

# ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

## Fine Chemical Technologies

- | 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
- | Аналитические методы в химии и химической технологии
- | Математические методы и информационные системы в химической технологии



**14(5)**

2019



## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЕГИ!

Приглашаем вас к публикации статей в научно-техническом рецензируемом журнале  
“ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ”

Журнал входит в перечень ведущих научных изданий **ВАК**, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал публикует результаты оригинальных экспериментальных и теоретических работ в виде полных статей, кратких сообщений, а также авторские обзоры и прогнозно-аналитические статьи по актуальным вопросам химической технологии и смежных наук.

Программа развития журнала предусматривает реализацию комплекса мероприятий по включению его в международные наукометрические базы данных **Scopus** и **Web of Science**, в том числе **бесплатный перевод статей журнала на английский язык** (с проверкой носителями английского языка).

 **OPEN ACCESS** Журнал имеет открытый доступ

Периодичность 6 раз в год

Полнотекстовые версии  
размещены на сайте НЭБ [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)  
и на сайте журнала [www.finechem-mirea.ru](http://www.finechem-mirea.ru)

### ОСНОВНЫЕ РУБРИКИ

- 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
- Аналитические методы в химии и химической технологии
- Математические методы и информационные системы в химической технологии

### ИНДЕКСАЦИЯ

-  **DOAJ** DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
- **Chemical Abstracts**
- **Russian Science Citation Index (RSCI)** на платформе **Web of Science**
- **Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**
- **Ulrich's Periodicals Directory**

Импакт-фактор РИНЦ (2017) 0,250

### СТАТЬИ

- публикуются бесплатно
- принимаются на русском и английском языках
- проходят процедуру двустороннего слепого рецензирования двумя независимыми рецензентами

Статья должна соответствовать требованиям к оформлению, ознакомиться с которыми можно на сайте журнала [www.finechem-mirea.ru](http://www.finechem-mirea.ru)

**Учредитель и издатель** журнала:  
МИРЭА - Российский технологический университет

Журнал издается с 2006 г.,  
до 2015 г. выходил под названием «Вестник МИТХТ»

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

доктор технических наук, профессор  
Фролова Алла Константиновна

### РЕДАКЦИОННЫЕ КОНТАКТЫ

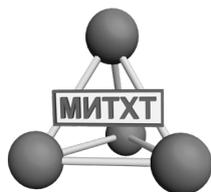
Зав. редакцией: Середина Галина Дмитриевна  
телефон: +7 (495) 246-05-55 (доб. 2-88)  
e-mail: [vestnik@mitht.ru](mailto:vestnik@mitht.ru)

Ответственный секретарь: Есипова Ольга Валерьевна  
телефон: +7 (495) 246-05-55 (доб. 9-33)  
e-mail: [esipova@mirea.ru](mailto:esipova@mirea.ru)

Адрес редакции:  
119571, г. Москва, проспект Вернадского, д. 86, Л-119

Индекс подписки по Объединенному каталогу  
“Пресса России” 36924

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № 77-74580 от 14.12.2018 г.



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

# ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fine  
Chemical  
Technologies

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

Тонкие химические технологии =  
Fine Chemical Technologies  
Том 14, № 5, 2019

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii =  
Fine Chemical Technologies  
Vol. 14, No. 5, 2019

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5>  
[www.finechem-mirea.ru](http://www.finechem-mirea.ru)

**Тонкие химические технологии  
= Fine Chemical Technologies  
2019, том 14, № 5**

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

**Учредитель и издатель**

федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический университет»  
119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Периодичность: 6 раз в год.

Журнал основан в 2006 году. До 2015 года издавался под названием «Вестник МИТХТ» (ISSN 1819-1487).

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Индексируется:

DOAJ, Chemical Abstracts,  
РИНЦ (Science Index), RSCI,

Ulrich's International Periodicals Directory

**Главный редактор:**

**Фролкова Алла Константиновна** – д.т.н., проф.,  
МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018, <http://orcid.org/0000-0002-9763-4717>,  
[frolkova@mitht.ru](mailto:frolkova@mitht.ru)

**Заместитель главного редактора:**

**Фомичёв Валерий Вячеславович** – д.х.н., проф.,  
МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 57196028937, <http://orcid.org/0000-0003-4840-0655>,  
[valeryfom@rambler.ru](mailto:valeryfom@rambler.ru)

**Ответственный секретарь:**

**Есипова Ольга Валерьевна** – к.х.н., доцент, зам. главного редактора Редакционно-издательского отдела, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация, член Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ)

[esipova@mitht.ru](mailto:esipova@mitht.ru)

**Редакция:**

Зав. редакцией Г.Д. Середина  
Научные редакторы проф. Т.М. Буслаева  
проф. А.В. Марков  
Компьютерная верстка Л.Г. Семерня  
119571, Москва, пр. Вернадского, 86, оф. Л-119.  
Тел.: +7(495) 246-05-55 (#2-88)  
E-mail: [vestnik@mitht.ru](mailto:vestnik@mitht.ru)

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77-74580 от 14.12.2018 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
Индекс по Объединенному каталогу «Пресса России»: **36924**

**Tonkie Khimicheskie Tekhnologii  
= Fine Chemical Technologies  
2019, vol. 14, no. 5**

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

**Founder and Publisher**

Federal State Budget  
Educational Institution  
of Higher Education

“MIREA – Russian Technological University”  
78, Vernadskogo pr., Moscow 119454, Russian Federation.

Six issues a year are published.

The journal was founded in 2006. The name was Vestnik MITHT until 2015 (ISSN 1819-1487)

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Russian Federation.

The journal is indexed:

DOAJ, Chemical Abstracts, Science Index, RSCI,  
Ulrich's International Periodicals Directory

**Editor-in-Chief:**

**Alla K. Frolkova** – Dr. of Sci. (Engineering), Professor,  
MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018, <http://orcid.org/0000-0002-9763-4717>,  
[frolkova@mitht.ru](mailto:frolkova@mitht.ru)

**Deputy Editor-in-Chief:**

**Valery V. Fomichev** – Dr. of Sci. (Chemistry), Professor,  
MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 57196028937, <http://orcid.org/0000-0003-4840-0655>,  
[valeryfom@rambler.ru](mailto:valeryfom@rambler.ru)

**Executive Editor:**

**Olga V. Esipova** – Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor, Deputy of Editor-in-Chief of Editorial Department of MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation, member of the Association of Scientific Editors and Publishers (ASEP)

[esipova@mitht.ru](mailto:esipova@mitht.ru)

**Editorial staff:**

Chief of the editorial staff Galina D. Seredina  
Science editors prof. Tatyana M. Buslaeva  
prof. Anatolii V. Markov  
Desktop publishing Larisa G. Semernya  
86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russian Federation.  
Phone: +7(495) 246-05-55 (#2-88)  
E-mail: [vestnik@mitht.ru](mailto:vestnik@mitht.ru)

Registration certificate ПИ № ФС 77-74580, issued on December 14, 2018 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia  
The subscription index of *Pressa Rossii*: **36924**

## Редакционная коллегия

**Абишева Зинеш Садыровна** – член-корр. Национальной Академии Наук Республики Казахстан, д.т.н., профессор, Институт металлургии и обогащения, Казахский национальный технический университет имени К. И. Сатпаева, Алматы, Казахстан. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, <http://orcid.org/0000-0002-4506-0694>, [abisheva\\_z@mail.ru](mailto:abisheva_z@mail.ru).

