения. Использование CDDP в указанных случаях демонстрирует достаточно высокую эффективность при лечении больных, при этом позволяя решать проблемы, связанные с токсичностью. Аналогично другим гидрофобным противораковым соединениям, были проведены исследования эффективности доставки липосомальных структур с CDDP, которые показали положительные результаты в преодолении недостатков и улучшении фармацевтической эффективности традиционных форм препарата.

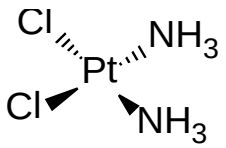


Рис. 7. Структура цисплатина (CDDP).

В исследовании [15] Hirai и соавт. инкапсулировали CDDP в липосомы, состоящие из смеси 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3фосфохолина (DPPC)/холестерина/ганглиозида/дицетил фосфата/дипальмитоил фосфатидилэтаноламин а (DPPE) с молярным соотношением, соответственно, 35:40:5:15:5. Такой липосомальной препарат был назван CDDP-Lip. Далее, на основе полученого CDDP-Lip, авторы предложили включить на поверхность липосом молекулы тетрасахарида, который обычно прикрепляется к О-гликанам на поверхности клеток и играет важную роль в процессе клеточного распознавания (Sialyl LewisX), для получения второго препарата с названием CDDP-SLX-Lip. Были произведены биологические испытания с введением CDDP-Lip и CDDP-SLX-Lip мышам с опухолью A549. Полученные результаты показали, что при использовании CDDP-SLX-Lip коэффициент выживаемости достиг 75% спустя 14 дней. Уменьшение массы тела мышей в экспериментах было незначительным, гистологические аномалии также не выявились. При этом накопление CDDP-SLX-Lip в опухолях было примерно в 6 раз больше, чем накопление CDDP-Lip или свободного CDDP. Таким образом, авторы сделали вывод, что препарат CDDP-SLX-Lip обладает лучшей противоопухолевой активностью по сравнению с CDDP-Lip, а также значительно меньшей токсичностью для нормальных тканей.

Долгоциркулирующий липосомальный препарат с названием Lipoplatin® на основе CDDP, состоящий из смеси соевого фосфатидилхолина, дипальмитоил-фосфатидилглицерина, холестерина и 1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламина-N-[амино(полиэтиленгликоль)-2000], был получен в работе [16]. Данный препарат был разработан с целью уменьшения токсичности CDDP при одновременном улучшении противоопухолевой активности по отношению к первичным опухолям и метастазам за счет повышения времени циркуляции ЛС в жидкостях и тканях организма. Исследования цитотоксической способности Lipoplatin® были выполнены на раковых клеточных линиях, происходящих из немелкоклеточного рака легкого, почки и нормальных кроветворных клеток предшественников. Lipoplatin®, по сравнению со свободным CDDP, оказывает более сильное цитотоксическое действие на раковые клеточные линии, а также проявляет более низкую токсичность по отношению к нормальным стволовым клеткам костного мозга [17].

В работе [18] Boulikas и соавт. исследовали гипотезу, что внутривенное введение Lipoplatin® может привести к избирательному поглощению в опухолях при клинических испытаниях. Определение уровня платины в опухолях и нормальных тканях показало, что Lipoplatin® может преимущественно накапливаться в злокачественных тканях (в 10–50 раз больше) первичного и метастатического происхождения по сравнению с нормальными тканями после внутривенного введения пациентам. Двухстадийное исследование было выполнено с целью проверки максимально переносимой дозы (МПД) и ограничивающей дозу токсичности (ОДТ). Первые испытания были проведены с использованием комбинации Lipoplatin® и гемцитабина (рис. 8) у больных раком под-

желудочной железы, которые в предшествующей химиотерапии не получили терапевтический эффект от гемцитабина. Полученные результаты показали отсутствие нефротоксичности после совместного использования Lipoplatin® в дозах 100 мг/м^2 (МПД) и 125 мг/м^2 (ОДТ) и гемцитабина в дозе 1000 мг/м^2. Однако, при использовании повышенной дозы Lipoplatin®, в ходе исследования МПД (стадия I) проявлялись такие симптомы как тошнота, рвота, усталость, диарея, нейротоксичность и тромботические осложнения, а при изучении ДОТ (стадия II) проявлялась нейтропения. Таким образом, МПД и ДОТ для Lipoplatin® в комбинации с гемцитабином (1000 мг/м^2) составили соответственно 100 и 125 мг/м^2.

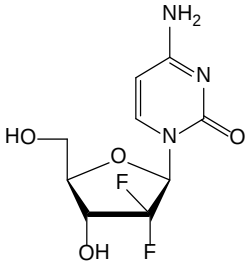


Рис. 8. Структура гемцитабина.

Для лечения немелкоклеточного рака легкого в работе [19] Lipoplatin® и гемцитабин также были совмещены и использованы в различных терапевтических схемах: Lipoplatin® в дозе 120 мг/м^2 (использовали на 1, 8 и 15 день) и гемцитабин в дозе 1000 мг/м^2 (использовали на 1 и 8 день). Полученные результаты были положительными в отношении лекарственого ответа у пациентов – 31.7 % (больше, чем у пациентов, которых лечили вариантом комбинации CCDP и гемцитабина – 25.6%). Кроме того, Lipoplatin® также показал пониженную нефро-токсичность по сравнению с CDDP в свободной форме.

В работе [20] Farhat и соавт. исследовали совместное использование Lipoplatin® и винорелбина (рис. 9) в лечении HER2/Neu-отрицательного метастатического рака молочной железы. Клинические испытания на пациентах показали хорошую фармацевтическую эффективность лекарства с полным ответом у 9.4% пациентов, частичным ответом у 43.8% пациентов, стабилизацией заболевания у 37.5% пациентов и прогрессирующим заболеванием у 9.4% пациентов. Кроме того, при исследовании не была обнаружена нейротоксичность и нефротоксичность.

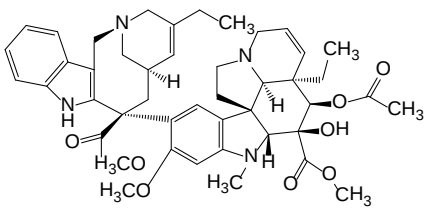


Рис. 9. Структура винорелбина.

Липосомы для доставки лекарств в антибактериальной терапии

Лечение бактериальных инфекционных заболеваний отличается от других бактериальных заболеваний из-за особых свойств инфекционных бактерий (ИБ). Одной из отличительных особенностей ИБ является наличие оболочки с высоким содержанием особых липидов, которая защищают бактериальную клетку от иммунного ответа организма-хозяина и антибактериальной терапии. Кроме того, ИБ являются факультативными внутриклеточными паразитами, которые обычно вызывают хронические заболевания. Наличие подобных свойств затрудняет противомикробную терапию. Для достижения эффективности противомикробные препараты должны проникать в макрофаги клетки-хозяина, иметь низкую токсичность и быть эффективными в малых дозах [21].

Известно, что антибиотики могут обладать резистентностью к внутриклеточным инфекциям при проникновении в фагоцитарные клетки. Положительные результаты были показаны при локализации липосом в печени и селезенке, особено в компонентах ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС), где находятся многие патогенные микроорганизмы. Таким образом, липосомы могут быть использованы для доставки антибиотиков к клеткам-мишеням этих органов.

Несмотря на то, что антибактериальный препарат полимиксин В (рис. 10) может задерживать различные бактериальные инфекции, включая *Pseudomonas aeruginosa*, его побочные токсические эффекты, в том числе ототоксичность, нефротоксичность и нервно-мышечная блокада, являются существенными препятствиями для использования [22]. Тем не менее, результаты исследования [22] показали, что применение полимиксина В в липосомальной форме снижало побочные эффекты этого лекарственного препарата. Кроме того, испытания *in vitro* на бактериальных штаммах *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter lwoffii* и *Acinetobacter baumannii* также показали, что инкапсуляция полимиксина В в липосомы улучшает антимикробную активность и снижает популяцию бактерий, при этом установлено, что липосомы способны защищать поликатионные антибиотики от инактивации полианионными компонентами в мокроте [23, 24].

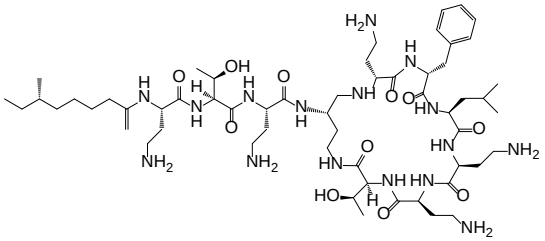


Рис. 10. Структура полимиксина В.

Для лечения экспериментального лейшманиоза хомяков были предприняты попытки создания таргетных препаратов, направленных на маннозил-фукозильные рецепторы макрофагов. Были приготовлены маннозилированные или фукозилированные липосомы, заполненные специальным препаратом – андрографолидом (рис. 11). Маннозилированные липосомы проявили более сильную активность против лейшманиоза. Данные липосомы показали очень мощную фармацевтическую активность с пониженной паразитной нагрузкой в селезенке, а также снижение токсичности в печени и почках [25].

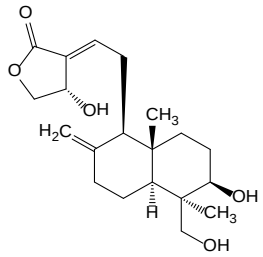


Рис. 11. Структура андрографолида.

Аналогично, эффективность лиофилизированных липосом с инкапсулированным антипротозойным препаратом – антимонатом меглумина (рис. 12) была оценена на хомяках, зараженных *Leishmania chagasi*. Результаты испытаний показали значительное уменьшение паразитных нагрузок печени у животных при лечении этими липосомами по сравнению с действием свободного препарата. Такого рода липосомы на основе антимоната меглумина, по-видимому, перспективны в качестве фармацевтического продукта для лечения висцерального лейшманиоза [26].

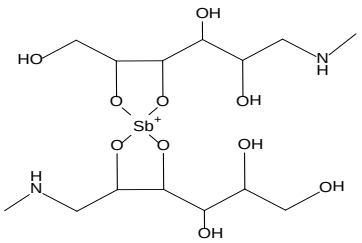


Рис. 12. Структура антимоната меглумина.

Инфекция *Staphylococcus aureus* является одной из сложных инфекционных форм, которая является большой проблемой для общественного здравоохранения. В работе [27] были получены и оценены липосомальные препараты, состоящие из дицетилфосфата или димиристоил фосфатидилглицерина и инкапсулированного ванкомицина (рис. 13) в испытаниях *in vitro* против *Staphylococcus aureus*. Оба липосомальных препарата показали улучшение антимикробной активности ванкомицина. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) липосомальных препаратов против штаммов *Staphylococcus aureus* была в 2–4 раза ниже по сравнению со свободным ванкомицином.

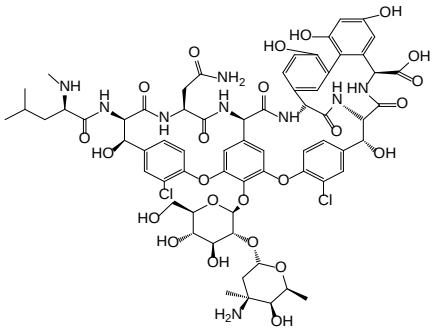


Рис.13. Структура ванкомицина.

Для лечения инфекции *Staphylococcus aureus* в легких мышей в работе [28] были разработаны пэгилированные липосомы, инкапсулированные ванкомицином. Результаты исследования показали, что после использования таких липосом стабильное содержание ванкомицина было продержано в плазме крови в течение 48 дней исследования. Кроме того, такие липосомальные структуры значительно улучшили биораспределение ванкомицина в печени и селезенке, а также способствовали накоплению ванкомицина в легких по сравнению со свободным препаратом.

Включение ванкомицина или ципрофлоксацина (рис. 14) в катионные, анионные и нейтральные липосомы улучшило эффективность инкапсулированных препаратов против *Staphylococcus aureus* [29]. При этом катионные липосомы продемонстрировали более высокую активность по сравнению с нейтральными и анионными липосомами. Другое исследование показало, что катионные липосомы, загруженные ципрофлоксацином, имеют антибактериальную активность в 2–4 раза выше, по сравнению со свободным препаратом, против грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* [30]. Повышенная активность катионных липосом может быть объяснена взаимодействием отрицательных зарядов бактериальной клеточной мембраны с положительными зарядами на поверхности липосом [31]. Это взаимодействие приводит к увеличению накопления инкапсулированных препаратов в периплазме, что позволяет диффундировать большому количеству антимикробных молекул в цитоплазму.

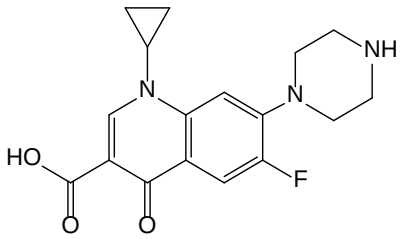


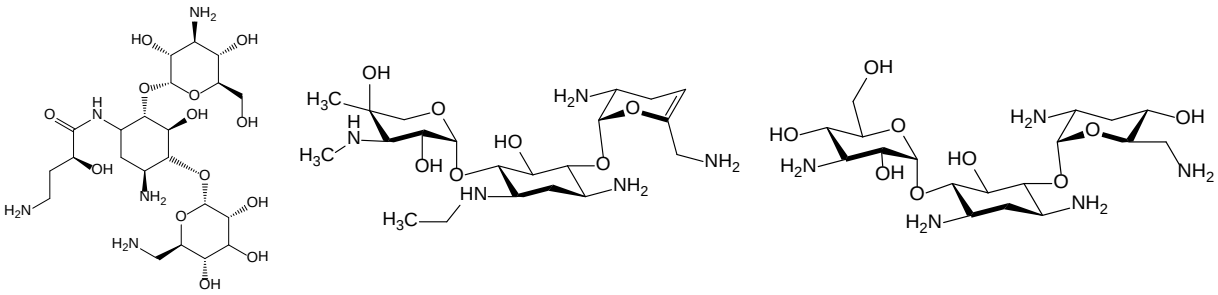
Рис. 14. Структура ципрофлоксацина.

Быстрое удаление антибиотиков ретикулоэндотелиальной системой (РЭС) клеток Купфе-

ра печени, костного мозга и макрофагов селезенки может быть объяснено инерционностью инфекции остеомиелита из-за загрязнения костных тканей. Липосомальные лекарственные формы могут улучшить эффективность антибактериальных препаратов при лечении инфекций в твердых тканях. В работе [29] внутривенное введение катионных липосом, инкапсулированных ванкомицином или ципрофлоксацином, было более эффективным для снижения инфекции кости у кроликов, вызванных *Staphylococcus aureus*. Использование липосом в течение 7–14 дней привело к снижению тяжести заболевания в 1.5-2 раза. Также была проведена комбинированная терапия липосомальным ципрофлоксацином и липосомальным ванкомицином в течение 14 дней, при этом наблюдалось ингибирование инфекции при пониженном уровне нефротоксичности. Успех комбинированной терапии ванкомицином и ципрофлоксацином в липосомальной форме может быть объяснен продолжительным временем циркуляции липосом и меньшей степенью поглощения макрофагами.

Chono и соавт. [32] исследовали фармакокинетику и фармакодинамику липосомального ципрофлоксацина у крыс с липополисахарид-индуцированной пневмонией (ЛПС-индуцированная пневмония). Использование липосомальной формы ципрофлоксацина повышало распределение антимикробного агента в жидкости эпителиальной стенки легкого по сравнению со свободным агентом и приводило к поддержанию уровня инкапсулированного препарата в течение всего периода исследования. Кроме того, использование липосом также увеличило транспорт ципрофлоксацина в альвеолярные макрофаги и снизило системную токсичность. Фармакокинетические и фармакодинамические параметры показали заметную фармацевтическую эффективность липосомальной формы ципрофлоксацина. Липосомальный ципрофлоксацин может стать перспективным агентом для направленого лечения внутриклеточных инфекций, связанных с воспалением легких.

Аминогликозиды, в том числе амикацин (рис.15а), нетилмицин (рис.15б) и тобрамицин (рис.15в) были загружены в катионные липосомы, состоящие из лецитина, стеариламина и холестерина или анионные липосомы, состоящие из лецитина, дицетилфосфата и холестерина [33]. Данные липосомальные препараты были исследованы в опытах *in vitro*. Использование липосом показало стабильное лекарственное высвобождение в сыворотке крови человека, однако значительной разницы в антибактериальной активности между инкапсулированными и свободными лекарственными средствами не наблюдалось. Отсутствие повышения антибактериальной активности липосом, инкапсулированных с амикацином, тобрамицином и нетилмицином, было объяснено в другом исследовании медленным высвобождением лекарственных средств из липосом, которое препятствовало действию достаточного количества антибиотиков непосредственно на бактерии [34]. Тем не менее, другие исследования [35, 36] показали, что липосомальные аминогликозиды, соединяясь с наружной мембраной *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia,* приводят к высокому содержанию аминогликозидов на стенках бактериальных клеток. Присутствие аминогликозидов в бактериальных клетках было подтверждено методами трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ), иммуноцито-химическими методами и проточной цитометрией.



а б в

Рис. 15. Структуры аминогликозидов [33] : а – амикацин; б – нетилмицин; в – тобрамицин.

В исследовании [35] инкапсуляция амикацина, тобрамицина и гентамицина (рис. 16) в липосомы, состоящие из смеси 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (DPPC) и холестерина с молярном соотношении 2:1, приводила к более мощной антисинегнойной активности по сравнению со свободными лекарственными средствами. Аминогликозидные инкапсулированные липосомальные препараты также улучшали антимикробную активность и пролонгировали действие лекарств в организме. Кроме того, было обнаружено снижение дозы лекарств в 64 раза в случае с амикацином (512 мг/л для свободного амикацина против 8 мг/л для липосомальной формы), в 128 раз в случае с тобрамицином (1024 мг/л для свободного тобрамицина против 8 мг/л для липосомальной формы) и в 16 раз в случае с гентамицином (256 мг/л

для свободного гентамицина против 8 мг/л для липосомальной формы) [35]. Аналогичные результаты по сокращению МИК были получены с липосомами, состоящими из смеси 1,2-димиристоил-*sn*-глицерин-3-фосфохолина и холестерина (в молярном соотношении 2:1) при инкапсуляции гентамицина в исследовании [37].

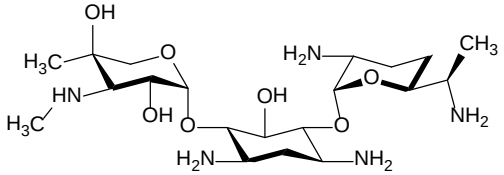


Рис. 16. Структура гентамицина.

В исследованиях [38, 39] совместная инкапсуляция висмут-этандитиола (BiEDT) с тобрамицином в липосомах показала антибактериальный синергический эффект против *Pseudomonas aeruginosa* посредством увеличения проникновения липосом в мокроту и ингибирования бактериальной популяции в структуре биопленки. Кроме того, использование таких липосом позволило уменьшить токсические побочные эффекты BiEDT на эпителиальные клетки легких, что было показано анализом МТТ (анализ по оценке жизнеспособности клеток с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромидом (МТТ), основанный на определении активности дегидрогеназы митохондрий) и анализом лактатдегидрогеназы (лабораторный тест для определения концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови). Также Anhariri с соавт. в работе [40] на похожих исследовательских объектах было выяснено, что использование липосом с инкапсулированным BiEDT и тобрамицином понижало чувство кворума бактерий (способность некоторых бактерий общаться и координировать свое поведение за счет секреции молекулярных сигналов) и продукцию ферментов (липаза, протеаза, хитиназа) бактериями *Pseudomonas aeruginosa* посредством механизма слияния.

В работе [41] была исследована антибактериальная эффективность липосомальных структур с различными заряженными поверхностями, инкапсулированных кларитромицином (рис. 17) на штаме *Pseudomonas aeruginosa*, который был выделен от пациентов с муковисцидозом. Исследуемые липосомы показали лучшее значение МИК по сравнению со свободным препаратом. Нейтральные липосомы были более эффективными, чем свободная форма препарата, однако положительно и отрицательно заряженные липосомы были также эффективными в устранении популяции бактерии, снижении вирулентных факторов и подвижности бактерий.

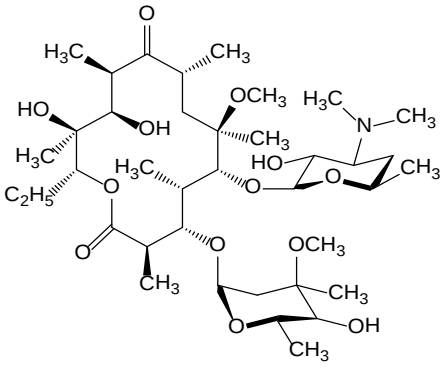


Рис. 17. Структура кларитромицина.

Как известно, CpG-олигодезоксинуклеотид (CpG-ODN) является синтетическим иммуномодулятором, который увеличивает производство оксида азота макрофагами *in vivo* [42]. Инкапсуляция CpG в катионные липосомы, состоящие из 1,2-диолеил-3-триметиламмоний-пропана, показала более высокий защитный эффект в организмах мышей от инфекции бактерии *Burkholderia pseudomallei* по сравнению со свободным CpG [43]. Количество внутриклеточных бактерий в макрофагах мышей, которых лечили липосомальным препаратом, было снижено на 92% по сравнению с контрольными группами, которые получали свободный CpG-ODN, что снижало количество внутриклеточных бактерий на 45%. Снижение количества внутриклеточных бактерий являлось результатом повышенной продукции оксида азота макрофагами. Кроме того, липосомы могли накапливаться в печени и селезенке, где в большей степени локализованы инфекционные микроорганизмы. Использование данных липосом оказалось очень полезным для нацеливания антибиотиков в эти органы.

Также была исследована эффективность липосомальных структур против внутриклеточной инфекции микобактерий. Так, инкапсуляция рифабутина (рис.18а) в липосомы улучшала бактерицидную активность против бактерий *Mycobacterium avium* по сравнению со свободным рифабутином [44]. В исследовании [45] было показано, что использование липосом с инкапсулированным рифампицином (рис. 18б) посредством внутривенного введения у мышей, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*, снижало поражения печени, селезенки и, особенно, легких. При этом наблюдалось значительное снижение количества *Mycobacterium tuberculosis* в тканях по сравнению со свободным рифампицином. Выявлено, что липосомы с высокой температурой фазового перехода были более эффективными для усиления транспорта рифампицина.

а б

Рис. 18. Структуры препаратов против внутриклеточной инфекции микобактерий:
а – рифабутин; б – рифампицин.

Инфицированные макрофаги могут быть обнаружены с помощью маннозного рецептора [46]. Эти рецепторы могут эффективно ориентироваться к инфицированным макрофагам с помощью соответствующих систем доставки. Маннозилированные липосомы с инкапсулированым амфотерицином В (АмВ) (рис. 19) являются более эффективным препаратом для снижения инфекции *Leishmania donovani*, по сравнению с использованием свободного АмВ или липосом без рецепторов маннозы. Улучшение восстановительного действия может быть связано с повышенным поглощением маннозы в составе данных липосом маннозо-фукозными рецепторами, присутствующими на поверхности макрофагов. Таким образом, в органах, богатых макрофагами, таких как печень и селезенка, часто происходит повышенное накопление липосом в течение длительного времени [47].

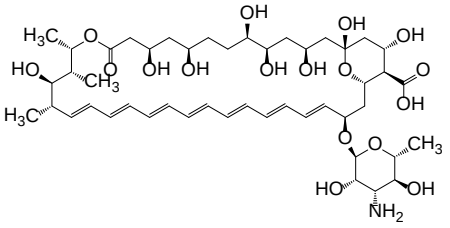


Рис. 19. Структура амфотерицина В.

Болезнь Шагаса является одним из опасных заболеваний, которое индицируется паразитами *Trypanosoma cruzi*. Эта болезнь может приводить к сердечной недостаточности у пациентов, а в некоторых случаях и к летальному исходу. В исследовании [48] были разработаны и испытаны на мышах, зараженных *Trypanosoma cruzi*, липосомы, инкапсулированные АмВ. Полученные результаты показали, что использование липосомальной формы АмВ привело к снижению инфекции в сердце, печени, селезенке, скелетных мышцах и жировых тканях. Введение АмВ на ранней стадии инфекции также привело к снижению нагрузки *Trypanosoma cruzi* в селезенке и печени, что позволило выжить инфицированным животным [48].

Рандомизированное сравнительное исследование было выполнено в работе [49] для оценки безопасности и эффективности использования липосомальной формы АмВ по сравнению со свободным препаратом в лечении нейтропенической лихорадки. Несмотря на то, что в исследовании не было выявлено значительной разницы в фармацевтической эффективности и времени действия между двумя формами лекарства, использование свободного АмВ приводило к побочным эффектам, таким как тошнота, рвота, лихорадка и головная боль по сравнению с липосомальной формой.

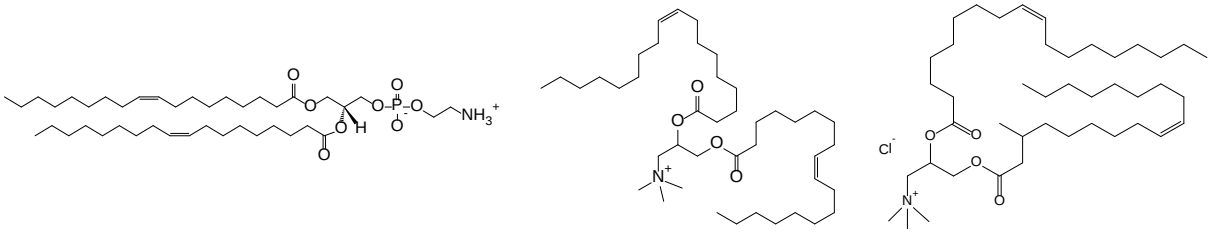
Липосомы в генной терапии

Ряд системных заболеваний обусловлен недостатком ферментов, что является последствием повреждения или отсутствия некоторых генов. Использование липосом, содержащих генные конструкции, может оказаться полезным для терапии наследственных заболеваний, которые обусловлены дефектами генов, кодирующих жизненно важные белки. Для успешного применения генной терапии *in vivo* генные конструкции должны: (I) сохранять плазмиду в конденсированном состоянии и обеспечивать защиту от деградации нуклеазами; (II) успешно взаимодействовать с клеточной мембраной и интернализировать конденсированную плазмиду; (III) высвобождать плазмиды из эндосом и (IV) обеспечивать поступление плазмиды в ядра клеток. В настоящий момент в качестве векторов для переноса генов довольно часто используют вирусы, включая ретровирусы, аденовирусы, а также вирус герпеса [50].

Недостатки вирусных векторов заключаются в возможном встраивании генома вируса в геном здоровой клетки с последующим ее перерождением в злокачественную. В связи с этим были разработаны альтернативные способы доставки генов, при этом катионные липидные системы являются наиболее предпочтительными [51]. Комплексы плазмид с липосомами имеют следующие преимущества в качестве транспортных средств для переноса генов: (I) эти комплексы являются относительно неиммуногенными, поскольку они не имеют белков в своем составе; (II) липосомы или

липидные комплексы могут быть использованы для трансфекции крупногабаритного генетического материала. Несмотря на обширные исследования в области использования катионных липосом в качестве векторов для переноса генов и развитие стратегий для повышения их биологической активности, подобные системы еще находятся на экспериментальном этапе исследования, в отличие от использования вирусных векторов в генной терапии.

Катионные липосомы обычно состоят из катионных производных липидов и нейтральных фосфолипидов, таких как диолеоил-фосфатидилэтаноламин (DOPE) (рис. 20а). Общепринятые катионные липосомальные системы – это липофектин, липофектамин, липофектейс, трансфектам и т.д. [52]. Катионные липосомы на основе хлорида N-[1-(2,3-диолеоилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмония (DOTMA) (рис. 20в), а также несколько других типов показали успешную трансфекцию в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [52]. Отрицательно заряженные генетические материалы, например, плазмиды не инкапсулируются в липосомы, но их комплексы с катионными липидами образуются за счет электростатических взаимодействий. Комплексы плазмиды с липосомами могут проникать в клетки посредством слияния с компонентами плазмы или эндосомами [53]. Липосомы, как правило, оказываются более эффективными при трансфекции генов по сравнению с мицеллами, имеющими одинаковый липидный состав, следовательно, для поддержки трансфекции важную роль играет бислойная структура. Кроме того, эффективность трансфекции генов с помощью липосом сильно зависит от состава липидов, соотношения липид/ДНК, размера частиц комплекса липосома–ДНК и используемых клеточных линий. Липосомы могут быть получены с определенными физико-химическими свойствами, такими как размер, форма и поверхностный заряд, который, в свою очередь, определяют стабильность, распределение и поглощение ДНК в экспериментах *in vivo* [54].



а б в

Рис. 20. Структуры некоторых катионных липидов: а – диолеоил фосфатидилэтаноламин (DOPE); б – 1,2-диолеоил-3-триметиламмоний-пропан (DOTAP); в – хлорид N-[1-(2,3-диолеоилокси)-пропил]-N,N,N-триметиламмония (DOTMA).

С целью увеличения уровня экспрессии хлорамфеникол-ацетилтрансферазы (ХАТ) или люциферазы в клетках печени крыс в исследовании [55] были использованы катионные, нейтральные и анионные липосомы с различным соотношением ДНК и полиэтиленимина (рис. 21). Также в состав композиции был добавлен галактоцереброзид для нацеливания на асиалогликопротеиновые рецепторы гепатоцитов. Использование всех липосомальных композиций приводило к повышению эффективности трансфекции и значительно более низкому уровню токсичности по сравнению с липосомальными комплексами без полиэтиленимина. Эти липосомы являются потенциальными системами доставки *in vivo* в гепатоциты.

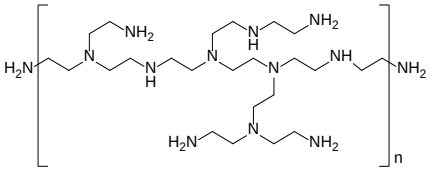
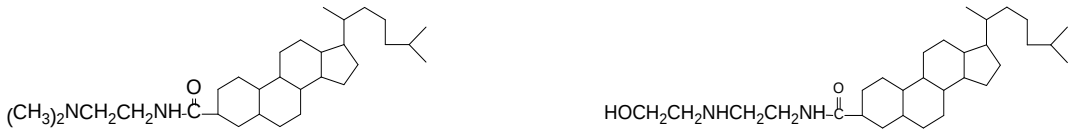


Рис. 21. Структура разветвленного полиэтиленимина.

В работе [56] Kawaura и соавт. изучали эффект моносиалоганглиозида (GM1), включенного в катионные липосомы, содержащие производные катионного холестерина на поверхности, для опосредованной трансфекции генов в культуральные клетки млекопитающих. В работе использовали два различных производных холестерина, а имено: производные, содержащие гидрофобный (рис. 22а) и гидрофильный аминокислотный (рис. 22б) остаток соответственно. Было обнаружено, что катионные липосомы, содержающие такие производные катионного холестерина, способствовали трансфекции плазмид (люциферазы pGL3) в клетки HeLa и CHO-K1 более эффективно по сравнению с контрольными катионными липосомами без моносиалоганглиозида. Конфокальная флуоресцентная микроскопия также показала, что трансфекция ДНК в составе комплекса с липосомами в клетки-мишени была более эффективной при добавлении моносиалоган-глиозида в липосомы по сравнению с липосомами без моносиалоганглиозида.



а б

Рис. 22. Структуры производных холестерина в исследовании [56]: а – производное с гидрофобным аминокислотным остатком; б – производное с гидрофильным аминокислотным остатком.

Липосомы, состоящие из хлорида O,O'-дитетрадеканоил-N-(α-триметиламмониоацетил)-диэтаноламина (DC-6-14) (рис. 23), используемого в качестве катионного липида, и холестерина показали эффективную активность трансфекции генов в культуральные клетки. Комплекс липосома–ДНК–(DC-6-14) обычно имеет положительный поверхностный заряд. Однако, в зависимости от содержания ДНК в липосомах, ζ-потенциал получаемых комплексов может быть отрицательным. Поверхностный заряд этих липосом определяет их биораспределение: положительно заряженные комплексы накапливаются непосредственно в легких, в то время как для отрицательно заряженных комплексов такое накопление не наблюдалось. Таким образом, модификация поверхности липосом помогает улучшить биораспределение, а также их специфическую направленность [57].

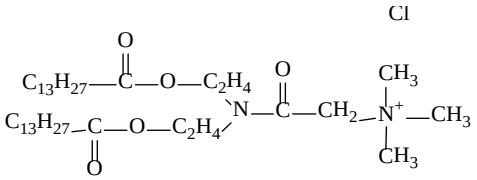
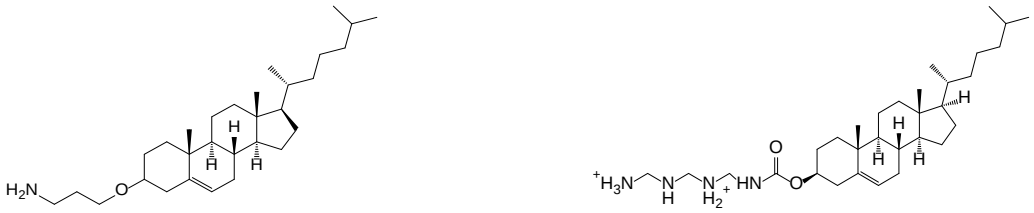


Рис. 23. Структура хлорида O,O'-дитетрадеканоил-N-(α-триметиламмониоацетил)-диэтаноламина (DC-6-14).

Значительное внимание в последнее время уделяется изучению липосомальных структур для доставки малых интерферирующих РНК (миРНК). Липосомальные структуры на основе катионных липидов, таких как 1,2-диолеоил-3-триметиламмоний-пропан (DOTAP) (рис. 20б) и DOTMA, были успешно использованы в качестве систем для доставки миРНК [58]. Комплексы катионных липидов и миРНК получили название «липоплекс». Липоплексы проникают в клетки в процессе эндоцитоза или путем их слияния с клеточной мембраной и высвобождают миРНК в цитозоль [59].

Катионные липосомы, обогащенные холестерин оксипропан-1-амином (COPA) (рис. 24а), были использованы для доставки миРНК [60]. Использование таких липосом позволило повысить эффективность доставки миРНК по сравнению с липосомами, состоящими из обычного холестерина. Была получена и использована катионная липосомальная структура, формирующаяся на основе различных молярных соотношений смеси N^1-холестерин-оксикарбонил-3,7-диазанононан-1,9-диамина (CDAN) (рис. 24б) и вспомогательного липида DOPE для оценки внутриклеточной доставки миРНК для даун-регуляции гена, кодирующего β-галактозидазу [61]. Липосомы CDAN/DOPE/миРНК оказались нетоксичны по отношению к клеткам млекопитающих, при этом внутриклеточное поглощение таких конструкций изначально оказалось медленным, но впоследствии значительно увеличивалось.



а б

Рис. 24. Структуры производных холестерина в исследованиях [60] и [61]: а – холестерин оксипропан-1-амин (COPA); б – N^1-холестериноксикарбонил-3,7-диазанононан-1,9-диамин (CDAN).

Другая целевая катионная липосомальная структура для доставки миРНК также была разработана в исследовании [62]. Так, авторами были получены галактозилированные катионные липосомы (GCLs) для адресной доставки миРНК и подавления активности эндогенного гена UBC-13 в печеночных клетках карциномы. Результаты испытаний *in vivo* показали дозозависимость от содержания GCLs: активность эндогенного гена была подавлена до 60% в печени по сравнению с системой обычных липосом/миРНК, для которой не наблюдалось подавление активности гена. GCLs не повышали уровень ферментов печени и были нетоксичны в тканях. Однако несмотря на то, что система доставки GCLs направлена в печень, в эксперименте наблюдалось ее накопление также в легких и почках, вероятно, из-за катионного характера липосом (ζ -потенциал был равен +45 мВ).

В работе [63] Chang и соавт. разработали липосомальную катионную стуктуру на основе DOTAP и DOPE с инкапсулированной миРНК

против позитивного рака молочной железы HER2. Они использовали TfRscFv (одноцепочечный фрагмент антитела, направленный на рецептор трансферрина) для нацеливания липосом к рецепторам трансферрина, которые, как правило, присутствуют в раковых клетках. Для повышения устойчивости миРНК была использована двухцепочечная молекула «siHybrids», состоящая из немодифицированой одноцепочечной РНК и немодифицированной одноцепочечной ДНК. Кроме того, небольшой линейный pH-чувствительный пептид был присоединен к поверхности липосом для эффективного внутриклеточного высвобождения миРНК. Результаты эксперимента *in vivo* показали, что такая липосомальная система может транспортировать молекулы миРНК в опухоли (простата, поджелудочная железа, меланома) у мышей, а также эффективно подавлять рост HER2-позитивных опухолей.

Несмотря на широкое использование катионных липосомальных структур для транспорта миРНК, такие структуры имеют определенные недостатки. Например, чрезмерное электростатическое взаимодействие между миРНК и катионными липосомами приводит к нестабильности систем и вызывает ферментативную или физическую деградацию. Причем катионные липосомы могут взаимодействовать с белками сыворотки крови, липопротеинами и внеклеточным матриксом с возможными высвобождением миРНК. Катионные липиды активируют систему комплемента и подвергаются быстрому выведению системой мононуклеарных фагоцитов. Формирование активных промежуточных форм кислорода при использовании катионных липосом также является причиной токсичности в организме [58].

Для того, чтобы избежать вышеуказанных недостатков, было предложено использование нейтральных липосом. Нейтральные липосомы снижают токсичность, увеличивают время циркуляции в кровотоке и уменьшают взаимодействие с белками [64]. Недавно были разработаны липосомы на основе 1,2-*sn*-глицеро-диолеоил-3-фосфохолина (DOPC) (рис. 25) со средним диаметром 65 нм для транспорта миРНК [65–69]. Испытания *in vitro* с липосомами (на основе DOPC) показали отсутствие токсичности на фибробластах, кроветворных клетках и клетках костного мозга [58]. Нейтральные липосомы по сравнению с катиоными липосомами (на основе DOTAP) могут транспортировать миРНК в 10–30 раз более эффективно [70]. Кроме того, испытания *in vivo* в исследованиях [65–69] показали, что липосомы на основе DOPC при комбинировании с миРНК (150 μг/кг в день) эффективно понижали регуляцию генов мишеней для белков, таких как Ephod2, нейропилин 2, IL-8, Bcl-2, а также уменьшали размеры ортотопических опухолей.

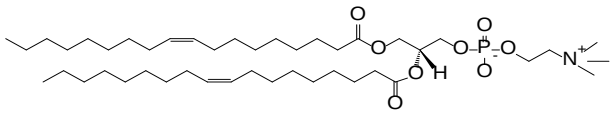


Рис. 25. Структура 1,2-*sn*-глицеро-диолеоил-3-фосфохолина (DOPC).

Многочисленные усилия также были приложены для получения анионных липосом для доставки миРНК. Основной целью являлось уменьшение или полное устранение неспецифических взаимодействий в сыворотке, которые обычно наблюдаются при использовании катионных липосом. Тем не менее, использование анионных липосом характеризуется низкой эффективностью инкапсуляции миРНК и низким клеточным поглощением, что снижает эффективность. Недавно в исследовании [71] Kapoor и соавт. сообщили о создании анионной липосомальной структуры, состоящей из смеси 1,2-диолеоил-*sn*-глицеро-3-[фосфо-*rac*-(1-глицерина) (DOPG) (рис. 26) и DOPE в молярном соотношении 40:60 для доставки миРНК. Молекулы миРНК были соединены с липосомами через кальциевые мостики. Анионные липосомы оказались нетоксичными и обладали значительной стабильностью в сыворотке крови. Таким образом, анионные липосомы следует рассматривать в качестве безопасной альтернативы катионным липосомам при доставке миРНК.

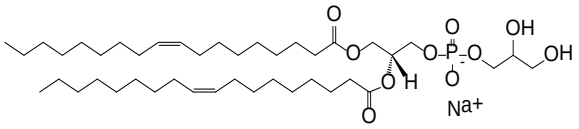


Рис. 26. Структура 1,2-диолеоил-*sn*-глицеро-3-[фосфо-*rac*-(1-глицерина)] (DOPG) (натриевая соль).

Недавно были разработаны и использованы стабильные частицы нуклеиновая кислота-липид (Stable nucleic acid lipid particles - SNALPs) для системной доставки миРНК [72]. В исследованиях [73, 74] подобные липосомы с диаметром 100 нм были получены путем слияния ионизируемых и катионных липидов, холестерина и ПЭГ-модифицированных липидов. Состав этих липидных компонентов может быть скорректирован в соответствии с конкретным исследованием. Полезность SNALPs для доставки миРНК была впервые продемонстрирована в экспериментах на мышах, зараженных вирусом гепатита B (HBV-инфекция) [75]. После этого SNALPs были скомбинированы с миРНК против клеточного цикла белков Plk1 в терапии рака [76]. Полученный препарат не проявил сопутствующую токсичность в печени, а также улучшил выживаемость мышей

с опухолевой моделью Neuro2A печени. Последние исследования показали, что успех SNALPs для лечения гепатоцеллюлярной карциномы может быть связан с тем, что SNALPs были опсонизированы аполипопротеином E (ApoE) и подвергнуты рецептор-опосредованному эндоцитозу гепатоцитами, таким образом, избегая фагоцитарного поглощения клетками Купфера [77].

Заключение

Таким образом, липосомы являются перспективными средствами доставки биологически активных соединений. Они могут переносить большое количество лекарственных препаратов, использующихся в различных лечебных целях, что позволяет уменьшить токсичность этих препаратов, минимизировать побочные эффекты, а также повысить стабильность и растворимость лекарств. В ближайшее время исследования липосом продолжатся в направлении оптимизации их структур, повышения специфичности и селективности доставки ЛС к терапевтической мишени.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Weissig V. Liposomes: Methods and Protocols. Vol. 1: Pharmaceutical Nanocarriers. New York: Humana Press, 2010. P. 1–27.

2. Швец В.И., Каплун А.П., Краснопольский Ю.М., Степанов А.Е., Чехонин В.П. От липосом семидесятых к нанобиотехнологии XXI века // Рос. нанотехнологии. 2008. Т. 3. № 11. С. 52–67.

3. Yoshinobu F., Hideki I. Nanoparticles for cancer therapy and diagnosis // Advanced Powder Technology. 2006. V. 17. P. 1–28.

4. Zhang J.A., Anyarambhatla G., Ma L., Ugwu S., Xuan T., Sardone T., Ahmad I. Development and characterisation of a novel Cremophor EL free liposome based paclitaxel (LEP-ETU) formulation // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2005. V. 59. P. 177–187.

5. Yang T., Cui F.D., Choi M.K., Cho J.W., Chung S.J., Shim C.K., Kim D.D. Enhanced solubility and stability of PEGylated liposomal paclitaxel: In vitro and in vivo evaluation // Int. J. Pharm. 2007. V. 338. P. 317–326.

6. Daniele B., DeVivo R., Perrone F., Lastoria S., Tambaro R., Izzo F., Fiore F., Vallone P., Pignata S. Phase-I clinical trial of liposomal daunorubicin in hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis // Anticancer Res. 2000. V. 20. P. 1249–1251.

7. Wollina U., Hohaus K., Schonlebe J., Haroske E., Kostler E. Liposomal daunorubicin in tumor stage cutaneous T-cell lymphoma: report of three cases // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2003. V. 129. P. 65–69.

8. Fiorillo A., Maggi G., Greco N., Migliorati R., D'Amico A., DeCaro M.D., Sabbatino M.S., Buffardi F. Second-line chemotherapy with the association of liposomal daunorubicin, carboplatin and etoposide in children with recurrent malignant brain tumors // J. Neurooncol. 2004. V. *66. P*. 179–185.

9. Peacock G.F., Ji B., Wang C.K., Lu D.R. Cell culture studies of a carborane cholesteryl ester with conventional and PEG liposomes // Drug Deliv. 2003. V. 10. P. 29–34.

10. Shabbits J.A., Mayer L.D. High ceramide content liposomes with in vivo antitumor activity // Anticancer Res. 2003. V. 23. P. 3663–3669.

11. Ozpolat B., Lopez-Berestein G., Adamson P., Fu C.J., Williams A.H. Pharmacokinetics of intravenously administered liposomal all-trans-retinoic acid (ATRA) and orally administered ATRA in healthy volunteers // J. Pharm. Pharm. Sci. 2003. V. 6. P. 292–301.

12. Krieger M., Eckstein N., Schneider V., Koch M., Royer H.D., Jaehde U., Bendas G. Overcoming cisplatin resistance of ovarian cancer cells by targeted liposomes in vitro // Int. J. Pharm. 2010. V. 389. P. 10–17.

13. Le Chevalier T., Brisgand D., Douillard J.Y., Pujol J.L., Alberola V., Monnier A., Riviere A., Lianes P., Chomy P., Cigolari S. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients // J. Clin. Oncology. 1994. V. 12. P. 360–367.

14. Guillot T., Spielmann M., Kac J., Luboinski B., Tellez-Bernal E., Munck J.N., Bachouchi M., Armand J.P., Cvitkovic E. Neoadjuvant chemotherapy in multiple synchronous head and neck and esophagus squamous cell carcinomas // Laryngoscope. 1992. V. 102. P. 311–319.

15. Hirai M., Minematsu H., Hiramatsu Y., Kitagawa H., Otani T., Iwashita S., Kudoh T., Chen L., Li Y., Okada M., Salomon D.S., Igarashi K., Chikuma M., Seno M. Novel and simple loading procedure of cisplatin into liposomes and targeting tumor endothelial cells // Int. J. Pharm. 2010. V. 391. P. 274–283.

16. Stathopoulos G.P., Boulikas T., Vougiouka M., Deliconstantinos G., Rigatos S., Darli E., Viliotou V., Stathopoulos J.G. Pharmacokinetics and adverse reactions of a new liposomal cisplatin (Lipoplatin): phase I study // Oncology Reports. 2005. V. 13. P. 589–595.

17. Arienti C., Tesei A., Ravaioli A., Ratta M., Carloni S., Mangianti S., Ulivi P., Nicoletti S., Amadori D., Zoli W. Activity of lipoplatin in tumor and in normal cells in vitro // Anti-cancer Drugs. 2008. V. 19. P. 983–990.

18. Boulikas T., Stathopoulos G.P., Volakakis N., Vougiouka M. Systemic Lipoplatin infusion results in preferential tumor uptake in human studies // Anticancer Research. 2005. V. 25. P. 3031–3039.

19. Mylonakis N., Athanasiou A., Ziras N., Angel J., Rapti A., Lampaki S., Politis N., Karani-kas C., Kosmas C. Phase II study of liposomal cisplatin (Lipoplatin) plus gemcitabine versus cisplatin plus gemcitabine as first line treatment in inoperable (stage IIIB/IV) non-small cell lung cancer // Lung Cancer. 2010. V. 68. P. 240–247.

20. Farhat F.S., Temraz S., Kattan J., Ibrahim K., Bitar N., Haddad N., Jalloul R., Hatoum H.A., Nsouli G., Shamseddine A.I. A phase II study of lipoplatin (liposomal cisplatin) / vinorelbine combination in HER-2/neu-negative metastatic breast cancer // Clinical Breast Cancer. 2011. V. 11. P. 384–389.