**Верёвкин Сергей Петрович** – д.т.н., профессор Университета г. Росток, Росток, Германия. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, [Sergey.verevkin@uni-rostock.de](mailto:Sergey.verevkin@uni-rostock.de).

**Дробот Дмитрий Васильевич** – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 35580931100, [dvdrobot@mail.ru](mailto:dvdrobot@mail.ru).

**Жижин Константин Юрьевич** – член-корр. Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, <http://orcid.org/0000-0002-4475-124X>, [kyuzhizhin@igic.ras.ru](mailto:kyuzhizhin@igic.ras.ru).

**Иванов Владимир Константинович** – член-корр. Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 56532555100, ResearcherID H-4407-2011, <https://orcid.org/0000-0003-2343-2140>, [van@igic.ras.ru](mailto:van@igic.ras.ru).

**Иванов Игорь Владимирович** – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, <http://orcid.org/0000-0003-0543-2067>, [ivanov\\_i@mirea.ru](mailto:ivanov_i@mirea.ru).

**Ищенко Анатолий Александрович** – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6701507307, [aischenko@yasenevo.ru](mailto:aischenko@yasenevo.ru).

**Кардона Карлос Ариэль** – профессор Национального университета Колумбии, Манизалес, Колумбия. Scopus Author ID 7004278560, ResearcherID G-8554-2016, <http://orcid.org/0000-0002-0237-2313>, [ccardonaal@unal.edu.co](mailto:ccardonaal@unal.edu.co).

**Койфман Оскар Иосифович** – член-корр. Российской академии наук, д.х.н., профессор, Ивановский химико-технологический университет, Иваново, Российская Федерация. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, <http://orcid.org/0000-0002-1764-0819>, [president@isuct.ru](mailto:president@isuct.ru).

**Корнюшко Валерий Федорович** – д.т.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация, [yfk256@mail.ru](mailto:yfk256@mail.ru).

**Крутко Эльвира Тихоновна** – д.т.н., профессор Белорусского государственного технологического университета, Минск, Беларусь. Scopus Author ID 6602297257, [ela\\_krutko@mail.ru](mailto:ela_krutko@mail.ru).

**Мирошников Анатолий Иванович** – академик Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, член Президиума РАН, председатель Президиума Пушкинского научного центра РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, [aiv@ibch.ru](mailto:aiv@ibch.ru).

## Editorial Board

**Zinesh S. Abisheva** – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Kazakhstan, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Institute of Metallurgy and Ore Beneficiation, K.I. Satpaev Kazakh National Research Technical University, Almaty, Kazakhstan. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, <http://orcid.org/0000-0002-4506-0694>, [abisheva\\_z@mail.ru](mailto:abisheva_z@mail.ru).

**Sergey P. Verevkin** – Dr. Sci. (Eng.), Professor, University of Rostock, Rostock, Germany. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, [Sergey.verevkin@uni-rostock.de](mailto:Sergey.verevkin@uni-rostock.de).

**Dmitry V. Drobot** – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 35580931100, [dvdrobot@mail.ru](mailto:dvdrobot@mail.ru).

**Konstantin Yu. Zhizhin** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, <http://orcid.org/0000-0002-4475-124X>, [kyuzhizhin@igic.ras.ru](mailto:kyuzhizhin@igic.ras.ru).

**Vladimir K. Ivanov** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 56532555100. ResearcherID H-4407-2011, <https://orcid.org/0000-0003-2343-2140>, [van@igic.ras.ru](mailto:van@igic.ras.ru).

**Igor V. Ivanov** – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, <http://orcid.org/0000-0003-0543-2067>, [ivanov\\_i@mirea.ru](mailto:ivanov_i@mirea.ru).

**Anatolii A. Ischenko** – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6701507307, [aischenko@yasenevo.ru](mailto:aischenko@yasenevo.ru).

**Carlos A. Cardona** – PhD (Eng.), Professor, National University of Columbia, Manizales, Colombia. Scopus Author ID 7004278560, ResearcherID G-8554-2016, <http://orcid.org/0000-0002-0237-2313>, [ccardonaal@unal.edu.co](mailto:ccardonaal@unal.edu.co).

**Oscar I. Koifman** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Ivanovo University of Chemical Technology, Ivanovo, Russian Federation. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, <http://orcid.org/0000-0002-1764-0819>, [president@isuct.ru](mailto:president@isuct.ru).

**Valery F. Korniyushko** – Dr. Sci. (Eng.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation, [yfk256@mail.ru](mailto:yfk256@mail.ru).

**Elvira T. Krut'ko** – Dr. Sci. (Eng.), Professor, Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus. Scopus Author ID 6602297257, [ela\\_krutko@mail.ru](mailto:ela_krutko@mail.ru).

**Anatolii I. Miroshnikov** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Member of the Presidium of the RAS, Chairman of the Presidium of the RAS Pushchino Research Center, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, [aiv@ibch.ru](mailto:aiv@ibch.ru).

**Мирошников Юрий Петрович** – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6603349573, [miroshnikov@mirea.ru](mailto:miroshnikov@mirea.ru).

**Музафаров Азиз Мансурович** – академик Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Российская Федерация. ResearcherID G-1644-2011, <https://orcid.org/0000-0002-3050-3253>, [aziz@ineos.ac.ru](mailto:aziz@ineos.ac.ru).

**Новаков Иван Александрович** – академик Российской академии наук, д.х.н., профессор, президент Волгоградского государственного технического университета, Волгоград, Российская Федерация. Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, <http://orcid.org/0000-0002-0980-6591>, [president@vstu.ru](mailto:president@vstu.ru).

**Озерин Александр Никифорович** – член-корр. Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7505-6090>, [ozerin@ispm.ru](mailto:ozerin@ispm.ru).

**Пакканен Тапани** – профессор, руководитель Департамента химии Университета Восточной Финляндии, Йоенсуу, Финляндия. Scopus Author ID 7102310323, [tapani.pakkanen@uef.fi](mailto:tapani.pakkanen@uef.fi).