21. Carlton L.G., John F., Glenn J.S., Charles O.T. Pathogenesis of bacterial infections in animals. Fourth Edition. US: Wiley-Blackwell, 2010. 664 p.

22. Omri A., Suntres Z.E., Shek P.N. Enhanced activity of liposomal polymyxin B against Pseudomonas aeruginosa in a rat model of lung infection // Biochem. Pharmacol. 2002. V. 64. P. 1407–1413.

23. Dana M.S. Recent advances in microbiology. Canada: Apple Academic Press Inc, 2012. P. 77–89.

24. Alipour M., Halwani M., Omri A. Antimicrobial effectiveness of liposomal polymyxin B against resistant Gram-negative bacterial strains // Int. J. Pharm. 2008. V. 355. P. 293–298.

25. Sinha J., Mukhopadhyay S., Das N., Basu M.K. Targeting of liposomal andrographolide to L. donovani-infected macrophages in vivo // Drug Deliv. 2000. V. 7. P. 209–213.

26. Frezard F., Michalick M.S., Soares C.F., Demicheli C. Novel methods for the encapsulation of meglumine antimoniate into liposomes // Braz. J. Med. Biol. Res. 2000. V. 33. P. 841–846.

27. Sande L., Sanchez M., Montes J. Liposomal encapsulation of vancomycin improves killing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a murine infection model // J. Antimicrob. Chemother. 2012. V. 67. P. 2191–2194.

28. Muppidi K., Wang J., Betageri G. PEGylated liposome encapsulation increases the lung tissue concentration of vancomycin // Antimicrob. Agents Chemother. 2011. V. 55. P. 4537–4542.

29. Kadry A.A., Al-Suwayeh S.A., Abd-Allah A.R. Treatment of experimental osteomyelitis by liposomal antibiotics // J. Antimicrob. Chemother. 2004. V. 54. P. 1103–1108.

30. Gubernator J., Druis-Kawa Z., Dorotkiewicz-Jach A. In vitro antimicrobial activity of liposomes containing ciprofloxacin, meropenem and gentamicin against gram-negative clinical bacterial strains // Lett. Drug Des. Discov. 2007. V. 4. P. 297–304.

31. Drulis-Kawa Z., Dorotkiewicz-Jach A., Gubernator J. The interaction between Pseudomonas aeruginosa cells and cationic PC:Chol:DOTAP liposomal vesicles versus outer-membrane structure and envelope properties of bacterial cell // Int. J. Pharm. 2009. V. 367. P. 211–219.

32. Chono S., Tanino T., Seki T. Efficient drug delivery to alveolar macrophages and lung epithelial lining fluid following pulmonary administration of liposomal ciprofloxacin in rats with pneumonia and estimation of its antibacterial effects // Drug. Dev. Ind. Pharm. 2008. V. 34. P. 1090–1096.

33. Omri A., Ravaoarinoro M., Poisson M. Incorporation, release and in vitro antibacterial activity of liposomal aminoglycosides against Pseudomonas aeruginosa // J. Antimicrob. Chemother. 1995. V. 36. P. 631–639.

34. Omri A., Ravaoarinoro M. Comparison of the bactericidal action of amikacin, netilmicin and tobramycin in free and liposomal formulation against Pseudomonas aeruginosa // Chemotherapy. 1996. V. 42. P. 170–176.

35. Mugabe C., Halwani M., Azghani A.O. Mechanism of enhanced activity of liposome-entrapped aminoglycosides against resistant strains of Pseudomonas aeruginosa // Antimicrob. Agents Chemother. 2006. V. 50. P. 2016–2022.

36. Halwani M., Mugabe C., Azghani A.O. Bactericidal efficacy of liposomal aminoglycosides against Burkholderia cenocepacia // J. Antimicrob. Chemother. 2007. V. 60. P. 760–769.

37. Rukholm G., Mugabe C., Azghani A.O. Antibacterial activity of liposomal gentamicin against Pseudomonas aeruginosa: a time-kill study // Int. J. Antimicrob. Agents. 2006. V. 27. P. 247–252.

38. Halwani M., Blomme S., Suntres Z.E. Liposomal bismuth-ethanedithiol formulation enhances antimicrobial activity of tobramycin // Int. J. Pharm. 2008. V. 358. P. 278–284.

39. Halwani M., Hebert S., Suntres Z.E. Bismuth-thiol incorporation enhances biological activities of liposomal tobramycin against bacterial biofilm and quorum sensing molecules production by Pseudomonas aeruginosa // Int. J. Pharm. 2009. V. 373. P. 141–146.

40. Alhariri M., Omri A. Efficacy of liposomal bismuth-ethanedithiol-loaded tobramycin after intratracheal administration in rats with pulmonary pseudomonas aeruginosa infection // Antimicrob. Agents Chemother. 2013. V. 57. P. 569–578.

41. Alhajlan M., Alhariri M., Omri A. Efficacy and safety of liposomal clarithromycin and its effect on pseudomonas aeruginosa virulence factors // Antimicrob. Agents Chemother. 2013. V. 57. P. 2694–2704.

42. Deng J.C., Moore T.A., Newstead M.W. CpG oligodeoxynucleotides stimulate protective innate immunity against pulmonary Klebsiella infection // J. Immunol. 2004. V. 173. P. 5148–5155.

43. Puangpetch A., Anderson R., Huang Y.Y. Cationic liposomes extend the immunostimulatory effect of CpG oligodeoxynucleotide against Burkholderia pseudomallei infection in BALB/c mice // Clin.

Vaccine Immunol. 2012. V. 19. P. 675–683.

44. Gaspar M.M., Cruz A., Penha A.F. Rifabutin encapsulated in liposomes exhibits increased therapeutic activity in a model of disseminated tuberculosis // Int. J. Antimicrob. Agents. 2008. V. 31. P. 37–45.

45. Deol P., Khuller G.K., Joshi K. Therapeutic efficacies of isoniazid and rifampin encapsulated in lung-specific stealth liposomes against Mycobacterium tuberculosis infection induced in mice // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. V. 41. P. 1211–1214.

46. Basu N., Sett R., Das P.K. Down-regulation of mannose receptors on macrophages after infection with Leishmania donovani // Biochem. J. 1991. V. 277. P. 451–456.

47. Rathore A., Jain A., Gulbake A. Mannosylated liposomes bearing Amphotericin B for effective management of visceral Leishmaniasis // J. Liposome Res. 2011. V. 21. P. 3333–3340.

48. Cencig S., Coltel N., Truyens C. Parasitic loads in tissues of mice infected with *Trypanosoma cruzi* and treated with AmBisome // PLoS Negl. Trop. Dis. 2011. V. 5 (6). e1216.

49. Jadhav M.P., Shinde V.M., Chandrakala S. A randomized comparative trial evaluating the safety and efficacy of liposomal amphotericin B (Fungisome) versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of febrile neutropenia in India // Indian J. Cancer. 2012. V. 49. P. 107–113.

50. Crystal R.G. Transfer of genes to humans: early lesions and obstacles to success // Science 270. 1995. P. 404–410.

51. Gao X., Huang L. Cationic liposome mediated gene transfer // Gene Ther. 1995. V. *2*. P. 710–722.

52. Tomlinson E., Rolland A.P. Controllable gene therapy: pharmaceutics of non viral gene delivery systems // J. Contr. Rel. 1996. V. 39. P. 357–372.

53. Sharma A., Sharma U.S. Liposomes in drug delivery: progress and limitations // Int. J. Pharm. 1997. V. 154. P. 123–140.

54. Zou Y., Zong G., Ling Y.H., Perez-Soler R. Development of cationic liposome formulations for intratracheal gene therapy of early lung cancer // Cancer Gene Ther. 2000. V. 7. P. 683–696.

55. Bandyopadhyay P., Kren B.T., Ma X., Steer C.J. Enhanced gene transfer into HuH-7 cells and primary rat hepatocytes using targeted liposomes and polyethylenimine // Biotechniques. 1998. V. 25. P. 282–284.

56. Kawaura C., Hasegawa S., Hirashima N., Nakanishi M. Monosialoganglioside containing cationic liposomes with a cationic cholesterol derivative promote the efficiency of gene trans fection in mammalian culture cells // Biol. Pharm. Bull. 2000. V. 23. P. 778–780.

57. Ishiwata H., Suzuki N., Ando S., Kikuchi H., Kitagawa T. Characteristics and biodistribution of cationic liposomes and their DNA complexes // J. Contr. Rel. 2000. V. 69. P. 139–148.

58. Ozpolat B., Sood A., Lopez-Berestein G. Nanomedicine based approaches for the delivery of siRNA in cancer // J. Intern. Med. 2010. V. 267. P. 44–53.

59. Tseng Y.C., Mozumdar S., Huang L. Lipid-based systemic delivery of siRNA // Advanced Drug Delivery Reviews. 2009. V. 61. P. 721–731.

60. Han S.E., Kang H., Shim G.Y. Novel cationic cholesterol derivative-based liposomes for serum-enhanced delivery of siRNA // Int. J. Pharm. 2008. V. 353. P. 260–269.

61. Spagnou S., Miller A.D., Keller M. Lipidic carriers of siRNA: differences in the formulation, cellular uptake, and delivery with plasmid DNA // Biochemistry. 2004. V. 43. P. 13348–13356.

62. Sato A., Takagi M., Shimamoto A. Small interfering RNA delivery to the liver by intravenous administration of galactosylated cationic liposomes in mice // Biomaterials. 2007. V. 28. P. 1434–1442.

63. Pirollo K.F., Chang E.H. Targeted delivery of small interfering RNA: approaching effective cancer therapies // Cancer Res. 2008. V. 68. P. 1247–1250.

64. Hughes J., Yadava P., Mesaros R. Liposomal siRNA delivery // Methods Mol. Biol. 2010. V. 605. P. 445–459.

65. Gray M.J., Van Buren G., Dallas N.A. Therapeutic targeting of neuropilin-2 on colorectal carcinoma cells implanted in the murine liver // J. Natl. Cancer Inst. 2008. V. 100. P. 109–120.

66. Merritt W.M., Lin Y.G., Spannuth W.A. Effect of interleukin-8 gene silencing with liposome-encapsulated small interfering RNA on ovarian cancer cell growth // J. Natl. Cancer Inst. 2008. V. 100. P. 359–372.

67. Ozpolat B., Akar U., Tekedereli I. Targeted silencing of Bcl-2 by liposomal siRNA- nanovectors leads to autophagic and apoptotic cell death in in vivo breast cancer models // Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res. 2008: 4928.

68. Halder J., Kamat A.A., Landen C.N. Focal adhesion kinase targeting using in vivo short interfering RNA delivery in neutral liposomes for ovarian carcinoma therapy // Clin. Cancer Res. 2006. V. 12. P. 4916–4924.

69. Landen C.N., Chavez-Reyes A., Bucana C. Therapeutic EphA2 gene targeting in vivo using neutral liposomal small interfering RNA delivery // Cancer Res. 2005. V. 65. P. 6910–6918.

70. Gewirtz A.M. On future's doorstep: RNA interference and the pharmacopeia of tomorrow // J. Clin. Invest. 2007. V. 117 (12). P. 3612–3614.

71. Kapoor M., Burgess D.J. Efficient and safe delivery of siRNA using anionic lipids: formulation optimization studies // Int. J. Pharm. 2012. V. 432. P. 80–90.

72. Jeffs L.B., Palmer L.R., Ambegia E.G. A scalable, extrusion-free method for efficient liposomal encapsulation of plasmid DNA // Pharm. Res. 2005. V. 22. P. 362–372.

73. Gomes-da-Silva L.C., Fonseca N.A., Moura V. Lipid-based nanoparticles for siRNA delivery in cancer therapy: paradigms and challenges // Acc. Chem. Res. 2012. V. 45. P. 1163–1171.

74. Huang L., Liu Y. In vivo delivery of RNAi with lipid-based nanoparticles // Annu. Rev. Biomed. Eng. 2011. V. 13. P. 507–530.

75. Morrissey D.V., Lockridge J.A., Shaw L. Potent and persistent in vivo anti-HBV activity of chemically modified siRNAs // Nat. Biotechnol. 2005. V. 23. P. 1002–1007.

76. Judge A.D., Robbins M., Tavakoli I. Confirming the RNAi-mediated mechanism of action of siRNA-based cancer therapeutics in mice // J. Clin. Invest. 2009. V. 119. P. 661–673.

77. Akinc A., Querbes W., De S. Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms // Mol. Ther. 2010. V. 18. P. 1357–1364.

LIPOSOMAL DELIVERY SYSTEMS OF THE BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS IN THE TREATMENT OF THE CERTAIN DISEASES

N.H. Quang[1,@], V.V. Chupin[2], D.I. Prokhorov[1], K.A. Zhdanova[3], V.I. Shvets[1,4,5]

[1]*Department of Biotechnology and Bionanotechnology, M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia*

[2]*Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow Region , 141700 Russia*

[3]*Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia*

[4]*Scientific-Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, RAMN, Moscow, 125315 Russia*

[5]*Drugs Technology Ltd., Moscow region, 141400 Russia*

[@]*Corresponding author e-mail: anpha2004@yahoo.com*

Based on the aggregate results from several different studies, this article will provide readers a survey view about the ability to drug delivery one of the most typical nano structures – liposome and the use of this structure for various therapeutic purposes, including anticancer therapy, antibacterial therapy and gene therapy.

***Keywords**: nanoparticle, liposome, anticancer therapy, antibacterial therapy, gene therapy.*

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 536.63+544.236.2

АНАЛИЗ ТЕМПЕРАТУРНОЙ ЗАВИСИМОСТИ ТЕПЛОЕМКОСТИ НЕНАПОЛНЕННЫХ ВУЛКАНИЗАТОВ

Агаянц И.М., профессор

кафедра Химии и технологии переработки эластомеров им. Ф.Ф. Кошелева
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия
**Автор для переписки, e-mail: agayantsivan@yandex.ru*

Рассмотрена температурная зависимость теплоемкости и скорости изменения теплоемкости одиннадцати ненаполненных вулканизатов на основе каучуков общего и специального назначения в диапазоне температур от 133К до 373К. Определены основные количественные характеристики интегральных и дифференциальных кривых и рассмотрены взаимосвязи этих характеристик. Получено дифференциальное уравнение процесса.

Ключевые слова: *теплоемкость, температурная зависимость, ненаполненные вулканизаты, стеклование каучука.*

В литературе [1, 2] имеются сведения о результатах измерения теплоемкости вулканизатов в основном при комнатных температурах, и при этом практически нигде не указываются условия проведения эксперимента. В то же время известно [3–5], что как температура стеклования T_c, так и свойства высокоэластических полимерных материалов во многом определяются температурно-времеиными условиями проведения эксперимента – результатами релаксационных процессов, происходящих в полимере [6-16].

В настоящей работе в широком диапазоне температур (от 133К до 373К) исследована удельная теплоемкость ряда ненаполненных вулканизатов на основе различных каучуков.

Удельная теплоемкость определялась на калориметре ДСМ-2М. Использовались образцы массой 70-80 мг. Скорость охлаждения до температуры I33K – 64 К/мин, измерения проводились при скорости нагревания 16 К/мин в диапазоне изменения теплового потока от 0 до 0.02 Вт. Погрешность эксперимента составляла 7%. Калибровка калориметра проводилась по образцовым мерам, прилагаемым к прибору, работоспособность проверялась по эталонной бензойной кислоте.

Во всех случаях теплоемкость возрастает с увеличением температуры. Ниже T_c рост носит линейный характер, выше T_c изменение теплоемкости описывается моделью $C_p=a+bT+kT^2$ (здесь a>0, b<0, k>0). В определенном диапазоне температур происходит скачок теплоемкости, связанный с переходом из стеклообразного в высокоэластическое состояние и сопровождающийся размораживанием сегментальной подвижности в аморфном полимере.

За температуру стеклования принималась точка перегиба кривой C=f(T) в области стеклования.

Температурная зависимость теплоемкости ненаполненных вулканизатов представлены на рис. 1.

Для характеристики стеклования по данным измерения теплоемкости можно использовать эмпирическое соотношение [16, 17]:

$$T_c \cdot \Delta C_p = B, \qquad (1)$$

где T_c – температура стеклования, К; ΔC_p – скачок теплоемкости при переходе из стеклообразного состояния в высокоэластическое, кДж/(кг·К); B=115 кДж/кг – эмпирическая постоянная.

Результаты определения температуры стеклования, перепада теплоемкости в области перехода и их произведения показаны в табл. 1. Различия данных по T_c в литературных источниках обусловлены, видимо, выбором объекта измерения и способом определения.

Среднее значение эмпирической константы по всем 11 каучукам оказалось равным 114 кДж/кг, стандартное отклонение 12.8 кДж/кг, коэффициент вариации 11.2%.

Дальнейший анализ перехода из стеклообразного в высокоэластическое состояние был осуществлен путем рассмотрения кривых, изображенных на рис. 1, как интегральных кривых, и по ним были рассчитаны значения производных dC_p/dT. Для этого был использован узкий интервал температур в области перехода.

Кривые скорости изменения теплоемкости при варьировании температуры показаны на рис. 2.

При вычислении значений производных dC_p/dT интегральная кривая $C_p=f(T)$ аппроксимировалась с использованием программы Table Curve 2D следующей моделью из разряда функций распределения:

$$C_p=a+(b/\pi)\cdot(\mathrm{arctg}((T-c)/d)+\pi/2). \qquad (2)$$

Здесь a – значение теплоемкости при $T\rightarrow-\infty$, b – область определения кривой по ординате, c – температура T_{50}, при которой процесс прошел на 50%, d – половина интерквартильной широты, т.е. $T_{75}–T_{25}$.

Выбор этой модели обусловлен высокими значениями коэффициента детерминации (0.9988–0.9998) и критерия Фишера (1094–5776) и малыми стандартными ошибками (0.0074–0.0152 К).

Модель для описания кривых скорости имела следующий вид:

$$dC_p/dT=A/(1-((T-B)/C)^2). \qquad (3)$$

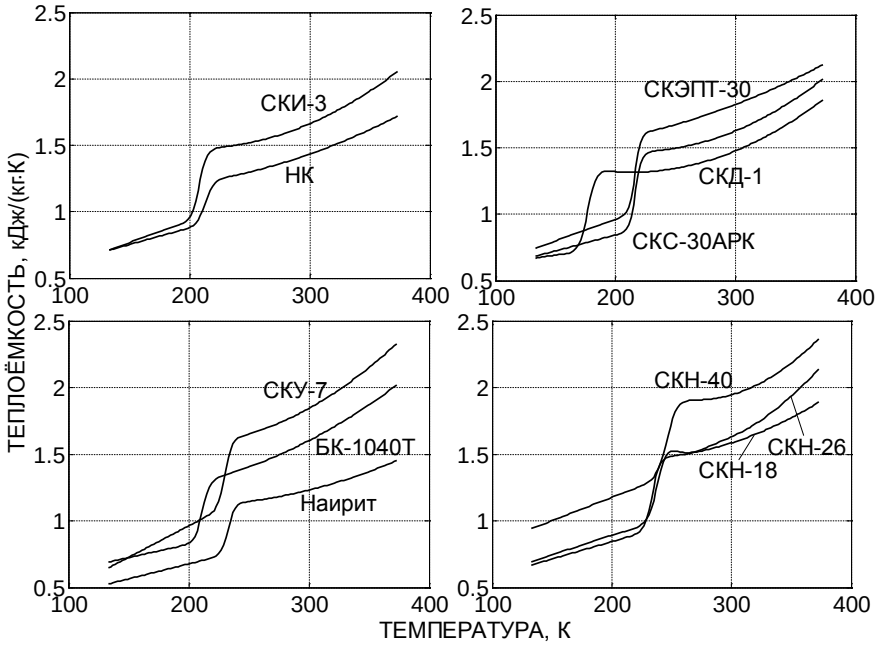


Рис. 1. Температурная зависимость теплоемкости ненаполненных вулканизатов.

Таблица 1. Результаты определения температуры стеклования, скачка теплоемкости в области стеклования и эмпирической константы B

Каучук	T_c	T_c*	T_c**	T_c***	ΔC_p	B
Натуральный	212	200-205	203		0.44	93
Изопреновый СКИ-3	209	200-205	203	218	0.55	115
Дивиниловый СКД-1	168	161-171		184	0.63	106
Этиленпропиленовый СКЭПТ-30	214	213-218			0.60	128
Бутадиен-стирольный СКС-30АРК	216	217-221		240	0.56	121
Хлоропреновый (наирит)	230	231-233	233	252	0.40	92
Бутилкаучук БК-1040Т	216	208-213	204		0.53	114
Уретановый СКУ-7	227				0.50	114
Бутадиен-нитрильный СКН-18	231	223-226			0.50	116
Бутадиен-нитрильный СКН-26	235	231-233		254	0.53	125
Бутадиен-нитрильный СКН-40	242	248-251		263	0.55	133

T_c*, T_c**, T_c*** – температура стеклования по данным [16], [18] и [19].

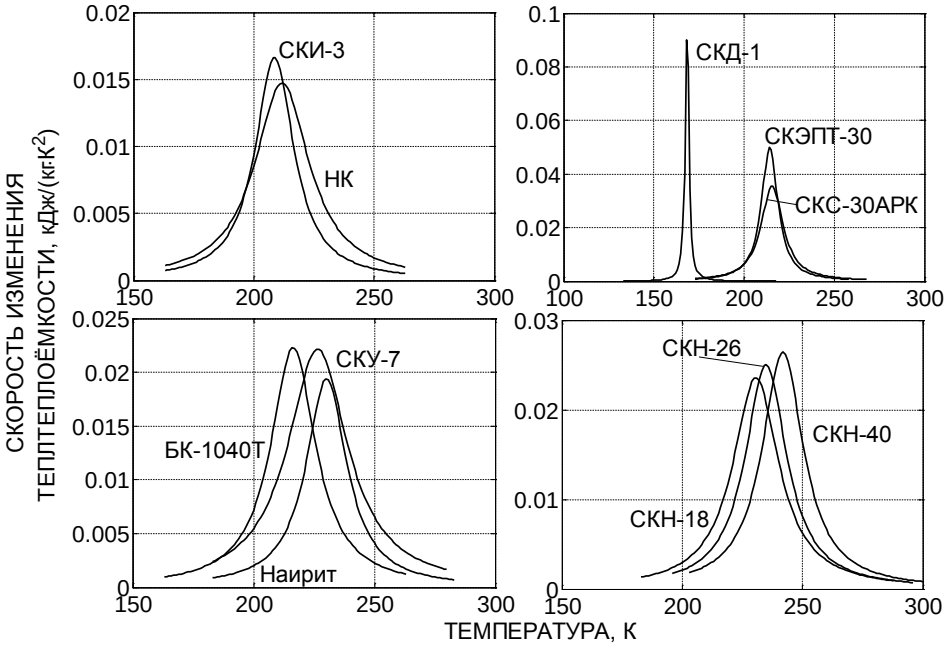


Рис. 2. Температурная зависимость скорости изменения теплоемкости ненаполненных вулканизатов.

В этом случае A=b/(π·d) – амплитуда кривой скорости, B=c и C=d. Широта кривой скорости равна (2·C)=(2·d) и представляет собой расстояние (в данном случае – разность температур) между ниспадающей ветвью кривой и восходящей ветвью при значении скорости, равной половине амплитуды A.

Статистический анализ кривых скорости изменения теплоемкости при варьировании температуры в области перехода из стеклообразного состояния в высокоэластическое не производился, поскольку параметры модели дифференциальной кривой, как было показано, аналитически выражаются через параметры модели интегральной.

В табл. 2 представлены значения амплитуды (A, кДж/кг·К^2) и широты (2·C, К) дифференциальных кривых для исследованных каучуков. Здесь же даны результаты расчета интегральных величин, характеризующих площадь под кривой C_p=f(T) в интервале температур от 133К до 373К. Эта площадь S может являться оценкой количества тепла (кДж/кг), необходимого для нагрева 1 кг вулканизата на 240К в указанном диапазоне температур. Кроме того, $S=C_p^{ср}\cdot(373–133)$, где $C_p^{ср}$ – среднее значение теплоемкости.

Таблица 2. Характеристики интегральных и дифференциальных кривых

Каучук	A, кДж/кг·К^2	2·C, К	S, кДж/кг
Натуральный	0.01473	27.64	294.0
Изопреновый СКИ-3	0.01666	19.59	338.4
Дивиниловый СКД-1	0.09159	2.27	318.1
Этиленпропиленовый СКЭПТ-30	0.05002	11.03	359.3
Бутадиен-стирольный СКС-30АРК	0.03560	14.65	324.0
Хлоропреновый (наирит)	0.01942	20.48	239.7
Бутилкаучук БК-1040Т	0.02230	22.67	318.3
Уретановый СКУ-7	0.02215	30.39	355.1
Бутадиен-нитрильный СКН-18	0.02361	23.25	306.7
Бутадиен-нитрильный СКН-26	0.02572	21.12	320.2
Бутадиен-нитрильный СКН-40	0.02716	20.65	386.4

В работе был проведен корреляционный анализ полученных результатов. Расчет коэффициентов парной корреляции шести исследованных откликов представлен в табл. 3.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа

	A	2·C	$C_p^{ср}$	T_c	ΔC_p	B
A	1.0000	<u>-0.8913</u>	0.1481	<u>-0.7703</u>	<u>0.7313</u>	0.0853
2·C	<u>-0.8913</u>	1.0000	-0.0676	<u>0.6914</u>	<u>-0.7302</u>	-0.1564
$C_p^{ср}$	0.1481	-0.0676	1.0000	0.0915	<u>0.6602</u>	<u>0.8254</u>
T_c	<u>-0.7703</u>	<u>0.6914</u>	0.0915	1.0000	-0.5169	0.3287
ΔC_p	<u>0.7313</u>	<u>-0.7302</u>	<u>0.6602</u>	-0.5169	1.0000	<u>0.6366</u>
B	0.0853	-0.1564	<u>0.8254</u>	0.3287	<u>0.6366</u>	1.0000

Критическое значение коэффициента корреляции при числе степеней свободы 11-2=9 и уровне значимости 5% составляет $r_{(9,0.005)}$=0.602 [20]. Значимые коэффициенты корреляции подчеркнуты в табл. 3. На рис.3 показаны для некоторых пар откликов поля рассеяния и линии регрессии. Делать какие-либо категорические выводы относительно устойчивой корреляции было бы неправильно по той причине, что выборка достаточно мала (11 откликов), но можно говорить о некоторых тенденциях изменения представленных величин. Например, чем больше амплитуда дифференциальной кривой dC_p/dT=f(T), тем меньше ее широта ($T_{75}–T_{25}$) и меньше температура стеклования. С другой стороны, чем больше амплитуда, тем больше скачок теплоемкости на стадии перехода из стеклообразного состояния в высокоэластическое.

Нет значимой корреляции между амплитудой и эмпирической константой B, и это закономерно, поскольку корреляции между амплитудой, с одной стороны, и T_c и ΔC_p, с другой, имеют противоположную направленность и «гасят» друг друга. А между константой B и средней теплоемкостью имеет место положительная корреляция, связанная с их обобщающим интегральным характером.

В рамках корреляционного анализа можно рассмотреть взаимосвязь теплоемкостей вулканизатов в рамках исследованного диапазона температур. Такие зависимости показаны графически на рис. 4, где по оси абсцисс отложена теплоемкость вулканизатов на основе натурального каучука, а по оси ординат – теплоемкости остальных десяти вулканизатов.

На этих графиках обращает на себя внимание следующее обстоятельство. Линейные взаимосвязи теплоемкостей вулканизатов НК и СКИ-3 имеют место до перехода и после него, являясь продолжением одна другой, что показано тонкой линией на графике. В целом, максимальная теснота связи наблюдается для пар ПХП/СКН-18, НК/БК-1040Т, СКЭПТ-30/СКС-30АРК, ПХП/СКУ-7. Минимальная теснота связи имеет место для каучука СКД-1 в сочетании с СКН-18, ПХП и СКН-40.

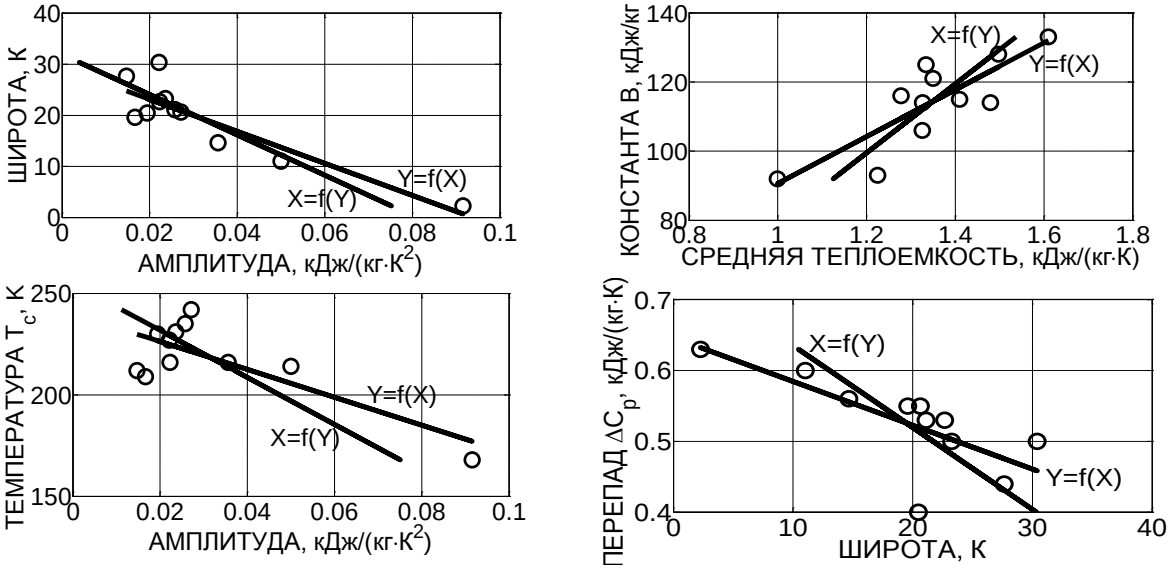


Рис. 3. Поля рассеяния и линии регрессии.

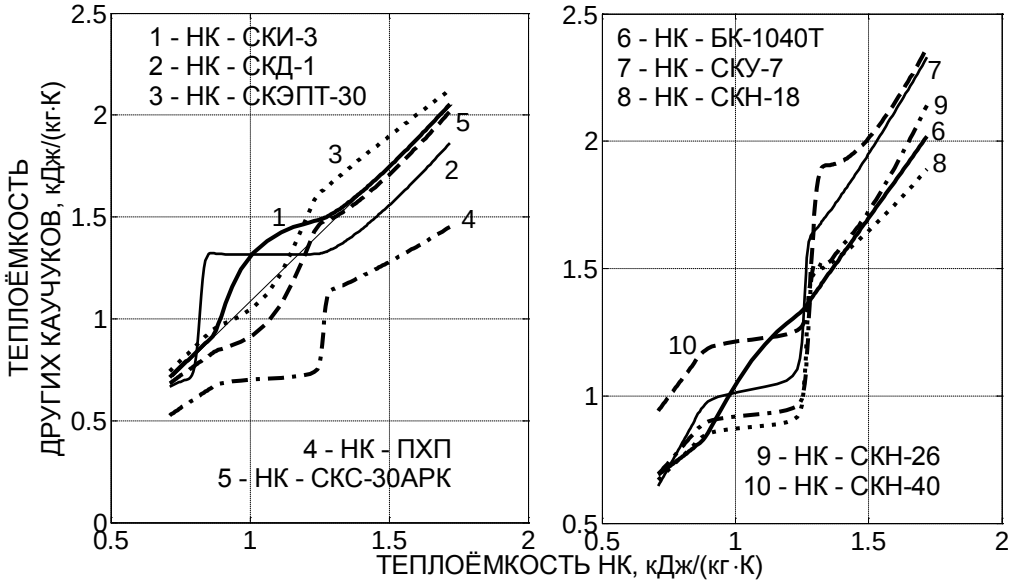


Рис. 4. Взаимосвязь теплоёмкостей вулканизатов НК и других каучуков.

В заключение получим обобщающее соотношение, характеризующее рассматриваемый переход из стеклообразного состояния в высокоэластическое. Для этого, пользуясь выражением (2), найдем степень превращения как

$$\beta=(C_p-a)/b=(1/\pi)\cdot(\mathrm{arctg}((T-c)/d)+\pi/2). \quad (4)$$

Выразим температуру T через β и подставим в соотношение (3) для производной. Получим следующее дифференциальное уравнение:

$$d\beta/dT=1/((\pi\cdot d)\cdot(tg^2(\pi\beta-\pi/2)+1)). \quad (5)$$

Или окончательно:

$$dC_p/dT=b/((\pi\cdot d)\cdot(tg^2(\pi(C_p-a)/b-\pi/2)+1)). \quad (6)$$

Конечно, анализ перехода из стеклообразного состояния в высокоэластическое является давно и всесторонне рассмотренной проблемой, да и использование для этого анализа температурной зависимости теплоёмкости не является наилучшим вариантом; более информативным в аспекте изучения релаксационных процессов является, например, исследование линейного расширения. Наша задача состояла в демонстрации некоторых возможностей использования современных программных продуктов для изучения этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Вундерлих Б., Байер Г. Теплоемкость линейных полимеров: пер. с англ. М.: Мир, 1972. 238 с.

2. Saeki S., Tsubokawa M., Yamaguchi T. Semi-empirical equation on temperature dependence of heat capacity for polymer and simple liquids // Polymer. 1989. V. 30. № 1. P. 156–160.

3. Переходы и релаксационные явления в полимерах: пер. с англ. / Сост. Р. Бойер. М.: Мир, 1968. 384 с.

4. Шутилин Ю.Ф. Температурные переходы в каучуках // Каучук и резина. 1988. №7. С. 35–40.

5. Tamura S., Murakami K. The determination of network chain density and the chemical stress relaxation of crosslinked polymers // J. of applied polymer science. 1972. V. 16. P. 1149–1154.

6. Аскадский А.А., Тододзе Т.В. К вопросу о прогнозировании релаксационных свойств полимеров // Механика композитных материалов. 1980. № 4. С. 713–721.

7. Бартенев Г.М., Лялина Н.М. Структура резин и релаксационная спектроскопия // Каучук и резина. 1980. № 4. С. 53–55.

8. Бартенев Г.М. Релаксационная спектроскопия резин // Каучук и резина. 1987. № 12. С. 24–28.

9. Гуль В.Е. Релаксационные характеристики и прочность эластомеров // Каучук и резина. 1987. № 12. С. 32–36.

10. Шут Н.И., Заболотный П.Ф., Баглюк С.В., Лазаренко М.В. Влияние серной вулканизации на теплофизические свойства каучуков. 1989. № 2. С. 46–47.

11. Митлин В.С., Маневич Л.И. Стеклование полимеров как нелинейный релаксационный процесс. Основные уравнения, динамика, флуктуации // Высокомолекулярные соединения. 1989. № 5. С. 1020–1029.

12. Бартенев Г.М., Баглюк С.В., Тулинова В.В. Релаксационные переходы в полибутадиенакрилонитрилах выше температуры стеклования // Высокомолекулярные соединения. 1988. № 4. С. 821–828.

13. Бартенев Г.М. Динамическая и морфологическая структура и природа стеклования // Высокомолекулярные соединения. 1988. № 3. С. 535–542.

14. Бартенев Г.М., Тулинова В.В. Релаксационные переходы в полибутадиене и полибутадиенметилстиролах // Высокомолекулярные соединения. 1987. № 5. С. 1055–1060.

15. Бартенев Г.М., Карасев М.В. Релаксационные переходы в полиизопрене данным структурной релаксации // Высокомолекулярные соединения. 1987. № 3. С. 498–502.

16. Бухина М.Ф. Техническая физика эластомеров. М.: Химия, 1984. 224 с.

17. Годовский Ю.К. Теплофизические методы исследования полимеров. М.: Химия, 1976. 216 с.

18. Тагер А.А. Физико-химия полимеров. М.: Научный мир, 2007. 573 с.

19. Шутилин Ю.Ф. Физико-химия полимеров. Воронеж: Полимир, 2011. 838 с.

20. Ахназарова С.Л., Кафаров В.В. Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии. М.: Высшая школа, 1978. 219 с.

AN ANALYSIS OF THE TEMPERATURE DEPENDENCE OF THE HEAT CAPACITY OF UNFILLED VULCANIZATES

I.M. Agayants[@]

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

[@]Corresponding author e-mail: agayantsivan@yandex.ru

The report investigates the temperature dependence of the heat capacity and the rate at which heat capacity changes for eleven unfilled vulcanizates for all-purpose and special-purpose rubber in the temperature range between 133K and 373K. Basic numerical characteristics of integral and differential curves have been established and correlations between them have been examined. The differential equation of the process has been obtained.

Keywords: *heat capacity, temperature dependence, unfilled vulcanizates, glass transition of rubber.*

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 533

АВТОМОДЕЛЬНЫЕ РЕШЕНИЯ ГИДРОДИНАМИЧЕСКИХ УРАВНЕНИЙ НЕЛОКАЛЬНОЙ ФИЗИКИ

Б.В. Алексеев, заведующий кафедрой, И.В. Овчинникова, доцент

кафедра Физики МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

**Автор для переписки, e-mail: boris.vlad.alexeev@gmail.com*

Получены автомодельные решения локальных и нелокальных гидродинамических уравнений в самосогласованном гравитационном поле для сферически симметричного случая. Установлено, что нелокальные уравнения, в отличие от локальных, описывают более широкий спектр возможных режимов движения материи после взрыва, в том числе Хаббловское расширение.

Ключевые слова: *нелокальная гидродинамика, автомодельные решения, сферически симметричный взрыв.*

Введение

Применение нелокальной гидродинамики дает возможность решения широкого круга физических проблем [1, 2]. В ряде задач, например, в задачах о взрыве, о движении шаровой молнии [3], о формировании атомных оболочек [4], предпочтительно записывать нелокальные гидродинамические уравнения в сферических координатах [2, 5]. Однако получающаяся система уравнений является очень сложной, даже для компьютерного моделирования. Положение осложняется наличием особой точки в начале координат. В связи с этим в первом приближении имеет смысл получить частные решения этой системы уравнений. В качестве частных решений в ряде случаев удобно рассматривать автомодельные решения, обладающие тем свойством, что подобное «растяжение» независимых переменных приводит к подобному «растяжению» искомой функции, при любых значениях независимых переменных. Представляет интерес нахождение и исследование автомодельных решений системы нелокальных гидродинамических уравнений для сферически симметричного случая.

1. Условия существования автомодельных решений нелокальных гидродинамических уравнений

Запишем нелокальную систему гидродинамических уравнений в сферически симметричном случае при наличии гравитационного самосогласованного потенциала [2, 5]:

(уравнение Пуассона)

$$\frac{1}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial}{\partial\tilde r}\left(\tilde r^{\,2}\frac{\partial\tilde\psi}{\partial\tilde r}\right)=4\pi G\left[\tilde\rho-\tilde\tau\left(\frac{\partial\tilde\rho}{\partial\tilde t}+\frac{1}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial\left(\tilde r^{\,2}\tilde\rho\tilde v_r\right)}{\partial\tilde r}\right)\right], \tag{1}$$

(уравнение неразрывности)

$$\frac{\partial}{\partial\tilde t}\left\{\tilde\rho-\tilde\tau\left[\frac{\partial\tilde\rho}{\partial\tilde t}+\frac{1}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial\left(\tilde r^{\,2}\tilde\rho\tilde v_r\right)}{\partial\tilde r}\right]\right\}+\frac{1}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial}{\partial\tilde r}\left\{\tilde r^{\,2}\left\{\tilde\rho\tilde v_r-\tilde\tau\left[\frac{\partial}{\partial\tilde t}\left(\tilde\rho\tilde v_r\right)+\right.\right.\right.$$
$$\left.\left.\left.+\frac{1}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial\left(\tilde r^{\,2}\tilde\rho\tilde v_r^{\,2}\right)}{\partial\tilde r}+\tilde\rho\frac{\partial\tilde\psi}{\partial\tilde r}\right]\right\}\right\}-\frac{1}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial}{\partial\tilde r}\left(\tilde\tau\tilde r^{\,2}\frac{\partial\tilde p}{\partial\tilde r}\right)=0, \tag{2}$$

(уравнение движения)

$$\frac{\partial}{\partial\tilde t}\left\{\tilde\rho\tilde v_r-\tilde\tau\left[\frac{\partial}{\partial\tilde t}\left(\tilde\rho\tilde v_r\right)+\frac{1}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial\left(\tilde r^{\,2}\tilde\rho\tilde v_r^{\,2}\right)}{\partial\tilde r}+\frac{\partial\tilde p}{\partial\tilde r}+\tilde\rho\frac{\partial\tilde\psi}{\partial\tilde r}\right]\right\}+$$
$$+\frac{\partial\tilde\psi}{\partial\tilde r}\left[\tilde\rho-\tilde\tau\left(\frac{\partial\tilde\rho}{\partial\tilde t}+\frac{1}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial\left(\tilde r^{\,2}\tilde\rho\tilde v_r\right)}{\partial\tilde r}\right)\right]+$$
$$+\frac{1}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial}{\partial\tilde r}\left\{\tilde r^{\,2}\left\{\tilde\rho\tilde v_r^{\,2}-\tilde\tau\left[\frac{\partial}{\partial\tilde t}\left(\tilde\rho\tilde v_r^{\,2}\right)+\frac{1}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial\left(\tilde r^{\,2}\tilde\rho\tilde v_r^{\,3}\right)}{\partial\tilde r}+2\frac{\partial\tilde\psi}{\partial\tilde r}\tilde\rho\tilde v_r\right]\right\}\right\}+ \tag{3}$$
$$+\frac{\partial\tilde p}{\partial\tilde r}-\frac{\partial}{\partial\tilde r}\left(\tilde\tau\frac{\partial\tilde p}{\partial\tilde t}\right)-2\frac{\partial}{\partial\tilde r}\left(\frac{\tilde\tau}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial\left(\tilde r^{\,2}\tilde p\tilde v_r\right)}{\partial\tilde r}\right)-\frac{1}{\tilde r^{\,2}}\frac{\partial}{\partial\tilde r}\left(\tilde\tau\tilde r^{\,2}\frac{\partial\left(\tilde p\tilde v_r\right)}{\partial\tilde r}\right)=0,$$

(уравнение энергии)

$$\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left\{\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2+3\tilde{p}-\tilde{\tau}\left[\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2+3\tilde{p}\right)+\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\tilde{v}_r\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2+5\tilde{p}\right)\right)+2\tilde{\rho}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\tilde{v}_r\right]\right\}+$$

$$+\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left\{\tilde{r}^2\left\{\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2+5\tilde{p}\right)\tilde{v}_r-\tilde{\tau}\left[\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2+5\tilde{p}\right)\tilde{v}_r\right)+\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2+7\tilde{p}\right)\tilde{v}_r^2\right)+\right.\right.\right.$$

$$\left.\left.\left.+2\tilde{\rho}\frac{\partial\psi}{\partial\tilde{r}}\tilde{v}_r^2+\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2+3\tilde{p}\right)\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\right]\right\}\right\}+\quad 2\left\{\tilde{\rho}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\tilde{v}_r-\right. \tag{4}$$

$$\left.-\tilde{\tau}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\left[\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r\right)+\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2\right)+\frac{\partial\tilde{p}}{\partial\tilde{r}}+\tilde{\rho}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\right]\right\}-\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{\tau}\tilde{r}^2\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{p}\tilde{v}_r^2+5\frac{\tilde{p}^2}{\tilde{\rho}}\right)\right)-$$

$$-2\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\tilde{\tau}\tilde{p}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\right)=0\cdot$$

Здесь $\tilde{\rho}=\frac{\rho}{\rho_0}$ – безразмерная плотность, $\tilde{p}=\frac{p}{p_0}$ – безразмерное давление, $\tilde{\psi}=\frac{\psi}{\psi_0}$ – безразмерный гравитационный самосогласованный потенциал, $\tilde{t}=\frac{t}{t_0}$ – безразмерное время, $\tilde{\tau}=\frac{\tau}{t_0}$ – безразмерный параметр нелокальности, $\tilde{r}=\frac{r}{r_0}$ – безразмерная радиальная координата, $\tilde{v}_r=\frac{v_r}{u_0}$ – безразмерная радиальная скорость. Масштабы, используемые для обезразмеривания, связаны соотношениями: $p_0=\rho_0u_0^2$, $r_0=u_0t_0$, $\psi_0=u_0^2$. Безразмерная гравитационная постоянная $G=\gamma\frac{\rho_0r_0^2}{u_0^2}$.

Уравнения системы (1-4) относятся к классу одномерных нестационарных уравнений. Для нахождения автомодельных решений этой системы введем «растяжение» времени $\tilde{t}\to a\tilde{t}$, радиальной координаты $\tilde{r}\to b\tilde{r}$ и зависимых переменных $\tilde{\psi}\to c\tilde{\psi}$, $\tilde{\rho}\to d\tilde{\rho}$, $\tilde{v}_r\to e\tilde{v}_r$, $\tilde{p}\to f\tilde{p}$. Параметр нелокальности преобразуется так же, как и время: $\tilde{\tau}\to a\tilde{\tau}$.

Из уравнений (1-4) следует:

$$\frac{c}{b^2}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\right)=4\pi Gd\left[\tilde{\rho}-\tilde{\tau}\left(\frac{\partial\tilde{\rho}}{\partial\tilde{t}}+\frac{ea}{b}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial\left(\tilde{r}^2\tilde{\rho}\tilde{v}_r\right)}{\partial\tilde{r}}\right)\right], \tag{5}$$

$$\frac{d}{a}\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left\{\tilde{\rho}-\tilde{\tau}\left[\frac{\partial\tilde{\rho}}{\partial\tilde{t}}+\frac{ea}{b}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial\left(\tilde{r}^2\tilde{\rho}\tilde{v}_r\right)}{\partial\tilde{r}}\right]\right\}+\frac{d}{b}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left\{\tilde{r}^2\left\{e\tilde{\rho}\tilde{v}_r-\tilde{\tau}\left[e\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r\right)+\right.\right.\right.$$

$$\left.\left.\left.+\frac{e^2a}{b}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial\left(\tilde{r}^2\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2\right)}{\partial\tilde{r}}+\frac{ca}{b}\tilde{\rho}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\right]\right\}\right\}-\frac{af}{b^2}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{\tau}\tilde{r}^2\frac{\partial\tilde{p}}{\partial\tilde{r}}\right)=0, \tag{6}$$

$$\frac{1}{a}\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left\{\tilde{\rho}\tilde{v}_rde-\tilde{\tau}\left[\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r\right)de+\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial\left(\tilde{r}^2\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2\right)}{\partial\tilde{r}}\frac{ade^2}{b}+\frac{\partial\tilde{p}}{\partial\tilde{r}}\frac{fa}{b}+\tilde{\rho}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\frac{cda}{b}\right]\right\}+$$

$$+\frac{cd}{b}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\left[\tilde{\rho}-\tilde{\tau}\left(\frac{\partial\tilde{\rho}}{\partial\tilde{t}}+\frac{ea}{b}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial\left(\tilde{r}^2\tilde{\rho}\tilde{v}_r\right)}{\partial\tilde{r}}\right)\right]+ \tag{7}$$

$$+\frac{d}{b}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left\{\tilde{r}^2\left\{\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2e^2-\tilde{\tau}\left[\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2\right)e^2+\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial\left(\tilde{r}^2\tilde{\rho}\tilde{v}_r^3\right)}{\partial\tilde{r}}\frac{ae^3}{b}+\frac{cea}{b}2\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\tilde{\rho}\tilde{v}_r\right]\right\}\right\}+$$

$$+\frac{f}{b}\frac{\partial\tilde{p}}{\partial\tilde{r}}-\frac{f}{b}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{\tau}\frac{\partial\tilde{p}}{\partial\tilde{t}}\right)-\frac{afe}{b^2}2\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\frac{\tilde{\tau}}{\tilde{r}^2}\frac{\partial\left(\tilde{r}^2\tilde{p}\tilde{v}_r\right)}{\partial\tilde{r}}\right)-\frac{afe}{b^2}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{\tau}\tilde{r}^2\frac{\partial\left(\tilde{p}\tilde{v}_r\right)}{\partial\tilde{r}}\right)=0,$$

$$\frac{1}{a}\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left\{\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2de^2+3\tilde{p}f-\tilde{\tau}\left[\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2de^2+3\tilde{p}f\right)+\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{ae}{b}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\tilde{v}_r\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2de^2+5\tilde{p}f\right)\right)+\frac{adec}{b}2\tilde{\rho}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\tilde{v}_r\right]\right\}+$$

$$+\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{1}{b}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left\{\tilde{r}^2\left\{\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2de^2+5\tilde{p}f\right)\tilde{v}_re-\tilde{\tau}\left[\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2de^2+5\tilde{p}f\right)\tilde{v}_re\right)\right.\right.\right.$$

$$\left.\left.\left.+\frac{a}{\tilde{r}^2}\frac{1}{b}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2de^2+7\tilde{p}f\right)\tilde{v}_r^2e^2\right)+\frac{acde^2}{b}2\tilde{\rho}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\tilde{v}_r^2+\frac{ca}{b}\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2de^2+3\tilde{p}f\right)\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\right]\right\}\right\}+ \tag{8}$$

$$+2\left\{\frac{dce}{b}\tilde{\rho}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\tilde{v}_r-\frac{c}{b}\tilde{\tau}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\left[\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r\right)de+\frac{ade^2}{b}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2\right)+\frac{af}{b}\frac{\partial\tilde{p}}{\partial\tilde{r}}+\frac{acd}{b}\tilde{\rho}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\right]\right\}-$$

$$-\frac{a}{b^2}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left[\tilde{\tau}\tilde{r}^2\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{p}\tilde{v}_r^2fe^2+5\frac{\tilde{p}^2}{\tilde{\rho}}\frac{f^2}{d}\right)\right]-2\frac{acf}{b^2}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\tilde{\tau}\tilde{p}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\right)=0\cdot$$

Для того, чтобы решения систем уравнений (1-4) и (5-8) совпадали, необходимо, чтобы вид уравнений не изменился в результате «растяжения» переменных.

Из уравнения Пуассона (5) следуют соотношения для коэффициентов растяжения

$$\frac{db^2}{c}=1, \tag{9}$$

$$\frac{ea}{b}=1. \tag{10}$$

Аналогичным образом рассмотрим уравнения (6)-(8). Из уравнения (6) имеем

$$\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left\{\tilde{\rho}-\tilde{\tau}\left[\frac{\partial\tilde{\rho}}{\partial\tilde{t}}+\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial\left(\tilde{r}^2\tilde{\rho}\tilde{v}_r\right)}{\partial\tilde{r}}\right]\right\}+\frac{ae}{b}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left\{\tilde{r}^2\left\{\tilde{\rho}\tilde{v}_r-\tilde{\tau}\left[\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r\right)+\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial\left(\tilde{r}^2\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2\right)}{\partial\tilde{r}}+\frac{ca}{be}\tilde{\rho}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\right]\right\}\right\}- \tag{11}$$

$$-\frac{af}{b^2}\frac{a}{d}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{\tau}\tilde{r}^2\frac{\partial\tilde{p}}{\partial\tilde{r}}\right)=0,$$

и дополнительные условия

$$\frac{fa^2}{b^2d}=1, \tag{12}$$

$$\frac{ca}{be}=1. \tag{13}$$

Из (10),(12),(13) получим полезные соотношения

$$\frac{fa}{bde}=\frac{fa}{bde}\frac{a}{b}\frac{b}{a}=\frac{fa^2}{b^2d}\frac{b}{ae}=1, \tag{14}$$

$$\frac{f}{de^2}=\frac{fa^2}{db^2}\frac{b^2}{e^2a^2}=1, \tag{15}$$

$$\frac{a^2c}{b^2}=\frac{ac}{be}\frac{ae}{b}=1. \tag{16}$$

Разделим обе части уравнения движения (7) на $\frac{de}{a}$. С учетом соотношений (10), (13), (14) уравнение движения (7) принимает прежний вид (3).

Обратимся теперь к уравнению энергии (8). Это уравнение после деления обеих частей на $\frac{de^2}{a}$ с учетом (10), (12-16) также принимает прежний вид (4).

Таким образом, в результате мы имеем следующие соотношения для коэффициентов растяжения

$$\frac{db^2}{c}=1,\ \frac{ea}{b}=1,\ \frac{ca}{be}=1,\ \frac{fa^2}{b^2d}=1, \tag{17}$$

которые могут быть переписаны в виде

$$e=\frac{b}{a},\ c=\frac{b^2}{a^2},\ d=\frac{1}{a^2},\ f=\frac{b^2}{a^4}. \tag{18}$$

2. Условия существования автомодельных решений локальных гидродинамических уравнений

Интересно найти коэффициенты растяжения для аналогичной локальной системы уравнений. В этом случае параметр нелокальности $\tilde{\tau}$ обращается в нуль.

После «растяжения» переменных из локального уравнения Пуассона имеем

$$\frac{c}{b^2}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\right)=4\pi Gd\tilde{\rho}. \tag{19}$$

Из локального уравнения неразрывности

$$\frac{d}{a}\frac{\partial\tilde{\rho}}{\partial\tilde{t}}+\frac{d}{b}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2e\tilde{\rho}\tilde{v}_r\right)=0. \tag{20}$$

Из локального уравнения движения

$$\frac{1}{a}\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r de\right)+\frac{cd}{b}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\tilde{\rho}+\frac{d}{b}\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2e^2\right)+\frac{f}{b}\frac{\partial\tilde{p}}{\partial\tilde{r}}=0. \tag{21}$$

Наконец, из локального уравнения энергии

$$\frac{1}{a}\frac{\partial}{\partial\tilde{t}}\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2de^2+3\tilde{p}fe\right)+\frac{1}{\tilde{r}^2}\frac{1}{b}\frac{\partial}{\partial\tilde{r}}\left(\tilde{r}^2\left(\tilde{\rho}\tilde{v}_r^2de^2+5\tilde{p}fe\right)\tilde{v}_re\right)+2\frac{dce}{b}\tilde{\rho}\frac{\partial\tilde{\psi}}{\partial\tilde{r}}\tilde{v}_r=0. \tag{22}$$

Тем же способом, как и в разделе 1, из уравнения (19) получим соотношение (9), из уравнения (20) - соотношение (10), из уравнения (21) – соотношения (12) и (13). Уравнение (22) также приводится к виду, которое оно имело до растяжения, при использовании соотношений (10),(12),(13).

Таким образом, для системы локальных уравнений соотношения для коэффициентов растяжения по-прежнему имеют вид (18). Отметим, что в нелокальном случае все соотношения для коэффициентов растяжения были получены из уравнений Пуассона и неразрывности. При выводе же соотношений в локальном случае было также использовано уравнение движения.

3. Система нелокальных гидродинамических автомодельных уравнений

Итак, для выполнения условий автомодельности мы получили соотношения (18) для коэффициентов растяжения. Эти соотношения представляют собой четыре уравнения для пяти независимых переменных. Удобно положить

$a = b$. Тогда из (18) следует $e = 1,\ c = 1,$ $f = d = \frac{1}{a^2}$.

Рассмотрим преобразование для самосогласованного потенциала $\tilde{\psi} \to c\tilde{\psi}$, или

$$\tilde{\psi}(b\tilde{t}, b\tilde{r}) = c\tilde{\psi}(\tilde{t}, \tilde{r}) = \tilde{\psi}(\tilde{t}, \tilde{r}). \quad (23)$$

Это уравнение должно выполняться при всех значениях $\tilde{r}$. Положим $\tilde{r} = \frac{1}{b}$, тогда

$$\tilde{\psi}(\tilde{t}, \tilde{r}) = \tilde{\psi}(b\tilde{t}, b\tilde{r}) = \tilde{\psi}\left(\frac{\tilde{t}}{\tilde{r}}, 1\right) = \breve{\psi}(\eta), \quad (24)$$

где $\eta = \frac{\tilde{t}}{\tilde{r}}$. (25)

Преобразование для скорости $\tilde{v}_r \to e\tilde{v}_r$, учитывая, что $e = c$, выглядит аналогично

$$\tilde{v}_r(\tilde{t}, \tilde{r}) = \breve{v}_r(\eta). \quad (26)$$

Рассмотрим преобразование для плотности $\tilde{\rho} \to d\tilde{\rho}$, или

$$\tilde{\rho}(b\tilde{t}, b\tilde{r}) = d\tilde{\rho}(\tilde{t}, \tilde{r}) = \frac{1}{a^2}\tilde{\rho}(\tilde{t}, \tilde{r}), \quad (27)$$

$$\tilde{\rho}(\tilde{t}, \tilde{r}) = a^2\tilde{\rho}(b\tilde{t}, b\tilde{r}) = \frac{1}{\tilde{r}^2}\tilde{\rho}\left(\frac{\tilde{t}}{\tilde{r}}, 1\right) = \frac{1}{\tilde{r}^2}\breve{\rho}(\eta) \quad (28)$$

Преобразование для давления $\tilde{p} \to f\tilde{p}$, учитывая, что $f = d$, имеет аналогичный вид

$$\tilde{p}(\tilde{t}, \tilde{r}) = \frac{1}{\tilde{r}^2}\breve{p}(\eta). \quad (29)$$

Для последующих преобразований получим явные выражения для производных

$$\frac{\partial}{\partial \tilde{r}} = \frac{\partial \eta}{\partial \tilde{r}}\frac{\partial}{\partial \eta} = \left(-\frac{\tilde{t}}{\tilde{r}^2}\right)\frac{\partial}{\partial \eta} = -\frac{\eta}{\tilde{r}}\frac{\partial}{\partial \eta}, \quad (30)$$

$$\frac{\partial}{\partial \tilde{t}} = \frac{\partial \eta}{\partial \tilde{t}}\frac{\partial}{\partial \eta} = \frac{1}{\tilde{r}}\frac{\partial}{\partial \eta}. \quad (31)$$

С помощью (24),(26),(28), а также (30),(31) уравнение Пуассона (1) приводится к виду

$$\eta^2\frac{\partial^2\breve{\psi}}{\partial \eta^2} = 4\pi G\left[\breve{\rho} - \frac{\tilde{\tau}}{\tilde{r}}\left(\frac{\partial \breve{\rho}}{\partial \eta} - \eta\frac{\partial(\breve{\rho}\breve{v}_r)}{\partial \eta}\right)\right]. \quad (32)$$

Перед круглыми скобками в (32) появился коэффициент $\tilde{\tau}/\tilde{r}$. Для решения уравнения необходимо знать зависимость этого коэффициента от η. Из (25) имеем $\tilde{t} = \eta\tilde{r}$. Логично предположить, что

$$\tilde{\tau} = \mathrm{T}(\eta)\tilde{r}, \quad (33)$$

или в простейшем случае

$$\tilde{\tau} = T\tilde{r}, \quad (34)$$

где $T = const$.

Отметим, что в размерной форме (34) принимает вид $\tau = \frac{T}{u_0}r$.

С учетом (34) получаем уравнение Пуассона в виде

$$\eta^2\frac{\partial^2\breve{\psi}}{\partial \eta^2} = 4\pi G\left[\breve{\rho} - T\left(\frac{\partial \breve{\rho}}{\partial \eta} - \eta\frac{\partial(\breve{\rho}\breve{v}_r)}{\partial \eta}\right)\right]. \quad (35)$$

В результате аналогичных преобразований с использованием (34) уравнения (2)-(4) принимают вид:

уравнение неразрывности

$$\frac{\partial}{\partial \eta}\left\{\breve{\rho} - T\left[\frac{\partial \breve{\rho}}{\partial \eta} - \eta\frac{\partial(\breve{\rho}\breve{v}_r)}{\partial \eta}\right]\right\} - \eta\frac{\partial}{\partial \eta}\left\{\breve{\rho}\breve{v}_r - T\left[\frac{\partial}{\partial \eta}(\breve{\rho}\breve{v}_r) - \eta\frac{\partial(\breve{\rho}\breve{v}_r^2)}{\partial \eta} - \breve{\rho}\eta\frac{\partial \breve{\psi}}{\partial \eta}\right]\right\} -$$
$$-\eta\frac{\partial}{\partial \eta}\left(T\left(2\breve{p} + \eta\frac{\partial \breve{p}}{\partial \eta}\right)\right) = 0; \quad (36)$$

уравнение движения

$$\frac{\partial}{\partial \eta}\left\{\breve{\rho}\breve{v}_r - T\left[\frac{\partial}{\partial \eta}(\breve{\rho}\breve{v}_r) - \eta\frac{\partial(\breve{\rho}\breve{v}_r^2)}{\partial \eta} - \eta\frac{\partial \breve{p}}{\partial \eta} - 2\breve{p} - \eta\breve{\rho}\frac{\partial \breve{\psi}}{\partial \eta}\right]\right\} - \eta\frac{\partial \breve{\psi}}{\partial \eta}\left[\breve{\rho} - T\left(\frac{\partial \breve{\rho}}{\partial \eta} - \eta\frac{\partial(\breve{\rho}\breve{v}_r)}{\partial \eta}\right)\right] -$$
$$-\eta\frac{\partial}{\partial \eta}\left\{\breve{\rho}\breve{v}_r^2 - T\left[\frac{\partial}{\partial \eta}(\breve{\rho}\breve{v}_r^2) - \eta\frac{\partial(\breve{\rho}\breve{v}_r^3)}{\partial \eta} - 2\eta\frac{\partial \breve{\psi}}{\partial \eta}\breve{\rho}\breve{v}_r\right]\right\} -$$
$$-\eta\frac{\partial \breve{p}}{\partial \eta} - 2\breve{p} + \eta\frac{\partial}{\partial \eta}\left(T\frac{\partial \breve{p}}{\partial \eta}\right) + 2T\frac{\partial \breve{p}}{\partial \eta} - 2\eta\frac{\partial}{\partial \eta}\left(T\eta\frac{\partial(\breve{p}\breve{v}_r)}{\partial \eta}\right) - 4T\eta\frac{\partial(\breve{p}\breve{v}_r)}{\partial \eta} - \quad (37)$$
$$-\eta\frac{\partial}{\partial \eta}\left[T\left(\eta\frac{\partial}{\partial \eta}(\breve{p}\breve{v}_r) + 2\breve{p}\breve{v}_r\right)\right] = 0;$$

уравнение энергии

$$\frac{\partial}{\partial\eta}\left\{\breve{\rho}\breve{v}_r^2+3\breve{p}-T\left[\frac{\partial}{\partial\eta}\left(\breve{\rho}\breve{v}_r^2+3\breve{p}\right)-\eta\frac{\partial}{\partial\eta}\left(\breve{v}_r\left(\breve{\rho}\breve{v}_r^2+5\breve{p}\right)\right)-2\breve{\rho}\eta\frac{\partial\breve{\psi}}{\partial\eta}\breve{v}_r\right]\right\}-\eta\frac{\partial}{\partial\eta}\left\{\left(\breve{\rho}\breve{v}_r^2+5\breve{p}\right)\breve{v}_r-\right.$$

$$-T\left[\frac{\partial}{\partial\eta}\left(\left(\breve{\rho}\breve{v}_r^2+5\breve{p}\right)\breve{v}_r\right)-\eta\frac{\partial}{\partial\eta}\left(\left(\breve{\rho}\breve{v}_r^2+7\breve{p}\right)\breve{v}_r^2\right)-2\breve{\rho}\eta\frac{\partial\breve{\psi}}{\partial\eta}\breve{v}_r^2-\left(\breve{\rho}\breve{v}_r^2+3\breve{p}\right)\eta\frac{\partial\breve{\psi}}{\partial\eta}\right]\Bigg\}+2\Bigg\{-\breve{\rho}\eta\frac{\partial\breve{\psi}}{\partial\eta}\breve{v}_r+$$

$$+T\eta\frac{\partial\breve{\psi}}{\partial\eta}\left[\frac{\partial}{\partial\eta}\left(\breve{\rho}\breve{v}_r\right)-\eta\frac{\partial}{\partial\eta}\left(\breve{\rho}\breve{v}_r^2\right)-\eta\frac{\partial\breve{p}}{\partial\eta}-2\breve{p}-\breve{\rho}\eta\frac{\partial\breve{\psi}}{\partial\eta}\right]\Bigg\}- \tag{38}$$

$$-\eta\frac{\partial}{\partial\eta}\left[T\left(\eta\frac{\partial}{\partial\eta}\left(\breve{p}\breve{v}_r^2+5\frac{\breve{p}^2}{\breve{\rho}}\right)+2\left(\breve{p}\breve{v}_r^2+5\frac{\breve{p}^2}{\breve{\rho}}\right)\right)\right]-2\eta\frac{\partial}{\partial\eta}\left(T\breve{p}\eta\frac{\partial\breve{\psi}}{\partial\eta}\right)=0\cdot$$

Система автомодельных уравнений (35-38) решалась численными методами.

5. Результаты математического моделирования

При численном решении системы уравнений (35-38) имеются широкие возможности варьирования численных параметров и граничных условий. При математическом моделировании данной системы можно менять численные значения безразмерной гравитационной постоянной *G* и безразмерного нелокального параметра *T*, а также вводить зависимость $T(\eta)$. Можно варьировать также восемь условий Коши для четырех зависимых переменных $\breve{\rho}$, $\breve{p}$, $\breve{v}_r$, $\breve{\psi}$.

Расчеты проводились с помощью пакета Maple 9 и старших версий. Последующие рисунки отражают результаты проведенных вычислений. На рисунках используются обозначения: r – плотность $\breve{\rho}$, u – скорость $\breve{v}_r$, p – давление $\breve{p}$, параметр H=*T*. Независимая переменная t на оси абсцисс соответствует переменной $\eta=\frac{\tilde{t}}{\tilde{r}}$. Все используемые условия Коши приведены в табл.1.

Таблица 1. Условия Коши

	$\breve{v}_r(0)$	$\breve{\rho}(0)$	$\breve{p}(0)$	$\breve{\psi}(0)$	$\frac{d\breve{v}_r}{d\eta}(0)$	$\frac{d\breve{\rho}}{d\eta}(0)$	$\frac{d\breve{p}}{d\eta}(0)$	$\frac{d\breve{\psi}}{d\eta}(0)$
A	1	1	1	1	1	1	1	1
B	1	1	1	1	100	100	100	100

Рассмотрим сначала результаты, полученные без учета нелокальности (*T*=0).

Пусть безразмерная гравитационная постоянная *G*=1, граничные условия приведены в табл. 1 (А). Графики зависимости плотности и давления от $\eta=\frac{\tilde{t}}{\tilde{r}}$ (рис. 1,2) показывают, что в произвольной точке на расстоянии $\tilde{r}$ от начала координат (центра взрыва) с течением времени плотность вещества и давление возрастают как результат развития взрывного процесса. Эти же графики показывают, что в каждый момент времени плотность и давление убывают с ростом расстояния от центра взрыва.

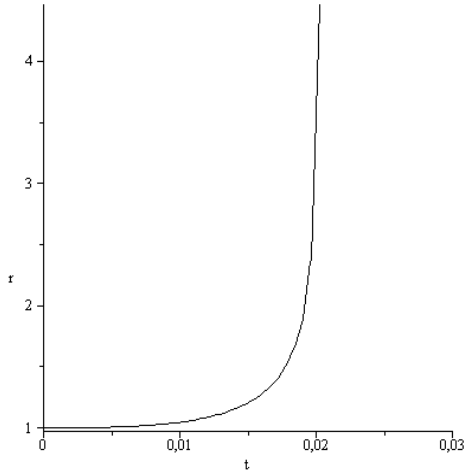


Рис. 1. Зависимость плотности от η.
G=1, *T*=0. Граничные условия А.

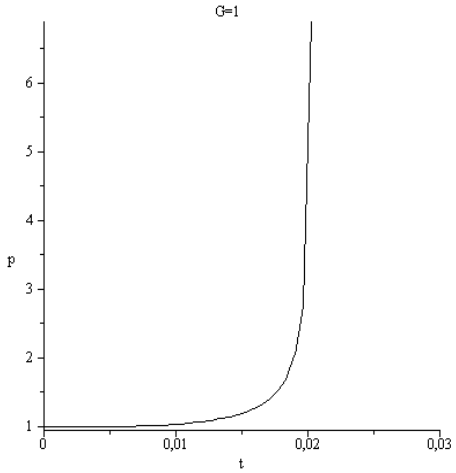


Рис. 2. Зависимость давления от η.
G=1, *T*=0. Граничные условия А.

Радиальная скорость потока ускоренно увеличивается в каждой заданной точке с течением времени ($\breve{v}_r \approx const \cdot \tilde{t}^{\,n}$, $n \succ 1$) (рис. 3). При этом в каждый заданный момент времени $\breve{v}_r \approx \dfrac{const}{\tilde{r}^{\,n}}$, то есть уменьшается по мере увеличения расстояния от центра взрыва.

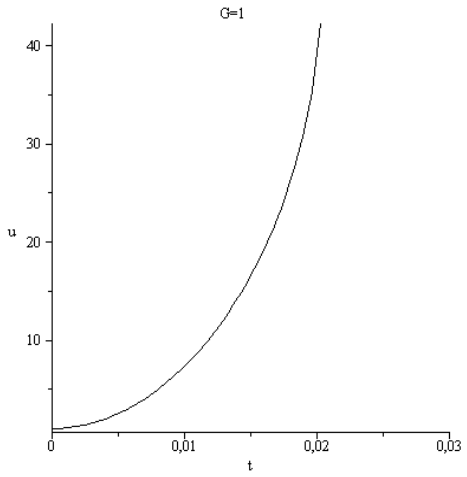


Рис. 3. Зависимость радиальной скорости потока от η. *G*=1, *T*=0. Граничные условия А.

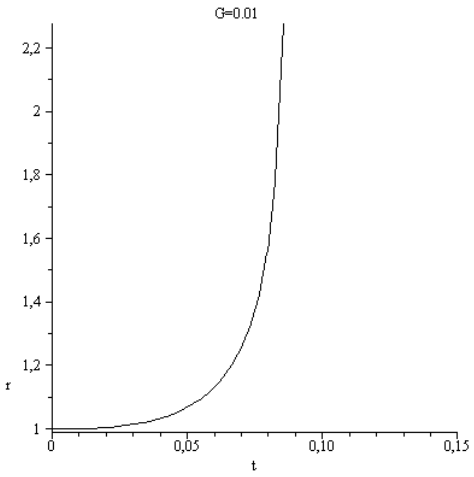


Рис. 4. Зависимость плотности от η. *G*=0,01, *T*=0. Граничные условия А.

Уменьшение гравитационной постоянной (*G*=0,01) при тех же граничных условиях А (табл.1) приводит к тому, что рост плотности, давления и гидродинамической скорости в зависимости от времени замедляется в каждой заданной точке (на рис.4 приведены результаты расчетов для плотности). Соответственно, в каждый момент времени с уменьшением расстояния до центра эти величины растут медленнее, чем при *G*=1. Таким образом, как и следовало ожидать, уменьшение гравитационной постоянной замедляет процессы, развивающиеся при взрыве, не меняя существенно их характер.

Рассмотрим теперь результаты, полученные при расчетах с учетом нелокальности (нелокальный параметр *T*≠0).

Пусть *G*=0,01, *T*=10. Из рис.5,6 видно, что в этом случае характер эволюции физической системы меняется: в любой заданной точке давление сначала падает с течением времени и лишь затем увеличивается. При этом характер зависимости не меняется с увеличением начальных производных (переход от режима А к режиму В, табл.1) (ср. рис.5,6). Однако с увеличением начальных производных (энергии взрыва) численные значения наблюдаемых давлений увеличиваются в ~ 1000 раз.

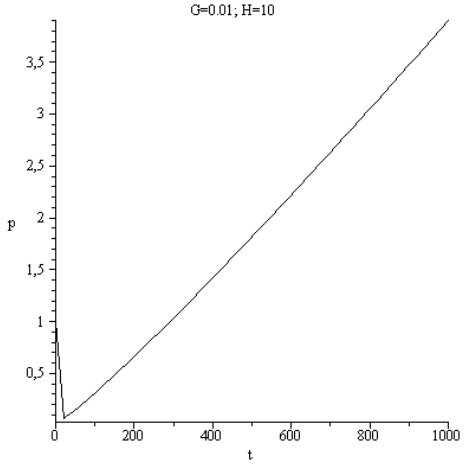


Рис. 5. Зависимость давления от η. *G*=0,01,*T*=10. Граничные условия А.

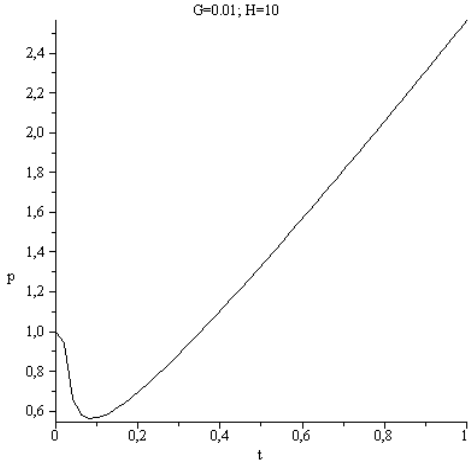


Рис. 6. Зависимость давления от η. *G*=0,01, *T*=10. Граничные условия В.

При этом плотность и гравитационный потенциал уменьшаются с ростом $\tilde{t}$ в каждой заданной точке (на рис.7 приведен один из полученных графиков для плотности). Соответственно, в каждый заданный момент времени плотность и потенциал увеличиваются с ростом расстояния да центра.

На фоне такого распределения плотности и потенциала наблюдается гидродинамический поток вещества к центру ($\breve{v}_r \prec 0$) (см.рис. 8,9).

Однако на том же рисунке существует область, в которой $\breve{v}_r \succ 0$, при этом $\breve{v}_r$ возрастает с ростом $\tilde{r}$ (при $\eta \prec 0{,}01$). Это режим, близкий к известному в астрофизике Хаббловскому режиму с $\breve{v}_r \approx const \cdot \tilde{r}$ [6]. Отметим, что подобная область в данный момент времени может охватывать достаточно широкий диапазон значений $\tilde{r}$, поскольку при $\tilde{r} \to \infty$ $\eta \to 0$.

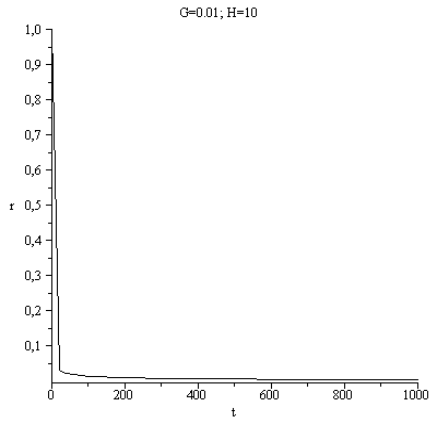


Рис. 7. Зависимость плотности от η. G=0,01, T=10. Граничные условия В.

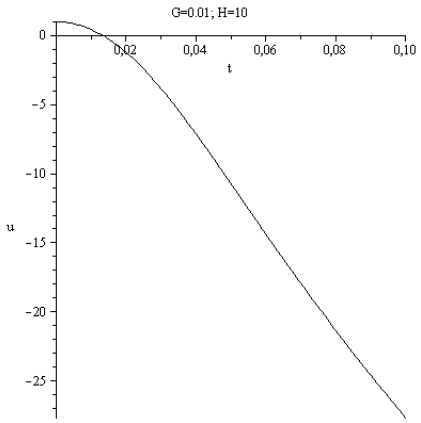


Рис. 8. Зависимость радиальной скорости потока от η. G=0,01, T=10. Граничные условия А.

Изменение граничных условий (с А на В, табл.1) не меняет принципиальный характер зависимости радиальной скорости потока от η, хотя несколько сужает область положительных значений скорости (ср. рис.8, 9).

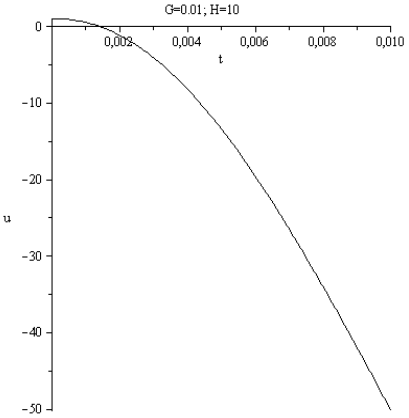


Рис. 9. Зависимость радиальной скорости потока от η.G=0,01,T=10. Начальные условия В.

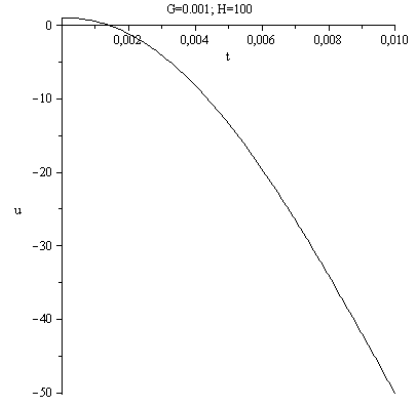


Рис. 10. Зависимость радиальной скорости потока от η.G=0,001,T=100. Начальные условия В.

На рис. 10 приведен один из графиков, полученный при варьировании параметров G и T. Видно, что характер зависимости от η для радиальной скорости сохраняется (ср. рис. 9 и 10 с одинаковыми граничными условиями).

Заключение

Метод поиска автомодельных решений является эффективным инструментом решения сложных задач гидродинамики и позволяет получить представление о поведении эволюционирующей системы в пространстве и во времени. Полученные автомодельные решения для локальных и нелокальных гидродинамических уравнений принципиально отличаются. Локальные сферически симметричные гидродинамические уравнения описывают обычный взрыв, при котором вещество распространяется от центра взрыва, при этом скорость движения уменьшается с увеличением расстояния от центра. Нелокальные сферически симметричные гидродинамические уравнения могут описывать режимы, при которых скорость увеличивается с ростом расстояния от центра взрыва (Хаббловское расширение), а также обратное движение материи к центру. Широкий спектр варьирования численных параметров и начальных условий дает возможность применять полученные результаты к различным конкретным физическим задачам. Конечно, для получения точного решения необходимо численно решать систему гидродинамических уравнений с двумя независимыми переменными.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алексеев Б.В. Нелокальная физика. Нерелятивистская теория. Saarbrücken: Lambert, 2011. 499 p.
2. Алексеев Б.В., Овчинникова И.В. Нелокальная физика. Релятивистская теория. Saarbrücken: Lambert, 2011. 406 p.
3. Алексеев Б.В. Солитоны в обобщенной квантовой гидродинамике и теория шаровой молнии // Вестник МИТХТ. 2009. Т. 4. № 3. С. 3–21.
4. Алексеев Б.В. Обобщенная квантовая гидродинамика // Вестник МИТХТ. 2008. Т. 3. № 3. С. 3–19.
5. Алексеев Б.В., Овчинникова И.В. Квантовая релятивистская гидродинамика. Часть 3. М.: ИПЦ МИТХТ, 2012. 71 с.
6. Alexeev B.V. To the Theory of Galaxies Rotation and the Hubble Expansion in the Frame of Non-Local Physics // J. of Modern Physics. 2012. V. 3. № 29A. P. 1103–1122. doi:10.4236/jmp.2012.312239 Published Online December 2012.

SELF-SIMILAR SOLUTIONS OF HYDRODYNAMIC EQUATIONS OF NON-LOCAL PHYSICS

B.V. Alexeev[@], I.V. Ovchinnikova

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

[@]*Corresponding author e-mail: boris.vlad.alexeev@gmail.com*

For linear partial differential equations there are various techniques for reducing the partial differential equations (PDE) to the ordinary differential equations (ODE) or at least to equations in a smaller number of independent variables. These include various integral transforms and eigenfunction expansions. Usually such techniques are not applicable in dealing with nonlinear partial differential equations. From this point of view the presented approach is much more interesting. It identifies equations for which the solution depends on certain groupings of the independent variables rather than depending on each of the independent variables separately. The name of these solutions, self-similar, comes from the fact that the spatial distribution of the characteristics of motion remains similar to itself at all times during the motion.

Roughly speaking, the idea is to look whether the solution of a problem $u(x,y)$ *can be collapsed in a function* $u(x,y)=U(y/f(x))$. *The function* $f(x)$ *may be found by substitution in the PDE, in order to obtain an ODE for* U *. Self-similar solutions of the non-local equations describing the explosion with the spherical symmetry are investigated for the case of the astrophysical applications. Namely, in the quasi-stationary Hubble regime only the implicit dependence on time for the unknown values exists. It means that for the intermediate (Hubble) regime the complicated PDE set can be transformed in the set ODE. This possibility can be realized also in the case if the self-similar solutions exist. The mentioned self-similar solutions are found for Hubble regime.*

Keywords: *non-local hydrodynamics, self-similar solutions, explosion with the spherical symmetry.*

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 541.128:541.127:542.943-92:544.431.15

ЭФФЕКТЫ СОПРЯЖЕНИЯ ПРИ ОКИСЛЕНИИ ЭТАНА В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ КОНДЕНСАЦИИ

В.И. Ломоносов[1], младший научный сотрудник, Т.Р. Усманов[2], студент
М.Ю. Синев[1] ведущий научный сотрудник, С.Н. Антонюк[2], доцент

[1]Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, 119991 Россия
[2]кафедра Технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива имени А.Н. Башкирова МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия
Автор для переписки, e-mail: vlomonosov@schag.ru

Исследованы закономерности окисления этана в условиях окислительной конденсации метана (ОКМ). При типичных температурах ОКМ (>800°С) в пустом реакторе протекает гомогенное окисление этана, в основном до монооксида углерода. В присутствии катализатора $NaWMn/SiO_2$ скорость превращения этана значительно снижается, а основным продуктом становится этилен. Таким образом, катализатор, являясь эффективным ингибитором газофазных процессов неселективного окисления, одновременно меняет маршруты превращения углеводородов. Показано наличие сложного кинетического сопряжения при совместном окислении метана и этана.

Ключевые слова: *окислительная конденсация метана, окисление C_1–C_2-углеводородов, кинетика гетерогенно-гомогенных процессов, эффекты сопряжения.*

Введение

Получение этилена по реакции окислительной конденсации метана (ОКМ) рассматривается в качестве перспективного одностадийного способа переработки метана, являющегося основным компонентом природного газа. Изучение механизма ОКМ показало, что он включает большое количество элементарных стадий, в том числе реакции промежуточных частиц радикальной природы [1]. При этом ключевые стадии протекают в двух «реакционных зонах» – на поверхности катализатора с участием его активных центров и в газовой фазе. Поскольку целевые продукты реакции этан и, особенно, этилен являются более реакционноспособными по сравнению с исходным реагентом метаном, их выход ограничен кинетическими факторами [2]. Процесс всегда сопровождается образованием побочных продуктов – оксидов углерода. При этом, согласно имеющимся литературным данным [3, 4], их образование при протекании процесса ОКМ обусловлено прежде всего последовательными реакциями окисления углеводородов C_2. Именно эти реакции во многом определяют эффективность всего процесса [5]. По этой причине изучение закономерностей окисления C_2-углеводородов в условиях реакции ОКМ представляется весьма актуальной задачей. В недавно вышедшей работе [6] нами были исследованы закономерности окисления этилена в условиях реакции ОКМ. В частности, было установлено, что метан является ингибитором окисления этилена – его добавление в реакционную смесь резко снижает скорость превращения этилена и приводит к увеличению содержания C_3-углеводородов в продуктах реакции. Принимая во внимание тот факт, что первичным продуктом окислительной конденсации метана является этан, а образование этилена протекает при его последовательном превращении [1], представляет интерес подробно изучить закономерности окисления этана в условиях ОКМ. Целью настоящей работы являлось выявление основных закономерностей превращения этана в типичных условиях ОКМ и факторов, определяющих эти закономерности.

Экспериментальная часть

Экспериментальная установка

Окисление углеводородов проводили в проточном реакторе, представляющем собой кварцевую трубку внутренним диаметром 8 мм, снабженную центральным карманом для подвижной термопары диаметром 4 мм. Нагрев реактора осуществляли при помощи электрической печи; ее температуру задавали регулятором температуры «Термодат 12К3», снабженным термопарой (КТХА), помещенной в зазор между печью и стенкой реактора. Измерение температуры на уровне слоя катализатора осуществляли при помощи измерителя температуры «Термодат 08М2» и термопары (КТХА), находящейся в центральном кармане реактора.

Исходные газовые смеси заданного состава готовили в стальных баллонах по заданным значениям содержания компонентов, напуск которых в баллон контролировали при помощи образцовых манометров класса точности 0.4.

Подачу газовой смеси в реактор осуществляли с точностью не хуже 0.5%, используя регуляторы расхода газа «Bronkhorst High-Tech» серии EL-FLOW Select. Скорости потока на выходе из реактора измеряли при помощи пенного расходомера.

Реакционная смесь на выходе из реактора продувалась через стеклянную ловушку, помещенную в льдосоляную смесь, в которой конденсировались жидкие продукты окисления, после чего газообразные компоненты отбирались для анализа.

Анализ продуктов

Реакционную смесь анализировали на газовом хроматографе Кристалл 5000.2 («Хроматэк», Россия), снабженном детектором по теплопроводности. O_2, N_2, CH_4 и CO разделяли на колонке длиной 2 м и внутренним диаметром 3 мм с цеолитом 5А, а CO_2 и углеводороды C_2–C_3 – на аналогичной колонке, заполненной полимерным сорбентом Porapak Q, при температуре колонок 80°C. Газом-носителем служил гелий. Иные (помимо CO и CO_2) продукты окисления углеводородов C_1-C_2 не определяли.

Методика проведения экспериментов

Окисление C_1-C_2 углеводородов изучалось в интервале температур 740–860°C при атмосферном давлении. При проведении экспериментов в присутствии катализатора, его образец (30 мг, фракция 0.3–0.5 мм) помещали в цилиндрический зазор между стенкой реактора и карманом для термопары. Для того чтобы минимизировать объем газовой фазы до и после катализатора, а также для достижения максимально равномерного распределения газа по слою катализатора, свободный объем реактора заполняли инертным материалом – кварцем (фракция 0.25-0.5 мм). Приготовление катализатора описано в работе [6]. Использованный нами катализатор содержал 0.8% Na, 3.1% W и 0.6% Mn. По данным рентгенофазового анализа, основная фаза его имела структуру α-кристобалита; удельная поверхность (по данным низкотемпературной адсорбции азота) равнялась 4.1 $м^2/г$.

В экспериментах по окислению этана исходная газовая смесь содержала 5.5 об.% C_2H_6 и 10.0 об.% O_2, инертным разбавителем служил азот. Эксперименты по совместному окислению метана и этана проводили в аналогичных условиях; при этом большая часть азота замещалась на метан, концентрация которого составляла 80 об.%.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты экспериментов по окислению этана в пустом реакторе, реакторе, заполненном кварцевой крошкой, а также в присутствии катализатора $NaWMn/SiO_2$. Как видно из таблицы, при температуре ниже 760°C скорость превращения этана в пустом реакторе относительно невелика. Основным продуктом реакции является этилен; одновременно наблюдается образование небольших количеств оксидов углерода. По мере увеличения температуры до 800°C скорость превращения этана резко возрастает, а селективность по этилену заметно снижается при одновременном увеличении селективности по монооксиду углерода. При дальнейшем увеличении температуры селективность по этилену стремится к нулю, при этом доля CO_2 в продуктах реакции заметно увеличивается (см. табл.1). Полученные результаты указывают на то, что при газофазном окислении этана CO образуется, в основном в результате последовательного окисления этилена, являющегося, по-видимому, первичным продуктом реакции. Это предположение также хорошо согласуется с результатами работы [6], в которой было показано, что именно монооксид углерода является основным продуктом газофазного окисления этилена. Увеличение селективности по CO_2 при температурах выше 800°C может быть связано как с протеканием последовательных реакций окисления CO, так и с увеличением вклада гетерогенного превращения этана и этилена в CO_2 с участием стенок реактора.

Из данных, приведенных в табл. 1, также можно видеть, что засыпка реактора как инертным материалом – кварцем, так и катализатором $NaWMn/SiO_2$ приводит к значительному снижению скорости превращения этана. Зависимость его конверсии от температуры при различных загрузках реактора представлена на рис. 1. Можно видеть, что при увеличении температуры конверсия этана в пустом реакторе резко возрастает и достигает 100% при температуре 840°C. При загрузке в реактор катализатора $NaWMn/SiO_2$ степень превращения была ниже, чем в случае газофазного окисления, но выше по сравнению с реактором, загруженным кварцем.

Таблица 1. Результаты экспериментов по окислению этана

T,°C	w_{C2H6}, мл/мин	S_{C2H4}, %	S_{CO2}, %	S_{CO}, %	w_{C2H6}, мл/мин	S_{C2H4}, %	S_{CO2}, %	S_{CO}, %	w_{C2H6}, мл/мин	S_{C2H4}, %	S_{CO2}, %	S_{CO}, %
	Пустой реактор				Реактор с кварцем				Реактор с катализатором			
740	0.2	92	8	0	0.02	100	0	0	0.6	95	3	2
760	2.7	91	9	0	0.2	97	3	0	1.7	95	2	3
780	24.4	69	8	23	0.4	96	3	0	2.9	94	2	3
800	39.6	32	8	60	0.7	95	2	3	4.4	94	2	4
840	43.5	1	67	33	1.2	95	2	3	6.9	92	2	6
860	44.0	0	69	31	2.7	94	1	5	9.7	91	2	7

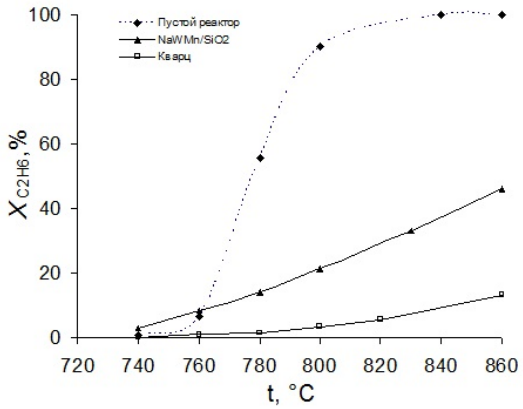


Рис. 1. Зависимость степени превращения этана от температуры при различном заполнении реактора (V=100 мл/мин).

Это имеет аналогию с закономерностями окисление этилена, обсуждаемыми в работе [6]. В частности, было установлено, что и кварц, и катализатор $NaWMn/SiO_2$ являются эффективными ингибиторами газофазного окисления этилена. Наблюдаемый эффект объяснялся тем, что образующиеся в процессе газофазного окисления свободные радикалы, участвующие в реакциях продолжения и разветвления цепи, могут быть захвачены поверхностью, что в свою очередь приводит к снижению скорости окисления этилена. Аналогичными причинами можно объяснить и закономерности, наблюдаемые в настоящей работе. Как и в случае с этиленом, захват поверхностью катализатора свободных радикалов, образующихся в процессе газофазного окисления этана, может приводить к снижению вероятности разветвления и развития цепи и, как следствие, к падению суммарной скорости.

Важно отметить, что при температурах выше 800°C, в присутствии как кварца, так и катализатора, основным продуктом окисления этана является этилен, селективность по которому превышает 90% во всем исследуемом температурном интервале (в отличии от газофазного окисления, основным продуктом которого при данных температурах являются оксиды углерода). Так, например, несмотря на то, что при температуре 860°C в присутствии катализатора конверсия этана составляет более 45% (рис. 1), селективность по этилену остается высокой (более 90%), тогда как в случае газофазного окисления увеличение конверсии этана с ростом температуры сопровождается резким уменьшением селективности по этилену (табл. 1). Данный результат указывает на то, что катализатор не только является эффективным ингибитором газофазного окисления этана, но и меняет каналы его превращения. Известно, что катализаторы ОКМ также эффективно ведут процесс окислительного дегидрирования этана (ОДЭ) [7–9]. Очевидно, в присутствии образца $NaWMn/SiO_2$ процесс каталитического дегидрирования становится основным каналом превращения этана. Следует отметить, что наблюдаемое увеличение селективности по этилену в присутствии катализатора может быть обусловлено также снижением вклада реакций его последовательного окисления (см. выше).

Для выявления влияния метана (основного компонента реакционной смеси в процессе ОКМ) на закономерности гомогенного превращения этана были проведены эксперименты по окислению этана в незаполненном реакторе с заменой части азота (инертного газа-разбавителя) на метан. Предварительно проведенные эксперименты по окислению метана в незаполненном реакторе показали, что при аналогичных условиях (740–860°C, скорость подачи смеси 100 мл/мин.) степень его превращения близка к нулю. На этом основании полагали, что вклад реакции окисления метана в суммарную скорость образования продуктов при окислении метан-этановых смесей в пустом реакторе незначителен и им можно пренебречь. В результате проведенных экспериментов установлено, что замена азота на метан приводит к значительному снижению степени превращения этана (рис. 2).

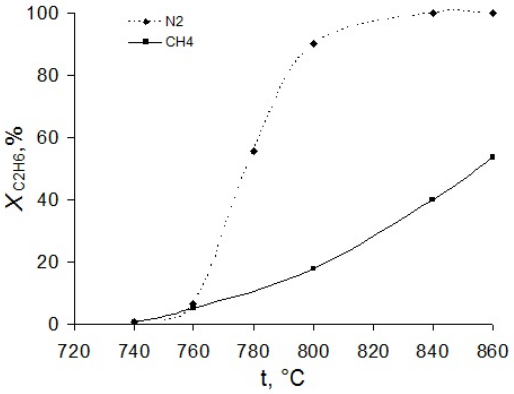


Рис. 2. Зависимость степени превращения этана от температуры. Сплошная линия – в среде метана, пунктирная линия – в среде азота (V=100 мл/мин).

Так, при температуре 800°C замена азота на метан приводит к 4-кратному снижению конверсии этана. Полученные результаты хорошо согласуются с имеющимися литературными данными, согласно которым метан может выступать в качестве ингибитора газофазного окисления C_2 углеводородов [10]. Также следует отметить, что зависимость аналогичная представленной на рис. 2, но полученная для несколько иных условий (температура, время контакта, соотношение реагентов) приводится в недавно вышедшей работе [11].