**Помбейро Армандо** – академик АН Лиссабона, профессор, президент Центра структурной химии Высшего технического института Университета Лиссабона, Португалия. Scopus Author ID 57191350501, 7006067269; ResearcherID I-5945-2012, <https://orcid.org/0000-0001-8323-888X>, [pombeiro@ist.utl.pt](mailto:pombeiro@ist.utl.pt).

**Пышный Дмитрий Владимирович** – член-корр. Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006677629, ResearcherID F-4729-2013, <https://orcid.org/0000-0002-2587-3719>, [pyshnyi@niboch.nsc.ru](mailto:pyshnyi@niboch.nsc.ru).

**Сигов Александр Сергеевич** – академик Российской академии наук, д.ф.-м.н., профессор, президент МИРЭА – Российского технологического университета, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, [sigov@mirea.ru](mailto:sigov@mirea.ru).

**Тверской Владимир Аркадьевич** – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6604012434, 29567701900, ResearcherID H-8042-2017, <https://orcid.org/0000-0003-4348-8854>, [tverskoy@mitht.ru](mailto:tverskoy@mitht.ru).

**Тойкка Александр Матвеевич** – д.х.н., профессор, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация. Scopus Author ID 6603464176, ResearcherID A-5698-2010, <http://orcid.org/0000-0002-1863-5528>, [a.toikka@spbu.ru](mailto:a.toikka@spbu.ru).

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

**Цивадзе Аслан Юсупович** – академик Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, [tsiv@phyche.ac.ru](mailto:tsiv@phyche.ac.ru).

**Yuri P. Miroshnikov** – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID, 6603349573, [miroshnikov@mirea.ru](mailto:miroshnikov@mirea.ru).

**Aziz M. Muzafarov** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the RAS, Moscow, Russian Federation. ResearcherID G-1644-2011, <https://orcid.org/0000-0002-3050-3253>, [aziz@ineos.ac.ru](mailto:aziz@ineos.ac.ru).

**Ivan A. Novakov** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation. Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, <http://orcid.org/0000-0002-0980-6591>, [president@vstu.ru](mailto:president@vstu.ru).

**Alexander N. Ozerin** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7505-6090>, [ozerin@ispm.ru](mailto:ozerin@ispm.ru).

**Tapani A. Pakkanen** – PhD, Professor, Head of Department of Chemistry, University of Eastern Finland, Joensuu, Finland. Scopus Author ID 7102310323, [tapani.pakkanen@uef.fi](mailto:tapani.pakkanen@uef.fi).

**Armando J.L. Pombeiro** – Academician of the Academy of Sciences of Lisbon, PhD, Professor, Higher Technical Institute of the University of Lisbon, Lisbon, Portugal. Scopus Author ID 57191350501, 7006067269; ResearcherID I-5945-2012, <https://orcid.org/0000-0001-8323-888X>, [pombeiro@ist.utl.pt](mailto:pombeiro@ist.utl.pt).

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

**Alexander S. Sigov** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Phys. and Math.), Professor, President of MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, [sigov@mirea.ru](mailto:sigov@mirea.ru).

**Vladimir A. Tverskoy** – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6604012434, 29567701900, ResearcherID H-8042-2017, <https://orcid.org/0000-0003-4348-8854>, [tverskoy@mitht.ru](mailto:tverskoy@mitht.ru).

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

**Andrzej W. Trochimczuk** – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Faculty of Chemistry, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland. Scopus Author ID 7003604847, [andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl](mailto:andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl).

**Aslan Yu. Tsivadze** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, [tsiv@phyche.ac.ru](mailto:tsiv@phyche.ac.ru).

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENTS**

**Обзорные статьи**

*Носова А.С., Буданова У.А., Себякин Ю.Л.*  
Структурные особенности синтетических гликоконъюгатов и эффективность их взаимодействия с гликопротеиновыми рецепторами на поверхности гепатоцитов

**Теоретические основы химической технологии**

*Леванова С.В., Мартыненко Е.А., Моргун А.А., Глазко И.Л., Соколов А.Б.*  
Новые технологические решения в производстве циклогексанона высокого качества

*Назанский С.Л., Солохин А.В.*  
Влияние температурного режима реактора на величину рециркулирующего потока

*Сарбашев К.А., Никифорова М.В., Шульга Д.П., Шишкина М.А., Тарасов С.А.*  
Процессы течения и перемешивания в микрофлюидном чипе пассивного смешивания: оценка параметров и цветометрический анализ

*Frolkova A.V., Shashkova Yu. I., Frolkova A.K., Mayevskiy M.A.*  
Comparison of alternative methods for methyl acetate + methanol + acetic acid + acetic anhydride mixture separation

**Review Articles**

*Nosova A.S., Budanova Yu.A., Sebyakin Yu.L.*  
Structural features of synthetic glycoconjugates and efficiency of their interaction with glycoprotein receptors on the surface of hepatocytes

**Theoretical Bases of Chemical Technology**

*Levanova S.V., Martynenko E.A., Morgun A.A., Glazko I.L., Sokolov A.B.*  
New technological solutions in the production of high quality cyclohexanone

*Nazanskiy S.L., Solokhin A.V.*  
Influence of reactor temperature conditions on the recycle flow rate

*Sarbashev K.A., Nikiforova M.V., Shulga D.P., Shishkina M.A., Tarasov S.A.*  
Flow and mixing processes in a passive mixing microfluidic chip: Parameters' estimation and colorimetric analysis

*Frolkova A.V., Shashkova Yu. I., Frolkova A.K., Mayevskiy M.A.*  
Comparison of alternative methods for methyl acetate + methanol + acetic acid + acetic anhydride mixture separation

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

*Истратов В.В., Гомзяк В.И., Ямскова О.В.,  
Маркова Г.Д., Комарова Л.Г., Измайлов Б.А.,  
Васнёв В.А.*

Новые полимерные ПАВ на основе разветвленных  
силатрансодержащих полиэфиров

*Корольчук А.А., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А.,  
Кедик С.А.*

Влияние смесей полиэтиленгликолей в качестве  
мазевой основы на физико-химические свойства  
лавсановых атрауматичных раневых повязок

## **Юбилейные даты**

*Фролкова А.К.*

К 90-летию со дня рождения  
Леонида Антоновича Серафимова

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

*Istratov V.V., Gomzyak V.I., Yamskova O.V.,  
Markova G.D., Komarova L.G., Izmaylov B.A.,  
Vasnev V.A.*