Ввиду того, что при окислении этана образуется этилен, способный вступать в последовательные реакции окисления, распре-

деление продуктов на выходе из реактора сильно зависит от степени превращения реагентов. Для выявления влияния присутствия метана на распределение продуктов газофазного окисления этана были проведены эксперименты при постоянной температуре в реакторе (800°C). Зависимость состава продуктов от конверсии определялась путем варьирования скорости подачи реагентов. По данным, приведенным на рис. 3, видно, что при увеличении конверсии этана от 0 до 40% содержание этилена в продуктах реакции возрастает практически линейно. Однако в отсутствие метана при дальнейшем увеличении конверсии этана наклон кривой снижается, и она проходит через максимум при конверсии 65%. Когда же процесс идет в присутствии избытка метана, концентрация этилена продолжает линейно увеличиваться с ростом конверсии этана до 70% (рис. 3).

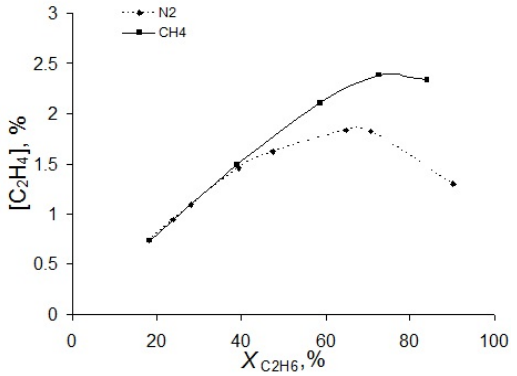


Рис. 3. Зависимость концентрации этилена на выходе из реактора от конверсии этана: сплошная линия – смесь C_2H_6-O_2-CH_4, пунктирная линия – смесь C_2H_6-O_2-N_2.

Как видно из рис. 4, замена азота на метан приводит к заметному снижению содержанию CO в продуктах реакции в области конверсий этана > 40% (рис. 4а). Содержание CO_2 также несколько снижается при добавлении метана (рис. 4б). Полученный результат показывает, что добавление метана в реакционную смесь не только снижает суммарную скорость газофазного окисления этана, но и существенно уменьшает вклад последовательных реакций окисления этилена в образование оксидов углерода. Это согласуется с данными экспериментов по окислению метан-этиленовых смесей. Их описание, а также анализ возможных причин влияния метана на закономерности окисления этилена представлены в работе [6].

Как было показано ранее, в случае каталитической реакции ОКМ активация метана и этана может протекать на окислительных центрах одного типа [12–14]. Можно предположить наличие еще более сложного кинетического сопряжения при совместном каталитическом окислении этих углеводородов. Однако интерпретировать результаты экспериментов по

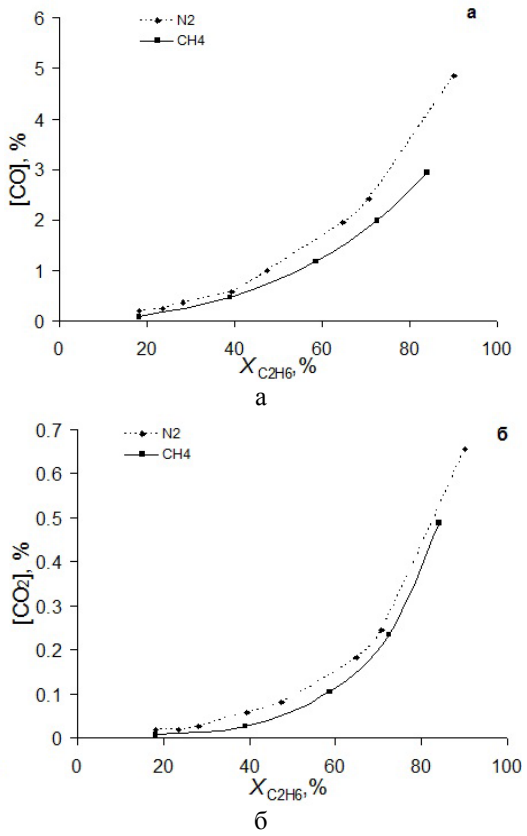


Рис. 4. Зависимость концентрации оксидов углерода на выходе из реактора от конверсии этана: (а) монооксид углерода; (б) диоксид углерода. Сплошная линия – смесь C_2H_6-O_2-CH_4, пунктирная линия – смесь C_2H_6-O_2-N_2.

совместному окислению метана и этана в присутствии катализаторов ОКМ весьма сложно. Прежде всего, это связано с тем, что оба углеводорода проявляют довольно высокую реакционную способность в присутствии катализаторов ОКМ [12–14]. В условиях, когда этан начинает превращаться с заметной скоростью, метан не может рассматриваться как инертный компонент, а вклад реакций с его участием в суммарную скорость образования продуктов окисления может быть велик. Кроме того, при совместном окислении метана и этана последний является одновременно и реагентом и продуктом, что затрудняет определение скорости его превращения. Тем не менее, проведенные в данной работе опыты позволяют качественно оценить степень взаимного влияния метана и этана в процессе их совместного окисления. Так, например, достаточно информативным может оказаться сравнение концентраций продуктов, полученных при окислении метан-этановой смеси – $Ci^{CH4+C2H6}$ – с суммой концентраций тех же продуктов, но полученных при раздельном окислении метана и этана в аналогичных условиях - $Ci^{\Sigma} = Ci^{CH4} + Ci^{C2H6}$.

На рис. 5 приведена зависимость концентрации C_2-углеводородов на выходе из реактора от времени контакта.

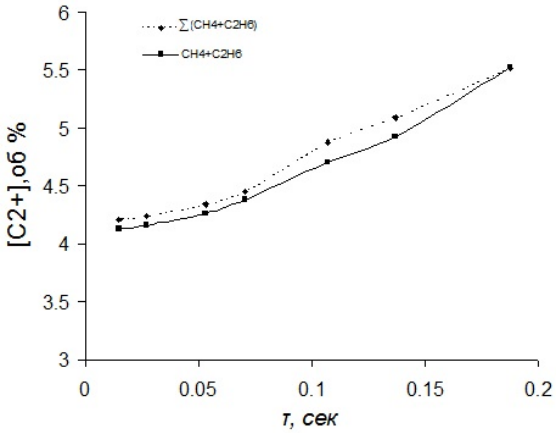


Рис. 5. Зависимость концентрации C_2-углеводородов на выходе из реактора от времени контакта. Сплошная линия – совместное окисления, пунктирная линия – раздельное окисление (t=860°C).

Можно видеть, что их суммарная концентрация в продуктах окисления смеси метана и этана лишь незначительно отличается от суммы концентраций углеводородов C_2, полученной при раздельном окислении. Напротив, как показано на рис. 6, количество этилена, образующегося при совместном окислении метана и этана заметно выше, чем при раздельном окислении этих углеводородов. Разница в концентрациях увеличивается по мере увеличения времени пребывания реагентов в реакторе и, соответственно, степени превращения реагентов.

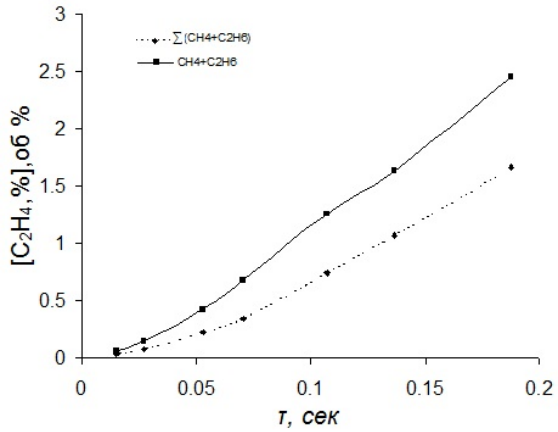


Рис. 6. Зависимость концентрации этилена на выходе из реактора от времени контакта. Сплошная линия – совместное окисление, пунктирная линия – раздельное окисление (t=860°C).

Важно отметить, что при окислении метан-этановых смесей также возрастает и количество оксидов углерода в продуктах реакции по сравнению с их раздельным окислением (рис. 7).

Таким образом, полученные результаты показывают, что в отличие от процесса газофазного окисления, в присутствии катализатора $NaWMn/SiO_2$ наличие метана в реакционной смеси не снижает скорость превращения этана, а, наоборот, приводит к заметному снижению концентрации этана на выходе из реактора при одновременном увеличении доли этилена в продуктах реакции. Это, по-видимому, говорит о том, что в присутствии метана в реакционной смеси увеличивается скорость дегидрирования этана в этилен, что хорошо согласуется с данными работы [15]. С другой стороны, тот факт, что суммарная концентрация углеводородов C_2 при совместном окислении остается практически постоянной (рис. 5), при одновременном увеличении концентрации этилена и оксидов углерода (рис. 6), очевидно, указывает на то, что скорость превращения метана в присутствии этана должна также увеличиваться. Другими словами, имеет место взаимное увеличение скорости превращения углеводородов при их одновременном присутствии в реакционной смеси.

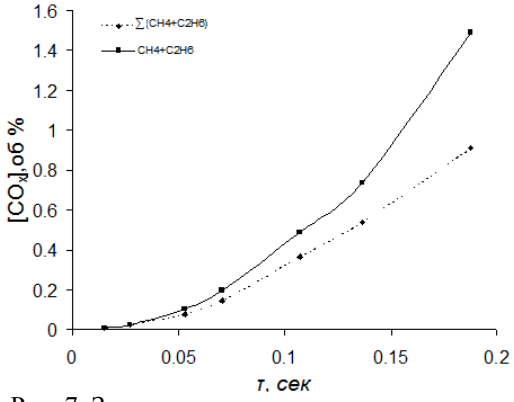


Рис. 7. Зависимость концентрации оксидов углерода на выходе из реактора от времени контакта. Сплошная линия – совместное окисления, пунктирная линия – раздельное окисление (t = 860°C).

К сожалению, имеющиеся экспериментальные данные не позволяют сделать конкретных предположений о механизме наблюдаемого кинетического сопряжения. При этом можно утверждать, что при гетерогенно-гомогенном протекании процесса вклад в суммарную скорость превращения реагентов дают как стадии, протекающие при непосредственном участии активной поверхности катализатора, так и чисто гомогенные стадии, в т.ч. с участием частиц радикальной природы. В зависимости от того, присутствует ли тот или иной углеводород в реакционной смеси, количественный, а также качественный состав радикальных пулов может сильно меняться, что, в конечном счете, должно оказывать влияние на скорости превращения реагентов. Так, например, можно считать надежно установленным, что в процессе ОКМ активация метана протекает при его взаимодействии с кислородсодержащим активным центром катализатора с образованием свободного метильного радикала:

$$[O]_s + CH_4 \rightarrow [OH]_s + CH_3^{\cdot} \qquad (1)$$

Как было показано в работе [16], при наличии метильных радикалов в реакционной смеси большой вклад в суммарную скорость превращения этана может вносить реакция:

$$C_2H_6 + CH_3 \rightarrow C_2H_5 + CH_4 \quad (2)$$

Возможно, именно протеканием реакции (2) объясняется наблюдаемое в настоящей работе увеличение скорости превращения этана при окислении метан-этановых смесей.

С другой стороны, при одновременном превращении метана и этана, последний, являясь более реакционноспособным, будет легко вступать в реакцию газофазного окисления:

$$C_2H_6 + O_2 \rightarrow C_2H_5 + HO_2 \quad (3)$$

Образующиеся при этом гидроперикисные радикалы могут в свою очередь приводить к дополнительной активации метана:

$$CH_4 + HO_2 \rightarrow CH_3 + H_2O_2 \quad (4)$$

Однако подтвердить или опровергнуть сделанные выше предположения возможно лишь на основе численного моделирования протекающих в системе свободно-радикальных процессов с использованием детальных гетерогенно-гомогенных стадийных схем, что выходит за рамки настоящей работы.

Заключение

Представленные в данной работе результаты показывают, что при типичных условиях ОКМ (температурах и временах контакта) могут с высокой скоростью протекать реакции газофазного окисления целевых продуктов реакции - углеводородов C_2. При этом поверхность кварца является эффективным «гасителем» гомогенного окисления. В присутствии одного из наиболее эффективных катализаторов ОКМ – $NaWMn/SiO_2$ – процесс окисления этана протекает с гораздо меньшей скоростью, чем в пустом реакторе, но с более высокой, чем на кварце. Важно отметить, что при окислении этана в области температур 800-860°С в присутствии данного катализатора основным продуктом реакции является этилен, тогда как при гомогенном окислении этана при этих же условиях селективность по этилену близка к нулю. По-видимому, в данном случае катализатор играет двойную роль: с одной стороны, в его присутствии реакция окислительного дегидрирования становится основным каналом превращения этана, с другой стороны, катализатор сам по себе является эффективным ингибитором реакций газофазного окисления C_2-углеводородов.

Присутствие метана в реакционной смеси приводит к заметному снижению скорости гомогенного окисления этана. Напротив, при одновременном окислении метана и этана в присутствии катализатора $NaWMn/SiO_2$ наблюдается взаимное увеличение скорости превращения обоих углеводородов.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 13-03-00668 А).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Крылов О.В., Арутюнов В.С. // Окислительные превращения метана. М.: Наука, 1998. 350с.
2. Sinev M.Yu., Fattakhova Z.T., Lomonosov V.I., Gordienko Yu. A. Kinetics of oxidative coupling of methane: Bridging the gap between comprehension and description // J. Nat. Gas Chem. 2009. V. 18(3). Is. 3. P. 273–287.
3. Shi C., Rosynek M.P., Lunsford J.H. Origin of Carbon Oxides during the Oxidative Coupling of Methane // J. Phys. Chem. 1994. V. 98. P. 8371–8376.
4. Nelson P.F., Cant N.W. Oxidation of C_2 hydrocarbon products during the oxidative coupling of methane over a lithium/magnesia catalyst // J. Phys. Chem. 1990. V. 94. P. 3756–3761.
5. Ekstrom A., Lapszewicz J.A., Campbell I. Origin of the low limits in the higher hydrocarbon yields in the oxidative coupling reaction of methane // Appl. Catal. 1989. V. 56(1). L29–L34.
6. Ломоносов В.И., Усманов Т.Р., Синев М.Ю., Бычков В.Ю. Закономерности окисления этилена в условиях реакции окислительной конденсации метана // Кинетика и катализ. 2014 Т. 55. № 4. С. 498–505.
7. Morales E., Lunsford J.H. Oxidative dehydrogenation of ethane over a lithium-promoted magnesium oxide catalyst // J. Catal. 1989. V. 118. P. 255–265.
8. Conway S.J., Lunsford J.H. The oxidative dehydrogenation of ethane over chlorine-promoted lithium-magnesium oxide catalysts // J. Catal. 1991. V. 131(2) P. 513–522.
9. Consay S.J., Wang D.J., Lunsford J.H. Selective oxidation of methane and ethane over Li+-MgO-Cl− catalysts promoted with metal oxides // Appl. Catal. A. 1991. V. 79(1). P. L1–L5.
10. Mackie J.C., Smith J.G., Nelson P.F., Tyler R.J. Inhibition of C_2 oxidation by methane under oxidative coupling conditions // Energy Fuels. 1990. V. 4(3). P. 277–285.
11. Магомедов Р.Н., Прошина А.Ю., Пешнев Б.В., Арутюнов В.С. Влияние газовой среды и гетерогенных факторов на газофазный окислительный крекинг этана // Кинетика и катализ. 2013. Т. 54. № 4. С. 413–419.

12. Синев М.Ю., Корчак В.Н., Крылов О.В. Кинетика окислительной конденсации метана в присутствии катализатора 40% РЬО/Al_2O_3. 1. Кинетика окисления метана // Кинетика и катализ. 1989. Т. 30. № 4. С. 855–859.

13. Синев М.Ю., Корчак В.Н., Крылов О.В. . Кинетика окислительной конденсации метана в присутствии катализатора 40% РЬО/Al_2O_3. 2. Кинетика окисления этана и этилена // Кинетика и катализ. 1989. Т. 30. № 4. С. 860–864.

14. Ломоносов В.И., Гордиенко Ю.А., Синев М.Ю. Кинетические закономерности окислительной конденсации метана в присутствии модельных катализаторов // Кинетика и катализ. 2013. Т. 54. № 4. С.474–486.

15. Zhang Y.D., Li S.B., Liu Y., Lin J.Z., Lu G.G., Yang X.Z., Zhang J. Cofeeding of methane and ethane over Na_2WO_4-Mn/SiO_2 catalyst to produce ethylene // Stud. Surf. Sci. Catal. 1998. V. 119. P. 599–604.

16. Labinger, J.A., Ott, K.C., Mechanistic studies on the oxidative coupling of methane // J. Phys. Chem. 1987. V. 91(11). P. 2682–2684.

CONJUGATION EFFECTS DURING ETHANE OXIDATION IN THE CONDITIONS OF OXIDATIVE COUPLING OF METHANE

V.I. Lomonosov[1,@], T.R. Usmanov[2], M.Yu. Sinev[1], S.N. Antonyuk[2]

[1]*N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

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

[@]*Corresponding author e-mail: vlomonosov@schag.ru*

Ethane conversion under the conditions of oxidative coupling of methane (OCM) has been investigated. In an empty reactor above 800°C, ethane oxidation occurs at a higher rate, and its main product is carbon monoxide. In the presence of NaWMn/SiO_2 catalyst the rate of ethane oxidation noticeably decreases, and ethylene becomes the main product of the reaction. Thus, it is demonstrated that the catalyst, on one hand, is an effective inhibitor of unselective gas phase oxidation processes, and on the other hand, it substantially changes the hydrocarbon conversion routes. The complex kinetic conjugation during ethane oxidation in the presence of an excess of methane in the reaction mixture is observed. In the case of homogeneous ethane oxidation, methane acts as the gas-phase oxidation inhibitor, presumably by reducing chain reactions contribution to the overall reaction rate. On the contrary, during the oxidation of a methane-ethane mixture over NaWMn/SiO_2 catalyst, a strong mutual effect of the hydrocarbon components on the rate and direction of their transformation is observed.

Keywords: *oxidative coupling of methane, C_1-C_2 hydrocarbon oxidation, kinetic, heterogeneous-homogeneous processes, conjugation effects.*

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 66.011

МОДЕЛИРОВАНИЕ ФАЗОВОГО РАВНОВЕСИЯ В СИСТЕМЕ ХЛОРОФОРМ – ЭТАНОЛ – ИОННАЯ ЖИДКОСТЬ

С.Л. Назанский, доцент, В.И. Жучков, старший научный сотрудник, А.К. Фролкова, заведующий кафедрой

кафедра Химии и технологии основного органического синтеза
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия
**Автор для переписки, e-mail: v-zhuchkov@yandex.ru*

Получена полная математическая модель фазового равновесия трехкомпонентной системы, содержащей хлороформ, этанол и ионную жидкость 1-этил-3-метилимидазолтрифторметансульфонат. Определены параметры уравнения NRTL, рассчитано парожидкостное равновесие и осуществлена оценка возможности разделения смеси с использованием ионной жидкости как экстрактивного агента.

Ключевые слова: *хлороформ, этанол, ионная жидкость 1-этил-3-метилимидазолтрифторметансульфонат, математическое моделирование, парожидкостное равновесие, равновесие жидкость-жидкость.*

Распространенность процесса экстрактивной ректификации (ЭР) [1, 2] при разделении моно- и биазеотропных смесей, а также зеотропных смесей с относительной летучестью, близкой к единице, определяет актуальность совершенствования процедуры выбора разделяющих агентов (РА). В последнее время интерес в этом качестве вызывают ионные жидкости (ИЖ) – вещества, молекулы которых состоят, как правило, из органического катиона и неорганического или органического аниона. В упомянутом процессе ЭР востребованы такие специфические свойства ИЖ как большой температурный диапазон их существования в жидком состоянии; очень малое давление насыщенных паров и, как следствие, относительная простота регенерации; возможность направленного синтеза ИЖ с необходимыми свойствами за счет различной комбинации катионов и анионов. Для изучения закономерностей ЭР необходима математическая модель, адекватно описывающая фазовые равновесия жидкость-пар и жидкость-жидкость.

Поскольку ИЖ проявляют ионный характер, наиболее часто для моделирования фазовых равновесий в системах с их участием используют электролитные модели. Наибольшее использование получила предложенная в [3] Реноном и Праузнитцем классическая модель NRTL, модернизированная в [4] для случая фазового равновесия растворитель–электролит и в [5, 6] расширенная для случая смешанный растворитель–электролит. Для расчета фазового равновесия используются также электролитный вариант модели UNIQUAC [7], электролитный вариант модели Вильсона [8], модель UNIFAC [9]. В ряде работ также используется относительно новая групповая модель COSMO-RS [10, 11]. В отдельных случаях для корректировки данных по равновесию жидкость–жидкость в трехкомпонентных смесях используются уравнения Отмера-Тобиаса, Хенка и Банкрофта [12, 13].

Нами поставлена задача получения математической модели фазового равновесия в системе хлороформ (1) – этанол (2) – ИЖ (3). В качестве последней выступает 1-этил-3-метилимидазолтрифторметансульфонат (emim triflate). Система характеризуется наличием бинарного азеотропа хлороформ – этанол с минимумом температуры кипения. Таким образом, выбранный объект представляет потенциальную экстрактивную систему, в которой ИЖ может выступать в качестве разделяющего агента.

Моделирование проводилось с помощью пакета программ ChemCad 5.2.0. Для этого в среде ChemCad была создана новая задача, в которой после формирования системы единиц измерения из базы данных программного пакета выбраны компоненты (хлороформ и этанол), термодинамическая модель – NRTL и дополнительная опция учета расслаивания. Свойства ИЖ в базе данных отсутствуют, поэтому компонент 3 был создан как пользовательский. Задавались: название компонента – emim triflate; температура кипения – 651.4 К [14], относительная плотность – 1.389. Далее была сформирована структура ИЖ посредством выбора групп из списка: *CH3* – 2, *CH2* – 1, *tertC* – 1, *ring =CH* – 3, *F* – 3, *-O-* – 1, *=O* – 2, *ringN<* – 1, *ring =N* – 1 и исправлены следующие свойства ИЖ: брутто-формула – $C_7H_{11}F_3N_2O_3S$, критическая температура и давление – 985.2 К и 3580 kПа, соответственно; температура замерзания – 259 К.

Зависимость давления насыщенных паров от температуры описана уравнением Риделя вида:

$$P_{sat}(T) = \exp(A + B/T + C\ln(T) + DT^E), \quad [P]=\text{Па}, [T]=\text{K}. \qquad (1)$$

Значения коэффициентов уравнения (1) подбирались с использованием модели Тека-Стила [15], которое применимо к описанию $P_{sat}(T)$ для полярных жидкостей. Необходимая для модели Тека-Стила величина теплоты испарения оценена

по правилу Кистяковского [15]. Значения коэффициентов уравнения (1): A=67.472, B=-10925.1, C=-6.08995, D=6.70672*10^{-7}, E=2 сохранены в базе данных и в дальнейшем использовались для расчета парожидкостного равновесия (ПЖР). Температура кипения ИЖ при атмосферном давлении, рассчитанная по уравнению (1), составила 650.57 К. Экспериментальное значение – 651.4 К.

Следующий этап – оценка параметров бинарного взаимодействия уравнения NRTL для смесей хлороформ – ИЖ и этанол – ИЖ. Экспериментальные данные для бинарных составляющих, содержащих ИЖ, были взяты из [16]. Причем, в них отсутствовали составы равновесного пара, так как он состоит практически из чистого легкого компонента. Поэтому нами выбрана процедура оценки параметров по неполным данным. В табл. 1 приведены значения параметров уравнения NTRL для всех бинарных составляющих тройной системы.

Таблица 1. Параметры уравнения NRTL системы хлороформ (1) – этанол (2) – 1-этил-3-метилимидазолтрифторметансульфонат (3)

I	j	B_{ij}, K	B_{ji}, K	A
1	2	622.454	-126.956	0.2926
1	3	1643.948	-291.422	0.371735
2	3	1167.651	-546.145	0.347184

С помощью полученных величин параметров проведены расчеты равновесия жидкость-пар бинарных смесей, результаты которых представлены на рис. 1 и 2 и указывают на удовлетворительное описание экспериментальных данных в рассматриваемом диапазоне концентраций. Кроме того, рис. 2 иллюстрирует наличие области расслаивания в системе хлороформ - ионная жидкость, примыкающей к чистому хлороформу.

На следующем этапе с помощью найденных параметров проводился расчет парожидкостного равновесия в тройной системе при давлении 100 кПа. Точки составов жидкой фазы соответствовали экспериментальным составам, приведенным в работе [16]. Результаты расчетов представлены в табл. 2. Следует отметить, что, согласно расчетным данным, мольная доля ионной жидкости в равновесном паре не превышала 10^{-6}. Данная величина находится за пределами точности расчета, поэтому можно предположить практическое отсутствие ионной жидкости в парах для выбранных составов кипящей жидкости. Отклонения по температуре и по составу пара (ΔT, Δy_1) вычислялись как разность экспериментальных и расчетных значений.

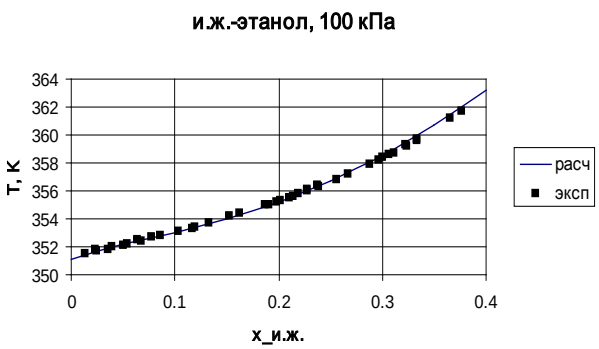


Рис. 1. Зависимость температуры кипения от концентрации ИЖ в системе ИЖ (3) – этанол (2).

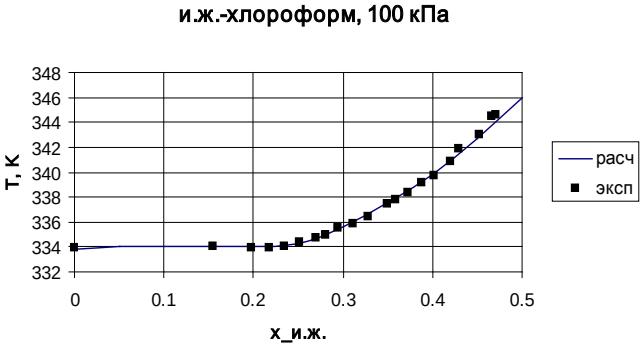


Рис. 2. Зависимость температуры кипения от концентрации ИЖ в системе ИЖ (3) – хлороформ (1).

Из табл. 2 видно, что температурные отклонения имеют различный знак, а отклонения по концентрации хлороформа в паре отрицательны, следовательно, расчетные значения y_1 завышены по сравнению с экспериментальными.

На рис. 3, 4 представлены линии жидкости и пара, а также Y-X-диаграммы, построенные при различных концентрациях ионной жидкости в растворе. Здесь x_1' – относительная концентрация хлороформа в псевдобинарной смеси хлороформ – этанол. Из рис. 3 видно, что минимум температуры исчезает в диапазоне концентраций ионной жидкости от 0.21 до 0.32 мол. д. В этом же диапазоне концентраций ИЖ псевдобинарная смесь хлороформ – этанол становится зеотропной (рис. 4), причем мольная доля хлороформа в паре больше, чем в жидкости.

Таблица 2. Равновесие жидкость–пар тройной системы хлороформ (1) – этанол (2) – ИЖ (3) при 100 кПа

Состав жидкости (x_i), м.д.		Состав пара (y_1), м.д.		Температура кипения, К		Отклонения	
x_1	x_3	экспер.	расчет	экспер.	расчет	ΔT, К	Δy_1, м.д.
0.0000	0.0525	0.0000	0.0000	352.18	352.201	-0.021	0.0000
0.0239	0.0532	0.091	0.0934	350.53	350.413	0.117	-0.0024
0.0653	0.0535	0.188	0.1984	348.52	348.378	0.142	-0.0104
0.1079	0.0537	0.284	0.2997	346.33	346.19	0.140	-0.0157
0.1485	0.0541	0.372	0.3806	344.53	344.307	0.223	-0.0086
0.1929	0.0545	0.449	0.4547	342.46	342.468	-0.008	-0.0057
0.2429	0.0550	0.516	0.5240	340.77	340.645	0.125	-0.0080
0.2985	0.0555	0.578	0.5872	338.64	338.897	-0.257	-0.0092
0.3588	0.0557	0.633	0.6432	336.97	337.300	-0.330	-0.0102
0.4211	0.0558	0.685	0.6903	335.58	335.949	-0.369	-0.0053
0.4852	0.0561	0.725	0.7307	334.47	334.842	-0.372	-0.0057
0.5542	0.0559	0.758	0.7674	333.59	333.935	-0.345	-0.0094
0.6064	0.0554	0.784	0.7918	333.00	333.427	-0.427	-0.0078
0.6796	0.0548	0.818	0.8238	332.53	332.950	-0.420	-0.0058
0.7749	0.0561	0.864	0.8656	332.28	332.727	-0.447	-0.0016
0.8491	0.0628	0.907	0.9123	332.41	332.961	-0.551	-0.0053
0.8840	0.0626	0.929	0.9400	332.72	333.245	-0.525	-0.0110
0.9111	0.0627	0.953	0.9673	333.14	333.591	-0.451	-0.0143
0.9286	0.0611	0.974	0.9862	333.39	333.858	-0.468	-0.0122
0.9400	0.0600	1.000	1.0000	333.96	334.065	-0.105	0.0000
0.0000	0.1170	0.000	0.0000	353.50	353.327	0.173	0.0000
0.0264	0.1183	0.078	0.0905	351.78	351.66	0.120	-0.0125
0.0607	0.1195	0.175	0.1927	349.92	349.63	0.290	-0.0177
0.0993	0.1210	0.271	0.2906	347.89	347.536	0.354	-0.0196
0.1440	0.1217	0.365	0.3856	345.68	345.325	0.355	-0.0206
0.1899	0.1247	0.447	0.4671	343.62	343.324	0.296	-0.0201
0.2378	0.1259	0.522	0.5375	341.67	331.450	10.220	-0.0155
0.2889	0.1272	0.585	0.6005	339.88	339.691	0.189	-0.0155
0.3424	0.1287	0.641	0.6556	338.15	338.101	0.049	-0.0146
0.4014	0.1292	0.696	0.7063	336.59	336.609	-0.019	-0.0103
0.4573	0.1290	0.738	0.7468	335.31	335.436	-0.126	-0.0088
0.5238	0.1285	0.781	0.7884	334.16	334.324	-0.164	-0.0074
0.5830	0.1286	0.813	0.8218	333.40	333.579	-0.179	-0.0088
0.6493	0.1273	0.848	0.8561	332.83	332.999	-0.169	-0.0081
0.7389	0.1276	0.893	0.9010	332.57	332.871	-0.301	-0.0080
0.7973	0.1296	0.926	0.9376	332.84	333.217	-0.377	-0.0116
0.8495	0.1314	0.969	0.9812	333.38	333.786	-0.406	-0.0122
0.8700	0.1300	1.000	1.0000	333.96	334.065	-0.105	0.0000
0.0000	0.1920	0.000	0.0000	335.12	354.977	-19.857	0.0000
0.0233	0.1948	0.066	0.0835	353.44	353.496	-0.056	-0.0175
0.0538	0.1970	0.150	0.1802	351.91	351.642	0.268	-0.0302
0.0824	0.1998	0.229	0.2599	350.36	350.030	0.330	-0.0309
0.1180	0.2026	0.321	0.3465	348.53	348.153	0.377	-0.0255
0.1590	0.2050	0.409	0.4317	346.61	346.159	0.451	-0.0227
0.2027	0.2082	0.483	0.5088	344.84	344.256	0.584	-0.0258
0.2509	0.2111	0.551	0.5804	342.92	343.373	-0.453	-0.0294
0.2988	0.2136	0.616	0.6407	341.30	340.712	0.588	-0.0247
0.3486	0.2149	0.674	0.6938	339.69	339.181	0.509	-0.0198
0.3996	0.2150	0.722	0.7403	338.26	337.804	0.456	-0.0183
0.4514	0.2136	0.766	0.7808	336.95	336.588	0.362	-0.0148
0.4958	0.2118	0.802	0.8116	335.94	335.699	0.241	-0.0096
0.5511	0.2116	0.837	0.8477	334.97	334.829	0.141	-0.0107
0.6334	0.2122	0.889	0.8983	334.03	333.946	0.084	-0.0093

Таблица 2. Окончание

0.6976	0.2117	0.932	0.9374	333.52	333.575	-0.055	-0.0054
0.7531	0.2081	0.968	0.9710	333.43	333.642	-0.212	-0.0030
0.7815	0.2185	1.000	1.0000	333.96	334.065	-0.105	0.0000
0.0000	0.3062	0.000	0.0000	358.60	358.774	-0.174	0.0000
0.0229	0.3064	0.076	0.0875	356.81	357.188	-0.378	-0.0115
0.0415	0.3078	0.139	0.1525	355.77	356.003	-0.233	-0.0135
0.0684	0.3088	0.214	0.2371	354.33	354.337	-0.007	-0.0231
0.0967	0.3093	0.286	0.3159	352.74	352.699	0.041	-0.0299
0.1322	0.3114	0.373	0.4027	350.95	350.776	0.174	-0.0297
0.1807	0.3155	0.474	0.5033	349.09	348.480	0.610	-0.0293
0.2288	0.3171	0.557	0.5857	347.16	346.373	0.787	-0.0287
0.2800	0.3204	0.628	0.7725	345.22	344.449	0.771	-0.1445
0.3294	0.3234	0.691	0.7197	343.38	342.739	0.641	-0.0287
0.3798	0.3217	0.749	0.7725	341.81	341.232	0.578	-0.0235
0.4256	0.3234	0.795	0.8152	340.65	340.088	0.562	-0.0202
0.4760	0.3268	0.840	0.8586	339.48	339.078	0.402	-0.0186
0.5398	0.3286	0.891	0.9075	338.29	338.001	0.289	-0.0165
0.5685	0.3305	0.928	0.9417	337.39	337.434	-0.044	-0.0137
0.6276	0.3288	0.961	0.9692	336.78	336.964	-0.184	-0.0082
0.6558	0.3260	0.984	0.9871	336.56	336.666	-0.106	-0.0031
0.6772	0.3228	1.000	1.0000	336.26	336.449	-0.189	0.0000

В ходе численного моделирования равновесия жидкость–пар также была исследована зависимость относительной летучести от количества ионной жидкости n_3, прибавляемой к 1 кмолю бинарной смеси хлороформ-этанол азеотропного состава (0.845 мол. д. хлороформа). Результаты расчетов представлены на рис. 5. Как видно, зависимость α_{12} от n_3 имеет максимум при n_3=0.8 кмоль (соотношение азеотропная смесь:ИЖ = 1:0.8). Значение относительной летучести в точке максимума составляет 2.43. Данное обстоятельство позволяет предполагать принципиальную возможность использования ионной жидкости – 1-этил-3-метилимидазолтрифторметансульфонат в качестве разделяющего агента для экстрактивной ректификации азеотропной смеси хлороформ–этанол.

Следующим этапом было моделирование равновесия жидкость–жидкость в тройной системе. Первая серия расчетов проводилась с использованием параметров, найденных на основе данных ПЖР (табл. 1), при температурах 293.15 и 323.15 К (рис. 6). Из рис. 6 видно, что имеется лишь качественное соответствие расчетных данных эксперименту [16] - закрытая бинодаль в обоих случаях.

С целью улучшения количественного описания экспериментальных данных была предпринята оценка параметров бинарного взаимодействия по экспериментальным данным равновесия жидкость-жидкость (табл. 3). В случае, когда параметры бинарной пары 1-3 оценивались по температурной зависимости взаимной растворимости [16], расчетная бинодаль оказывалась сдвинута к середине треугольника относительно экспериментальной. Также параметры бинарного взаимодействия оценивались по экспериментальным данным о трехкомпонентном расслаивании [16]. На рис. 7. представлены результаты расчета с параметрами, оцененными по экспериментальным данным при 323.15 К (табл. 3).

Таблица 3. Параметры уравнения NRTL для системы хлороформ (1) – этанол (2) – 1-этил-3-метилимидазолтрифторметансульфонат (3), оцененные по данным о расслаивании тройной смеси при 323.15 К

i	J	B_{ij}, K	B_{ji}, K	A
1	2	163.7011	344.7457	0.2926
1	3	1476.205	-285.738	0.371735
2	3	-229.069	-656.328	0.347184

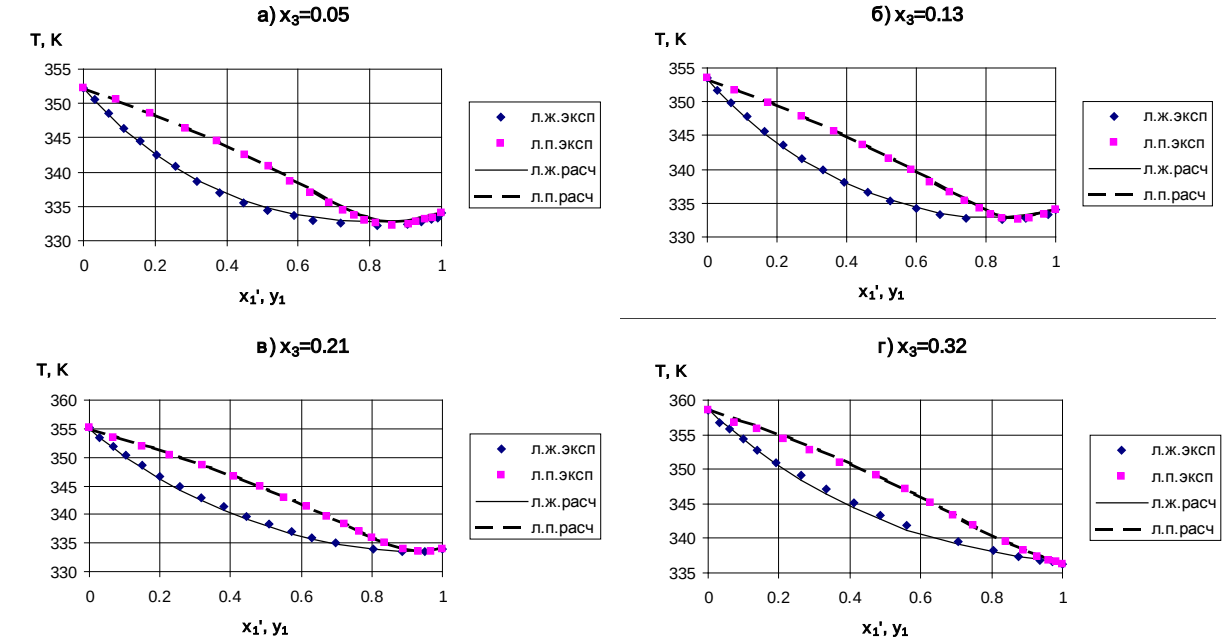


Рис. 3. Линии жидкости и пара в системе хлороформ–этанол в сечениях с разной концентрацией ионной жидкости (а–г).

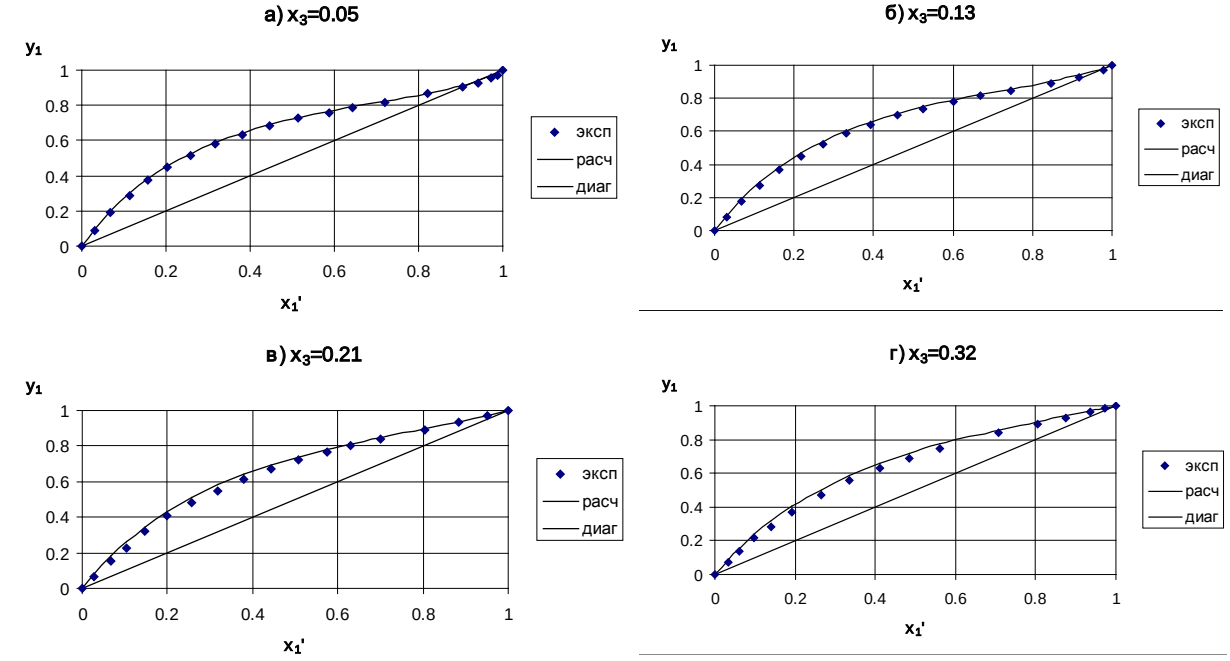


Рис. 4. Диаграмма Y-X системы хлороформ–этанол в сечениях с разной концентрацией ионной жидкости (а–г).

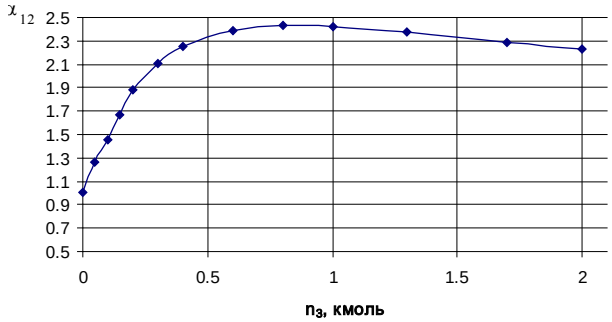


Рис. 5. Зависимость относительной летучести пары хлороформ (1) – этанол (2) от количества добавляемой ионной жидкости.

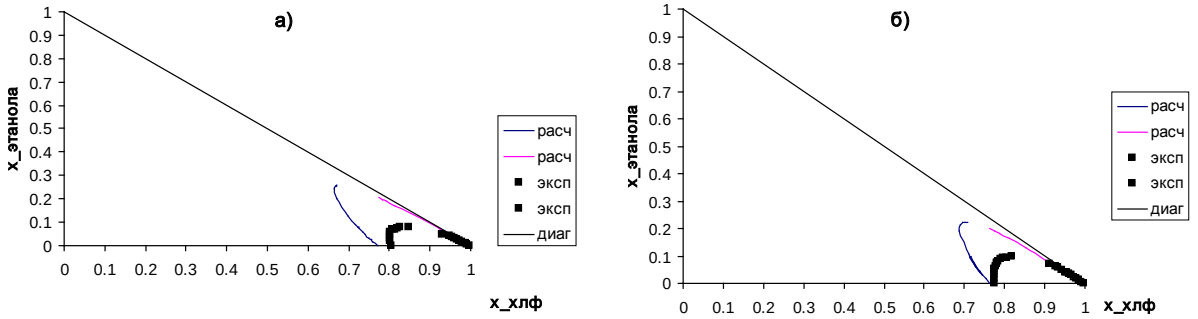


Рис. 6. Равновесие жидкость–жидкость в тройной системе а) 293.15 К, б) 323.15 К.

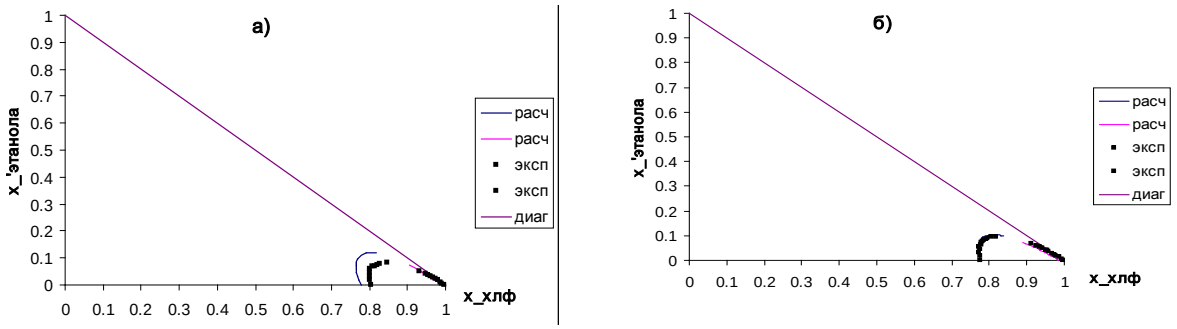


Рис. 7. Результаты расчета равновесия жидкость–жидкость с помощью параметров, приведенных в табл. 3; а) 293.15 К, б) 323.15 К.

Из рис. 7,б видно, что экспериментальные данные при 323.15 К удовлетворительно описываются уравнением NRTL с параметрами из табл. 3, однако при снижении температуры (рис. 7,а) качество описания составов равновесных жидких фаз снижается, особенно в случае слоя, обогащенного ионной жидкостью.

Таким образом, в работе получена математическая модель фазовых равновесий в системе хлороформ – этанол – 1-этил-3-метилимидазолтрифторметансульфонат, которая позволяет провести исследование различных режимов разделения смесей разного состава.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-03-00523).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Фролкова А.К. Разделение азеотропных смесей. Физико-химические основы и технологические приемы. М.: Гуманитар. изд. центр ВЛАДОС, 2010. 192 с.

2. Lei Z., Chen B., Ding Z. Special Distillation Process. Amsterdam: Elsevier, 2005. 359 p.

3. Renon H., Prausnitz J.M. Local Composition in thermodynamic excess function for liquid mixtures // AIChE J. 1968. V. 14. P. 135–144.

4. Chen C.C., Britt H.I., Boston J.F., Evans L.B. Local Composition model for excess Gibbs energy of electrolyte systems. Part I. Single solvent, single completely dissociated electrolyte systems // AIChE J. 1982. V. 28. P. 588–596.

5. Mock B., Evans L.B, Chen C.C. Phase equilibria in multiple-solvent electrolyte systems: a new thermodynamic model // Proceedings of the 1984 Summer Computer Simulation Conf. Boston. July 23-25, 1984. P. 552–557.

6. Mock B., Evans,L.B, Chen C.C. Thermodinamic representation of phase equilibria of multiple-solvent electrolyte systems // AIChE J. 1986. V. 32. P. 1655–1664.

7. Abrams D.S. Prausnitz J.M. Statistical thermodynamic of liquid mixtures: A new expression for the excess Gibbs energy of partly or completely miscible systems // AIChE J. 1975. V. 21. P. 116–128.