**61** Novel polymer surfactants based on the branched  
silatrane-containing polyesters and polyethers

*Korolchuk A.A., Zhavoronok E.S., Legonkova O.A.,  
Kedik S.A.*

**71** Effect of polyethylene glycol mixtures as ointment  
base on the physicochemical properties  
of Lavsan atraumatic wound dressings

## **Anniversary Data**

*Frolkova A.K.*

**79** On the occasion of the 90th birthday  
of Leonid Antonovich Serafimov

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-7-20>

УДК 547.918



## Структурные особенности синтетических гликоконъюгатов и эффективность их взаимодействия с гликопротеиновыми рецепторами на поверхности гепатоцитов

А.С. Носова<sup>@</sup>, У.А. Буданова, Ю.Л. Себякин

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

<sup>@</sup>Автор для переписки, e-mail: c-221@yandex.ru

**Цели.** Последние несколько лет исследования в области медицинской химии уделяют большое внимание созданию молекул, направленно воздействующих на конкретные системы организма человека, органы и ткани, что помогает снизить общее токсическое воздействие препаратов на их основе, уменьшить степень проявления побочных эффектов, а самое главное – многократно усилить их терапевтический эффект. Это может быть достигнуто при помощи специфического взаимодействия подобных веществ с активными центрами клеточных рецепторов. Например, класс гликопротеиновых рецепторов, располагающихся на поверхности клеток нервной ткани и паренхимы печени, селективно связывает различные гликопротеины и гликозиды, способствуя их проникновению внутрь клеток. В обзоре рассмотрено влияние таких особенностей структуры лигандов, как природа и длина связующего звена (спейсера) между углеводной и неуглеводной частями молекулы, количество углеводных остатков в составе одной молекулы, а также ряда других, на эффективность проникновения синтетических гликоконъюгатов в клетки печени.

**Методы.** В обзоре проанализировано 75 публикаций и обобщены результаты исследований, в которых с помощью *in vitro* и *in vivo* экспериментов устанавливается, какая структура искусственно синтезированных производных углеводов окажется наиболее оптимальной для направленной доставки лекарственных средств в клетки печени.

**Результаты.** На поверхности гепатоцитов (клеток печени) в большом количестве представлен асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R), который почти не встречается на других типах клеток, что делает его идеальным рецептором-мишенью для направленного лечения заболеваний печени, в том числе таких трудно излечимых социально значимых заболеваний, как гепатоцеллюлярная карцинома и гепатит С. Разработан ряд разнообразных лигандов и систем направленной доставки к ASGP-R. Такие молекулы обязательно имеют в составе производные моно- и дисахаридов, чаще всего применяются D-глюкоза, D-галактоза, D-лактоза и N-ацетилглюкозамины. В обзоре приводятся примеры химических структур углеводсодержащих лигандов.

**Заключение.** Гликолипиды на основе D-углеводов в составе липосом обеспечивают их проникновение в клетки печени по механизму рецептор-опосредованного клатрин-зависимого эндоцитоза, который активируется при контакте углеводсодержащей части лиганда с активным центром ASGP-R. Показано, что для этого можно использовать как моновалентные производные углеводов, так и поливалентные гликоконъюгаты. Варьируя структуру лиганда и количество добавляемых к липосоме модификаций, можно достичь наибольшего терапевтического эффекта. Большое влияние на аффинность и клеточный ответ оказывают расстояние от поверхности липосомы до углеводного остатка (длина спейсера) и гидрофильно-липофильный баланс молекулы лиганда.

**Ключевые слова:** гликоконъюгаты, асиалогликопротеиновый рецептор, рецептор-опосредованный эндоцитоз, направленная доставка, клетки печени.

*Для цитирования:* Носова А.С., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Структурные особенности синтетических гликоконъюгатов и эффективность их взаимодействия с гликопротеиновыми рецепторами на поверхности гепатоцитов. *Тонкие химические технологии.* 2019;14(5):7-20. 7–20. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-7-20>

## Structural features of synthetic glycoconjugates and efficiency of their interaction with glycoprotein receptors on the surface of hepatocytes

Anastasiya S. Nosova<sup>@</sup>, Ulyana A. Budanova, Yury L. Sebyakin

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

<sup>@</sup>Corresponding author, e-mail: c-221@yandex.ru

**Objectives.** Over the last few years, medicinal chemistry research has been focusing on the creation of molecules that can target particular body systems, organs and tissues, thus abating systemic toxicity and side effects, and, most of all, boosting therapeutic potential. This goal can be achieved through the specific interaction of such drugs with active sites of cellular receptors. For example, glycoprotein receptors that can be found on cellular surfaces in neural tissues and liver parenchyma, selectively bind various glycoproteins and glycosides, facilitating their penetration into cells. This review describes how certain parameters of ligand structure (the nature and length of the spacer between carbohydrate and non-carbohydrate fragments of the molecule, number of carbohydrate residues per molecule, etc.) influence the penetration efficiency of synthetic glycoconjugates into liver cells.

**Methods.** This review article summarizes 75 research papers and discusses data from *in vitro* and *in vivo* experiments showing which structures of synthetic carbohydrate derivatives are optimal for targeted drug delivery into liver cells.

**Results.** The surface of liver cells (hepatocytes) contains a significant number of asialoglycoprotein receptors (ASGP-R) that are almost never found elsewhere. This makes ASGP-R an ideal target for the directed treatment of liver diseases, including such difficult, socially important conditions as hepatocellular carcinoma and Hepatitis C. A number of various ligands and targeted (to ASGP-R) delivery systems have been designed. Such molecules always contain derivatives of mono- and disaccharides, most commonly D-glucose, D-galactose, D-lactose and N-acetylglucosamines. This review contains the chemical structures of carbohydrate-based ligands.

**Conclusions.** Glycolipids based on D-carbohydrates, when in liposomes, facilitate penetration into liver cells by a receptor-mediated, clathrin-dependent endocytosis mechanism that is activated upon contact of the carbohydrate-containing ligand fragment with the active site of ASGP-R. It can be addressed by the use of monovalent derivatives of carbohydrates as well as polyvalent glycoconjugates. Alterations in the ligand structure and the number of liposomal modifications can boost the therapeutic effect. The distance between the liposomal surface and the carbohydrate residue (spacer length), as well as the hydrophilic-lipophilic balance of the ligand molecule, have a great effect on the affinity and cellular response.

**Keywords:** glycoconjugates, asialoglycoprotein receptor, receptor-mediated endocytosis, targeted delivery, liver cells.