8. Wilson G.M. Vapor-liquid equilibrium. XI. A new expression for the execess three energy of mixing // JACS. 1964. V. 86, № 2. P. 127–130.

9. Fredenslund A., Gmehling J., Rasmussen P. Vapor-liquid equilibria using UNIFAC. Amsterdam: Elsevier, 1977. 713 p.

10. Freire M.G., Ventura S.P.M., Santos L.M.N.B., Marrucho I.M., Coutinho J.A.P. Evaluation of COSMO-RS for the prediction of LLE and VLE of water and ionic liquids binary systems // Fluid Phase Equilibr. 2008. V. 268. P. 74–84.

11. Eckert F. COSMOtherm Users Manual. Version C3.0 Release 14.01, 2002.

12. Othmer D.F., Tobias P.E. Tie line correlation // Ind. Eng. Chem. 1942. V. 34. P. 693–696.

13. Hand D.B. Dineric distribution // J. Phys. Chem. 1930. V. 34. P. 1961–2000.

14. Orchiles A.V., Miguel P.J., Vercher E., Martinez-Andreu A. Isobaric vapor-liquid equilibria for ethyl acetate + ethanol + 1-ethyl-3-methylimidazolium trifuoromethanesulphonate at 100 kPa // J. Chem. Eng. Data. 2007. V. 52. P. 2325–2330.

15. Рид Р., Праусниц Дж., Шервуд Т. Свойства газов и жидкостей. Л.: Химия, 1982. 592 с.

16. Orchiles A.V., Miguel P.J., Vercher E., Martinez-Andreu A. Isobaric vapor-liquid equilibria for chloroform + ethanol + 1-ethyl-3-methylimidazolium trifuoromethanesulphonate at 100 kPa // J. Chem. Eng. Data. 2008. V. 53. P. 2642–2648.

MODELLING OF PHASE EQUILIBRIUM IN CHLOROFORM – ETHANOL – IONIC LIGUID SYSTEM

S.L. Nazanskiy, V.I. Zhuchkov[@], A.K. Frolkova

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

[@]Corresponding author e-mail: v-zhuchkov@yandex.ru

The mathematical model for system, containing ethanol, chloroform and 1-ethyl-3-methylimidazolium-trifluorosulphonate is obtained. NRTL binary parametres are evaluated and vapor-liquid equilibrium is calculated. The possibility of separation ethanol-chloroform mixture with ionic liquid as extractive agent is evaluated.

Keywords: *chloroform, ethanol, ionic liquid, 1-ethyl-3-methylimidazoliumtrifluorosulphonate, mathematical modeling, vapor-liquid equilibrium, liquid-liquid equilibrium.*

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 541.124

ПРОСТАЯ ДИФФУЗИОННАЯ МОДЕЛЬ КЛЕТОЧНОГО ЭФФЕКТА

Е.И. Финкельштейн, профессор

кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии

МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

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

В представлении о гауссовом распределении начальных расстояний между партнёрами радикальных пар получена зависимость вероятности рекомбинации радикалов в клетке растворителя от вязкости и температуры, правильно описывающая опубликованные данные и позволяющая оценить начальные расстояния в различных радикальных парах.

Ключевые слова: *клеточный эффект, вязкость, рекомбинация, межрадикальные расстояния.*

Прошло уже 80 лет после опубликования работы [1], в которой впервые было сформулировано представление о явлении, получившем впоследствии название «клеточный эффект». Результаты многочисленных опубликованных с тех пор исследований клеточного эффекта подробно рассмотрены в обзорах [2–9]**.** Суть этого явления заключается в том, что образующиеся при распаде в растворе какой-либо молекулы (обычно молекулы инициатора) два радикала («пара») остаются ближайшими соседями в течение времени, достаточного для того, чтобы эти реакционноспособные частицы прореагировали друг с другом. Вероятность этой реакции тем больше, чем выше вязкость окружающей среды, т.е. чем дольше эти частицы находятся рядом друг с другом, окруженные молекулами растворителя, – в «клетке» растворителя. Поскольку время жизни радикалов в клетке в значительной степени определяется подвижностью молекул растворителя, многочисленные работы по клеточному эффекту были посвящены и продолжают посвящаться связи между величиной клеточного эффекта, т.е. вероятностью рекомбинации радикалов до их выхода из клетки в объём раствора, и макроскопическими свойствами растворителя, главным образом его вязкостью. Эта проблема в той или иной степени рассматривается во всех упомянутых обзорах [2–9], однако, наиболее полно – в работе [4]. По мере расширения исследований накапливались сведения о влиянии на клеточный эффект самых различных факторов – температуры, давления, вязкости, спинового состояния радикалов пары и т.д. В последнее время опубликованы результаты исследований динамики клеточной рекомбинации [10, 11].

В значительном числе опубликованных работ существенное внимание уделялось и уделяется нахождению зависимости клеточного эффекта от вязкости, как важного макроскопического параметра, легко поддающегося измерению. Тем не менее, до сих пор не предложена функция, позволяющая правильно описать изменение клеточного эффекта с вязкостью (η) во всём интервале изменений этого параметра, хотя для описания экспериментальных данных были предложены различные уравнения, связывающие клеточный эффект или какую-либо его функцию с η, $1/\eta$, $(1/\eta)^{1/2}$ и др. [4–9]. В [4] сделан вывод, что возможность описания экспериментальных данных с помощью той или иной функции зависит от конкретной системы и, в частности, от интервала изменения вязкости. Это мнение как будто бы подтверждается и материалами, приведенными в других обзорах [5–7].

Однако во всех работах по исследованию клеточного эффекта (за единственным исключением [12]) начальное расстояние между партнерами радикальной пары в явной или неявной форме принимается одним и тем же для всех пар данной системы [2–9], причём иногда это специально указывается [13]. Между тем, логично полагать, что во множестве образующихся в данный момент пар существует некоторое распределение расстояний между партнёрами пары. Впервые предположение о распределении расстояний между образующимися активными частицами было использовано в [14] при рассмотрении радиолиза воды. В настоящей работе на основе этого представления найдено соотношение между величиной клеточного эффекта и вязкостью среды, которому удовлетворяют практически все опубликованные экспериментальные данные.

Модель

Рассмотрим систему из двух сферических радикалов, расстояние между поверхностями которых в момент $t = 0$ равно $2r_0$. Принимаем, что при $t = 0$ плотность вероятности нахождения радикала на расстоянии r от центра системы описывается сферически симметричной гауссовой функцией:

$$q = N_0 e^{-r^2/2r_0^2} / (\sqrt{2}\pi)^{3/2} r_0^3, \qquad (1)$$

где N_0 – начальное число радикалов в системе (N_0 = 2 [10]) и r_0 – эффективный начальный радиус системы.

Изменение во времени плотности вероятности нахождения радикалов в сферической оболочке ***r + dr*** определяется уравнением:

$$\partial q/\partial t = D\nabla^2 q - \alpha k q^2, \quad (2)$$

где ***D*** – сумма коэффициентов диффузии радикалов пары, ***k*** – константа скорости встреч двух радикалов и **α** – вероятность их рекомбинации при встрече.

Точное решение этого нелинейного уравнения в частных производных в аналитической форме невозможно. Приближённое решение в предположении, что распределение (1) не изменяется в результате реакции рекомбинации, имеет вид [15]:

$$\frac{N}{N_0} = \frac{1}{\left[1 + \frac{\alpha k N_0}{2\sqrt{2}(2\pi)^{3/2} D r_0}\left(1 - \frac{r_0}{(2Dt + r_0^2)^{1/2}}\right)\right]} \quad (3)$$

При $t \to \infty$ получаем долю числа радикалов, избегнувших рекомбинации со своими первоначальными партнёрами:

$$N\infty/N_0 = 1/[1 + \alpha k/4\pi(\pi)^{1/2} D r_0]. \quad (4)$$

Доля рекомбинирующих в клетке радикалов – клеточный эффект:

$$\varphi = 1 - N\infty/N_0. \quad (5)$$

Подставляя в (5) соотношение (4), получаем после преобразования

$$1/(1-\varphi) = 1 + \alpha k/4\pi(\pi)^{1/2} D r_0 \quad (6)$$

Полагая $k = 2\pi D\rho$, где ρ – сумма радиусов реагирующих одинаковых радикалов [2], находим при $\alpha = 1$:

$$1/(1-\varphi) = 1 + (\pi)^{-1/2}\rho/2\, r_0 \quad (7)$$

Уравнение (7) позволяет по данным о клеточном эффекте рассчитать $2r_0$ по формуле:

$$2r_0 = \frac{(1-\varphi)\rho}{(\pi)^{1/2} \times \varphi} \quad (8)$$

Величина $2r_0$ равна, по определению, расстоянию между поверхностями реагирующих радикалов вдоль прямой, соединяющей их центры.

В работе [16] распад молекулы на два осколка был рассмотрен в предположении, что их движение можно считать равнозамедленным, а среду бесструктурной. Это приближение, по-видимому, справедливо, когда избыточная кинетическая энергия, приобретённая частицами при распаде молекулы, много больше энергии активации диффузии. В противном случае удаление частиц друг от друга можно считать диффузионным процессом и расстояние Δ между молекулами через время τ определяется коэффициентом диффузии: $\Delta = (2D\tau)^{1/2}$. Выражая коэффициент диффузии через вязкость (η) в соответствии с уравнением Стокса-Эйнштейна, находим расстояние, на которое разойдутся радикалы за время полной потери избыточной кинетической энергии:

$$\Delta = (k_Б \tau T/\pi\gamma\eta\rho)^{1/2}, \quad (9)$$

где $k_Б$ - постоянная Больцмана, τ - время и γ - коэффициент (4÷6). Поскольку $\Delta = 2r_0$, то:

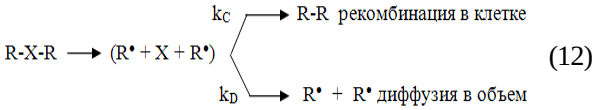
$$1/(1-\varphi) = 1 + (\gamma\eta\rho^3/k_Б T\tau)^{1/2}, \quad (10)$$

или:

$$1/(1-\varphi) = A + B(\eta/T)^{1/2}, \quad (11)$$

где **A** близко к 1 и $B = (\gamma\rho^3/k_Б\tau)^{1/2}$.

Величина клеточного эффекта непосредственно связана с константами скорости реакций рекомбинации радикалов в клетке и выхода их в объём. Схема процесса (например, распада инициатора) имеет вид:



(12)

Здесь k_C и k_D – константы скорости соответствующих процессов.

Отсюда:

$\varphi = k_C/(k_C + k_D)$ и:

$$1/(1-\varphi) = 1 + k_C/k_D. \quad (13)$$

Из уравнений (10), (11) и (13) следует:

$$k_C/k_D = B(\eta/T)^{1/2} \quad (14)$$

Результаты и обсуждение

Классическими примерами, приводимыми для иллюстрации степени выполнения различных зависимостей φ от η [4–7], являются результаты работ [17–19], посвящённых, клеточной рекомбинации трифторметильных (фоторапад гексафторазометана [17]) и трет-бутоксильных (терморапад ди-трет-бутил-перекиси, -гипонитроита и -пероксиоксалата [18, 19]). Согласно представлениям, вытекающим из модели, предложенной в [15], $1/\varphi$ есть линейная функция отношения $T^{1/2}/\eta$, или при T = const $1/\varphi \sim 1/\eta$ в соответствии с уравнением (15) [17-19],

$$1/\varphi = C[1 + A(T^{1/2}/\eta)]. \quad (15)$$

Однако из рис. 1 видно, что экспериментальные данные, полученные разными авторами для различных радикалов, удовлетворяют уравнению (15) только в области достаточно высоких значений вязкости, но полностью согласуются с уравнением (11).

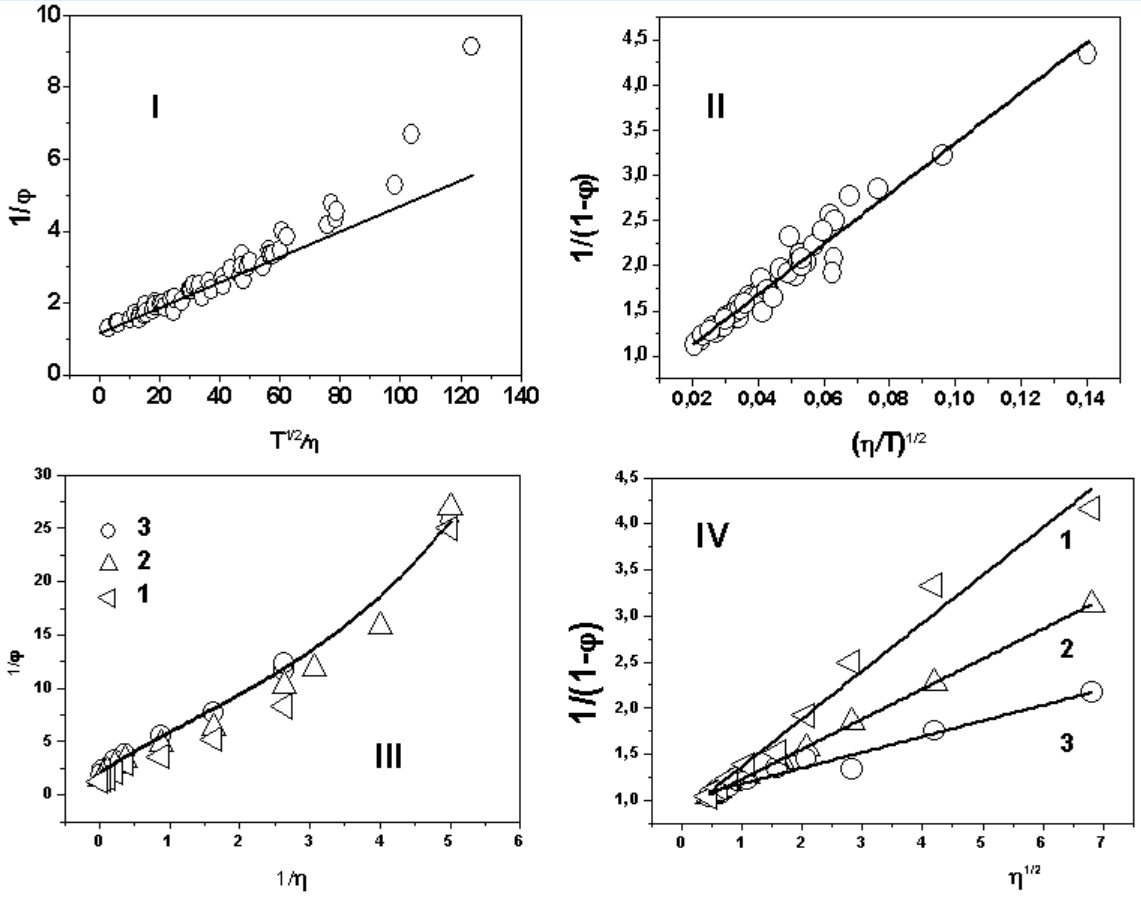


Рис. 1. Зависимости клеточного эффекта от вязкости в соответствии с уравнениями (11) и (15). I и II – радикалы $CF_3^{\bullet}$ в различных растворителях [17]; III и IV – радикалы t-BuO$^{\bullet}$, полученные термолизом различных инициаторов при постоянной температуре [19] (1 – ди-трет-бутилперекись; 2 – ди-трет-бутилпероксиоксалат; 3 – ди-трет-бутилгипонитрит).

Линейная зависимость, приведенная на рис. 2, служит подтверждением правомерности соотношения (14).

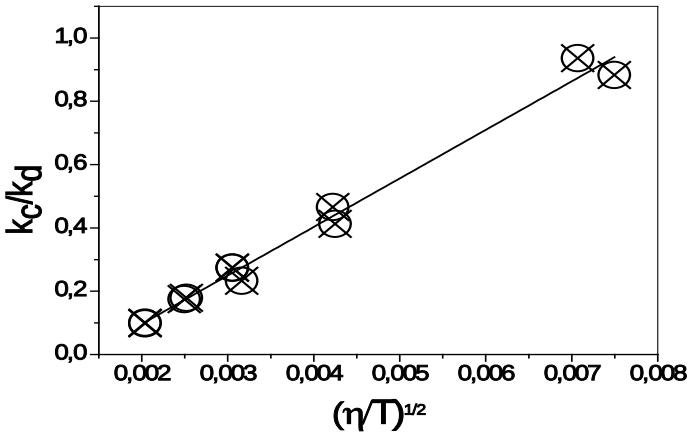
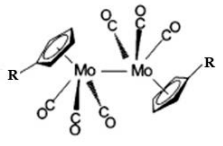
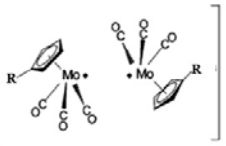


Рис. 2. Изменение отношения k_C/k_d с вязкостью и температурой по данным [20] в соответствии с (14).

В табл. 1 для иллюстрации применимости уравнения (11) приведены результаты использования этого уравнения для обработки данных о зависимости клеточного эффекта от вязкости и температуры, полученных разными авторами в течение длительного периода, начиная с 60-х годов прошлого века и по настоящее время.

Эти результаты, так же как и зависимости на рис. 1 и 2, показывают, что соотношения, полученные на основе представления о гауссовом распределение расстояний между партнерами образующихся радикальных пар правильно описывают экспериментальные данные. Ранее предложенные модели (см. [4]) выполняются лишь в ограниченных интервалах изменения вязкости (рис. 1 и 2). Таким образом, можно полагать, что такое распределение действительно существует.

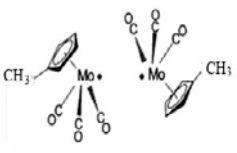
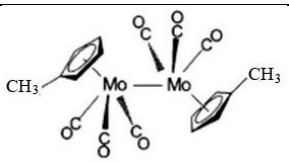
Таблица 1. Зависимость клеточного эффекта от вязкости (уравнение 11) при термо- и фотогенерировании радикальных пар

Источник радикалов	**Радикальная пара**	**t, °C**	**Параметры уравнения (11)**		**r***	**Литература**
			A	**B**		
ТЕРМОГЕНЕРИРОВАНИЕ						
t-Bu-ON=NO-t-Bu	**2t-BuCO$^\bullet$**	45	0.91±0.01	0.33 ± 0.002	0.9997	[19]
t-Bu-OO-t-Bu			0.85±0.09	0.52 ± 0.03	0.9892	
t-Bu-O_2(O)CC(O)O_2-t-Bu			1.01±0.04	0.17 ± 0.01	0.9799	
Ph_3CC(O)-O-O-t-Bu	**$Ph_3C^\bullet$ + t-BuCO$^\bullet$**	26	0.96±0.02	0.18 ± 0.005	0.9982	[21]
Ph_2C(t-Bu)-C(O)O_2-t-Bu	**$Ph_2C(t\text{-}Bu)^\bullet$ + t-BuCO$^\bullet$**		0.90±0.04	0.13 ± 0.01	0.9519	
ФОТОГЕНЕРИРОВАНИЕ						
Азометан	**2$CH_3^\bullet$**	0 – 90	0.46±0.16	93.23 ± 3.74	0.9897	[22]
		0	0.37±0.08	90.89 ± 1.57	0.9996	[23]
		25	0.35±0.37	89.41 ± 8.40	0.9728	
		-75 – 50	0.34±0.09	98.58 ± 1.95	0.9984	[24]
		-78 – 98	0.27±0.07	93.50 ± 1.03	0.9988	[25]
		-73 – 78	2.94±0.35	28.88 ± 2.16	0.9783	
Азоэтан	**2$C_2H_5^\bullet$**	-75 – 99	0.74± 0.06	57.52 ± 1.16	0.9964	[26]
Перфторазометан	**2$CF_3^\bullet$**	0 - 90	0.57±0.03	28.09 ± 0.64	0.9894	[17]
 **		–	1.24 ± 0.06	0.45 ± 0.03	0.9891 (**1-1**)	[27]
		23 ± 1	0.54±0.07	0.84 ± 0.06	0.9933 (**1-1**)	[28, 29]
			0.47±0.08	0.95 ± 0.06	0.9937 (**2-2**)	
			0.46±0.08	0.98 ± 0.07	0.9934 (**3-3**)	
			0.33±0.12	1.17 ± 0.09	0.9905 (**4-4**)	

* Коэффициент корреляции. **R = CH_3 (**1-1**), i-C_3H_7 (**2-2**), n-C_3H_7 (**3-3**), n-C_6H_{13} (**4-4**).

Продемонстрированная выше справедливость уравнений (11) и (14), свидетельствующая о реальности использованной модели клеточного эффекта, может служить основанием для проведения оценки расстояний между партнёрами радикальных пар с помощью соотношения (8). Соответствующие результаты при сравнимых значениях вязкости растворителя приведены в табл. 2 для ряда радикальных пар, образующихся при термо- и фотогенерировании.

Таблица 2. Расстояния между партнерами радикальных пар в зависимости от вязкости

Радикальная пара	**ρ, Å**	Источник радикалов	**η, сп**	**$2r_0$, Å**	Литература
ТЕРМОГЕНЕРИРОВАНИЕ					
2 t-BuCO$^\bullet$	6.72	t-Bu-O-O-t-Bu	0.379	13.90	[19]
			0.613	8.09	
			21.7	0.81	
		t-Bu-ON=NO-t-Bu	0.379	17.45	
			0.613	9.95	
			21.7	1.48	
		t-Bu-O_2(O)CC(O)O_2-t-Bu	0.379	20.15	
			0.613	12.68	
			21.7	2.517	
ФОТОГЕНЕРИРОВАНИЕ					
2 $CH_3^\bullet$	4.50	CH_3-N=N-CH_3	0.308	0.96	[23]
			0.769	0.48	
			1.25	0.35	
2 $C_2H_5^\bullet$	5.46	C_2H_5-N=N-C_2H_5	0.306	2.05	[26]
			0.850	0.92	
			1.309	0.71	
2 $CF_3^\bullet$	5.48	CF_3-N=N-CF_3	0.292	7.21	[17]
			1.605	1.67	
			5.378	0.92	
	10.80		0.47	37.43	[27]
			0.90	20.40	
			3.62	5.19	

Хотя исследованию клеточного эффекта посвящено огромное число работ, в литературе отсутствуют сведения о расстояниях между партнёрами радикальных пар и их изменениях во времени. Приведенные в табл. 2 результаты показывают, что среднее начальное расстояние между радикалами зависит от вязкости, уменьшаясь с её ростом и возрастая с размером и массой радикала и расстоянием между радикалами в исходной молекуле. Это согласуется с известными зависимостями [2], согласно которым это расстояние, как при термическом, так и при фотогенерировании пропорционально корню квадратному из массы частицы и обратно пропорционально вязкости.

Таким образом, представление о гауссовом распределении начальных расстояний между образующимися в клетке растворителя радикалами приводит к соотношениям, впервые правильно описывающим опубликованные данные о клеточном эффекте и позволяющим оценить значения этих расстояний.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Franck J., Rabinowitsch E.. Some remarks about free radicals and the photochemistry of solutions // Trans. Furaday Soc. 1934. V. 30. P. 120–130.

2. North A.M. The collision theory of chemical reactions in liquids. London: Methuen, 1964. 145 p.

3. Koenig T., Fischer H. «Cage» Effects // Free radicals / Ed. J.K. Kochi. N Y: J. Wiley & Sons, Inc. 1973. V. 1. P. 157–189.

4. Lorand J.P. The Cage Effect // Progress in Inorganic Chemistry. V. 17. / Ed. J.O. Edwards. N Y: J. Wiley & Sons, 1972. P. 208–325.

5. Денисов Е.Т. Механизмы гомолитического распада молекул в жидкой фазе // Итоги науки и техники. Серия: Кинетика и катализ. 1981. Т. 9. С. 49–82.

6. Багдасарьян Х.С. Кинетика рекомбинации радикалов и ион-радикалов в жидкой фазе // Успехи химии. 1984. Т. 53. № 7. С. 1073–1100.

7. Багдасарьян Х.С. Кинетика рекомбинаций в жидкой среде. М.: Наука, 1989. 95 с.

8. Denisov E.T., Denisova T.G., Pokidova T.S. Handbook of free radical initiators. Hoboken: Wiley-Interscience, 2003. 879 p.

9. Denisov E.T., Afanas'ev I.B. Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology. Boka Raton, London, New York: Taylor & Francis Group, 2005. 981 p.

10. Khudyakov I.V., Zharikov A.A., Burshtein A.I. Cage effect dynamics // J. Chem. Phys. 2010. V. 132. № 1. P. 014104-1– 014104-6.

11. Khudyakov I.V., Turro N.J. Cage effect dynamics under photolysis of photoinitiators // De- signed Monomers and Polymers. 2010. V. 13. P. 487–496.

12. Lyon R.K. The cage effect in solution and gas phase with application to the determination of rate constants // J. Amer. Chem. Soc. 1964. V. 85. № 10. P. 1907–1913.

13. Khudyakov I.V., Kiryukhin Yu.I., Yasmenko A.I. Kinetiks of geminate recombinaton of aromatic free radicals // Chem. Phys. Letters. 1980. V. 74. № 3. P. 462–466.

14. Fricke H. Track effect in iochemistry of aqueous solutions // Ann. New York Acad. Sci. 1955. V. 59. P. 567–573.

15. Франк-Каменецкий Л.А. Диффузия и теплопередача в химической кинетике. М.: Наука, 1987. 490 с.

16. Noyes R.M. Effects of diffusion rates on chemical kinetics // Progress in Reaction Kinetics / Ed. G. Porter. N Y: Pergamon Press, 1961. V. 1. P. 129–157.

17. Dobis 0., Pearson J. M., Szwarc M. Studies of cage reactions. I. The need for refined models. Combination of CF_3 radicals // J. Amer. Chem. Soc. 1968. V. 90. № 2. P. 278–282.

18. Niki E., Kamiya Y. Cage reactions of tert-butoxy radicals. Effects of solvent and viscosity // J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 7. P. 2129–2133.

19. Kiefer H., Traylor T.G. Cage reactions of t-butoxy radicals. Effects of viscosity and of interventing molecules // J. Amer. Chem. Soc. 1967. V. 89. № 25. P. 6667–6671.

20. Neuman R.C., Jr., Bussey R.J. High pressure studies. V. Activation volumes for activation and diffusion of geminate *t*-butoxy radicals // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. № 8. P. 2440–2444.

21. Lorand J.P., Wallace R.W. Radicals and scavengers. IV. Cage effects in the decomposition of tert-butyl peresters which generate the stable radicals triphenylmethyl and 1,l- diphenylneopentyl // J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 5. P. 1402–1407.

22. Chakravorty K., Pearson J. M., Szwarc M. Studies of cage reactions. II. Combination of CH_3 radicals and of CH_3, and CF_3 into CF_3CH_3 // J. Amer. Chem. Soc. 1968. V. 90. № 2. P. 283–285.

23. Kodama S. Studies of the cage effect of solvent. IV. Dependence of the cage combination of methyl radicals on solvent and on temperature // Bull. Chem. Soc. Japan. 1962. V. 35. № 5. P. 827–832.

24. Kodama S. Studies of the cage effect of solvent. I. Photolysis of azomethane in n-hexane // Bull. Chem. Soc. Japan. 1962. V. 35. № 4. P. 652–657.

25. Kodama S. Studies of the cage effect of solvent. II. Photolysis of azoethane in various solvents // Bull. Chem. Soc. Japan. 1962. V. 35. № 4. P. 658–662.

26. Stefani A.P., Thrower G.F., Jordan C.F. Solvent effects in electroneutral reactions. 11. diffusion-controlled reactions of ethyl and trifluoromethyl radicals // J. Phys. Chem. 1969. V. 73. № 5. P. 1257–1261.

27. Oelkers A.B., Scatena L.F., Tyler D.R. Femtosecond pump-probe transient absorption study of the photolysis of $[Cp'Mo(CO)_3]_2$ ($Cp'=\eta^5$-$C_5H_4CH_3$): Role of translational and rotational diffusion in the radical cage effect // J. Phys. Chem. A. 2007. V. 111. № 25. P. 5353–5360.

28. Male J.L., Lindfors B.E., Covert K.J., Tyler D.R. The Effect of Radical Size and Mass on the Cage Recombination Efficiency of Photochemically Generated Radical Cage Pairs // J. Amer. Chem. Soc. 1998. V. 120. № 50. P. 13176–13186.

29. Braden D.A., Parrack E.E., Tyler D.R. Solvent cage effects. I. Effect of radical mass and size on radical cage pair recombination efficiency. II. Is geminate recombination of polar radicals sensitive to solvent polarity? // Coord. Chem. Rev. 2001. V. 211. P. 279–294.

SIMPLE DIFFUSION MODEL OF CAGE EFFECT

E.I. Finkelshteyn[@]

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

[@]*Corresponding author e-mail: evgfink@yandex.ru*

On the assumption of the initial Gaussian distribution of the inter-radical distances the dependence of the radical combination probability in a solvent cage on the viscosity and temperature was derived. The dependence describes the published data correctly and may be used for the initial inter-radical distances estimation in different radical pairs.

Keywords: *cage effect, viscosity, radical recombination, inter-radical distances in cage.*

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 544.18, 544.15, 544.47

ВЛИЯНИЕ ПОДЛОЖКИ НА АКТИВАЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ КАТАЛИТИЧЕСКОГО РАЗРЫВА С–С-СВЯЗИ В МОЛЕКУЛЕ ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Р.С. Шамсиев, ведущий научный сотрудник, И.Е. Соколов, студент, В.Р. Флид, заведующий кафедрой

кафедра Физической химии им. Я.К. Сыркина
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия
**Автор для переписки, e-mail: Shamsiev.R@gmail.com*

Методом функционала плотности PBE, на примере кластера палладия Pd9, нанесенного на подложку из $(Al_2O_3)_4$ и $(Al_2O_3)_4(OH)_2$ – модели оксида алюминия, оценено влияние носителя катализатора на активационные параметры стадии разрыва связи углерод-углерод в молекуле пропановой кислоты. Благодаря взаимодействию между Pd9 и носителем каталитическое поведение палладия определяется не только координационной доступностью атомов металла, но и расстоянием между ним и подложкой.

Ключевые слова: *метод функционала плотности (DFT), функционал PBE, активация связи, пропановая кислота, кластеры палладия, деоксигенация карбоновых кислот.*

Введение

Получение углеводородного топлива из возобновляемого растительного сырья в последние годы приобретает все большее значение в связи с постоянным ростом энергетической потребности и удорожанием традиционных видов топлива. Перспективность биоэнергетики стимулирует создание новых технологий и разработку эффективных катализаторов для них. Особую актуальность приобрел поиск катализаторов процесса деоксигенации кислот, получаемых из растительных масел и жиров [1].

В литературе опубликованы результаты исследований каталитической активности нанесенных на различные подложки металлических катализаторов на основе палладия, платины, никеля, меди и других металлов в процессе деоксигенации стеариновой кислоты [2–4]. Наиболее активны в этой реакции палладиевые катализаторы. В качестве носителей катализаторов чаще всего использовались углерод (активированный уголь, графит), оксиды алюминия и кремния.

Основными направлениями деоксигенации стеариновой кислоты являются реакции декарбонилирования и декарбоксилирования [2, 3]:

$$C_{17}H_{35}COOH \rightarrow C_{17}H_{34} + CO + H_2O \quad (1)$$

$$C_{17}H_{35}COOH \rightarrow C_{17}H_{36} + CO_2 \quad (2)$$

Ранее нами [2, 3] методом DFT-PBE были смоделированы основные стадии деоксигенации пропановой кислоты (как модели жирной кислоты). Общей для реакций (1) и (2) является стадия разрыва углерод-углеродной связи, в результате которой формируются гидроксикарбонильная частица (-COOH) и этил-радикал на поверхности Pd_4 (модели катализатора). Кроме того, стадия разрыва С-С связи является энергетически наиболее затратной, т.е. определяющей скорость процесса деоксигенации в целом. Свободная энергия активации, согласно расчетам, составляет 117 кДж/моль (на Pd_4) относительно энергий изолированных Pd_4 и C_2H_5COOH.

Переход [5] к кластерам большего размера (Pd_{15}) качественно не повлиял на механизм деоксигенации. Но свободные энергии активации разрыва С-С связи заметно выросли (144 кДж/моль относительно энергий изолированных Pd_{15} и C_2H_5COOH), в связи с меньшей координационной доступностью атомов Pd. Переходное состояние этой стадии на Cu_{15} [6] существенно выше на энергетическом профиле (170 кДж/моль), что качественно согласуется с экспериментальными данными относительно более низкой активности, по сравнении с палладием, медных катализаторов в процессе деоксигенации стеариновой кислоты.

Анализ различных адсорбционных комплексов Pd_{15} с молекулой пропановой кислоты проведен в работе [7]. Свободная энергия Гиббса (ΔG_{623}) наиболее выгодного комплекса равна -4.5 кДж/моль по отношению к энергии изолированных структур.

В настоящей работе проведено квантово-химическое моделирование разрыва С-С связи в молекуле C_2H_5COOH на поверхности кластеров Pd_9, $Pd_9/(Al_2O_3)_4$ и $Pd_9/(Al_2O_3)_4(OH)_2$. с целью изучения влияния подложки катализатора на активационные параметры реакции.

Методика расчета

Расчеты выполнены в рамках метода функционала плотности DFT-PBE [8] с помощью программы Priroda [9]. Поскольку в модельной системе присутствуют атомы палладия, то для корректного моделирования необходимо учитывать релятивистские эффекты. Наиболее «экономный» (с точки зрения времени расчета) способ учета этих эффектов состоит в использовании релятивистских псевдопотенциалов. На примере расчетов [10] комплекса лантана с антипирином $[La(AP)_6]^{3+}$ (AP = 2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-он) показано, что учет релятивистских

эффектов с использованием псевдопотенциала SBK является недостаточно полным и приводит к завышению длины связи La–O на 0.044 Å и недооценке энергии связи La–лиганд на 10,9 кДж/моль по сравнению с более строгим и «дорогим» скалярно-релятивистским подходом в сочетании с полноэлектронным базисом L11 [11].

Расчеты структур с открытыми оболочками проведены в спин-поляризованном варианте метода DFT-PBE. Оптимизация геометрии всех молекулярных структур выполнена без ограничений по симметрии. Тип стационарных точек был определен на основе анализа гессианов и частот нормальных колебаний. Для проверки прямой связи локализованных переходных состояний (ПС) с локальными минимумами выполнялся расчет внутренней координаты реакции (IRC).

Координаты атомов в палладиевом кластере и в оксиде алюминия не «замораживались». Энергии нулевых колебаний и термодинамические характеристики рассчитаны с помощью приближений жесткого ротатора и гармонического осциллятора, с учетом числа симметрии. Относительные энергии Гиббса (ΔG_{623}) рассчитаны для T = 623.15 К, соответствующей большинству экспериментов процесса деоксигенации жирных кислот.

Результаты и их обсуждение

Модель палладиевого катализатора – кластер Pd_9 в стартовой конфигурации состоял из 2-х слоев: первый слой из 5 атомов Pd; второй слой из 4 атомов Pd. В процессе полной оптимизации геометрии структура (рис. 1) приобрела симметричный вид. Выбор этой конфигурации 9-ядерного кластера обусловлен, во-первых, симметричностью структуры (C_{2v}) а, во-вторых, существованием двух групп атомов с различными координационными числами (КЧ): Pd4, Pd5 и Pd6 с КЧ=6 и остальные атомы Pd с КЧ=4. Средняя длина связи в кластере составляет $R_{ср}$=2.70 Å.

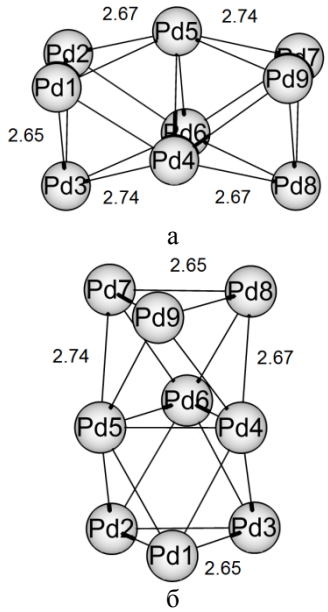


Рис. 1. Структура кластера Pd_9 (в спиновом состоянии M = 5).

Здесь и далее длины связей приведены в Å.

В табл. 1 приведены энергии без учета (ΔE) и с учетом энергии нулевых колебаний (ΔE_0), а также свободной энергии Гиббса (ΔG_{623}) в кДж/моль оптимизированных структур Pd_9 с различной спиновой мультиплетностью (M = 1, 3, 5 и 7) относительно синглетного состояния. Из таблицы видно, что квинтетное состояние является термодинамически наиболее выгодным состоянием.

Таблица 1. Относительные энергетические характеристики (кДж/моль) и длины связей (Å) Pd-Pd в кластере Pd_9 в различных спиновых состояниях (M = 2S+1, мультиплетность)

M	ΔE	ΔE_0	ΔG_{623}	R (Pd–Pd)
1	0.00	0.00	0.00	2.56-2.81
3	-20.73	-20.96	-24.52	2.57-2.78
5	-18.84	-19.46	**-25.00**	2.62-2.74
7	23.80	23.09	14.24	2.59-2.70

В качестве модели оксида алюминия использованы две структуры – $(Al_2O_3)_4$ и $(Al_2O_3)_4(OH)_2$, дополнительно содержащая две гидроксильные группы. Оптимизированные структуры моделей оксида алюминия приведены на рис. 2.

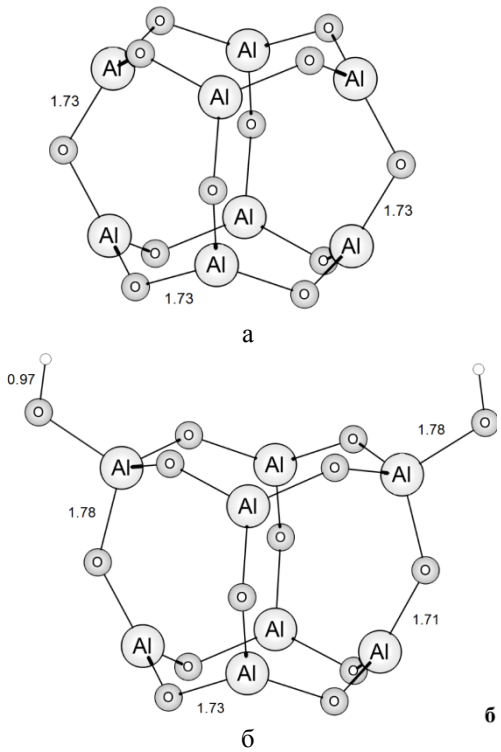


Рис. 2. Структуры моделей подложек Al_8O_{12} в синглетном состоянии (**а**) и $Al_8O_{12}(OH)_2$ в триплетном состоянии (**б**).

Энергии этих моделей и некоторые длины связей в зависимости от электронного состояния представлены в табл. 2. Из таблицы видно, что для Al_8O_{12} основным спиновым состоянием является синглетное, а для $(Al_2O_3)_4(OH)_2$ – триплетное.

Таблица 2. Относительные энергетические характеристики (кДж/моль) и длины связей (Å) Al–O и Al–OH в структурах Al_8O_{12} и $Al_8O_{12}(OH)_2$ в различных спиновых состояниях

Модель	*M*	ΔE	ΔE_0	ΔG_{623}	*R* (Al–O)	*R* (Al–OH)
Al_8O_{12}	**1**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	1.73	–
	3	198.92	191.09	183.07	1.74	–
$Al_8O_{12}(OH)_2$	1	0.00	0.00	0.00	1.70-1.80	1.76
	3	**-12.39**	**-13.68**	**-18.36**	1.71-1.79	1.78
	5	244.79	237.33	228.16	1.72-1.79	1.78

Для моделирования взаимодействия кластера Pd_9 с оксидом алюминия были построены две модели. В первой из них кластер Pd_9 был расположен своей гранью Pd1-Pd2-Pd3 (нумерация атомов согласно рис. 1б) над подложкой Al_8O_{12} или $Al_8O_{12}(OH)_2$. Во второй модели Pd_9 был расположен таким образом, чтобы 4 атома палладия Pd3-Pd4-Pd6-Pd8 (рис. 1а) имели возможность для контакта с оксидом алюминия. Оптимизированные структуры Pd_9 с Al_8O_{12} (**1** и **2**) приведены на рис. 3, а структуры с $Al_8O_{12}(OH)_2$ (**3** и **4**) на рис. 4. Энергетические эффекты (кДж/моль) взаимодействия Pd_9 с подложками Al_8O_{12} (комплексы **1** и **2**) и $Al_8O_{12}(OH)_2$ (комплексы **3** и **4**), а также длины связей (Å) Pd–O и Pd–Al в этих комплексах представлены в табл. 3.

Таблица 3. Энергетические эффекты (кДж/моль) взаимодействия Pd_9 с подложками Al_8O_{12} (**1** и **2**)и $Al_8O_{12}(OH)_2$ (**3** и **4**) и длины связей (Å) Pd–O и Pd–Al в этих комплексах

Модель	*M*	ΔE	ΔE_0	ΔG_{623}	*R* (Pd–O)	*R* (Pd–Al)
1	5	-351.05	-351.01	-231.60	2.15-2.20	2.50-2.61
2	5	-253.29	-254.17	-151.72	2.25	2.57-2.72
3	**3**	**-560.50**	**-546.38**	**-388.40**	2.18	2.74-2.90
	5	-549.75	-534.00	-364.11	2.20	2.81-2.84
	7	-542.39	-527.42	-362.69	2.23	2.82-2.90
4	**3**	**-578.68**	**-560.06**	**-426.40**	2.04-2.20	2.62-2.88
	5	-570.85	-552.97	-378.44	2.04-2.21	2.61-2.89
	7	-550.58	-533.85	-364.06	2.09-2.24	2.59-2.94

В структуре **1** (рис. 3) координация палладия на подложке приводит к образованию нескольких связей Pd–Al и Pd–O с участием трех атомов Pd, двух атомов Al и двух атомов O. Подобное взаимодействие энергетически выгодно и равно 351 кДж/моль (ΔE) или 231.6 кДж/моль (ΔG_{623}) с учетом энтропийного фактора. Для сравнения, значение энергии связи между Pd_9 и моделью γ-Al_2O_3, полученное в работе [12], составляет 320 кДж/моль. Авторы фиксировали часть периодической структуры γ-Al_2O_3, что могло привести к неполной релаксации подложки в результате координации Pd_9. Очевидно, это и является причиной несколько заниженного значения энергии взаимодействия в системе палладий-подложка.

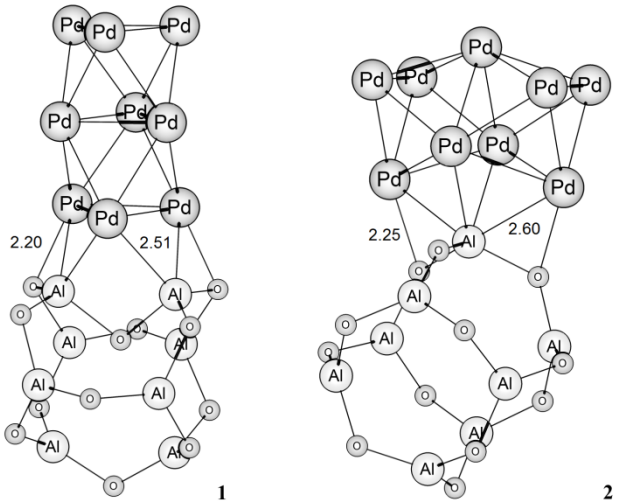


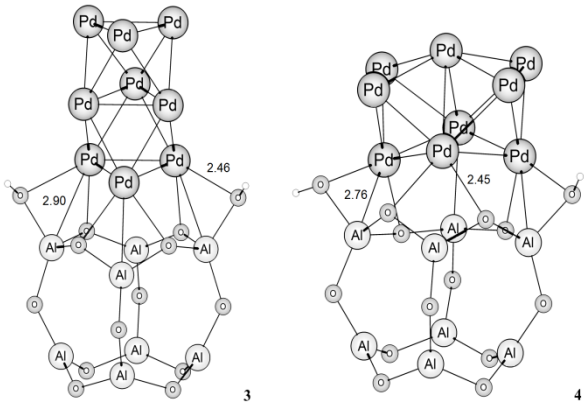
Рис. 3. Структуры комплексов Pd_9/Al_8O_{12}.

Несмотря на то, что в структуре **2** (рис. 3) в образовании связей Pd–Al и Pd–O участвуют не 3, а 4 атома Pd и всего 1 атом Al, энергия взаимодействия в этой структуре на 98 кДж/моль меньше, чем в **1** (табл. 3). Расчеты показали, что для структур **1** и **2** состояние с мультиплетностью 5 является основным. Оптимизация геометрии **1** и **2** в триплетном состоянии приводит к заметной деформации структур, в связи с чем они были исключены из дальнейшего рассмотрения.

Дополнительные две связи Pd-OH в структурах **3** и **4** (рис. 4), образующиеся в резуль-

тате взаимодействия кластера Pd_9 с подложкой $Al_8O_{12}(OH)_2$ приводят к увеличению энергии взаимодействия на 210 кДж/моль по сравнению с ΔE в **1**. При этом разница в энергиях между структурами **3** и **4** (18.2 кДж/моль), не так существенна, как между **1** и **2.**

Для структур **3** и **4** энергетически выгодно триплетное состояние. Ближайшее квинтетное состояние расположено выше по энергии на 10.7 (в **3**) и 7.8 (в **4**) кДж/моль.



3 4

Рис. 4. Структуры комплексов $Pd_9/Al_8O_{12}(OH)_2$.

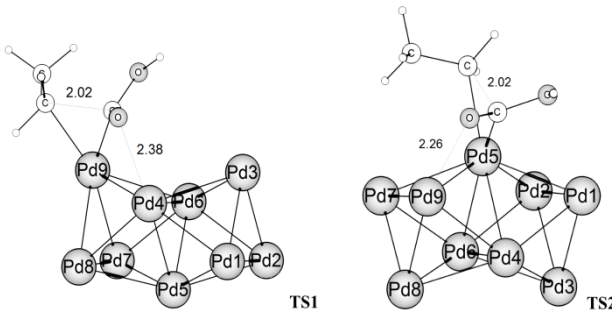
Моделирование разрыва С-С связи в молекуле пропановой кислоты проводили по классической схеме. Сначала проводилась оптимизация структуры, в которой на поверхности кластера Pd_9 находились фрагменты –COOH и этил-радикала. Далее проводился расчет с варьируемым параметром, где в качестве реакционной координаты было выбрано расстояние между атомами углерода этих фрагментов. После анализа полученных энергетических профилей выбиралась стартовая структура для ПС, которая затем оптимизировалась. Последним этапом моделирования был расчет внутренней координаты реакции (IRC) и оптимизация структур, соответствующих реагентам и продуктам стадии.

Оптимизированные структуры локализованных ПС стадии разрыва С–С связи в C_2H_5COOH с участием как «свободного» кластера Pd9, так и нанесенного на Al_8O_{12} и $Al_8O_{12}(OH)_2$, приведены на рис. 5, 6 и 7, соответственно.

Активационные параметры и мнимая частота, соответствующая распаду ПС в область продуктов и реагентов (ν_i), представлены в табл. 4.