*For citation:* Nosova A.S., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Structural features of synthetic glycoconjugates and efficiency of their interaction with glycoprotein receptors on the surface of hepatocytes. *Tonkie Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2019;14(5):7-20 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-7-20>

Развитие подходов современной фармацевтики при разработке и создании лекарств в ближайшем будущем способно привести к созданию принципиально новых лекарственных препаратов, которые будут обладать хорошей биодоступностью и биосовместимостью, высокой эффективностью и незначительным проявлением токсических эффектов. Одним из решений такой сложной и многогранной задачи является получение наноразмерных частиц, несущих в себе небольшие эффективные дозы лекарственного вещества. Разнообразие наноразмерных систем доставки позволяет создавать терапевтические комплексы с требуемыми характеристиками. Ряд *in vitro* и *in vivo* исследований различных систем доставки позволил установить, что липосомы – липидные везикулы с двухслойной структурой мембраны – имеют все необходимые свойства для транспортировки любых лекарственных соединений.

Роль печени в метаболизме токсичных веществ предполагает, что ее клетки – гепатоциты часто подвергаются воздействию лекарств, микробов и токсичных субстанций, которые могут привести к различным заболеваниям этого органа. Заболевания печени ставят на пятое место по смертности. Гепатоцеллюлярная карцинома (НСС) является пятой по распространенности неоплазией в мире и третьим самым смертельным видом рака [1, 2]. За развитие НСС отвечают два главных типа вирусов гепатита: вирусы гепатита В и С (HBV и HCV, соответственно). Примерно 2 млрд. человек в мире инфицированы HBV, и 320 000 случаев ежегодно оказываются летальными [3], тогда как 170 млн. человек в мире оказываются зараженными HCV [4, 5]. Поскольку НСС и другие заболевания печени (фиброз и цирроз) в основном поражают гепатоциты [6], то направленная доставка терапевтических средств именно в эти клетки является наиболее логичным подходом. Чтобы разработать гепатоцит-направленную систему доставки, в качестве рецептора-мишени, часто встречающегося на поверхности гепатоцитов, но мало представленного на мембранах других клеток, был выбран асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R) [7].

Современные исследования направлены на поиск оптимальных структур гликолипидов, которые будут придавать таргетные свойства липосомам. Несколько систем доставки генов, основанных на подобных лигандах, показали воодушевляющие клинические результаты, привлекая внимание научного сообщества и демонстрируя перспективность нанотерапевтических подходов в медицине.

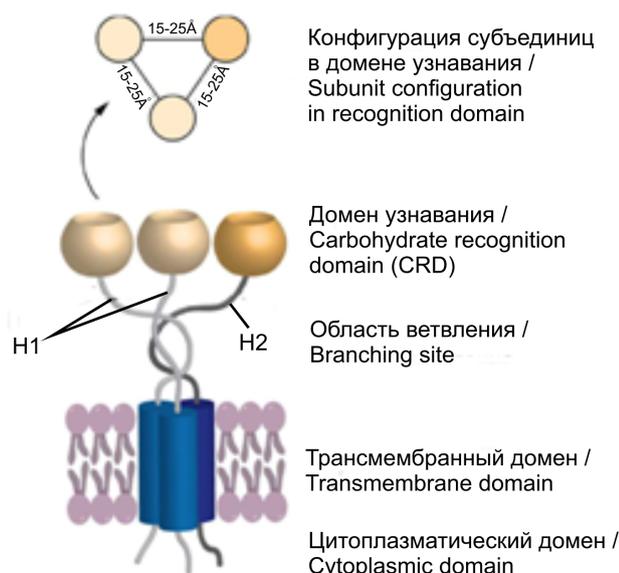
### Строение и функции асиалогликопротеинового рецептора ASGP-R

ASGP-R, также известный как «рецептор Эшвелла–Морелла», был первым открытым в 1960-х годах в ходе исследований метаболизма гликопротеинов плазмы крови млекопитающих клеточным лекти-

ном млекопитающих [8, 9]. Основными функциями этого рецептора является распознавание клеточного фибронектина, протромбических компонентов, печеночных липопротеинов и иммуноглобулина А (IgA). Роль ASGP-R заключается в поддержании гомеостаза сывороточных гликопротеинов путем посредничества между узнаванием и эндоцитозом широкого спектра гликопротеинов, оканчивающихся остатками галактозы или *N*-ацетилгалактозамина [10]. Эти гликопротеины подвергаются эндоцитозу через клатрин-презентирующие участки, после чего они транспортируются в лизосомы для разрушения в кислых условиях. ASGP-R массово представлен на поверхности клеток паренхимы печени в количестве  $(1-5) \times 10^5$  участков связывания на клетку [11]. Кроме того, взаимодействие рецептора с клеточными компонентами патогенов также является главной причиной генерализации некоторых заболеваний печени, в частности вызываемых вирусами гепатита А и В, а также вирусом Марбурга [12–15].

ASGP-R млекопитающих состоит из двух гомологичных полипептидных субъединиц (главной и вспомогательной), которые кодируются двумя определенными генами [13, 16]. У человека главная субъединица (H1) и вспомогательная субъединица (H2) имеют массу 46 и 50 кДа соответственно. Каждая субъединица является трансмембранным белком С-типа с коротким *N*-концом, расположенным в цитоплазме, внутренней частью, пронизывающей мембрану, и *C*-концом, оканчивающимся  $Ca^{2+}$ -зависимым доменом узнавания углеводов с внешней стороны мембраны [17]. Комбинация различных соотношений субъединиц образует функциональные гомо- и гетероолигомеры с различной конфигурацией рецептора. Было установлено, что наиболее часто встречающейся конфигурацией является конъюгат из двух H1-субъединиц и одной H2-субъединицы (рис. 1), он показывает наивысшую аффинность к лиганду ASOR (асиалооросомукоид), который аналогично лактоферрину, гликопротеину сыворотки крови, связывается с рецептором ASGP-R [11, 18].

Домен узнавания углеводов (CRD) в субъединицах ASGP-R принадлежит к семейству С-типа ( $Ca^{2+}$ -зависимые) [20]. Большинство доменов CRD С-типа селективно связываются с *D*-маннозой, *D*-глюкозой и их производными (лиганды Man-типа) или с *D*-галактозой и ее производными (лиганды Gal-типа). Связывание *D*-галактозы с рецептором (рис. 2) происходит в присутствии ионов  $Ca^{2+}$  в щелочных условиях [21–23]. ASGP-R обеспечивают протекание эндоцитоза по клатрин-опосредованному механизму [24]. Этот механизм реализуется при взаимодействии с трансмембранным рецептором, который запускает каскад сигнальных реакций и «пропускает» частицы внутрь. Клатриновые домены занимают всего



**Рис. 1.** Схематическое изображение ASGP-R, демонстрирующее гетероолигомер из двух субъединиц H1 и одной H2. На рисунке приведено пространственное расположение участков связывания рецептора [19].

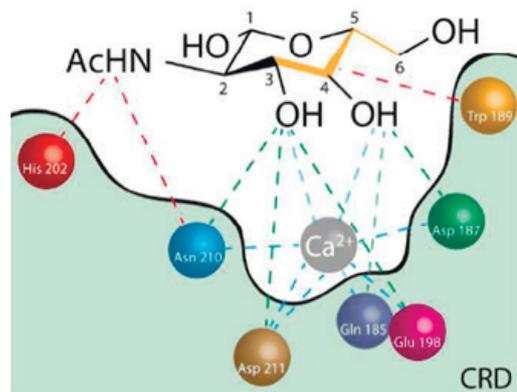
**Fig. 1.** Schematic depiction of ASGP-R that showing a heterooligomer made up of two H1 subunits and one H2 subunit. The figure shows the spatial arrangement of the receptor's binding sites [19].

0.5–2% от всей площади поверхности клетки, то есть транспорт веществ путем клатрин-зависимого механизма является достаточно селективным процессом. Для успешного узнавания липосомы и другие соединения должны быть предварительно помечены аполипротеинами, которые широко встречаются в плазме крови [25]. После проникновения в клетку такой агрегат оказывается внутри ранней эндосомы, оболочка которой со временем сливается с внешней оболочкой липосомы, образуя позднюю эндосому. В зависимости от структуры исходной липосомы, ее заряда и наличия или отсутствия специальных лигандов на поверхности поздняя эндосома может либо под действием ферментов превратиться в лизосому, что приведет к уничтожению всего комплекса, либо транспортируемое содержимое будет высвобождено в цитоплазму, где сможет действовать на клеточные органеллы [26, 27]. В ходе исследования механизмов эндоцитоза и возможности их блокирования было обнаружено, что при 4 °C проникновения внутрь клеток не происходит, однако сам процесс узнавания молекул рецепторами сохраняется [28]. Поэтому при исследовании механизмов проникновения конкретной липосомальной конструкции в условиях пониженной температуры можно определить, является ли ее транспорт рецептор-зависимым и селективным. Также было установлено, что вирус гепатита С человека проникает в гепатоциты именно по этому механизму [29].

ASGP-R также был обнаружен на поверхности гепатоцитов других млекопитающих, включая кроликов [30], мышей [31] и крыс [32], хотя размер и количество субъединиц немного отличаются у разных видов млекопитающих. Несмотря на отличия в структуре рецептора у разных видов млекопитающих, последовательность аминокислот весьма консервативна и, возможно, происходит от одного общего гена. Например, субъединица H1 на 80% идентична крысиному лектину-1 (RHL1), а субъединица H2 схожа на 62% с RHL2 [33]. Этот факт позволяет проецировать данные *in vivo* экспериментов на ожидаемые результаты клинических исследований.

### Принципы направленной доставки лекарственных соединений к клеткам печени

Известно, что при химиотерапии более 90% молекул цитостатических средств захватывается здоровыми тканями, и только 2–5% попадают в опухоли [34]. Поэтому важно создать такие системы доставки лекарств, которые были бы селективными и попадали только в целевые органы [35, 36]. Рецептор-опосре-



**Рис. 2.** Связывание молекулы *N*-ацетилгалактозамина (GalNAc) с доменом узнавания ASGP-R. Между гидроксильными группами при 3 и 4 атомах углерода в пиранозном кольце GalNAc и остатками аминокислот <sup>187</sup>Asp, <sup>198</sup>Glu, <sup>185</sup>Gln, <sup>211</sup>Asp и <sup>210</sup>Asn взаимодействие осуществляется за счет водородных, а также координационных связей (при участии иона Ca<sup>2+</sup>). Атом водорода в амидной связи и неполярный участок GalNAc между 3 и 6 атомами углерода участвуют в создании гидрофобных взаимодействий с остатками аминокислот <sup>202</sup>His и <sup>189</sup>Trp, соответственно [19].

**Fig. 2.** Binding of the *N*-acetylgalactosamine (GalNAc) molecule to the recognition domain of ASGP-R.

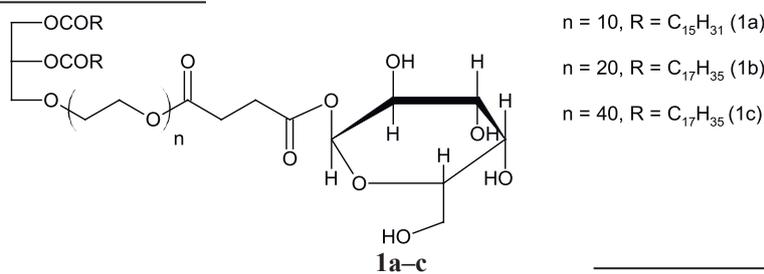
Between hydroxyl groups at 3 and 4 carbon atoms in the pyranose ring of GalNAc and <sup>187</sup>Asp, <sup>198</sup>Glu, <sup>185</sup>Gln, <sup>211</sup>Asp and <sup>210</sup>Asn amino acid residues, the interaction is due to hydrogen as well as coordination bonds (with the participation of the Ca<sup>2+</sup> ion). The hydrogen atom in the amide bond and the nonpolar GalNAc region between 3 and 6 carbon atoms participate in the creation of hydrophobic interactions with <sup>202</sup>His and <sup>189</sup>Trp amino acid residues, respectively [19].

дованный эндоцитоз является весьма многообещающим способом направленной доставки лекарств благодаря достижению высоких концентраций последних в клетках-мишенях, что повышает эффективность препарата и снижает его побочные эффекты.

В ходе оптимизации взаимодействия носителя с рецептором было установлено, что на аффинитет влияет ряд свойств лиганда-углевода. Так, например, известно, что с доменом узнавания одинаково эффективно связываются и циклические производные D-галактозы, и D-галактозиды с разомкнутым циклом. Наиболее эффективно на рецептор воздействуют производные D-галактозы и D-глюкозы, лактоза и D-манноза демонстрируют меньшую активность в отношении гепатоцитов, но более активно связываются с рецепторами клеток Купффера [37]. Аффинность D-галактозы возрастает в 100–1000 раз при увеличении количества углеводных остатков на кон-

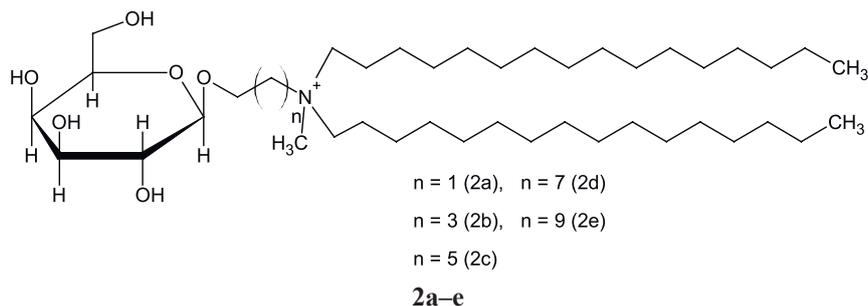
це одной молекулы лиганда от одного до трех-четырех за счет кластерного эффекта [38]. Таким образом, для нацеливания на ASGP-R могут быть использованы моновалентные и поливалентные лиганды.