Разрыв С-С связи на атоме Pd5 с КЧ[1] = 4 «свободного» кластера Pd_9 (**TS1**, рис. 5) характеризуется большей свободной энергией активации (125 кДж/моль относительно энергии изолированных Pd_9 и C_2H_5COOH) по сравнению с **TS2** (115 кДж/моль). Результат несколько необычен, поскольку известно, что каталитическая активность атомов в металлических частицах падает с уменьшением координационной доступности.

[1] имеется в виду только окружение из атомов палладия.



TS1 TS2

Рис. 5. Структуры ПС стадии разрыва С–С-связи в C_2H_5COOH на атомах Pd с КЧ = 4 (**TS1**) и КЧ=6 (**TS2**).

Разрыв С-С связи на кластере Pd_9, нанесенном на Al_8O_{12} (**TS3** и **TS4**, рис. 6), протекает с большими энергиями активации. При этом наибольшее энергетическое различие (31.3 кДж/моль) наблюдается для структур **TS2** и **TS4** с одинаковым КЧ = 6 реакционных атомов. Вероятно, влияние подложки в структуре **TS4** больше, так как в этом переходном состоянии расстояние между реакционным атомом Pd5 и атомом Al подложки составляет 5.13 Å, тогда как в **TS3** дистанции Pd9-O и Pd9-Al равны 6.36 и 6.62 Å соответственно.

Переходное состояние разрыва С-С связи на кластере Pd_9 с модельной подложкой $Al_8O_{12}(OH)_2$ представлено на рис. 7 (**TS5** и **TS6**). В случае участия атома Pd с КЧ = 4 (**TS5**) энергия активации (ΔE) и свободная энергия активации ($\Delta^{\neq}G_{623}$) меньше (2.3 и 5.6 кДж/моль) по сравнению с аналогичными в **TS3**. В структуре **TS6** присутствие гидроксильных групп также несколько понижает энергию активации (на 3.6 кДж/моль), но свободная энергия активации оказывается больше на незначительную величину (1.3 кДж/моль).

Заключение

Проведенное в настоящей работе квантово-химическое моделирование разрыва С–С-связи в молекуле пропановой кислоты на моделях катализаторов: Pd_9, Pd_9/Al_8O_{12} и $Pd_9/Al_8O_{12}(OH)_2$ – позволило оценить основные энергетические эффекты носителя катализатора на активационные параметры данной стадии.

Энергия взаимодействия Pd_9 с «сухим» оксидом алюминия и гидроксилированной моделью отличается почти вдвое: 253–351 и 560–579 кДж/моль, соответственно. Энергетический интервал связан с зависимостью энергий оптимизированных структур от исходного расположения Pd_9 над оксидом алюминия. Несмотря на эту заметную разницу, активационные параметры ($\Delta^{\neq}G_{623}$) стадии разрыва С-С связи на Pd_9/Al_8O_{12} и $Pd_9/Al_8O_{12}(OH)_2$ отличаются незначительно, в интервале 1.3-5.6 кДж/моль (в зависимости от КЧ реакционного атома палладия).

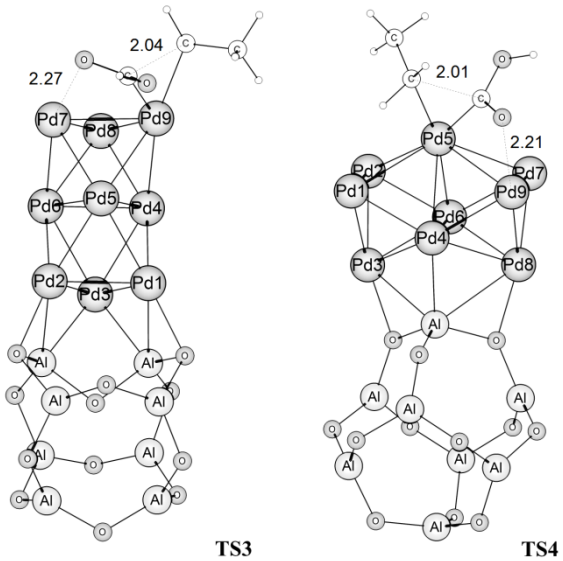


Рис. 6. Структуры ПС стадии разрыва С–С-связи в C_2H_5COOH на кластере Pd_9/Al_8O_{12}.

По сравнению с изолированными кластерами Pd_9, значения свободной энергии активации разрыва С–С связи на моделях Pd_9/Al_8O_{12} увеличены на 10-31 кДж/моль. При этом влияние подложки на активационные параметры реакции выражено сильнее (до 31 кДж/моль) для структур, в которых расстояние между атомом алюминия или кислорода подложки и атомом палладия, на котором непосредственно протекает реакция, меньше. Во всех рассмотренных моделях разрыв связи углерод-углерод в молекуле пропановой кислоты протекает в рамках трехцентрового взаимодействия, т.е. с участием только одного атома палладия.

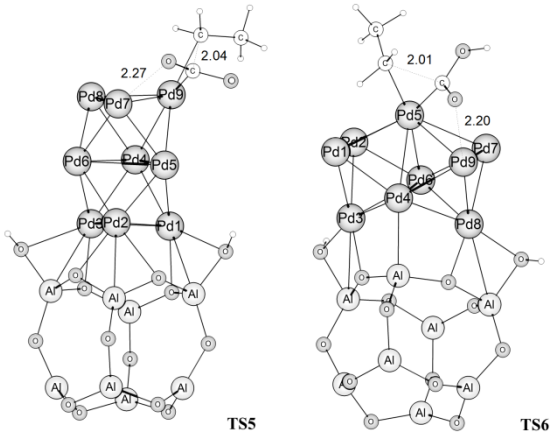


Рис. 7. Структуры ПС стадии разрыва С–С-связи в C_2H_5COOH на кластере $Pd_9/Al_8O_{12}(OH)_2$.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Минобрнауки Российской Федерации (№2014/114).

Таблица 4. Активационные параметры (кДж/моль) и мнимая частота (ν_i, $см^{-1}$) ПС стадии разрыва С–С-связи в молекуле C_2H_5COOH

КЧ	ПС	М	ν_i	ΔE	ΔE_0	$\Delta^{\neq}G_{623}$
4	**TS1**	5	-328.6	29.55	21.87	124.97
	TS3	5	-325.1	38.80	30.25	135.17
	TS5	3	-331.7	36.47	28.32	129.60
6	**TS2**	5	-358.0	21.24	12.76	115.12
	TS4	5	-360.2	48.52	41.28	146.39
	TS6	5	-350.2	44.88	36.66	147.70

ЛИТЕРАТУРА:

1. Беренблюм А.С., Подоплелова Т.А., Шамсиев Р.С., Кацман Е.А., Данюшевский В.Я., Флид В.Р. Каталитическая химия получения углеводородных топлив из растительных масел и жиров // Катализ в промышленности. 2012. № 4. С. 84–91.

2. Беренблюм А.С., Подоплелова Т.А., Шамсиев Р.С., Кацман Е.А., Данюшевский В.Я. О механизме каталитического превращения жирных кислот в углеводороды в присутствии палладиевых катализаторов на оксиде алюминия // Нефтехимия. 2011. Т. 51. № 5. С. 342–347.

3. Беренблюм А.С., Шамсиев Р.С., Подоплелова Т.А., Данюшевский В.Я. Влияние природы металла и носителя на эффективность катализаторов деоксигенации жирных кислот в углеводороды // Журн. физ. химии. 2012. Т. 86. № 8. С. 1340–1344.

4. Snåre M., Kubičková I., Mäki-Arvela P., Eränen K., Murzin D.Y. Heterogeneous catalytic deoxygenation of stearic acid for production of biodiesel // Ind. Eng. Chem. Res. 2006. V. 45. P. 5708–5715.

5. Беренблюм А.С., Подоплелова Т.А., Кацман Е.А., Шамсиев Р.С., Данюшевский В.Я. Кинетика и механизм деоксигенации стеариновой кислоты в присутствии палладиевых катализаторов на оксиде алюминия. // Кинетика и катализ. 2012. Т. 53. № 5. С. 634–648.

6. Беренблюм А.С., Данюшевский В.Я., Кацман Е.А., Шамсиев Р.С., Флид В.Р. Особенности деоксигенации стеариновой кислоты на медном катализаторе // Нефтехимия. 2013. Т. 53. № 6. С. 408–413.

7. Данилов Ф.О., Скрябина А.Ю., Замалютин В.В., Шамсиев Р.С. Квантово-химическое моделирование адсорбции молекулы пропионовой кислоты на кластерах Cu_{15} и Pd_{15} // Вестник МИТХТ. 2013. №. 5. С.40–43.

8. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple // Phys. Rev. Lett. 1996. V. 77. P. 3865–3868.

9. Laikov D.N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets // Chem. Phys. Lett. 1997. V. 281. P. 151–156.

10. Rukk N.S., Albov D.V., Shamsiev R.S., Mudretsova S.N., Davydova G.A., Sadikov G.G., Antsyshkina A.S., Kravchenko V.V., Skryabina A.Yu., Apryshko G.N., Zamalyutin V.V., Mironova E.A. Synthesis, X-ray crystal structure and cytotoxicity studies of lanthanide(III) iodide complexes with antipyrine // Polyhedron. 2012. V. 44. P. 124–132.

11. Laikov D.N. A new class of atomic basis functions for accurate electronic structure calculations of molecules // Chem. Phys. Lett. 2005. V. 416. P. 116–120.

12. Kacprzak K.A., Czekaj I., Mantzaras J. DFT studies of oxidation routes for Pd_9 clusters supported on γ-alumina // Phys. Chem. Chem. Phys. 2012. V. 14. P. 10243–10247.

EFFECT OF AL_2O_3 SUPPORT ON THE ACTIVATION PARAMETERS OF THE C–C BOND CATALYTIC CLEAVAGE IN PROPANOIC ACID

R.S. Shamsiev[@], I.E. Sokolov, V.R. Flid

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

[@]*Corresponding author e-mail: Shamsiev.R@gmail.com*

The effect of support on the activation parameters of C-C bond cleavage in a propanoic acid molecule was studied with DFT-PBE approach using the model of Pd9 cluster supported on $(Al_2O_3)_4$ and $(Al_2O_3)_4(OH)_2$. Free activation energy is higher for Pd_9/Al_8O_{12} and $Pd_9/Al_8O_{12}(OH)_2$ (135-146 kJ·mol^{-1}) comparing to that of isolated Pd_9 clusters (115-125 kJ·mol^{-1}). The effect of support is stronger (up to 31 kJ·mol^{-1}) for those structures, where the distance between Al_8O_{12} and reactive palladium atoms is shorter.

The energy of interaction between Pd_9 and "dry" alumina compared to hydroxylated one $(Al_2O_3)_4(OH)_2$ is about two times less: 253-351 and 560-579 kJ·mol^{-1}, respectively. The difference in energies is related to dependence of the energy of optimized structures on initial Pd_9 location above alumina support. Despite that, activation parameters ($\Delta^{\neq}G_{623}$) of C-C cleavage step differ slightly for $(Al_2O_3)_4$ and $(Al_2O_3)_4(OH)_2$, from 1.3 to 5.6 kJ·mol^{-1}.

For all the models considered a carbon-carbon bond cleavage in a molecule of propanoic acid occurs as a three-centered interaction, viz. with participation of single Pd atom.

Keywords: *DFT, PBE, C-C bond activation, propanoic acid, Pd clusters, deoxygenation of carboxylic acids.*

УДК 547.245

НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЖИДКОФАЗНОГО КАТАЛИТИЧЕСКОГО ДИСПРОПОРЦИОНИРОВАНИЯ γ-ТРИФТОРПРОПИЛМЕТИЛДИХЛОРСИЛАНА В ПРИСУТСТВИИ ЭТИЛ- И ФЕНИЛХЛОРСИЛАНОВ

В.Г. Лахтин[1,*], начальник лаборатории, М.И. Еремеева[1], младший научный сотрудник, Е.Г. Гордеев[2], доцент, Н. В. Ушаков[3], ведущий научный сотрудник, В.Г. Быковченко[1], старший научный сотрудник, А.Д. Кирилин[2], заведующий кафедрой, Е.А.Чернышев[1], член-корреспондент РАН, профессор

[1]Государственный научный центр РФ «Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений», Москва, 105118 Россия

[2]кафедра Химии и технологии элементоорганических соединений им. К.А. Андрианова МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

[3]Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Москва,119991 Россия

Автор для переписки, e-mail: eos2004@inbox.ru

Исследовано взаимодействие γ-трифторпропилметилдихлорсилана с этил- и фенилхлорсиланами в присутствии хлорида алюминия. Показано, что, помимо ожидаемых реакций обмена Cl↔F у атомов кремния, протекают обменные реакции с участием γ-трифто-рпропильного заместителя, приводящие к образованию ряда новых непредельных соединений аллильного типа. Проведены квантово-химические расчеты основных стадий протекающих реакций.

Ключевые слова: *диспропорционирование, γ-трифторпропилметилдихлорсилан, этилхлорсиланы, фенилхлорсиланы, хлорид алюминия, дегидрохлорирование, алкенилфторсиланы.*

Введение

Жидкофазное каталитическое диспропорционирование элементоорганических соединений представляет собой удобный препаративный метод, позволяющий в одну стадию простым нагреванием исходных реагентов с катализатором получать набор новых соединений с другим, отличным от первоначального, обрамлением у атомов элементов. Подбирая соотношения исходных реагентов и условия проведения реакции можно переводить малоценные соединения в другие, более ценные продукты.

Метод диспропорционирования достаточно широко используется для получения различных кремний- и германийорганических соединений [1–4]. В отличие от метил- и фенилхлорсиланов, поведение кремнийорганических соединений с γ-трифторпропильными заместителями в присутствии $AlCl_3$ не исследовалось. Поэтому, учитывая возрождающуюся потребность в мономерах, содержащих γ-трифторпропильные заместители, была проведена настоящая работа.

Для исследования реакции диспропорционирования нами были использованы следующие соединения: γ-трифторпропилметилдихлорсилан (ТФПМДХС), этилхлорсиланы ($EtSiCl_3$, Et_2SiCl_2, Et_3SiCl) и фенилхлорсиланы ($MePhSiCl_2$, Ph_2SiCl_2). Были изучены реакции обмена заместителями между ТФПМДХС и этил- и фенилхлорсиланами. Реакции проводили в присутствии $AlCl_3$.

Экспериментальная часть

Исходные вещества и продукты реакции анализировали методом ГЖХ на хроматографе ЛХМ-80 с детектором-катарометром, газ-носитель – гелий (30 мл/мин). Колонки из нержавеющей стали 0.3×200 см были заполнены твердым носителем Chromaton N-AW-DMCS с размером частиц 0.25–0.31 мм; неподвижная фаза – силиконовый эластомер SE-30 (5% мас.). Анализ проводили с программированием температуры колонок от 30 до 250°С со скоростью 12°С/мин.

Для идентификации соединений использовали хроматомасс-спектрометрический метод. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре Hewlett-Packard HP-5971 при ионизирующем напряжении 70 В. Разделение проводили на капиллярной колонке размером 0.032×2500 см. В качестве неподвижной фазы использовали метилфенилсилоксановый эластомер ДВ-5 с толщиной пленки 25 мкм. Анализ проводили в режиме программирования колонок от 50 до 280°С со скоростью 7°С/мин; газ-носитель – гелий (0.8 мл/мин). Значения молекулярных масс приводятся для изотопов ^{28}Si, ^{35}Cl.

Спектры ЯМР ^1H полученных соединений измерены на Фурье-спектрометре Bruker AM-360 на частоте 360 МГц. Жидкие вещества анализировали в виде 15–30% растворов в дейтерохлороформе. Химические сдвиги измерены относительно тетраметилсилана.

Взаимодействие ТФПМДХС с этил- и фенилхлорсиланами

Взаимодействие реагентов проводили в присутствии 30% мол. $AlCl_3$ при температуре 130°С. Для реакций использовали эквимолекулярную смесь реагентов. Эксперименты проводили по методике, приведенной в работе [1]. Продукты реакций анализировали с помощью

хроматомасс-спектрометрии. Результаты опытов приведены соответственно в табл. 1 и 2. Для непредельных соединений **4** и **5** были также записаны спектры ^{1}H ЯМР.

Для соединения $MeF_2SiCH_2CH_2CF_3$ (**1**) масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 163 (5)$[M - CH_3]^+$, 81 (68) $[F_2SiCH_3]^+$, 78 (36) $[M - F_2SiCH_3 - F]^+$ (36.2), 77 (100) $[M - F_2SiCH_3 - HF]^+$, 69 (7) $[CF_3]^+$.

Для соединения $MeFClSiCH_2CH_2CF_3$ (**2**) масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 179 (6) $[M - CH_3]^+$, 101 (9) $[F_2SiCl]^+$, 97 (69) $[ClFSiCH_3]^+$, 78 (64) $[M - ClFSiCH_3 - F]^+$, 77 (100) $[M - ClFSiCH_3 - HF]^+$, 69 (9) $[CF_3]^+$.

Для соединения $MeClFSiCH_2CH{=}CFCl$ (**3**) масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 190 (20) $[M]^+$, 155 (4) $[M - Cl]^+$, 97 (100) $[ClFSiCH_3]^+$.

Для соединения $MeCl_2SiCH_2CH{=}CFCl$ (**4**) масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 206 (10) $[M]^+$, 113 (100) $[Cl_2SiCH_3]^+$.

Для *цис*-$MeCl_2Si{}^1H_2C{}^2H{=}CClF$ (*цис*-**4**) ^{1}H ЯМР-спектр (δ, м.д.): 0.83 (с, 3H (MeSi); ^3J(2H1-CH) = 8.5 Гц, ^4J(2H1-F) = 8.5 Гц), 2.05 (дд, 2H (CH_2); ^3J(H2-CH_2) = 8.5 Гц, ^3J(H2-F) = 10.0 Гц), 5.35 (дт, 1H (CH)).

Для *транс*-$MeCl_2Si{}^1H_2C{}^2H{=}CClF$ (*транс*-**4**) ^{1}H ЯМР-спектр (δ, м.д.): 0.82 (с, 3H (MeSi); ^3J(2H1-CH) = 8.4 Гц, ^4J(2H1-F) = 0.7 Гц), 2.05 (дд, 2H (CH_2); ^3J(H2-CH_2) = 8.6 Гц, ^3J(H2-F) = 27.7 Гц), 5.35 (дт, 1H (CH)).

Для соединения $MeCl_2SiCH_2CH{=}CCl_2$ (**5**) масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 222 (10) $[M]^+$, 133 (5) $[Cl_3Si]^+$, 113 (100) $[Cl_2SiCH_3]^+$,109 (7) $[Cl_2CCHCH_2]^+$, 74 (55) $[ClCCHCH_2]^+$, 63 (23) $[SiCl]^+$, 39 (28) $[CCHCH_2]^+$; ^{1}H ЯМР-спектр (δ, м.д.): 0.84 (с, 3H (MeSi); ^3J(2H1-CH) = 8.5 Гц), 2.21 (д, 2H(CH_2); ^3J(H2-CH_2) = 8.5 Гц), 5.91 (т, 1H (CH)).

Результаты и их обсуждение

В первую очередь нами была исследована реакционная способность мономера, содержащего γ-трифторпропильный заместитель у атома кремния, по отношению к хлористому алюминию. Было установлено, что при взаимодействии ТФПМДХС с $AlCl_3$ при температуре 120–140^{o}C наблюдается сильное осмоление реакционной массы, но без образования продуктов диспропорционирования:

$$MeCl_2SiCH_2CH_2CF_3 \xrightarrow[\times]{AlCl_3\ (5\text{-}30\ \%)}$$

Количество $AlCl_3$ влияет лишь на степень осмоления.

Затем было изучено взаимодействие ТФПМДХС с различными этилхлорсиланами Et_nSiCl_{4-n} (n = 1÷4) в присутствии хлористого алюминия. В отсутствие $AlCl_3$ никаких изменений с исходными реагентами при длительном кипячении не происходило.

Оказалось, что при взаимодействии ТФПМДХС с этилхлорсиланами (реакция 1) в присутствии хлорида алюминия, наряду с ожидаемыми продуктами, образующимися в результате реакций обмена Cl↔F у атомов кремния: γ-трифторпропилметилдифторсилан (**1**), γ-трифторпропилметилфторхлорсилан (**2**), этилдифторхлорсилан (**6**), диэтилдифторсилан (**7**), диэтилфенилхлорсилан (**8**), появляются и непредельные соединения – фторхлорпропенил-силаны (**3–5**):

$$\begin{aligned} &MeCl_2SiCH_2CH_2CF_3 + Et_nSiCl_{4-n} \xrightarrow{AlCl_3} MeF_2SiCH_2CH_2CF_3\ (\mathbf{1}) + \\ &+ MeFClSiCH_2CH_2CF_3\ (\mathbf{2}) + MeClFSiCH_2CH{=}CFCl\ (\mathbf{3}) + MeCl_2SiCH_2CH{=}CFCl\ (\mathbf{4}) + \\ &+ MeCl_2SiCH_2CH{=}CCl_2\ (\mathbf{5}) + EtSiF_2Cl\ (\mathbf{6}) + Et_2SiF_2\ (\mathbf{7}) + Et_2SiFCl\ (\mathbf{8}) \end{aligned} \qquad (1)$$

n = 1÷3

Следует особенно подчеркнуть, что в продуктах реакций не было обнаружено алкенилсиланов с α-положением кратной связи. Образуются алкенилсиланы лишь аллильного типа, что указывает на протекание последовательно-параллельных реакций обмена атомов фтора в пропильном заместителе на атомы хлора и последующего дегидрохлорирования образующихся γ-фторхлорпропилсиланов. Из литературных данных известно [5], что дегидрохлорирования близких по своему строению к ТФПМДХС соединений $RCl_2SiCHCl\text{-}CH_2\text{-}CF_3$ и $RCl_2SiCHCl\text{-}CHCl\text{-}CF_3$ (где R = Cl, Me) в присутствии хлористого алюминия не происходит даже при многочасовом кипячении. Известно также [5], что в ряду фторуглеводородов атом галогена, находящийся у углерода, соседнего с CF_2- и CF_3-группами, устойчив к реакциям дегидрохлорирования. Из наших опытов следует, что в отличие от атомов хлора в α- и β-положениях, атом хлора, находящийся непосредственно у углерода концевой фторметильной группы, то есть в γ-положении по отношению к кремнию, легко вступает в реакцию дегидрохлорирования под действием $AlCl_3$.

Межмолекулярного обмена органическими заместителями в этих реакциях не наблюдается.

Полученные результаты представлены в табл. 1. Количества образующихся продуктов свидетельствуют о том, что наибольшей реак-

ционной способностью в реакциях обмена Cl↔F обладают молекулы Et_2SiCl_2. Так, непредельное соединение **4** образуется в количестве 17%, а общая конверсия ТФПМДХС в этой реакции достигает 63%. Несколько меньшая конверсия ТФПМДХС – 25 и 41% наблюдается при его взаимодействии с Et_3SiCl и $EtSiCl_3$ соответственно. При этом следует отметить, что конверсия этилхлорсиланов значительно ниже, чем для ТФПМДХС. Так, конверсия Et_2SiCl_2 в его реакции с ТФПМДХС не превышает 20%.

При проведении реакции ТФПМДХС с диэтилдихлорсиланом в присутствии каталитических количеств $AlCl_3$ (30% мол.) никаких взаимопревращений не наблюдается – оба жидких реагента остаются неизменными (по данным ГЖХ).

Таблица 1. Взаимодействие ТФПМДХС с этилхлорсиланами (время реакции 6 ч, T = 130°C, 30% мол. $AlCl_3$, соотношение ТФПМДХС : этилхлорсилан = 1:1)

Содержание соединений **1–8** в реакционной смеси после прохождения реакции (1), % мас.								
Этилхлорсиланы	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
$EtSiCl_3$	0.4	3.0	2.1	6.7	1.2	1.2	-	-
Et_2SiCl	2.1	3.3	3.4	17.0	10.1	-	1,7	5.9
Et_3SiCl	3.6	2.8	2.3	8.5	5.8	-	3.2	3.1
Et_4Si	-	-	-	-	-	-	-	-

С более активными метилфенилдихлорсиланом и дифенилдихлорсиланом ТФПМДХС реагирует значительно быстрее – он почти полностью исчезает из продуктов реакции через 5 ч. Конверсия самих фенилхлорсиланов также значительно увеличивается. В конечных реакционных смесях остается $MePhSiCl_2$ – 27.9%, Ph_2SiCl_2 – 19.9%. Число образующихся продуктов увеличивается. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Помимо указанных в таблице продуктов зафиксированы также $MeSiF_3$, $MeF_2SiCH_2CH_2CF_3$, $MeFClSiCH_2CH_2CF_3$, (1–2%), PhH (10–22%), $MePhSiF_2$ (2–3%), MePhSiFCl (2–3%), $PhSiF_3$ (8%). В данном случае реакции обмена Cl↔F и у атомов кремния идут интенсивнее, чем в аналогичных реакциях с участием этил-хлорсиланов.

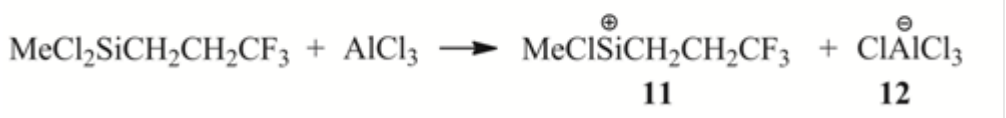
Таблица 2. Взаимодействие ТФПМДХС с фенилхлорсиланами (время реакции 5 ч, T = 130°C, 30% мол. $AlCl_3$, соотношение ТФПМДХС : фенилхлорсилан = 1:1)

Продукты реакции	Состав реакционной смеси после прохождения реакции, % мас.	
	с $MePhSiCl_2$	с Ph_2SiCl_2
$MeCl_2SiCH_2CH_2CF_3$ *	4.9	0.1
$MePhSiCl_2$ *	27.9	-
Ph_2SiCl_2 *	-	19.9
$MeF_2SiCH_2CH{=}CClF$	2.4	8.2
$MeF_2SiCH_2CH{=}CCl_2$	1.3	4.8
$MeCl_2SiCH_2CH{=}CF_2$	1.1	0.6
$MeClFSiCH_2CH{=}CClF$	4.2	10.8
$MeCl_2SiCH_2CH{=}CClF$	27.0	12.5
$MeClFSiCH_2CH{=}CCl_2$	6.5	13.2
$MeCl_2SiCH_2CH{=}CCl_2$	3.4	9.6

* Непрореагировавшие исходные соединения

Для объяснения полученных экспериментальных результатов мы провели ряд квантовохимических расчетов. Вероятно, на первой стадии молекула ТФПМДХС, в зависимости от направления координации с $AlCl_3$, может образовываться либо карбокатион **9**, либо силилкатион **11**:

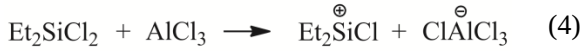
$$MeCl_2SiCH_2CH_2CF_3 + AlCl_3 \longrightarrow \underset{\mathbf{9}}{MeCl_2SiCH_2CH_2\overset{\oplus}{C}F_2} + \underset{\mathbf{10}}{F\overset{\ominus}{A}lCl_3} \quad (2)$$



$$MeCl_2SiCH_2CH_2CF_3 + AlCl_3 \longrightarrow \underset{\mathbf{11}}{MeCl\overset{\oplus}{S}iCH_2CH_2CF_3} + \underset{\mathbf{12}}{Cl\overset{\ominus}{A}lCl_3} \quad (3)$$

Расчеты в приближении PBE1PBE/G31-G(d) показали, что полные энергии образования катионов **9** и **11** близки и составляют соответственно 400 кДж/моль (для реакции 2) и 397

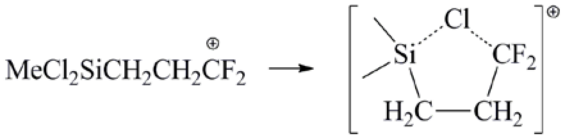
кДж/моль (для реакции 3). Для сравнения: полная энергия образования силилкатиона из диэтилдихлорсилана (реакция 4) несколько выше – 436.0 кДж/моль:



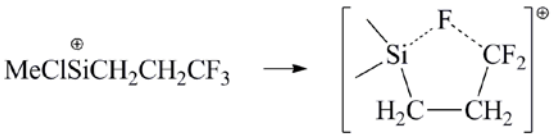
$$Et_2SiCl_2 + AlCl_3 \longrightarrow Et_2\overset{\oplus}{Si}Cl + Cl\overset{\ominus}{Al}Cl_3 \quad (4)$$

В приближении PBE1PBE/G31-G(d) показано, что образующиеся катионы **9** и **11** могут стабилизироваться в результате внутримолекулярной координации за счет конформационной подвижности, обусловленной наличием CH_2CH_2-группы (схема 1):

Схема 1



9 **13**



11 **14**

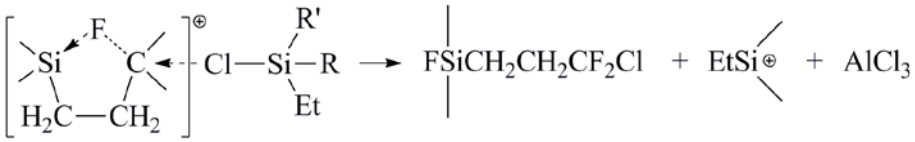
Далее следует атака молекулой этилхлорсилана катионов **9** и **11**, которая может происходить как на атом кремния, так и на γ-углеродный атом. Атака атома кремния может приводить к синхронному перемещению атома хлора от кремния ТФПМДХС к атому углерода CF_2-группы и атома хлора от этилхлорсилана к атому кремния ТФПМДХС (схема 2):

Схема 2

13 **15**

Атака атома углерода CF_2-группы карбокатиона **14** будет способствовать синхронному перемещению атома хлора к углероду и атома фтора к кремнию (схема 3):

Схема 3

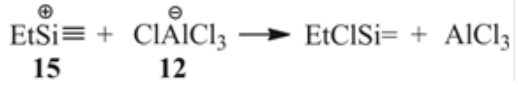


14 **15**

Взаимодействие образующегося при этом силилкатиона **15** с анионами **10** и **12** приводит либо к образованию этилфторсилана:

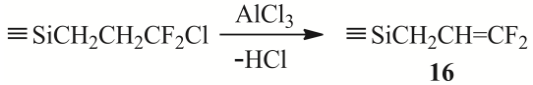
$$\underset{\mathbf{15}}{Et\overset{\oplus}{Si}\equiv} + \underset{\mathbf{10}}{F\overset{\ominus}{Al}Cl_3} \longrightarrow EtFSi= + AlCl_3$$

либо к исходному этилхлорсилану:



$$\underset{\mathbf{15}}{Et\overset{\oplus}{Si}\equiv} + \underset{\mathbf{12}}{Cl\overset{\ominus}{Al}Cl_3} \longrightarrow EtClSi= + AlCl_3$$

При появлении атомов хлора у γ-углеродного атома в молекуле ТФПМДХС под действием $AlCl_3$ начинают проходить процессы дегидрохлорирования, приводящие к образованию фторхлорпропенилсиланов (**16**):



$$\equiv SiCH_2CH_2CF_2Cl \xrightarrow[-HCl]{AlCl_3} \equiv SiCH_2CH{=}CF_2$$

16

Как показал эксперимент, реакция не ограничивается заменой одного атома фтора в молекуле ТФПМДХС, а проходит дальше по второму и третьему атомам фтора, что в результате последующего дегидрохлорирования приводит к появлению в продуктах реакции соответственно фторхлор- и дихлорпропенилсиланов (табл. 1 и 2).

Отсутствие реакции при использовании в качестве реагента $SiEt_4$ объясняется тем, что последний не имеет атомов хлора и, следовательно, не может участвовать в реакциях, приведенных на схемах 2 и 3. Отсутствие же реакции при использовании малых количеств хлористого алюминия можно объяснить тем, что избыток $AlCl_3$ значительно облегчает образование катионов. Это подтверждается и литературными данными [6], и собственными квантово-химическими расчетами. Так, например, энергия реакции (3), в которой участвует только

одна молекула $AlCl_3$, составляет +397 кДж/моль. Если в этой реакции будут принимать участие четыре молекулы $AlCl_3$, которые одновременно координируются с образующимся хлорид-анионом, то энергия такой реакции составит уже +217 кДж/моль. Естественно, что большее количество молекул хлорида алюминия, ассоциируя с образующимися галогенид-ионами, увеличивает делокализацию заряда и тем самым уменьшает энергию продуктов реакции, способствуя разделению ионов.

Выводы

Исследовано взаимодействие γ-трифторпропилметилдихлорсилана с этил- и фенилхлорсиланами в присутствии хлорида алюминия. Показано, что, помимо ожидаемых реакций обмена Cl↔F у атомов кремния, протекают обменные реакции с участием γ-трифторпропильного заместителя, приводящие к образования ряда новых непредельных соединений аллильного типа. Межмолекулярного обмена органическими заместителями не происходит.

Установлено, что атомы хлора, находящиеся в углеводородной цепи в γ-положении по отношению к кремнию, активны в реакциях дегидрохлорирования в присутствии хлорида алюминия, в отличие от атомов хлора в α- и β-положениях.

Обнаружено, что тетраэтилсилан, в отличие от этилхлорсиланов, пассивен в изучаемых реакциях.

Предложена схема, объясняющая полученные результаты, и проведены квантово-химические расчеты основных реакций.

Благодарность

Авторы выражают благодарность А.В. Кисину за съемку спектров ^{1}H ЯМР и их интерпретацию.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Лахтин В.Г., Воробьева М.И., Гордеев Е.Г., Ушаков В.Н., Кирилин А.Д., Быковченко В.Г., Голуб Н.А., Чернышев Е.А. Взаимодействие тетрахлоргермана с тиенил- и фенилхлорсиланами в присутствии хлорида алюминия. Синтез тиенилхлоргерманов // Журн. общ. химии. 2014. Т. 84. Вып. 2. С. 280–284.

2. Жунь В.И., Сбитнева И.В., Чернышев Е.А. Взаимодействие четыреххлористого германия с фенилхлорсиланами в присутствии хлорида алюминия // Журн. общ. химии. 2005. Т. 75. Вып. 6. С. 920–922.

3. Веренинов Г.М. Разработка технологии получения кремнийорганических мономеров со смешанными радикалами на основе реакций каталитического селективного гидрирования и диспропорционирования : автореф. дис. ... канд. техн. наук. М., ГНИИХТЭОС. 1990. 23 с.

4. Борисов С.Н., Воронков М.Г., Долгов Б.Н. Галогениды алюминия и органические соединения кремния // Успехи химии. 1957. Т. 26. № 12. С. 1388–1433.

5. Кадина М.А., Пономаренко В.А. Фотохимическое хлорирование трифторпропилхлорсиланов и синтез трифторалкилхлорсиланов // Известия АН СССР. Сер. хим. 1965. № 4. С. 654–659.

6. Olah G.A., Klumpp. Supperelectrophiles and Their Chemistry. A John Wiley and Sons Inc., 2007. 301 p.

7. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

SOME REGULARITIES OF LIQUID-PHASE CATALYTIC DISPROPORTIONATION OF γ-TRIFLUOROPROPYL-METHYLDICHLOROSILANE IN ETHYL- AND PHENYLCHLOROSILANES PRESENCE

V.G. Lakhtin[1,@], M.I. Eremeeva[1], E.G. Gordeev[2], N.V.Ushakov[3], V.G. Bykovchenko[1], A.D. Kirilin[2], E.A. Chernyshev[1]

[1]*State Scientific Center of the Russian Federation «State Research Institute for Chemistry and Technology of Organoelement Compounds», Moscow, 105118 Russia*

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

[3]*A.V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis RAS, Moscow,119991 Russia*

[@]*Corresponding author e-mail: eos2004@inbox.ru*

γ-Trifluoropropylmethyldichlorosilane interaction with ethyl- and phenylchlorosilanes in aluminum chloride presence was studied. It is demonstrated that besides expected exchange reactions of Cl↔F at silicon, exchange reactions proceed with the participation of γ-trifluoropropyl substituent resulting in the formation of a few new unsaturated allyl-type compounds. There is no intermolecular exchange of organic substituents. It is found that chlorine atoms, which are in γ-position towards silicon in a hydrocarbon chain, are active in dehydrochlorination reactions in aluminum chloride presence in contrast to chlorine atoms in α- and β-positions.Tetraethylsilane has been found to be passive in the studied reactions in contrast to ethylchlorosilanes. A scheme explaining the obtained results is proposed, and quantum-chemical calculations of the basic reactions have been made.

Keywords: *disproportionation, γ-trifluoropropylmethyldichlorsilane, ethylchlorosilanes, phenylchlorosilanes, aluminum chloride, dehydrochlorination, alkenylfluorosilanes.*

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 66.063.61; 544.773.33

МИКРОЭМУЛЬСИОННОЕ ДИСПЕРГИРОВАНИЕ СЕРНОЙ КИСЛОТЫ В УГЛЕВОДОРОДНЫХ СРЕДАХ

Б.В. Покидько[1],*, доцент, В.А. Лукин[2], аспирант, В.В. Булавцев[2], доцент

[1]кафедра Коллоидной химии им. С.С. Воюцкого,
[2]кафедра Процессов и аппаратов химической технологии им. Н.И. Гельперина
МИТХТ им. М. В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия
**Автор для переписки, e-mail: 9269846802@mail.ru*

Обсуждаются результаты экспериментов по получению обратных эмульсий концентрированной серной кислоты в среде предельных углеводородов, проанализировано влияние состава композиции на устойчивость полученных микроэмульсий, стабилизированных с помощью хлорида диалкил-диметиламмония, с использованием в качестве соэмульгаторов алифатических спиртов. Было исследовано фазовое состояние системы, подобраны оптимальные соотношения компонентов и проведена оценка объемного и численного распределения частиц в обратных системах методом динамического светорассеяния. Показано, что образование однородной обратной системы происходит постепенно через стадию формирования микрогетерогенных систем с последующим образованием однородной биконтинуальной системы. При высоких относительных содержаниях кислоты также формируются гетерогенные системы, состоящие из однородной жидкой фазы и осадка, обогащенного серой и кислородом.

Ключевые слова: *обратная микроэмульсия, серная кислота, размер частиц, метод динамического светорассеяния.*

Введение

Процессы органического синтеза с использованием серной кислоты серьезно осложнены тем, что серная кислота является агрессивным реакционноспособным веществом. В случае ее прямого введения в реакционную массу при проведении реакций алкилирования, сульфирования и пр. возникают нежелательные процессы, связанные с увеличением температуры в зонах введения кислоты и, как следствие, образование побочных соединений, обладающих повышенной плотностью. Это приводит не только к уменьшению селективности процесса, но и к загрязнению реактора и его движущихся элементов, что значительно усложняет организацию непрерывного процесса [1, 2].

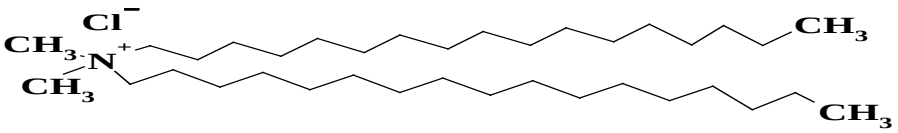
Решением вопроса является, по нашему мнению, создание преконцентратов серной кислоты, в которых субмикронные частицы кислоты диспергированы и равномерно распределены в неполярной среде и таким образом совместимы с основной органической фазой, в которой требуется вести реакцию. Помимо этого, создание обратных микроэмульсий позволит резко ускорить кинетику целевой реакции и теплообмен со сплошной фазой за счет колоссального увеличения удельной поверхности по сравнению с обычной гетерогенной системой. Простой расчет показывает, что при переходе от гетерогенной системы с линейным размером частиц, равным 0.1 мм, к обратной микроэмульсионной системе с размером частиц 10–100 нм удельная поверхность возрастает на несколько порядков (от ~10 $см^2/г$ до 10–100 $м^2/г$). Следует отметить, что в реальных системах при сульфировании органических соединений серной кислотой размер капель последней в реакционной массе достигает нескольких миллиметров. Очевидно, что в условиях такого однородного и высокодисперсного распределения в реакционной массе протекание целевых реакций может многократно ускоряться, что позволит достичь высокого экономического эффекта и повысить качество выпускаемой продукции за счет более высокой конверсии реагентов и достижения оптимальных температурных параметров процесса.

Несмотря на то, что идея равномерного распределения серной кислоты в неполярной фазе достаточно проста, в литературе и на практике практически не приводится сведений о подобных работах и их внедрении. Достаточно много и подробно изучены всевозможные прямые эмульсии и микроэмульсии. Работ, посвященных обратным системам, значительно меньше, и все они относятся, в основном, к производству косметики и пищевых продуктов [3, 4]. Стабилизация подобных систем осуществляется, главным образом, за счет стерических и гидродинамических факторов, т.е. за счет создания вязких сред и развитых защитных оболочек, обеспечивающих структурно-механический барьер на поверхности частиц. При этом максимальное количество полярной фазы, стабилизированной в виде обратной эмульсии, обычно весьма невысоко (порядка 7% вес.), и системы неустойчивы во времени [5]. Многочисленные синтетические и природные полимеры и сополимеры, которые используются в качестве стабилизаторов обратных систем, фактически блокируют перенос вещества на межфазной границе и обеспечивают медленную кинетику высвобождения диспергируемого компонента, что

в случае реакций с участием серной кислоты не имеет никакого смысла. Таким образом, несмотря на большой поток работ в области дисперсных систем с жидкими дисперсионными средами и дисперсными фазами, практически не удается обнаружить информацию, касающуюся существования обратных микроэмульсий с таким агрессивным реагентом как серная кислота. Получение таких систем может представлять огромный интерес.

Экспериментальная часть

В качестве катионного ПАВ – стабилизатора обратной эмульсии серной кислоты был использован хлорид диалкилдиметиламмония ДАДМАХ (торговое название марки Текстапав ОАО НИИПАВ (Волгодонск)), строение которого схематически представлено ниже:



Продукт представляет собой смесь гомологов с достаточно узким распределением углеводородных радикалов C_{14}–C_{18} и средней молекулярной массой 557.5 г/моль, поставляется в виде 77%-го геля в среде изопропилового спирта. Поскольку катионный ПАВ ДАДМАХ обладает большим сродством к углеводородной среде, чем к водной, а в том числе и к кислотной, он предварительно вводился в углеводородную фазу, в качестве которой в лабораторных экспериментах использовались *н*-гексан («х.ч.», ТУ 2637-033-44493179-99), *н*-декан («х.ч.», ТУ 2631-154-44493179-13) а также медицинское вазелиновое масло (ГОСТ 3164-78). Предварительное диспергирование ДАДМАХ в углеводородной среде производили при нагревании. В качестве сорастворителя ДАДМАХ и со-эмульгатора серной кислоты в систему ПАВ – углеводород вводили бутиловый, гексиловый либо этилгексиловый спирт (5–50% от массы ПАВ).

В экспериментах использовалась кислота серная техническая улучшенная с массовой долей моногидрата до 98% по ГОСТ 2184-77.

В опытах по определению фазового состояния системы гексан – серная кислота – ПАВ/соПАВ в качестве эмульгатора использовался состав 50% ДАДМАХ – 50% гексанол-1. Указанный концентрат помещали в пластиковую емкость (ПЭВД) и разбавляли гексаном до требуемого соотношения ПАВ/гексан, после чего устанавливали области стабильного существования обратных эмульсий. Для этого при каждом используемом соотношении ПАВ/соПАВ – гексан в углеводородную фазу по каплям при перемешивании добавляли серную кислоту. После добавления каждой новой порции серной кислоты систему анализировали визуально на предмет фазовой неоднородности. По результатам проведенного эксперимента был получен фрагмент фазовой диаграммы, представленный на рис. 1, и определена область существования устойчивой обратной микроэмульсии.

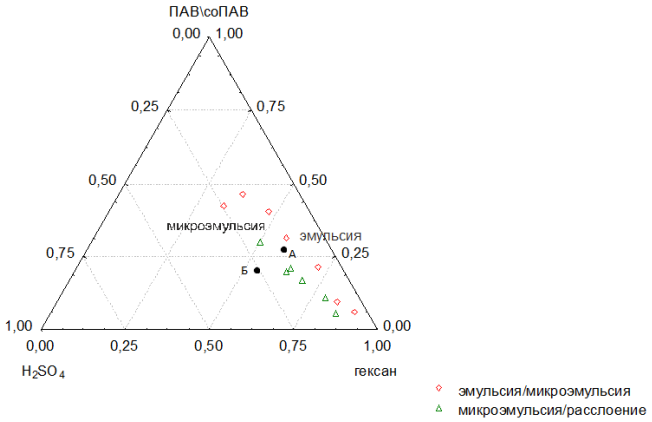


Рис. 1. Фрагмент фазовой диаграммы в системе гексан – серная кислота – ДАДМАХ/гексанол (1:1 вес.).

В последующих экспериментах по получению микроэмульсий была произведена замена гексанола на этилгексиловый спирт (по экономическим соображениям), а также переход к системам с меньшим относительным содержанием спирта. Поскольку было обнаружено, что увеличение содержания алифатического спирта в обратной микроэмульсии приводит к побочной реакции с кислотой, а понижение его содержания, в свою очередь, приводит к понижению устойчивости системы, то используемое соПАВ вводилось в пониженном массовом соотношении.

Помимо гексана в качестве масляной фазы были использованы более высококипящие угле-

водороды – *н*-декан и вазелиновое масло. Подобная замена растворителей была произведена по следующим соображениям: во-первых, необходимо было исследовать влияние природы дисперсионной среды, в частности, ее вязкости, поскольку в технологии органического синтеза часто используются такие среды. Во-вторых, было обнаружено, что в системах с гексаном активно проявляется так называемый эффект Марангони; в данном случае он заключается в изменении состава поверхностного слоя вследствие испарения легколетучего компонента – гексана, что приводит к нарушению фазового равновесия вблизи поверхности – образованию и слиянию капель серной кислоты и их седиментации в объем. На макроуровне эффект Марангони проявляется в виде заметного массообмена и движения слоев жидкости, что сильно затрудняет обработку результатов динамического светорассеяния при определении размеров частиц (см. ниже).

В опытах по получению микроэмульсий использовался концентрат с конечным содержанием ПАВ 17% вес., при использовании этилгексилового спирта – 9% вес. При получении микроэмульсий учитывались данные по фазовому состоянию системы (рис. 1), эмульсии готовились путем постепенного добавления требуемого объема серной кислоты при постоянном механическом перемешивании на магнитной мешалке и периодическом механическом встряхивании. Помимо механического перемешивания в отдельных опытах были получены устойчивые микроэмульсии с использованием ультразвуковой обработки (ультразвуковой диспергатор УЗДН-1, 22000 кГц, 1 мин).

Полученные эмульсии исследовались методом динамического светорассеяния для получения информации о дисперсионном составе (прибор Delsa™ Nano (Beckman Coulter, Inc.)). Для получения точных значений размеров частиц в данном методе используется анализ временной зависимости корелляционной функции светорассеяния, которое изменяется вследствие броуновского движения частиц. Такой анализ позволяет определять коэффициенты диффузии и производить расчет размеров с использованием уравнения Эйнштейна, в числитель которого входит коэффициент трения, пропорциональный по Стоксу размерам частиц и вязкости дисперсионной среды (уравнение 1):

$$D = \frac{k_Б T}{6\pi\eta r}, \qquad (1)$$

где $k_Б$ – константа Больцмана, T – абсолютная температура, К, η – вязкость, анализируемой дисперсии, r – гидродинамический радиус частиц.

Таким образом, для расчетов требуется определение точных значений ньютоновской вязкости системы. Определение вязкости проводилось на вискозиметре Уббелоде методом капиллярной вискозиметрии относительным методом – путем определения времен истекания дисперсионной среды и исследуемой обратной эмульсии [6]. При расчете было использовано разумное допущение о том, что плотность раствора близка к плотности растворителя. В этом случае ньютоновскую вязкость можно определить, зная отношение времени истечения анализируемой дисперсии и растворителя с известной вязкостью (η_0) по уравнению (2):

$$\eta = \eta_0 \cdot \frac{\tau}{\tau_0}, \qquad (2)$$

где τ – время истечения раствора, τ_0 – время истечения растворителя.

Для исследования влияния со-эмульгаторов на величину межфазного натяжения на модельной границе вода – гексан были проведены тензиометрические измерения методом Дю-Нуи с использованием цифрового тензиометра К9 (Германия, компания KRŰSS).

Поскольку в некоторых системах в области неустойчивости было обнаружено появление на стенках полиэтиленовой емкости белого налета – продукта реакции серной кислоты с органическими компонентами, данный осадок был проанализирован методами ИК-спектроскопии (ИК-спектрометр марки Bruker Eq. 55 серии Tensor с преобразователем Фурье) и элементного анализа (автоматический элементный анализатор EA1112 (фирма «Thermo Finigan», Италия) для выяснения природы взаимодействия компонентов в системе.

Результаты и их обсуждение

Поскольку микроэмульсии относятся к лиофильным коллоидным системам, способным к самопроизвольному образованию, должно соблюдаться полуэмпирическое уравнение Ребиндера-Щукина (3):

$$\sigma_c \le \beta \frac{k_Б T}{a^2} \qquad (3)$$

где a – линейные размеры частиц (радиус капли), $\beta = (\ln\frac{n_2}{n_1} + 1) \approx 15 \div 30$ – логарифм отношения числа молей молекул дисперсионной среды к числу молей частиц.

Были проведены тензиометрические исследования границ раздела вода – гексан, вода – гексанол, вода – ПАВ – гексан и вода – ПАВ – гексанол. Серная кислота не использовалась в этих опытах во избежание коррозии оборудования, таким образом, поведение на границе раздела капля серной кислоты – гексан – ПАВ/со-ПАВ было исследовано с применением дистиллированной водой в качестве полярной фазы. Следует отметить, что согласно эксперименталь-

ным наблюдениям, поведение систем с водной фазой отличается от поведения систем с серной кислотой, причем последние проявляют большую устойчивость, и максимальное количество воды, переходящей в форму эмульсии, было заметно меньшим по сравнению с фазой серной кислоты.

Полученные значения межфазных натяжений ($\sigma_{м/ф}$) на границах раздела различных жидких фаз составили: в случае вода – гексан 49.1 мДж/м^2, вода – гексанол 1.8 мДж/м^2, вода – 20% ПАВ-соПАВ (гексанол) 0.8 мДж/м^2, и наконец, в случае вода –гексан – 20% ПАВ – 9% соПАВ 0.4 мДж/м^2. Полученные данные демонстрируют существенное снижение энергии поверхности для границы раздела вода/раствор гексана. Численные значения приближаются к критическим, определяемым уравнением (3), и теоретически могут быть достигнуты при переходе от систем с водой к системам с серной кислотой, а также в случае дополнительного подвода энергии в ходе образования эмульсий (химическая энергия, ультразвук и пр.).

Для детальных исследований влияния различных факторов на устойчивость и дисперсионный состав полученных микроэмульсий в дальнейших экспериментах были получены системы с различными углеводородными средами (гексан, декан, вазелиновое и индустриальное масла), а также с использованием различных первичных спиртов в качестве со-ПАВ (бутанол, гексанол, этилгексанол) при одинаковом массовом соотношении углеводород/ПАВ-соПАВ и содержании серной кислоты, близком к границе области существования устойчивых микроэмульсий (точка А, рис. 1, таблица), либо при вдвое большем содержании серной кислоты, при котором также в конце концов формируется однородная система, однако фиксируется образование небольших количеств нерастворимого осадка (точка Б, рис. 1, таблица).

Состав обратных систем в выбранных точках (рис. 1: точка А – точка вблизи границы устойчивости, точка Б – точка с повышенным содержанием серной кислоты)

Компонент системы	Углеводород	ПАВ	соПАВ	H_2SO_4
(точка А), % мас.	67.81	16.95	9.00	6.24
(точка Б), % мас.	67.81	16.95	9.00	12.48

Как видно из представленных данных, для стабилизации заметных количеств серной кислоты требуется присутствие весьма значительного количества поверхностно-активных компонентов. При высоких концентрациях ПАВ может происходить желирование либо наблюдается выпадение осадка (исчезающего при нагревании). Иными словами, содержание ПАВ в исходной углеводородной фазе значительно превышает предел растворимости, и большое количество ДАДМАХ существует как в чисто углеводородных, так и в смешанных спирт-углеводородных средах, в виде крупных ассоциатов с размерами в несколько единиц или несколько десятков микрон (рис. 2, сплошная линия). Кроме того, на основании литературных данных и результатов собственных экспериментов было выяснено, что используемые первичные спирты также нерастворимы в гексане на молекулярном уровне. Например, в среде гексана молекулы гексанола формируют весьма крупные микрокапли (рис. 2, пунктирная линия).

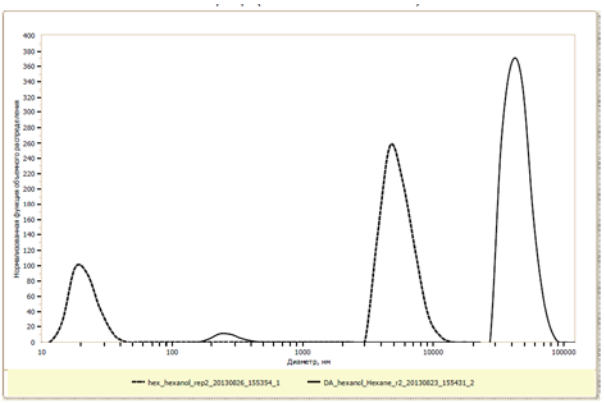


Рис. 2. Кривые объемного распределения частиц по размерам (РЧР): сплошная линия – для системы гексан – ПАВ/соПАВ при соотношении компонентов 9.8 : 0.1/0.1. Наиболее вероятный гидродинамический радиус крупных агрегатов 85 мкм; пунктирная линия – смесь гексан/гексанол 50/50, средний размер крупных микрокапель – 5.5 мкм.

Следует отметить, что данные агрегаты могут представлять собой нечто вроде фрагментов геля, и находиться в динамическом равновесии с мицеллярными формами, что подтверждается данными по численному РЧР (рис. 3). Похожая ситуация наблюдается и в системах ДАДМАХ – этилгексиловый спирт – *н*-декан (данные не приведены).

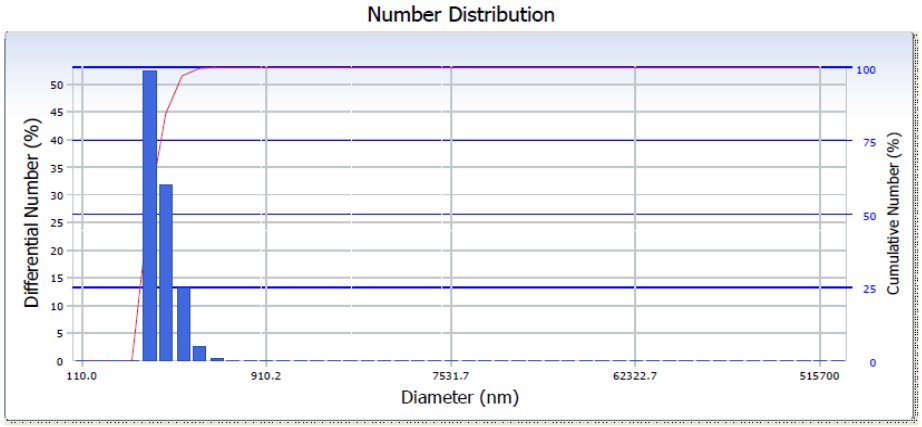


Рис. 3. Кривая численного РЧР в системе гексан – ПАВ/соПАВ. Наиболее вероятный радиус – 273 нм. Соотношение компонентов 9.8 : 0.1/0.1.

В процессе изготовления эмульсий происходит интенсивное перераспределение вещества с учетом как термодинамических факторов (адсорбция поверхностно-активных компонентов, частичная взаимная растворимость), так и неравновесных – энергия механического перемешивания и кинетика процесса диспергирования, химические реакции серной кислоты с компонентами смеси (первичными спиртами). Эмульсии, образующиеся в области устойчивости с использованием обычного механического перемешивания, несмотря на отсутствие внешних признаков расслоения в течение первого часа, также демонстрируют присутствие микронных частиц. В качестве примера на рис. 4. приведена кривая объемного РЧР для приготовленной эмульсии серной кислоты в гексане, стабилизированной ДАДМАХ с этилгексиловым спиртом, при содержании серной кислоты 7% вес.

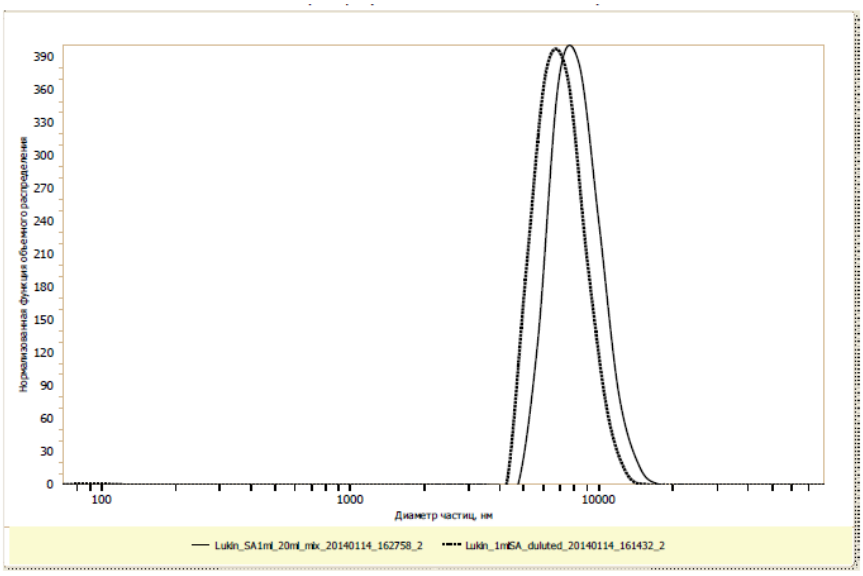


Рис. 4. Кривые объемного РЧР в системе гексан – ДАДМАХ – этилгексиловый спирт с 7% серной кислоты (состав в области устойчивости, близи точки А (рис. 1)):
спустя 1 ч после получения (сплошная линия), размер первичных частиц – 95 нм, агрегаты – 8.2 мкм;
пунктирная линия – та же эмульсия после 20-ти-кратного разбавления гексаном,
первичные частицы – 37 нм, 209 нм, агрегаты – 3.1 мкм.

Как уже отмечалось, несмотря на присутствие в системе крупных агрегатов или капель, фазового расслоения не наблюдается. В любом случае, в присутствии фазы серной кислоты, по всей видимости, происходит снижение размеров агрегатов ДАДМАХ, который (вместе с этилгексиловым спиртом) затрачивается на покрытие поверхности вновь образованных нанометровых капель микроэмульсии. При сильном разбавлении эмульсии в гексане наблюдается заметное снижение размеров первичных капель, в то же время крупные агрегаты остаются в системе (рис. 4, пунктирная линия). Аналогичная система в декане выглядит сходным образом, однако размеры первичных частиц несколько выше по сравнению с гексаном.

При старении образованных в области устойчивости микроэмульсий наблюдается постепенное окрашивание системы. Этот процесс сопровождается снижением размеров капель эмульсии, исчезновением агрегатов и, наконец, полным исчезновением признаков гетероген-

ности по данным динамического светорассеяния, а также по данным просвечивающей электронной микроскопии образцов, снятых после заморозки при температуре жидкого азота после напыления поверхности золотом (данные не приведены). Интересно, что аналогичная картина наблюдается и для систем, в которых содержание кислоты превышает уровень, соответствующий устойчивым системам, т.е. для микроэмульсий II типа (равновесие микроэмульсии с водной фазой) по Виндзору [8]. После прекращения перемешивания в таких системах, первоначально имеющих признаки расслоения (на дне емкости выслаивается серная кислота), исчезает визуально наблюдаемая гетерогенность, размеры частиц постепенно уменьшаются, а затем, по данным динамического светорассеяния, частицы исчезают вовсе. Единственным отличием подобных систем от систем, образующихся в области существования устойчивых эмульсий, является появление тонкого белого налета (осадка) на стенках емкости.

В качестве примера на рис. 5. приведены данные для системы *н*-декан – ДАДМАХ – этилгексиловый спирт, содержащей 14% серной кислоты, снятые через 2 ч после приготовления, непосредственно перед моментом исчезновения наночастиц эмульсии.

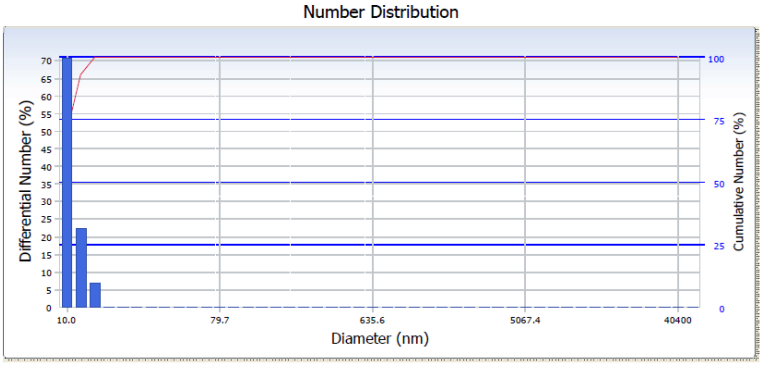


Рис. 5. Кривая численного РЧР для системы *н*-декан – ДАДМАХ – этилгексиловый спирт с 14% вес. серной кислоты (точка Б) спустя 2 ч после получения. Первичные частицы – 11 нм, агрегаты – отсутствуют.

Важным результатом является также опыт с использованием ультразвуковой обработки. В системе, полученной с использованием избытка серной кислоты (14%), после проведения озвучивания (спустя 5 мин после приготовления, т.е. в момент, когда система являлась гетерогенной, и на дне емкости находился тонкий слой «избыточной» серной кислоты), по данным динамического светорассеяния гетерогенность отсутствует. Элементный анализ собранного со стенок реакционной емкости осадка показывает содержание (% мас.): серы – 13.5, углерода – 20.6, водорода – 5.9, азота – 0. Такой результат свидетельствует, во-первых, о весьма высоком содержании кислорода в данном осадке. Простой расчет показывает, что даже в том случае, если бы все атомы серы находились в окружении из четырех атомов кислорода (алкилсульфаты), дополнительный кислород, содержащийся в продуктах окисления органической частиц, составлял бы около 33% вес. Другой важной особенностью является высокое отношение водород/углерод. Указанное несоответствие может найти объяснение, если предположить наличие в осадке значительного количества сольватированной воды, образующейся в ходе химических реакций спиртов с серной кислотой.

Результаты спектроскопических исследований данного осадка представлены на рис. 6.

Анализ спектра указывает на наличие алкилсульфокислот (1276 и 1225 $см^{-1}$ для ν_{ass} SO_2) и гидросульфатных групп (1166, 1068 $см^{-1}$ – ν_{sym} HSO_4^-). Полосы поглощения в области 3500–2400 (2585, 2474, 2352…) $см^{-1}$ и 1715 $см^{-1}$ сложно объяснить чем-либо, помимо присутствия в системе карбоновых кислот, которые, кроме того, сильно связаны друг с другом, либо с неорганическим гидросульфат-анионом за счет образования водородных связей. Тем не менее, образование карбоновых кислот в данной системе представляется маловероятным. Анализ ИК-спектра также показывает, что в данном образце может содержаться заметное количество воды (поглощение в области 3700–3400 $см^{-1}$ и в области 1640 $см^{-1}$).

Если просуммировать все полученные в ходе исследования данные, можно схематически представить себе следующую картину происходящих в данной системе (углеводород – первичный спирт со средней длиной радикала – галогенид гидрофобного четырехзамещенного алкиламмония):

Первоначально в углеводородной среде катионного ПАВ (возможно, в ассоциации со спиртом) присутствует в молекулярно- и мицеллярно раздробленном состоянии лишь частично. В условиях обычного механического перемешивания весь «мономерный» ПАВ, первоначально имеющийся в системе, переходит на

образующуюся межфазную поверхность. Переход «мономера» на поверхность сдвигает равновесие: агрегаты катионного ПАВ постепенно «растворяются», происходит дополнительное и самопроизвольное (!) диспергирование серной кислоты, причем как за счет дробления имеющихся капель, так и за счет вовлечения новых количеств серной кислоты из соседней объемной гетерофазы (если она имеется, т.е. в области «неустойчивости»). Наконец, эмульгирование осуществляется полностью и образуется биконтинуальная псевдожидкокристаллическая **[**9**],** или везикулярная система, не диагностируемая как гетерогенная (коллоидная) методом динамического светорассеяния (и электронной микроскопии).

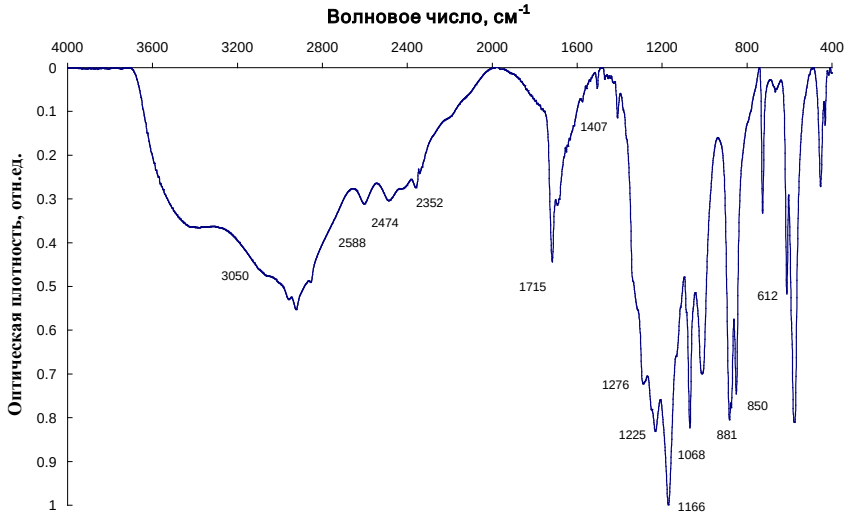


Рис. 6. ИК-спектр осадка, образующегося в области неустойчивости микроэмульсий (точка Б).

Разумеется, данная картина не является полной, поскольку в процессе самоэмульгирования осуществляется частичное сульфирование компонентов системы (очевидно, первичных спиртов) и образование осадков (в системах, находящихся в области неустойчивости). Возможно, образующиеся продукты сульфирования, в свою очередь, являются поверхностно активными (сами по себе или в ансамбле с катионным ПАВ) по отношению к границе раздела серная кислота – масло. Величина межфазного натяжения в конечной системе может оказаться ниже критической, определяемой уравнением (3), что согласуется с данными тензиометрических измерений.

Выводы

Получены однородные обратные системы, в которых добавленная серная кислота равномерно распределена по объему с образованием вначале эмульсий, а при достижении равновесия – микроэмульсий и биконтинуальных систем, содержащих до 14% мас. серной кислоты. Предложен возможный механизм формирования таких систем и исследовано влияние различных факторов на их структуру. Указанные системы могут быть весьма эффективны при проведении реакций сульфирования за счет развитой границы раздела (вплоть до молекулярной степени раздробленности) фаз масло/ серная кислота.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ивченко А.М., Варфоломеев Б.Г., Туманов В.Ф., Булавцев В.В. Способ получения эмульгатора для жирования кожи : а. с. СССР № 1817774. Б.И. № 19. 23.05.93.

2. Миньков В.А., Беденко В.Г., Чистяков Б.Е. Способ получения эмульгатора для жирующих композиций : пат. РФ № 2146294. Заявл. 25.11.1998: опубл. 10.03.2003.

3. Singh S., Bhardwaj P., Singh V., Aggarwal S., Mandal U.K. Synthesis of nanocrystalline calcium phosphate in microemulsion – effect of nature of surfactants // J. Colloid Interface Sci. 2008. V. 319. P. 322–329.

4. Cao Z., Dong L., Li L., Shang Y., Qi D., Lv Q., Shan G., Ziener U., Landfester K. Preparation of mesoporous submicrometer silica capsules via an interfacial sol−gel process in inverse miniemulsion // Langmuir. 2012. V. 28. P. 7023−7032.

5. Porras M., Solans C., Gonz´alez C., Mart´ınez A., Guinarta A., Guti´erreza J.M. Studies of formation of W/O nano-emulsions // Colloids & Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects. 2004. V. 249. P. 115–118.

6. Буканова Е.Ф., Туторский И.А., Дулина О.А. Практикум по коллоидной химии. Электроповерхностные свойства и устойчивость дисперсных систем : учебно-метод. пособие. М.: ИПЦ МИТХТ, 2002.

7. Handbook of Microemulsion. Science and Technology. / Ed. by P. Kumar and K.L. NY: Mittel. Marcell Dekker, Inc., 1999. 848 p.

8. Microemulsions: background, new concepts, applications, perspectives / Ed. by C. Stubenrauch. Blackwell Publishing Ltd., 2009. 400 p. ISBN: 978-1-405-16782-6.

9. Microemulsions: properties and applications / Ed. by M. Fanun CRC Press, 2009. 568 p. ISBN 978-1-4200-8959-2.

MICROEMULSION DISPERSION OF SULFURIC ACID IN A HYDROCARBON MEDIUM

B.V. Pokidko, V.A. Lukin, V.V. Bulavtsev

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

[@] *Corresponding author e-mail: 9269846802@mail.ru*

The present paper discusses the results of experiments on the preparation of sulfuric acid inverse emulsions in the media of different liquid alkanes. Attention was put on the influence of system composition on the performance emulsions stabilized by a cationic surfactant – dialkyldimethylammonium chloride and a series of aliphatic alcohols (hexanol, ethylhexyl alcohol etc) used as co-surfactants. The phase diagram was obtained, and the optimal composition was found. Besides, estimation of particle size distribution in the systems was provided by dynamic light scattering technique.

Keywords: *inverse emulsions, sulphuric acid, particle size, dynamic light scattering.*

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

УДК 544.77.032.1

КИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОЦЕССА РАСТВОРЕНИЯ $PdCl_2$ В ВОДНО-ХЛОРИДНЫХ СРЕДАХ

А.В. Крылов, доцент, Е.А. Бахтиева*, аспирант, М.К. Сучков, магистр

кафедра Физической химии им. Я.К. Сыркина МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

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

Изучена реакция растворения твердого $PdCl_2$ в водно – хлоридных средах при комнатной температуре. Показано, что она протекает по механизму топохимической реакции.

Ключевые слова: *аквахлоридные комплексы палладия, кинетика, константа скорости, ионная сила, хлорид-ион.*

Определение кинетических и термодинамических характеристик гетерогенного процесса растворения дихлорида палладия в воде и спиртах представляет несомненный интерес, поскольку данный процесс во многом определяет реакционную способность палладия(II) при получении металлических наноразмерных частиц, а также в каталитических системах на их основе.

За последние десятилетия опубликовано значительное число работ по комплексообразованию Pd(II) в растворах, по синтезу комплексных соединений Pd(II), их свойствам и применению [1 – 3]. Установлено, что на состояние комплексов в растворах оказывают влияние такие факторы, как природа растворителя, кислотность среды, ионная сила раствора, концентрация хлорид-иона. В конечном счете, перечисленные факторы определяют состав и pH образующихся растворов. Известно [4], что гидролиз соли $PdCl_2$ в кислой и нейтральной средах протекает преимущественно с образованием аквахлоридных комплексов, тогда как в щелочной среде ионы Cl^- непосредственно замещаются на гидроксильную группу. При концентрации хлорид-иона в интервале 0.2 – 0.5 моль/л преобладают только три формы комплексов: $[PdCl_4]^{2-}$, $[Pd(H_2O)Cl_3]^-$, $[Pd(H_2O)_2Cl_2]^0$, с повышением концентрации Cl^- равновесие смещается в сторону образования тетрахлоропалладат(II) – иона. Согласно квантово-химическим расчетам [5], наряду с аквахлоридными комплексами, можно ожидать присутствия $Pd(OH)_2$. Гидроксид палладия(II) растворим в хлоридных растворах с образованием моно- или полиядерных соединений: при pH<3 образуются моноядерные комплексы, а при pH>4 – полиядерные [6]. Отсюда можно сделать вывод, что при растворении твердого $PdCl_2$ нельзя исключать наличия в растворе любого из перечисленных выше комплексов палладия.

Целью данной работы явилось выявление кинетических характеристик процесса растворения твердого дихлорида палладия в водно – хлоридных средах в интервале концентраций хлорид–иона от 0.2 М до 1 М и в условиях сохранения постоянной ионной силы.

Методическая часть

В качестве исходных соединений использовали $PdCl_2$ квалификации «ч» (ТУ 6–09–2025–86), NaCl (99–100.5%, Panreac, 141659.1211), $NaClO_4$ (98–102.0%, Panreac, 134387.1210). Твердый дихлорид палладия предварительно измельчали до однородной массы растиранием в агатовой ступке. Навеску $PdCl_2$ брали постоянной для всех опытов, рассчитывая ее таким образом, чтобы концентрация раствора после полного растворения дихлорида палладия составляла 0.01 моль/л. Ионная сила выбрана равной 1 М. Величину постоянной ионной силы обеспечивали добавлением к системе $PdCl_2$ – NaCl перхлората натрия. Необходимые для исследования кинетики навески $PdCl_2$, NaCl и $NaClO_4$ растворяли в 10 мл воды. Концентрацию хлорида натрия в системе H_2O – NaCl – $NaClO_4$ варьировали от 0.2 до 1 моль/л.

Кинетику процесса растворения изучали методом электронной спектроскопии по полосам поглощения аквахлоридных комплексов состава $[Pd(H_2O)_nCl_{4-n}]^{n-2}$, образующихся при растворении $PdCl_2$: для n =0, λ = 473 нм, ε = 161 л/моль·см$^{-1}$; n =1, λ = 447 нм, ε = 227 л/моль·см$^{-1}$; n =2, λ = 422 нм, ε = 242 л/моль·см$^{-1}$ Спектры растворов записывали на спектрофотометре СФ–2000–02, «ОКБ Спектр», Россия, Санкт-Петербург (однолучевой, спектральный диапазон 190–1100 нм, разрешение 1 нм) при комнатной температуре.

Кинетические данные обрабатывали по уравнению топохимической кинетики [7]:

$$-\ln(1-\alpha) = k\tau^n \quad (1)$$

$$\ln(-\ln(1-\alpha)) = n\ln\tau + \ln k \quad (2)$$

где α – степень растворения твердого $PdCl_2$ в водно – хлоридном растворе; n – порядок реакции по $PdCl_2$; k – наблюдаемая константа скорости.

Для выбранного уравнения спрямляющими координатами являются $\ln(-\ln(1-\alpha))$ и $\ln\tau$, тангенс угла наклона зависимости равен n, а отрезок, отсекаемый на оси абсцисс, равен $\ln k$, отсюда можно найти константу скорости твердофазной химической реакции.

Результаты и их обсуждение

Выполненные нами исследования показали, что в электронных спектрах поглощения реак-

ционной системы $PdCl_{2(тв)}$ – NaCl – $NaClO_4$ по мере уменьшения концентрации NaCl наблюдается гипсохромный сдвиг максимума полосы поглощения при 473 нм, отвечающей иону $[PdCl_4]^{2-}$, до 447 нм за счет увеличения доли акватированных комплексов состава $[Pd(H_2O)_nCl_{4-n}]^{n-2}$ (рис. 1), что согласуется с литературными данными [8].

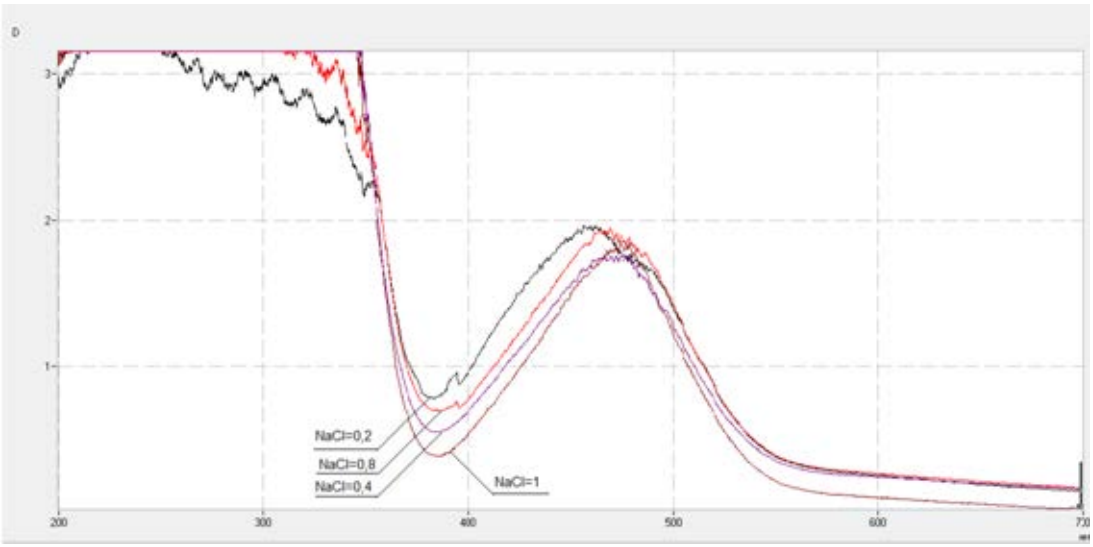


Рис. 1. Электронные спектры поглощения реакционной системы $PdCl_{2(тв)}$ – NaCl – $NaClO_4$ при концентрации NaCl в диапазоне от 0.2 М до 1 М и времени реакции 120 мин.

На рис. 2 приведены кинетические кривые для системы $PdCl_{2(тв)}$ – NaCl – $NaClO_4$, полученные при трех длинах волн. Правомерность такого подхода подтверждена термодинамическим расчетом для реакционных смесей с различным содержанием хлорид – иона от 0.2 до 1 М [5].

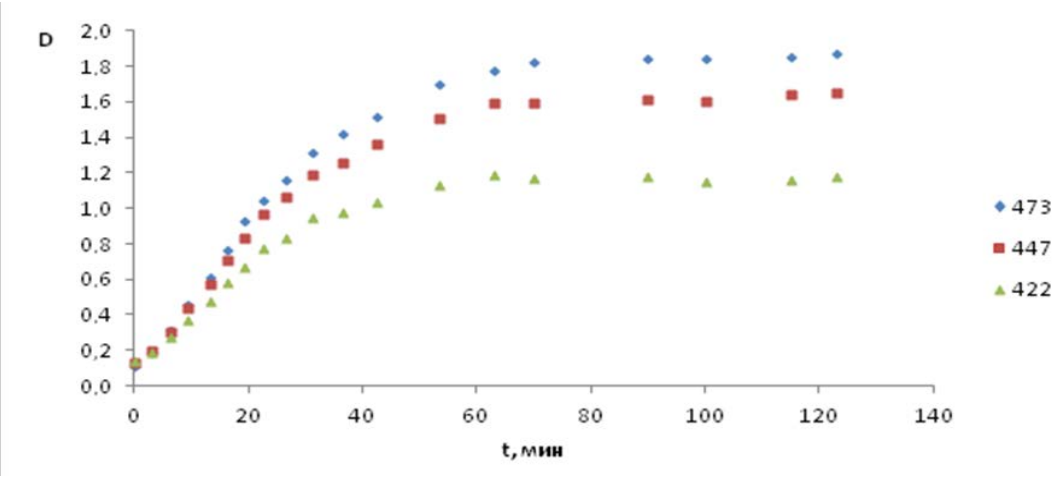


Рис. 2. Кинетические кривые для реакционной системы $PdCl_{2(тв)}$ – NaCl – $NaClO_4$ при концентрации NaCl, равной 0.8 М, и ионной силе I=1 М.

Из полученных данных следует, что при времени реакции более 60 мин и температуре $t = 25^0C$ в исследуемой системе устанавливается равновесие между различными аквахлоридными формами палладия.

Мы предположили, что механизм растворения соли $PdCl_2$ описывается следующими уравнениями:

$$PdCl_{2(тв)} + 2H_2O \leftrightarrow [Pd(H_2O)_2Cl_2]^0 \quad (I)$$

$$[Pd(H_2O)_2Cl_2]^0 + Cl^- \leftrightarrow [Pd(H_2O)Cl_3]^- + H_2O \quad (II)$$

$$[Pd(H_2O)Cl_3]^- + Cl^- \leftrightarrow [PdCl_4]^{2-} + H_2O \quad (III)$$

$$[Pd(H_2O)Cl_3]^- + H_2O \leftrightarrow [Pd(OH)Cl_3]^{2-} + H_3O^+ \quad (IV)$$

$$[Pd(H_2O)_2Cl_2]^0 + 2H_2O \leftrightarrow Pd(OH)_{2(тв)} + H_3O^+ + 2Cl \quad (V)$$

Реакция I описывает образование аквахлоридного комплекса; реакции II и III – это ионообменные реакции, протекающие с образованием наиболее устойчивого комплекса $[PdCl_4]^{2-}$; реакции IV и V отвечают образованию гидроксокомплекса $[Pd(OH)Cl_3]^-$ и, возможно, гидратированного диоксида палладия за счет депротонирования координированных молекул воды. Косвенным подтверждением такого механизма являются, в частности, экспериментальные данные по изменению значений pH в диапазоне от 4.8 до 0.5 единиц при изменении концентрации хлорид-иона от 0.2 М до 0.8 М.

Наличие в ЭСП полос отдельных форм $[PdCl_4]^{2-}$, $[Pd(H_2O)Cl_3]^-$, $[Pd(H_2O)_2Cl_2]^0$ (рис. 1) позволило оценить константу реакции VI, которая может быть получена сложением стадий II и III предложенного механизма:

$$[Pd(H_2O)_2Cl_2]^0 + [PdCl_4]^{2-} \leftrightarrow 2[Pd(H_2O)Cl_3]^- \qquad (VI)$$

В этом случае выражение для константы реакции имеет вид:

$$K = [D^2_{447}/(D_{473}\cdot D_{422})]\cdot[(\varepsilon_{473}\cdot\varepsilon_{422})/\varepsilon^2_{447}] \qquad (3)$$

Результаты расчета константы по уравнению (3) приведены в табл. 1.

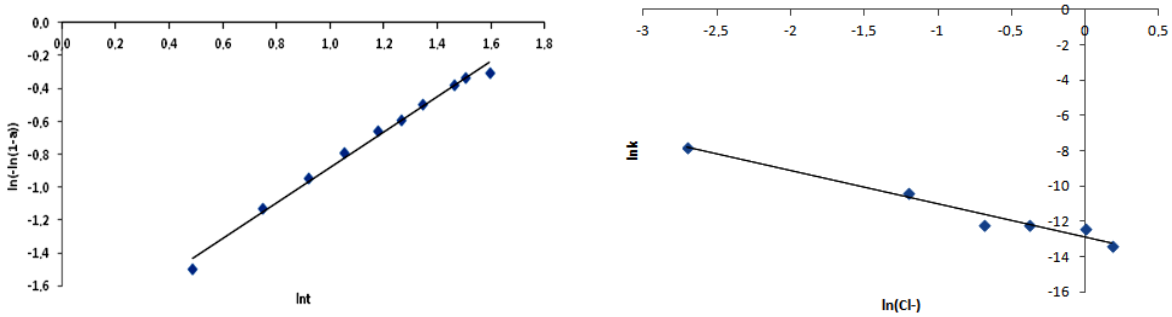
Таблица 1. Значение констант реакции VI при различной концентрации NaCl

C_{NaCl},M	K
1.0	1.38
0.8	1.20
0.4	1.28
0.2	1.25

Как видно из полученных данных, наблюдается хорошее совпадение результатов K = 1.28 ± 0.10 в довольно широком диапазоне концентраций хлорид – иона, что подтверждает правомерность использования для кинетических исследований указанных полос поглощения.

Полученное нами значение константы меньше найденного другими авторами: K = 8.96 при I =1 [8]. Следует подчеркнуть, что ранее значения констант равновесия реакции акватации получали математической обработкой данных электронной спектроскопии для водно-хлоридных растворов $PdCl_2$ путем решения системы уравнений оптического и материального баланса. При этом значение K для всех стадий варьировали одновременно до лучшего совпадения расчетных и экспериментальных значений оптической плотности. По нашему мнению, в таком случае можно говорить об удовлетворительном совпадении значений K, полученных разными авторами. Необходимо учитывать также некоторые различия в коэффициентах молярной экстинкции комплексов, которые сказываются на абсолютном значении константы. Следовательно, выбранную гипотезу можно признать адекватной.

Обработку кинетических кривых проводили по уравнению топохимической кинетики, вычисляя концентрацию каждого комплекса по известному уравнению Бугера – Ламберта – Бера ($D_i = \varepsilon_i l C_i$). Результаты представлены на рис. 3.



(а) (б)

Рис 3. Кинетические данные в спрямляющих координатах:
а – топохимический расчет реакционной системы $PdCl_2$ – NaCl при концентрациях NaCl=1 M, I=1, Pd=0.01 M, б – зависимость константы скорости реакции от концентрации NaCl.

Как видно из рис. 3а, полученные данные хорошо описываются уравнением топохимической реакции, что подтверждает достаточно прочную адсорбцию продуктов реакции на поверхности твердого хлорида палладия.

Из значений n и k по уравнению Саковича вычислена константа скорости (табл. 2):

$$k = nK^{1/n} \qquad (4)$$

Таблица 2. Результаты расчета реакционной системы $PdCl_{2(тв)}$– NaCl – $NaClO_4$ (I=1)

C_{NaCl},M	n	k	K
0.2	0.829	0.071	0.052
0.4	0.966	0.022	0.022
0.8	1.001	0.014	0.019
1.0	1.013	0.013	0.015

Из полученных данных хорошо видно, что при уменьшении концентрации NaCl реакция плавно переходит из кинетической области в диффузионную, что согласуется с увеличением толщины слоя продуктов реакции на частицах исходного $PdCl_2$.

Интересно проследить связь константы скорости с концентрацией хлорид – иона. С понижением концентрации NaCl наблюдается увеличение константы скорости. Полученный результат можно объяснить тем, что в константу скорости k входит концентрация хлорид– иона:

$$k = k'\cdot C_{(Cl^-)}^{\ n} \qquad (5)$$

Увеличение константы говорит об отрицательном значении порядка реакции по n и подтверждает наличие различных аквахлоридных форм палладия в продуктах реакции. Согласно рис. 3б, тангенс угла наклона, который показывает порядок реакции по хлорид–иону, n = -2[1].

Отрицательный второй порядок по хлорид – иону согласуется с образованием аквахлоридных комплексов с бóльшим содержанием хло-

[1] В зависимость не включены данные с концентрацией NaCl, равной 1 моль/л.

рид – ионов по сравнению с исходным $PdCl_2$. Аналогичный результат получен нами ранее в реакции восстановления дихлорида палладия гидроксилсодержащими соединениями [9]. С повышением концентрации хлорид – иона на поверхности твердого $PdCl_2$ в качестве новой фазы может быть не только $Pd(OH)_2$, но и, по-видимому, адсорбированные аквахлоридные комплексы $[Pd(H_2O)_nCl_{4-n}]^{n-2}$. Следует обратить внимание на изменение зарядового состояния аквахлоридных комплексов, которое меняется от 0 до -2. Увеличение отрицательного заряда характерно для более устойчивых аквахлоридных комплексов с большим содержанием хлоридных лигандов во внутренней координационной сфере. Этот вывод подтверждается смещением реакции из диффузионной в кинетическую область при повышении концентрации хлорид – иона. Выпадение точек с концентрацией NaCl, равной 1 моль/л, в этом случае может быть обусловлено практически отсутствием адсорбированного гидроксида палладия(II) при высоких концентрациях NaCl.

Заключение

Исследована реакция растворения твердого $PdCl_2$ в водно – хлоридных средах при комнатной температуре. Показано, что она протекает по механизму топохимической реакции. Установлено, что константа скорости реакции при постоянной ионной силе зависит от концентрации хлорид – иона с порядком по Cl^- n = -2. Концентрация NaCl определяет характер и скорость протекания топохимической реакции: при уменьшении концентрации хлорид-иона от 1 до 0.2 моль/л реакция переходит из кинетической в диффузионную область. Полученные результаты согласуются с предложенным механизмом растворения твердого дихлорида палладия в водно-хлоридных растворах.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Vicente J., Arcas A. Aqua palladium complexes: Synthesis, properties and applications // Coordination Chemistry Reviews. 2005. V. 249. P. 1135–1154.

2. Buryak N.I., Volkov S.V. Synthesis of palladium nanoparticles by the thermal destruction of Pd (II) solvate complexes in alcohols // Nanosystems, Nanomaterials, Nanotechnologies. 2008. V. 6. № 1. P. 273–279.

3. Кублановский В.С., Никитенко В.Н., Руденко К.П. Энергия активации электровосстановления бис-имминодиацетатных комплексов палладия (II) // Вестник Харьковского национального университета. 2009. № 870. Химия. Вып. 17(40). С. 270–276.

4. Золотов Ю.А., Варшал Г.М., Иванов В.М. Аналитическая химия металлов платиновой группы. М.: Едиториал УРСС, 2003. 592 с.

5. Егорова В.В., Крылов А.В., Флид В.Р., Тигина Н.И. Квантово-химическое моделирование замещения лигандов в плоскоквадратных аквахлоридных комплексах палладия // Известия АН. Серия Химическая. 2012. № 10. С. 1829–1833.

6. Mille N.B., Bugareie Z.D. Hydrolysis of palladium (ii) ion in a sodium chlorid medium // Transition Met. Chem. 1984. V. 9. P. 173–176.

7. Третьяков Ю.Д. Твердофазные реакции. М.: Химия, 1978. 360 с.

8. Леонова Е.В., Сюндюкова В.Х., Денисов Ф.С. Методы элементоорганической химии. Кобальт, никель, платиновые металлы / под ред. А.Н. Несмеянова и К.А. Кочешкова. М.: Наука, 1978. 783 с.

9. Бахтиева Е.А., Крылов А.В., Соловьев М.С., Морозова Т.А. Влияние природы спиртов на образование палладийсодержащих наночастиц в системе $PdCl_2$–NaCl–H_2O // Вестник МИТХТ. 2013. Т. 8. № 4. С. 80–84.

KINETICS CHARACTERISTICS OF DISSOLVING $PdCl_2$ IN WATER-CHLORID SOLUTIONS

A.V. Krylov, E.A. Bakhtieva[@], M.K. Suchkov

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

[@] Corresponding author e-mail: ekaterinabakhtieva@gmail.com

The reaction of dissolution of solid $PdCl_2$ in water-chloride media at room temperature was studied. It was established that the reaction proceeds via a mechanism of topochemical reaction. With the ionic strength fixed, the reaction rate constant is shown to depend on the chloride ion concentration with n = -2, thus confirming that this reaction goes through the formation of hydroxyl and aquachloride complexes of palladium. At low chlorides background C (NaCl) < 0.3 M, and the topochemical nature of the reaction is mainly determined by hydroxide concentration in equilibrium with aquachloride complexes of palladium. The nature and rate of topochemical reaction is determined by concentration of NaCl. With decreasing the concentration of chloride ion from 1 M to 0.2 M reaction proceeds from kinetic to diffusion region.

***Keywords**: aquachloride complexes of palladium, kinetics, the rate constant, ionic strength, chloride ion.*

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

УДК 661.666.4

ВЛИЯНИЕ УГЛЕРОДНОЙ ПОВЕРХНОСТИ НА ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ ПИРОУГЛЕРОДА

А.С. Филимонов[1], ассистент, Б.В. Пешнев, профессор[1], Ю.В. Суровикин[2], заведующий лабораторией, Н.Н. Трофимова[3], научный сотрудник, Н.Ю. Асилова[4], доцент

[1]кафедра Технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

[2]Институт проблем переработки углеводородов СО РАН, Омск, 644034 Россия

[3]ОАО «НИИграфит», Москва, 111524 Россия

[4]кафедра Органической химии МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

**Автор для переписки, e-mail: filimonov999@mail.ru*

В статье обсуждаются экспериментальные результаты, подтверждающие предположение о взаимосвязи «дефектности» поверхности частиц технического углерода и скорости образования на них пироуглерода.

Ключевые слова: *сажа, технический углерод, сажевая частица, пироуглерод, пироуплотнение, кристаллит.*

Введение

Исследование закономерностей отложения пироуглерода на поверхности углеродных материалов представляет значительный интерес: с одной стороны, они важны для подтверждения предположения о природе активных центров гетерогенных реакций с участием твердой фазы, с другой – имеют важное практическое значение. Так, например, осаждение пироуглерода на поверхности технического углерода (ТУ) – это одна из стадий получения высокопористого углерод-углеродного материала «Сибунит». Пироуплотнение активно применяют для достижения полного уплотнения углерод-углеродных конструкционных композитов специального назначения. Не подлежит сомнению, что для производства материалов с заданными характеристиками необходимо учитывать все особенности процесса их получения.

Существует мнение, что процесс пироуплотнения проходит через стадию адсорбции реагента на активных центрах [1]. Оно согласуется с ранее высказанным предположением о том, что адсорбция реагента и начало химической реакции происходят именно на границах контактов кристаллитов каталитической фазы за счет возникающих в этих местах дефектов, и не противоречит общеизвестному утверждению о связи активности гетерогенных катализаторов с дефектами кристаллической структуры [2]. Природа этих дефектов не обсуждается. Если такое предположение считать обоснованным, то поверхности, обладающие большей «дефектностью», должны проявлять бóльшую активность во всех процессах, связанных с адсорбцией, включая каталитические.

Ранее было показано [1], что объяснить экстремальный характер изменения удельной адсорбционной поверхности технического углерода (сажи) в процессе его пироуплотнения можно, только предположив неоднородность процесса отложения ПУ. При этом, чем больше центров, на которых начинается его формирование, тем больше расхождение между зависимостями, описывающими изменение удельной поверхности при равномерном и неравномерном осаждении ПУ на частице ТУ.

Целью нашей работы явилось подтверждение предположения о взаимосвязи «дефектности» поверхности частиц технического углерода и скорости образования на них пироуглерода.