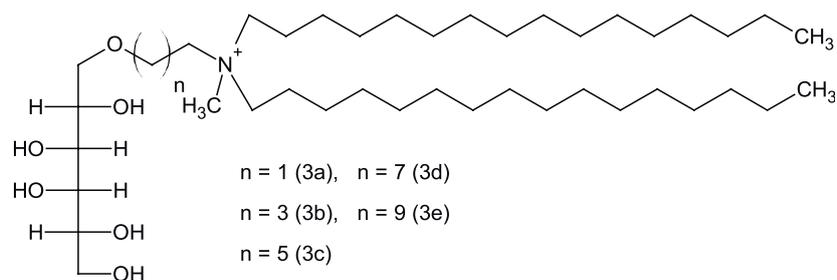
Расстояние, на котором находится остаток углевода от поверхности липосомы, является очень важным параметром при взаимодействии с лектинами [39, 40], при дизайне конструкций необходимо соблюсти минимальное расстояние между углеводом и поверхностью носителя [41, 42]. При отсутствии гидрофобного спейсера остатки углеводов не обращены в водную среду в достаточной степени, чтобы связаться с активными центрами рецепторов [43], однако избыточная длина спейсера может мешать их взаимодействию [44]. Это наблюдалось при изучении степени связывания гликолипидов **1a–c** с ConA (углевод-связывающий протеин, выделенный из овшей) в присутствии гликогена [45].



Теоретические и экспериментальные расчеты подтвердили, что более длинный спейсер придает остатку углевода большую мобильность (гликолипид **1c**), что обеспечивает более легкий доступ к участку связывания белка-рецептора. Так, например, D-галактозиды со спейсером длиной 20 Å связываются с рецептором даже при низкой концентрации, а со спейсером длиной в 4 Å требуют большего количества активных молекул [45]. Схожие данные были получены в экспериментах по снижению уровня холестерина в сыворотке крови: эффективная доза гликозидов со спейсерным участком длиной 20 Å оказалась в 30 раз меньше, чем у соединений со спейсерами длиной 4 Å [46]. Для спонтанного самопроизвольного связывания углеводного остатка с рецептором длина спейсера в среднем должна составлять 25–30 Å, причем если остаток углевода находится в циклической форме, то требуется чуть большее расстояние от поверхно-

сти наночастицы [47]. Однако существуют примеры эффективного использования и более коротких спейсеров длиной 15 [38], 11.05 [48] и 10.1 [49] Å. По-видимому, невозможно установить единую идеальную длину связующего звена для всех типов углеводсодержащих лигандов, и ее значение будет зависеть от природы спейсерного участка и типа углеводного остатка. Так, при изучении трансфекционной активности липоплексов на основе алифатических гликозидов, имеющих в своем ядре четвертичный атом азота, было установлено, что для циклической формы была необходима длина спейсера в 6 метиленовых единиц (**2a–e**), а для ациклической формы – только 2 метиленовых звена (**3a–e**) [50]. Также было замечено, что пиранозиды, имеющие гликозидную связь при 6-ом атоме углерода вне плоскости кольца, проникают в гепатоциты, минуя лизосомальную стадию, что увеличивает терапевтический эффект препарата [51].



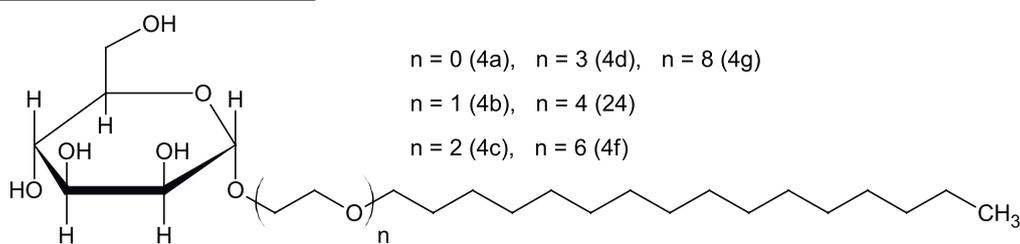


3a–e

Изучалось также влияние конфигурации хирального центра углеводного фрагмента – ряд исследований указывает на то, что  $\alpha$ -гликозиды проявляют большую активность в отношении модельного растительного рецептора ConA [52] или клеточной линии HepG2, полученной на основе гепатоцитов [53], в сравнении с  $\beta$ -гликозидами.

Кроме того, при использовании липосом в качестве носителей нужно соблюдать минимальную эф-

фективную долю углеводных лигандов от общего липидного состава, это явление называется пороговым эффектом [54]. В ходе *in vitro* тестов на связывание модифицированных D-маннозой липосом (4a–g) с растительным лектином ConA было обнаружено, что минимальная эффективная доля D-маннозы для коротких спейсеров (2 оксиэтиленовых звена) составила 28%, в то время как для спейсера средней длины (6 звеньев) была уже ниже – 3%.



4a–g

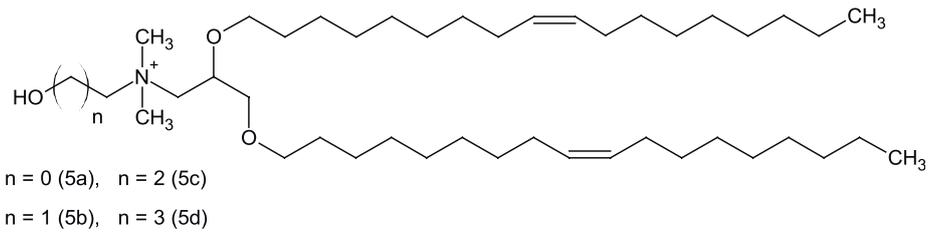
Для гликолипидов на основе D-лактозы с гидрофобным блоком, содержащим две алкильные цепи, и остатком янтарной кислоты в роли небольшого линкера пороговый эффект наблюдался при добавлении 5% полученного соединения к липосомальной композиции [55]. Кроме того, встречаются сведения о резком увеличении захвата углеводсодержащих частиц макрофагами после взаимодействия с Gal/Fuc-распознающими рецепторами на их поверхности в том случае, если доля модификации достигает 50% [56]. Введение в структуру липосом каркасообразующих липидов, таких как холестерин, уменьшает пороговую долю углеводов, а использование в качестве липидной матрицы ненасыщенных фосфатидилхолинов приводит к ее увеличению [57].