Экспериментальная часть

В работе использовали образцы технического углерода (N220, N234, К354) с различным размером частиц, а также образцы ТУ, подвергнутые предварительной термообработке в инертной среде при температурах 2300÷2500 ^{o}C (N220гр, N234гр). Такой подход позволял получить образцы с различной протяженностью границ контактов. Пироуглерод получали разложением газа электрокрекинга бензиновой фракции. Состав газа аналогичен приведенному в работе [3]. Расход газа составлял ≈150 мл/мин, температура процесса 700^{0}C.

В процессе пироуплотнения каждые 30÷60 с фиксировали изменение массы образца технического углерода и его адсорбционную поверхность методом низкотемпературной адсорбции азота.

Средний диаметр частиц ТУ определяли методом комплексного анализа ТУ [4].

Размеры кристаллитов L_a рассчитывали по формуле Шеррера:

$$L_a, Å = K\lambda/\beta\cos\Theta, \quad (1)$$

где λ – длина волны, 2Θ ~ 25°, β – интегральная ширина пика для изучаемой фазы, K = 0.9, исходя из данных рентгеновской порошковой дифракции соответствующих образцов. Образцы наносили тонким слоем на плоскую моно-

кристаллическую кювету с низким фоном. Эксперимент проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance с медным излучением в геометрии на отражение. Дифрактограммы обрабатывали в программе TOPAS, используя для описания рефлекс (100).

Протяжённость границ контактов кристаллитов находили по формуле:

$$П = \frac{4\pi D^2}{L_a} \qquad (2)$$

где D – диаметр частицы ТУ; L_a – размер кристаллитов углерода турбостратной структуры, из которого сформированы частицы ТУ.

Формула (2) верна, если принять допущение, что границы контактов кристаллитов ориентированы параллельно поверхности частицы ТУ, а их площадь приблизительно равна площади круга диаметром L_a.

Результаты и их обсуждение

Согласно литературным данным [1], при условии локализации центров начала образования пироуглерода на границах контактов кристаллитов должна наблюдаться корреляция между протяжённостью границ контактов кристаллитов ($П$) и разницей между экспериментальными значениями удельной поверхности и значениями, рассчитанными по модели, предполагающей равномерное осаждение пироуглерода на поверхности технического углерода. Ее называют Н-фактором (рис. 1).

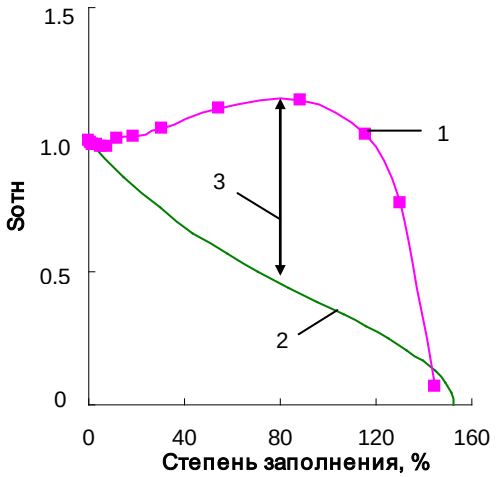


Рис. 1. Изменение относительной удельной поверхности технического углерода марки N220 в процессе его пироуплотнения:
1 – экспериментальные данные, 2 – расчетная зависимость, построенная по модели уплотнения структуры ТУ, предполагающей равномерное осаждение пироуглерода, 3 – Н-фактор [1].

Результаты выполненных нами исследований, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что с увеличением протяженности границ контактов кристаллитов Н-фактор возрастает.

Таблица 1. Взаимосвязь между протяженностью границ контактов кристаллитов технического углерода и Н-фактором

Марка ТУ	Средний диаметр частиц ТУ D, нм	Параметр L_a, нм	Протяженность границ контактов кристаллитов $П$, нм	Н-фактор
N220гр	27	7.6	1200	0.63
N234гр	32	7.5	1700	0.67
N220	27	3.2	2900	0.73
N234	32	3.1	4100	0.82

Особенно это заметно при сопоставлении результатов для исходных образцов и подвергнутых высокотемпературной обработке. Наблюдаемые различия в значении $П$ (при практически одинаковых размерах кристаллитов) полностью подтверждает предположение о локализации зародышей пироуглерода на границах контактов кристаллитов подложки.

В свою очередь, эти различия, обусловливающие разное количество активных центров, на которых начинается осаждение пироуглерода, должно также отразиться на скорости процесса. На рис. 2 показано изменение скорости отложения ПУ на поверхности исходного и графитированного углерода марки N220.

Очевидно, что скорость процесса непостоянна во времени. Её резкое возрастание на заключительном этапе, по нашему мнению, связано с особенностями пироуплотнения структур технического углерода. Заполнение пироуглеродом внутренних областей таких структур приводит к уменьшению поверхности ТУ, а потому скорость отложения пироуглерода, рассчитываемая на единицу поверхности, возрастает. Важно отметить, что скорость процесса непостоянна и на предыдущих этапах его развития, причем характер изменения скорости во времени аналогичен характеру изменения скорости топохимической реакции (ТХР). Феноменологическая теория ТХР объясняет такое изменение скорости реакций во времени следующим образом [5].

Топохимическая реакция протекает на границе раздела исходной и вновь образовавшейся твердой фазы. В начальный момент развития процесса, когда новая фаза отсутствует, скорость близка нулю, однако после образования зародышей новой твёрдой фазы и по мере их роста протяженность границы раздела фаз и, соответственно, скорость процесса увеличиваются. В определённый момент времени зародыши новой твердой фазы объединяются, об-

разуют сплошной капсулирующий слой, и скорость реакции снижается (при интегральном исчислении – стабилизируется), так как появляется дополнительная стадия диффузии реагента к границе раздела фаз. Такое описание полностью соответствует участкам возрастания и стабилизации скорости на кривой, описывающей изменение скорости пироуплотнения ТУ марки N220. При пироуплотнении образца ТУ, предварительно подвергнутого графитизации (N234гр и N220гр), фиксировался только этап плавного возрастания скорости, вероятно, вследствие больших размеров кристаллитов для этого ТУ и меньшей протяженности границ их контактов. Поскольку число активных центров, возникающих на границах контактов, также уменьшается, заполнение внутреннего пространства структуры ТУ, приводящее к резкому возрастанию скорости процесса, происходит до слияния зародышей. Поэтому этап, в течение которого скорость процесса во времени не меняется, не наблюдается (рис. 2).

Полученные результаты позволяют высказать предположение, что на границах контакта образовавшегося пироуглерода и подложки (технического углерода) возникают дефекты кристаллической решетки, являющиеся «вторичными» центрами адсорбции продуктов уплотнения и последующего образования пироуглерода.

Для подтверждения этого предположения опишем первый этап изменения скорости пироуплотнения (R) во времени уравнением прямой линии:

$$R = R_0 + K\tau \qquad (3)$$

где R_0 – скорость реакции в начальный момент времени, пропорциональная числу активных центров, то есть протяженности границ контактов кристаллитов; τ – время реакции; K – коэффициент, равный тангенсу угла наклона прямой к оси абсцисс, который должен быть пропорционален протяженности границ контактов образовавшегося пироуглерода и подложки.

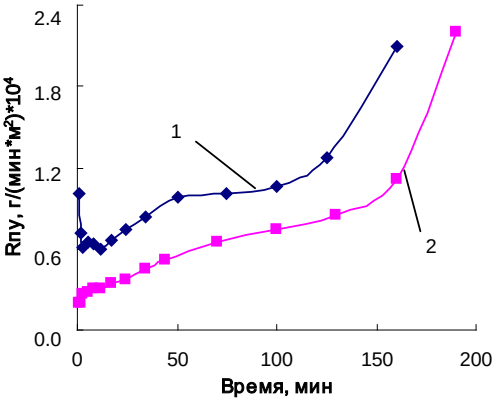


Рис. 2. Изменение скорости пироуплотнения исходного (1) и графитированного (2) технического углерода марки N220 во времени.

В табл. 2 представлены результаты расчётов, подтверждающих взаимосвязь между протяжённостью границ контактов кристаллитов, начальной скоростью образования пироуглерода и коэффициентом, характеризующим её возрастание во времени.

Таблица 2. Взаимосвязь между протяженностью границ контактов кристаллитов подложки, начальной скоростью отложения пироуглерода и её изменениями на первом этапе развития процесса

Марка технического углерода	Протяженность границ контактов кристаллитов $П$, нм	Начальная скорость отложения пироуглерода R_0, г/(мин*м^2)	Тангенс угла наклона
N220гр	1200	$1.9\cdot10^{-5}$	$4.51\cdot10^{-7}$
N234гр	1700	$2.1\cdot10^{-5}$	$1.00\cdot10^{-6}$
N220	2900	$6.1\cdot10^{-5}$	$1.36\cdot10^{-6}$
П166	3000	$7.0\cdot10^{-5}$	$2.96\cdot10^{-6}$
N234	4100	$7.8\cdot10^{-5}$	$4.00\cdot10^{-6}$
К354	4300	$1.9\cdot10^{-4}$	$1.07\cdot10^{-5}$

Анализ результатов, полученных при пироуплотнении образцов ТУ марок N234 и К354, позволяет сделать вывод, что активные центры могут возникать не только на границах контактов кристаллитов, но и в местах локализации гетероатомов и функциональных групп. Частицы технического углерода указанных марок имеют примерно одинаковую дисперсность (32 нм) и, согласно [6], сопоставимые по размерам кристаллиты углерода. Следовательно, у рассмотренных образцов ТУ должны быть сопоставимы протяженности границ контактов кристаллитов, а также скорости процессов пироуплотнения. Однако такой вывод не подтверждается экспериментальными данными, приведенными в табл. 2. Наиболее вероятная причина выявленного несоответствия состоит в различиях технологии получения этих марок ТУ. Технический углерод марки N234 получают печным методом, и, судя по данным [7], может содержать от 0.2 до 1.0% масс. кислорода. ТУ К354 образуется при сжигании углеводородов в

диффузионном пламени, поэтому содержание в нём кислорода значительно выше и варьируется в пределах 3.0÷10.5% масс. Закономерно допустить, что различное содержание кислорода в ТУ предполагает и различное количество функциональных групп с ним связанных. При этом функциональные, кислородсодержащие, группы также являются активными центрами образования пироуглерода.

Для подтверждения заключения о влиянии гетероатомов на закономерности образования пироуглерода проведено пироуплотнение нескольких образцов ТУ различных марок, подвергнутых предварительной окислительной активации в токе CO_2. Степень активации оценивали по убыли массы, считая, что степень активации пропорциональна содержанию гетероатомов (кислорода) и функциональных групп. Принимали и еще несколько допущений, а именно, что в процессе активации структуры ТУ не разрушаются, а размеры их частиц сохраняются. Поэтому Н-фактор определяли по разнице экспериментальных значений активированного образца и модели, построенной для исходного образца, не подвергавшегося активации.

Представленные на рис. 3 результаты расчетов свидетельствуют о возрастании Н-фактора по мере увеличения степени активации,

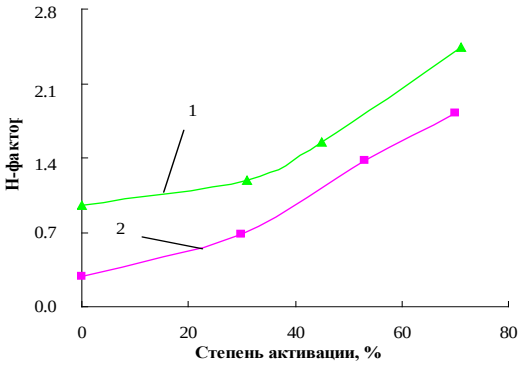


Рис. 3. Влияние степени активации технического углерода марок N234 (1), N220 (2) на величину Н-фактора.

следовательно, число активных центров, на которых происходило отложение пироуглерода, увеличивается.

Выше приведенные данные подтверждают предположение о механизме образования пироуглерода, включающем стадии адсорбции продуктов уплотнения из газовой фазы на активных центрах подложки и последующую карбонизацию этих продуктов уплотнения. Показано, что активными центрами могут выступать дефекты кристаллической решетки подложки, образующиеся на границах контактов её кристаллитов, а также места локализации гетероатомов и функциональных групп.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Филимонов А.С., Пешнев Б.В., Асилова Н.Ю. Механизм образования пироуглерода на поверхности технического углерода // Вестник МИТХТ. 2013. Т. 8. № 3. С. 112–116.

2. Пешнев Б.В., Николаев А.И., Кузьмичева Г.М., Асилова Н.Ю., Подлесная М.В. Механизм формирования углеродных нановолокон диспропорционированием CO // ХТТ. 2007. № 4. С. 66–70.

3. Пешнев Б.В., Дмитриев А.А.Уплотнение углеродных нановолокон пироуглеродом // ХТТ. 2007. № 3. С. 43–48.

4. Эстрин Р.И. Информационные возможности метода комплексного анализа саж // Наука и технология углеводородов. 2000. № 4 (11). С. 92–101.

5. Розовский А.Я. Катализатор и реакционная среда. М.: Наука, 1988. 304 с.

6. Фиалков А.С. Углерод, межслоевые соединения и композиты на его основе. М.: Аспект Пресс, 1997. 718 с.

7. Зуев В.П., Михайлов В.В. Производство сажи. М.: Химия, 1979. 152 с.

CARBON SURFACE INFLUENCE ON THE PYROCARBON FORMATION REGULARITIES

A.S. Filimonov[1,@], B.V. Peshnev[1], Yu.V. Surovikin[2], N.N. Trofimova[3], N.Yu. Asilova[1]

[1]*M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia*
[2]*Institute of Hydrocarbons Processing, Omsk, 644034 Russia*
[3]*Research Institute "Graphite", Moscow, 111524 Russia*
[@]*Corresponding author e-mail:filimonov999@mail.ru*

The article suggests a mechanism of pyrocarbon formation on the soot surface and explains the reason of specific surface polyextremity changing. It is possible only due to heterogeneity of pyrocarbon deposition process. It is assumed that hydrocarbon products adsorption from a gas phase takes place on the surface active centers which are formed on the boundaries of contact of crystallites and places of heteroatoms localization. Experimental results confirming these assumptions are given. It is shown that the length of the boundaries of contact of crystallites will influence the intensity change of specific surface (H-factor) and also on the rate of the chemical reaction.

Keywords: *soot, technical carbon, pyrocarbon, hydrocarbon gas, specific surface, crystallite.*

УДК 504.064.36

ИНФОРМАТИЗАЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЭКОАНАЛИТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА

М.В. Баюкин[1], доцент, К.К. Нечеухин[2], начальник отдела,

В.Е. Мельник[1],*, аспирант

[1]кафедра Эколого-экономического анализа технологий
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия
[2]НПФ ДИЭМ, Москва, 117485 Россия
**Автор для переписки, e-mail: mve90@mail.ru*

В статье излагаются подходы к формированию и построению автоматизированных систем обработки лабораторных данных на примере информатизации деятельности экоаналитических лабораторий, эксплуатируемых в составе объектов нефтехимического комплекса, и представлены ожидаемые результаты от внедрения разрабатываемой системы на производстве.

Ключевые слова: *системный анализ, охрана окружающей среды, информатизация, лабораторные информационные менеджмент системы.*

Введение

История развития лабораторных информационно-управляющих систем (ЛИС) началась в начале 1980-х годов [1], с тех пор ЛИС постепенно начали использоваться в аналитических лабораториях различных отраслей (медицина, химия, нефтехимия, экология, металлургия и т.д.) как для оперативного предоставления лабораторной информации по качеству, так и для управления самим бизнес-процессом контроля качества [2].

В представленной статье рассматривается процесс разработки информационной системы для лаборатории контроля качества окружающей среды на предприятии нефтехимического комплекса.

В связи с произошедшими в 2014 году изменениями в законодательстве Российской Федерации в области охраны окружающей среды требуют пересмотра подходы к обеспечению экологической безопасности на промышленных предприятиях, так как с этого момента управление экологической безопасностью определяется дифференцированным подходом, который напрямую зависит от степени потенциальной опасности предприятий для окружающей природной среды.

Новые требования в части осуществления производственного экологического контроля затрагивают, прежде всего, предприятия, относящиеся к I категории опасности, и определяют необходимость повышения эффективности функционирования корпоративных систем управления охраной окружающей среды.

Неотъемлемой частью обеспечения экологической безопасности крупных промышленных объектов на всех стадиях жизненного цикла является система производственного экологического мониторинга и контроля (ПЭМиК), при этом общими требованиями к подготовке и организации ПЭМиК являются:

- соответствие требованиям нормативно-методических документов;
- выполнение наблюдений в зоне размещения объектов;
- ведение мониторинга и контроля в зависимости от специфики природной среды и особенностей техногенного воздействия;
- сбор фактических данных о состоянии окружающей среды путем выполнения комплексных экологических исследований и наблюдений;
- обработка полученной информации путем проведения камеральных работ, лабораторных химико-аналитических исследований с компьютерной обработкой и моделированием процессов взаимосвязи производственных работ и объектов с компонентами природной среды;
- использование современных информационных технологий (в том числе в ходе проведения ПЭМиК в период строительства объектов).

По сути ПЭМиК становится основой эффективного управления охраной окружающей среды.

В общем виде система управления охраной окружающей среды (ООС) промышленных предприятий представлена на рисунке 1.

На основе лабораторной информации о количественных показателях качества компонентов природной среды и параметрах антропогенного воздействия производится расчет экологических платежей, планирование природоохранных мероприятий, формирование широкого спектра природоохранной отчетности, что определяет центральную роль лаборатории контроля качества окружающей среды при осуществлении деятельности в области охраны окружающей среды и обеспечения экологической безопасности предприятия.

Деятельность испытательной экоаналитической лаборатории охватывает широкий спектр процедур: пробоотбор, экспересс-анализ,

количественный химический анализ проб, внутрилабораторную оценку качества лабораторного анализа, формирование учетно-отчетных документов, обмен информацией между вовлеченными в процесс исполнителями, что обусловливает высокую трудоемкость работ персонала лаборатории и актуальность задачи информатизации работы аналитической лаборатории, и её интеграцию в составе системы управления охраной окружающей среды.

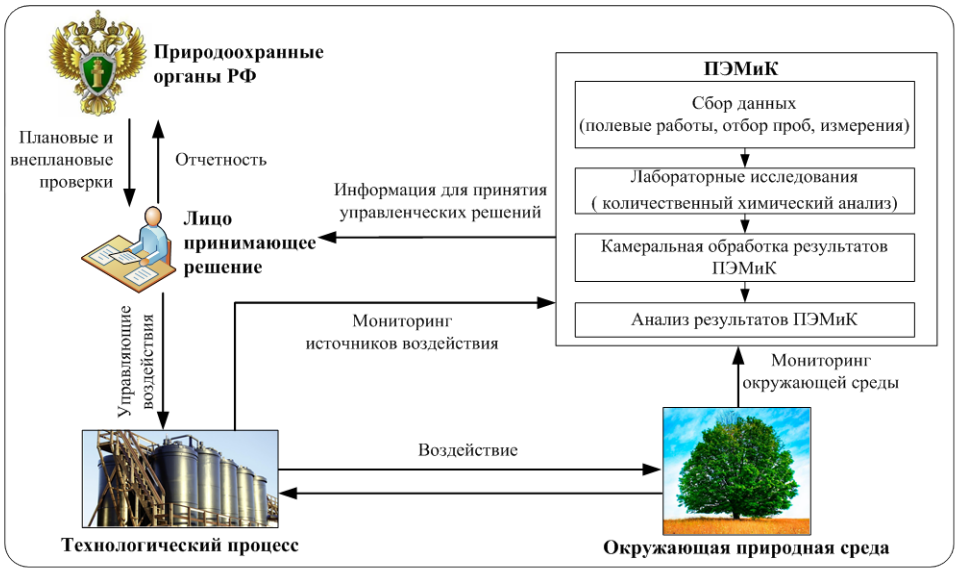


Рис. 1. Система управления охраной окружающей среды промышленного предприятия.

Информатизация деятельности экоаналитической лаборатории входит в общий процесс информатизации управления охраной окружающей среды, основанной на системной интеграции компьютерных средств, информационных и коммуникационных технологий с целью получения новых общесистемных свойств, позволяющих более эффективно организовать природоохранную деятельность предприятия.

Комплексный подход к информатизации процессов управления ООС предусматривает:

– интеграцию автоматизированных средств измерений (в том числе средств, входящих в автоматизированную систему управления технологическим процессом предприятия (АСУ ТП)) в рамках единой информационно-управляющей системы;

– информатизацию деятельности экоаналитических лабораторий, включая автоматизацию обработки данных и процессов формирования отчетной лабораторной документации;

– автоматизацию операций по обработке данных, ведению и заполнению форм первичной учетной документации, госстатотчетности, иных природоохранных и корпоративных отчетных форм;

– разработку экспертных систем и программных компонентов поддержки принятия эколого-ориентированных управленческих решений.

Исследованию вопросов проектирования и построения автоматизированных систем экологического мониторинга и контроля территориально-распределенных промышленных предприятий посвящены работы авторов [3;4;5].

Актуальность использования информационных технологий также обусловлена тем, что новыми положениями закона «Об охране окружающей среды» предусмотрена реализация различных видов государственной поддержки, в том числе налоговых льгот для природопользователей, обеспечивающих внедрение автоматизированных систем и создание лабораторий экоаналитического профиля.

Цели и задачи автоматизированной системы обработки лабораторных данных

В соответствии с ГОСТ Р ИСО/МЭК 17025-2009 и иными методическими указаниями в основные функции аналитической лаборатории входят:

– учет реактивов, химической посуды и оборудования, инженерно-экологических расчетов;

– внутрилабораторный контроль в соответствии с ГОСТ Р ИСО 5725;

– планирование работ, управление работами и ресурсами в аналитической лаборатории;

– ведение электронных лабораторных журналов с метрологической обработкой результатов анализа;

– ведение вспомогательных журналов приготовления растворов;

– статистическая обработка результатов измерений и представление их в виде выходных документов лаборатории: отчетов, протоколов анализов, графиков и диаграмм;

– автоматизированный документооборот аналитической лаборатории;

– организация системы менеджмента качества лаборатории.

Анализ основных задач экоаналитической лаборатории позволяет формализовать цели автоматизированной системы обработки лабораторных данных (АСОЛД):

– сокращение временных затрат специалистов лабораторий на выполнение повседневных операций.

– оперативное предоставление производственным службам предприятия достоверных данных аналитического контроля;

– повышение достоверности результатов КХА.

Особое внимание при постановке задач для АСОЛД концентрируется на соблюдении всех требований к регистрации результатов испытаний, а именно:

– к математической обработке данных;

– к соблюдению требуемого уровня точности расчетов;

– к контролю вводимых результатов в соответствии требованиями методик выполнения измерений. По результатам исследования бизнес-процессов экоаналитической лаборатории выявлен перечень этапов, которые подлежат информатизации в АСОЛД (рис.2):

– формирование заданий на работу (отбор проб; проведение КХА);

– ввод в систему информации о результатах измерений, данных об отборе проб и результатах количественного химического анализа;

– обработка информации и формирование на её основе выходных данных (обработка результатов анализа; определение погрешности измерений; расчеты, связанные с внутрилабораторным контролем прецизионности и т.д.);

– контроль за анализом проб, с отображением данных о состоянии выполнения заданий и обработки проб;

– формирование по запросу пользователей установленных отчетных форм и документов по результатам деятельности лаборатории и её подразделений (протоколы результатов контроля; отчеты о результатах внутрилабораторного контроля качества; сводные отчеты по результатам контроля объектов и т.д.).

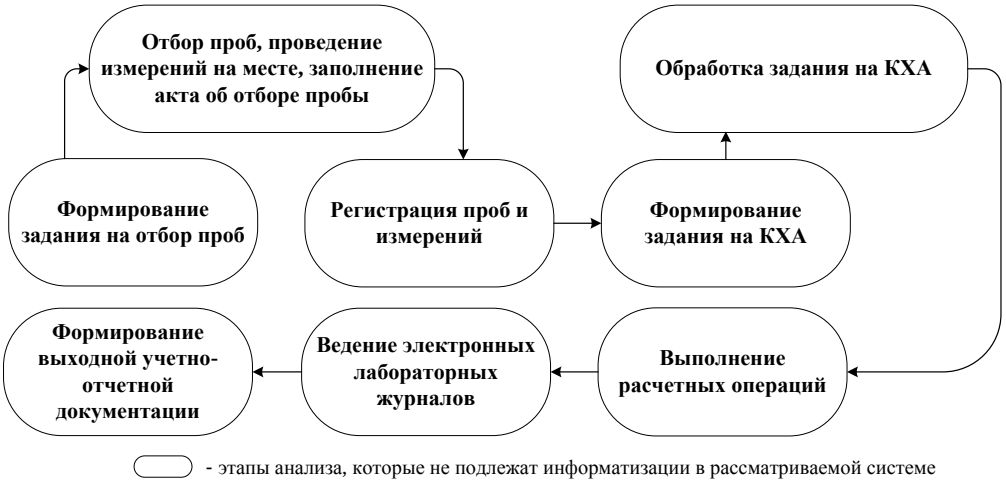


Рис. 2. Схема обработки проб в лаборатории КХА.

Формализация и разработка алгоритмов обработки лабораторных данных

Разработка единой гибкой системы управления экоаналитической лабораторией начинается с анализа всех бизнес-процессов лаборатории, установления связей лаборатории и производственных объектов предприятия, обследования аналитического оборудования и имеющихся программных продуктов лаборатории [6].

Решение задач проектирования осуществляется посредством использования следующих методологий: проектирование функциональной модели – методология IDEF0 (IDEF = ICAM DEFinition), рекомендованная Госстандартом [7]; моделирование потоков данных – DFD (Data Flow Diagrams); разработка логической архитектуры хранилища данных – IDEF1X.

Помимо разработки функциональных и логических моделей, последовательность обработки данных может быть представлена в виде набора алгоритмов (рис. 3, 4). Весь процесс проведения КХА или любой из его этапов (например, проведение внутрилабораторного контроля прецизионности и точности (ВЛК) результатов КХА) может быть формализован в виде цикличного алгоритма, который замыкает последовательность действий персонала лаборатории для достижения поставленной цели (рис. 5).

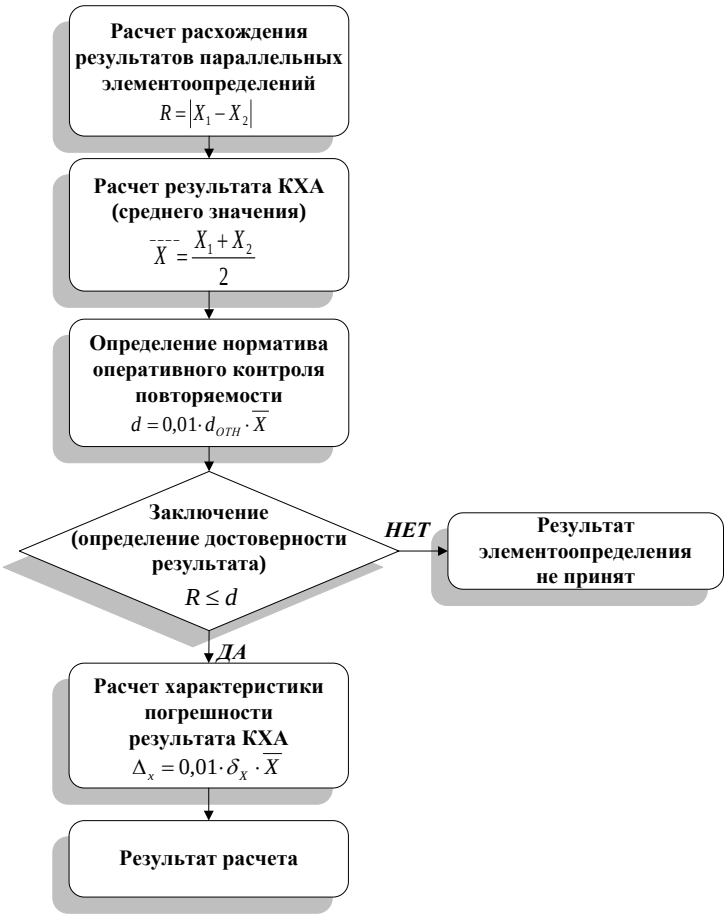


Рис. 3. Алгоритм оперативного контроля повторяемости результатов КХА.

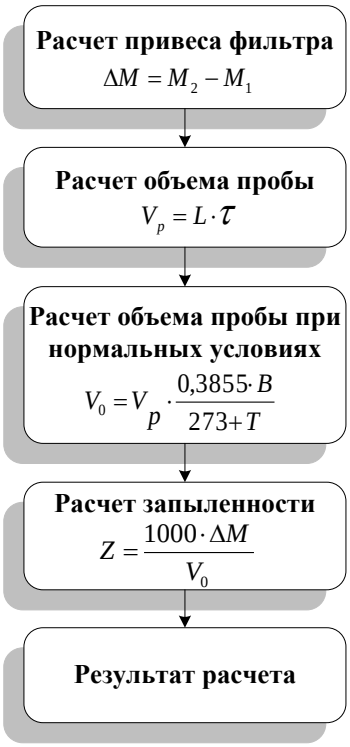


Рис. 4. Алгоритм расчета запыленности производственных помещений.

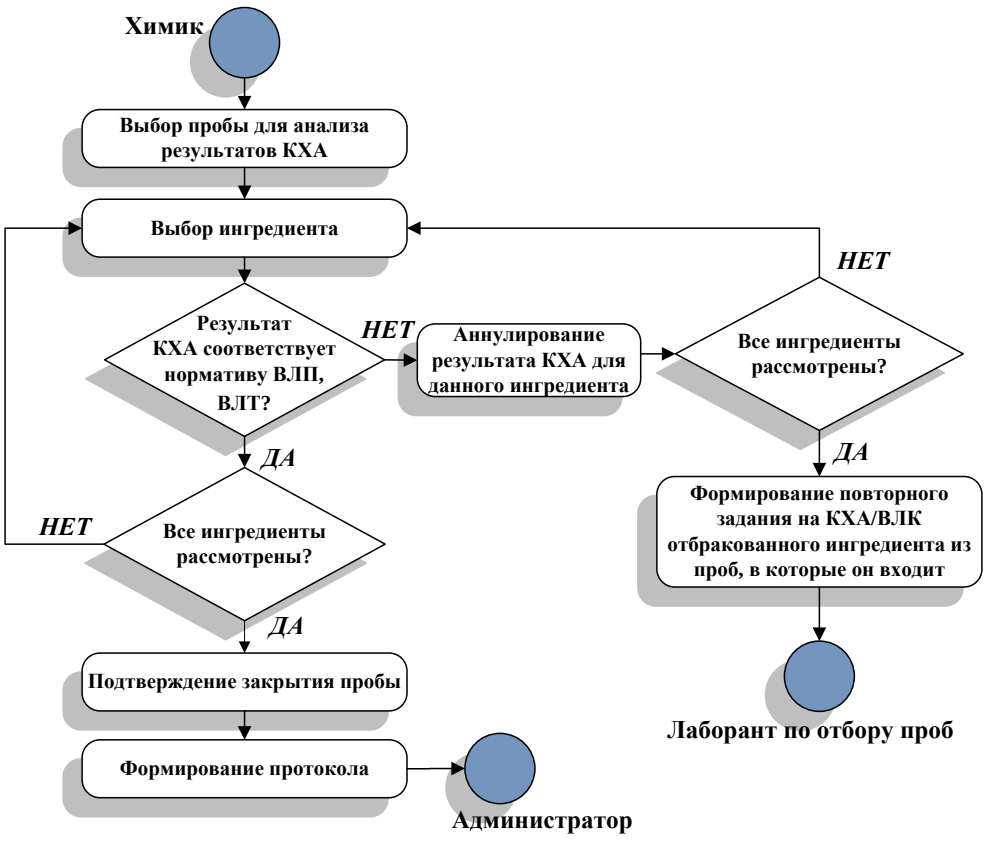


Рис. 5. Алгоритм анализа результатов КХА/ВЛК.

Одним из наиболее важных параметров является надежность исходных лабораторных данных. Систематические ошибки, связанные с некорректной эксплуатацией лабораторного оборудования или ротацией персонала, могут привести к неверной интерпретации результатов анализов, в частности, к определению ложных тенденций в динамике измеряемых величин или несуществующим факторным зависимостям.

Для контроля стабильности в АСОЛД используются карты Шухарта. Лабораторные информационно-аналитические системы позволяют автоматически производить проверку контрольных карт Шухарта в соответствии с критериями причин особых отклонений параметров качества аналитических исследований, определенными ГОСТ Р 50779.42-99 и, таким образом, избежать систематических ошибок в лабораторной деятельности.

Согласно РМГ 76-2004 контрольные карты Шухарта рекомендуется использовать для контроля повторяемости и внутрилабораторной прецизионности, а также для контроля погрешности данных. Реализация внутрилабораторного контроля (ВЛК) с использованием контрольных карт с практической точки зрения является сложной задачей, методология и обработка большого массива данных делает процесс построения карт Шухарта затратным и долговременным. В связи с этим перед лабораториями остро стоит вопрос информатизации процедуры ВЛК. Алгоритм построения контрольных карт Шухарта представлен на рисунке 6.

Процедуры ВЛК используют стандартные карты, описанные в ГОСТ Р 50779.42-99:

- R-карты – для контроля повторяемости и внутрилабораторной прецизионности;
- $\overline{X}$-карты – для контроля погрешности результатов анализа.

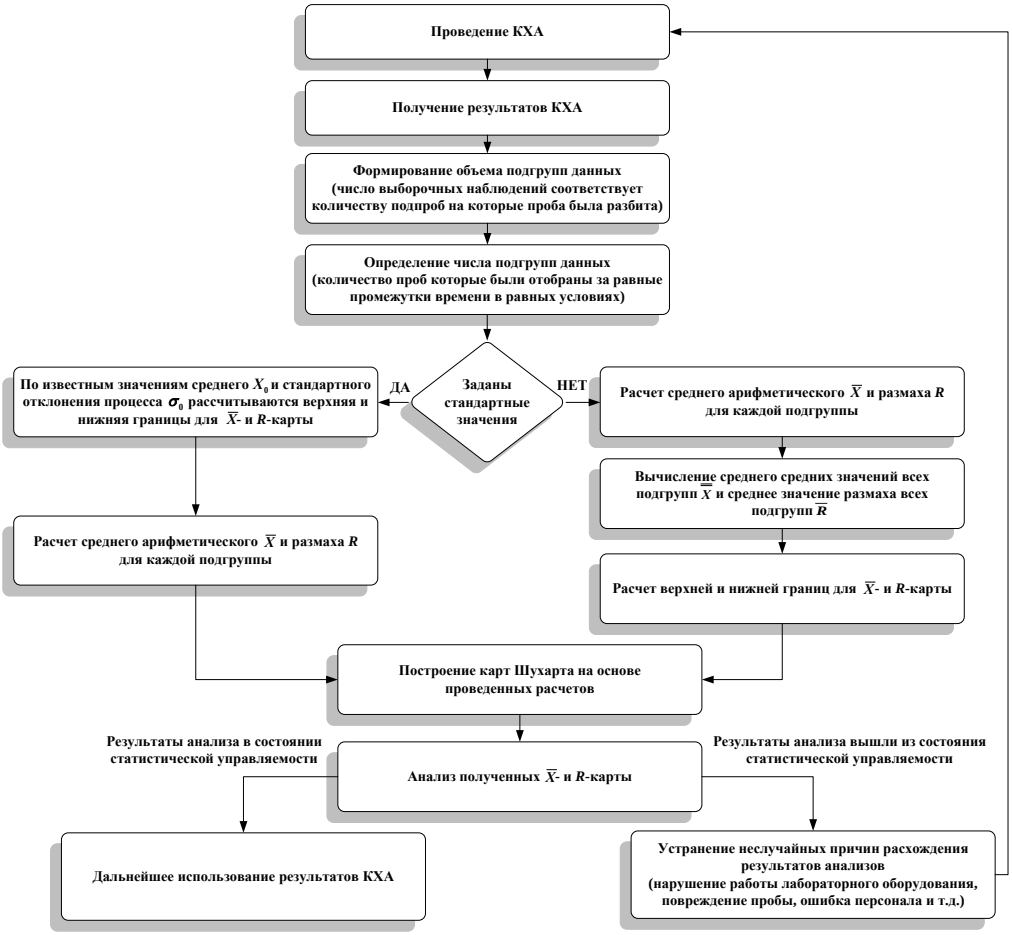


Рис. 6. Алгоритм построения контрольных карт Шухарта.

Реализация построения карт Шухарта в автоматизированном режиме позволяет значительно упростить деятельность метролога лаборатории и сигнализировать в случае нестабильности результатов испытаний в режиме, приближенному к реальному времени.

В дальнейшем на основе информации, поступающей от программного компонента анализа контрольных карт, и статистической информации, хранимой в рамках других подсистем АСОЛД, могут быть разработаны специальные системы поддержки принятия решений, обеспечивающие автоматизированную генерацию управленческих и технологических решений для коррекции процесса лабораторного анализа.

Анализ и декомпозиция по функциональному признаку систем сбора и обработки эко-аналитической информации позволяет выделить

отдельные программные компоненты в составе подсистем АСОЛД (рис. 7) [8;9].

Компоненты АСОЛД обеспечены независимыми базами данных, в структуру которых входят атрибуты, справочники, электронные таблицы и формы. Базы данных подсистем обеспечивают обработку, хранение и наличие доступа к информации об отборе и анализе проб контролируемых объектов и иной сопроводительной документации. Ввод информации в базу данных проводится вручную, с автоматизированных рабочих мест сотрудниками лаборатории, либо автоматически по запросу, посредством получения данных непосредственно с аналитического оборудования лаборатории.

На рис. 7 представлено четыре крупных модуля системы, которые соответствуют четырем основным бизнес-процессам лаборатории, они дополняются модулями контроля работы испытательного оборудования, электронного документооборота с производственными объектами предприятия, расчета параметров производительности лаборатории.

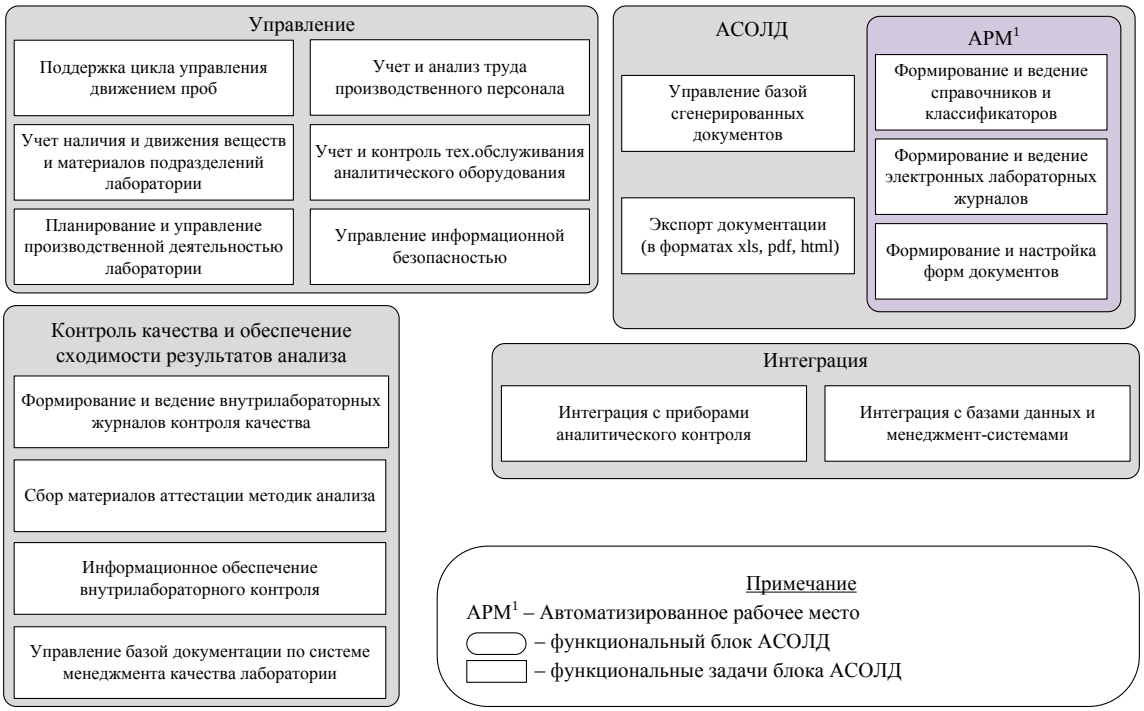


Рис. 7. Схема подразделения системы обработки лабораторных данных на функциональные блоки.

Степень интеграции системы в информационное пространство предприятия определяет оперативность использования результатов анализов в технологическом процессе и их доступность другим отделам и руководству, возможность формирования заявки на анализ из производственных отделов, совместное использование единых данных. Массовый доступ к данным лаборатории возможен при использовании Web-технологий, что позволяет производить регламентированный доступ к информации из любой точки глобальной сети [2].

Результаты внедрения на предприятиях автоматизированной системы обработки лабораторных данных

В результате внедрения АСОЛД создается единое информационное хранилище достоверных данных экоаналитического контроля.

Внедрение АСОЛД позволяет обеспечить оперативный контроль на всех уровнях управления, что приводит к повышению качества производственного контроля, и, как следствие, сокращению отклонений по качеству результатов КХА.

Совместный анализ технологических данных из MES-систем и данных АСОЛД позволяет оперативному персоналу, экологам и технологам предприятий своевременно выявлять причины отклонений в качестве окружающей среды и принимать более обоснованные управленческие эколого-ориентированные решения.

Персонал лабораторий, в свою очередь, получает инструмент, позволяющий значительно снизить трудозатраты на выполнение рутинных операций, а также сократить количество ошибок, обусловленных человеческим фактором.

Эффекты от внедрения АСОЛД для служб лабораторий экологического контроля заключаются в:

− упорядочении методической базы лабораторий;

− ощутимой экономии времени персонала на вычисление расчетных показателей, ведение рабочих журналов в виде книг, формирование выходных документов (паспортов, сертифи-

катов), справок, отчетов, осуществление внутрилабораторного контроля качества и построение контрольных карт.

Опыт внедрения АСОЛД на одном из крупнейших металлургических предприятий России позволяет привести следующие количественные показатели:

– ежедневно в системе регистрируется и обрабатывается свыше 150 образцов проб;

– для просмотра результатов лабораторных анализов в системе используется 50 электронных журналов, 25 вариантов отчетов;

– в операторных на производстве и производственных службах предприятия-природопользователя используются 35 рабочих мест просмотра и анализа данных о результатах КХА;

– время доставки аналитических данных природоохранным службам предприятия сократилась в 2 раза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Меркулов В.А., Сакаева И.В., Кошечкин К.А., Сбоев Г.А. Опыт создания системы управления качеством в лабораториях на примере практики внедрения ЛИМС // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. №4. С. 11-22.

2. Терещенко А.Г., Янин А.М. Лабораторные информационные системы на отечественном рынке // Промышленные АСУ и контроллеры. 2006. № 7. С. 12-16.

3. Колыбанов К.Ю. Разработка информационно-управляющей системы экологического мониторинга предприятия химического профиля. Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук. М,: МГАТХТ, 1997.

4. Корнюшко В.Ф., Панова С.А., Равикович В.И. К обеспечению управляемости и наблюдаемости при реорганизации управления производством химической продукции. // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. 2008. № 12. С. 82–85.

5. Равикович В.И. Оценка эффективности распределенной информационной системы поддержки экологического менеджмента. // Научное издание - Сб. «Труды Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова» // Серия «Системный анализ. Теория и практика». 2006. Вып. 4. С. 126–132.

6. ГОСТ 34.601-90 Автоматизированные системы. Стадии создания.

7. Р 50.1.028-2001 "Информационные технологии поддержки жизненного цикла продукции. Методология функционального моделирования" (приняты постановлением Госстандарта РФ от 2 июля 2001 г. N 256-ст).

8. Ишков А.Г., Ярыгин Г.А., Равикович В.И., Баюкин М.В., Нечеухин К.К. Информационно-управляющие системы охраны окружающей среды для объектов нефтегазового комплекса // Научно-технический и производственный журнал «Газовая промышленность». 2012. №11 (682). С. 79-84.

9. Ярыгин Г.А., Равикович В.И., Баюкин М.В., Нечеухин К.К. Комплексный методологический подход к построению вертикально интегрированных информационных систем управления охраной окружающей среды. // Научно-технический журнал «Нефть. Газ. Новации». 2012. №10. С. 54-58.

INFORMATIZATION OF ACTIVITY ECO-ANALYSIS LABORATORY PETROCHEMICAL COMPLEX

M.V. Bayukin[1], K.K. Necheukhin[2], V.E. Mel'nik[1]

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

[2]*NPF DIEM, Moscow, 117485 Russia*

[@]*Corresponding author e-mail: mve90@mail.ru*

In the article the environmental management system at the enterprises of the petrochemical complexes and eco-analytical laboratory activities as a part of it are considered. In addition to its direct responsibilities for the analysis of the test material the activities of eco-analytical laboratory include responsibilities to ensure the correct and timely document and maintain continuous access to the information of all performers involved in the process. The reader is invited to refer to the approaches to the formation and construction of information-analytical systems by the example of developing systems for data collection and processing for environment control laboratories. The purposes and tasks of developing systems were identified during the analysis of the informatization object. Algorithms for information processing were established, and the management system of the eco-analysis laboratory information is presented in a separate form as components with the establishment of areas of responsibility. In the findings the expected results from the information-analytical system in terms of growth needs of environmental management effectiveness are described.

Keywords: *systems analysis, environmental, informatization, laboratory information management systems.*

Вестник МИТХТ / Fine Chemical Technologies

Журнал выходит один раз в два месяца и публикует обзоры и статьи по актуальным проблемам химической технологии и смежных наук. Журнал основан в 2006 году. Учредителем журнала является Московская государственная академия тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносова (МИТХТ), ныне Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова.

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора (кандидата) наук.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) и базу данных Chemical Abstracts.

Журнал входит в международный каталог периодических изданий Ulrich.

● К публикации принимаются материалы на русском и английском языке, содержащие результаты оригинальных исследований, в виде полных статей, кратких сообщений, а также авторские обзоры и прогнозно-аналитические статьи по актуальным вопросам химической науки, в том числе по следующим разделам:

- 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

● Правила для авторов размещены на сайтах: www.mitht.ru/vestnik; www.finechemtech.com, а также в выпуске № 1 за 2013 г.

● Электронные версии статей выходят с февраля 2006 г.

● Хорошо подготовленные статьи выходят в свет не более чем через 4 месяца после поступления в редакцию.

● Плата за публикации не взимается.

Журнал в розничную продажу не поступает. Он распространяется на территории Российской Федерации и стран СНГ по каталогу агентства «Роспечать», индекс **36924.** Подписка на журнал принимается в любом почтовом отделении.

Свидетельство о регистрации СМИ *ПИ № ФС77-26363* от 27 ноября 2006 г.

Подписано в печать 19.12.2014	Формат 60×90/8	Печать цифровая
Уч.-изд. листов 13,75	Тираж 500 экз.	Заказ

Отпечатано с оригинал-макета в типографии ООО «Генезис».
119571, Москва, пр. Вернадского, 86. Тел.: +7(495)434-83-55. www.copycentr.su