Стоит отметить, что не встречающиеся в природе оксиэтиленовые группы способны заменить природные остатки моносахаридов, имитируя длинную полисахаридную цепь. Данное свойство было показано при изучении эффективности связывания трех разных гликолипидов с растительным лектином RCA1 – эффективность связывания возрастала в ряду алифатических производных D-галактозы, D-лактозы и D-галактозы, с присоединенным к ней коротким оксиэтиленовым спейсером [43]. Кроме того, использование более длинных цепей полиэтиленгликолей (более 10 звеньев) создает эффект сте-

рической поверхностной защиты липосом от белков крови, приводя к пролонгированной циркуляции комплексов в крови. Увеличение содержания лиганда в составе липидной композиции приводит к более легкому проникновению в клетки печени, а наличие длинного гидрофильного спейсера замедляет выведение комплексов из крови [44].

Гидроксильные группы на конце углеводсодержащих лигандов могут способствовать не только контакту модифицированной липосомы с активным центром ASGP-R, но и усиливать трансфекционную активность комплексов таких везикул с нуклеиновыми кислотами. На основе ряда *in vitro* исследований биологической активности катионных липосом, где в структуре полярной «головки» липида присутствует гидроксильная группа (5a–d), было установлено, что образуемые комплексы с ДНК обладают большей стабильностью благодаря образованию водородных связей между поверхностью бислоя и молекулами нуклеиновой кислоты [58]. Причем, чем ближе эти группы расположены к положительно заряженному четвертичному атому азота (5a), тем эффективнее будет происходить комплексообразование [59].

Увеличение количества гидроксильных групп в составе катионных липидов тоже положительно сказывается на показателях эффективности трансфекции [60]. Гидроксильные группы на конце липидов



5a–d

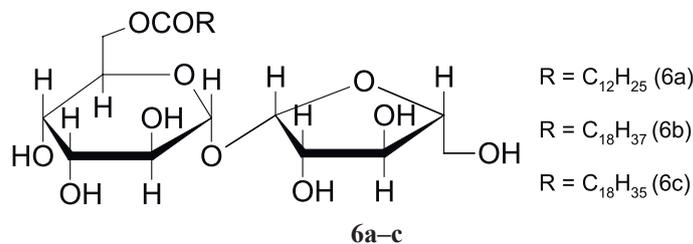
в составе бислоя выполняют функцию, аналогичную цепям ПЭГ (полиэтиленгликоля), формируя небольшую защитную оболочку вокруг липосомы, из-за чего гликозидсодержащие частицы могут дольше циркулировать в крови по сравнению с катионными дисперсиями [50].

Таким образом, для дизайна подобных лигандов важными деталями являются: длина спейсерного участка, гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) молекулы и ее пространственная геометрия.

### Успехи создания липосомальных препаратов для терапии заболеваний печени

Катионные липосомы, состоящие из аналогов природных липидов, могут иметь значительно более высокую эффективность доставки генов по сравнению с липосомами на основе фосфолипидов благодаря их особенной структуре бислоя [61]. Однако такие конъюгаты требуют обязательного наличия вспомогательных (хелперных) липидов, играющих важную роль в формировании липоплек-

сов из катионных липосом и нуклеиновых кислот и определяющих их морфологию [62]. В качестве таких вспомогательных липидов в одной из работ были использованы алифатические эфиры сахарозы, где гидрофобный домен был представлен остатками различных жирных кислот (6a–c). Увеличивая трансфекционную активность липоплексов в условиях *in vitro* и *in vivo*, они показали свою высокую эффективность [63]. Клеточный захват модифицированных катионных липосом возрос на 20–30%, в то время как уровень цитотоксичности снизился на 20–60%. Однако структура таких эфиров может оказывать большое влияние как на эффективность трансфекции, так и на токсичность липосом, поэтому выбор длины и типа остатка жирной кислоты играет немалую роль. Результаты исследований показывают, что размер липосом постепенно уменьшается с увеличением значений ГЛБ; в среднем, диаметр липосом, имеющих в составе производные лауриновой кислоты (6a), был меньше, чем у липосом со стеариновыми эфирами стеариновой кислоты (6b), даже при равном значении ГЛБ.

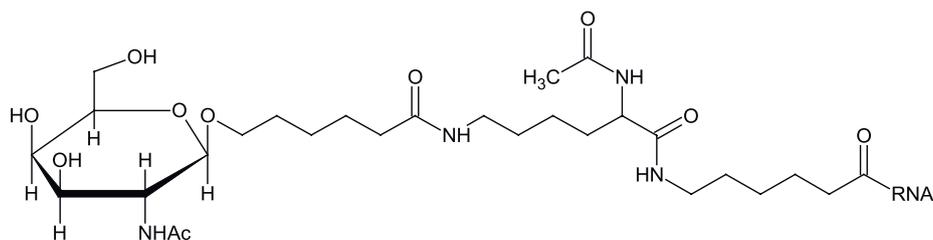


Длина гидрофобной области также может влиять на стабильность и текучесть липосом: показано, что алкильные цепи с 12 атомами углерода дают самую лучшую степень проникновения в клетку по сравнению с более короткими (6–10 атомов) или более длинными (>14 атомов) [64]. Таким образом, эфиры сахарозы с короткими цепями (остатки лауриновой кислоты) и значениями ГЛБ, равными 6, позволяли формировать липосомы, обеспечивающие весьма высокий уровень трансфекции плазмидной ДНК и подавления роста опухоли у мышей [65].

Существует много исследований, которые показывают, что повышения эффективности трансфекции и генетического сайленсинга в клетках печени можно добиться даже при простой конъюгации гликозида с молекулой ДНК или РНК. Было доказано, что направленная доставка генетического материала для лечения HCV

при наличии такой модификации увеличивает уровень проникновения нуклеиновой кислоты в клетки в 10 раз [66]. Присоединение к антисмысловому олигонуклеотиду даже одного остатка GalNAc (7) значительно повышает эффективность доставки биологически активной молекулы. В качестве спейсера и разветвляющего агента в данном случае был использован лизин.

Кроме агентов генной терапии, направленно в клетки печени довольно успешно транспортируются и химиотерапевтические препараты. В одном из исследований катионные липосомы, переносящие доксорубин, были покрыты остатками D-галактозы на этапе формирования липосомального контейнера. *In vitro* эксперименты по цитотоксичности подтвердили селективность доставки терапевтических агентов к клеткам Huh-7 (гепатокарциномы человека), имеющим на поверхности ASGP-R, причем цитоток-



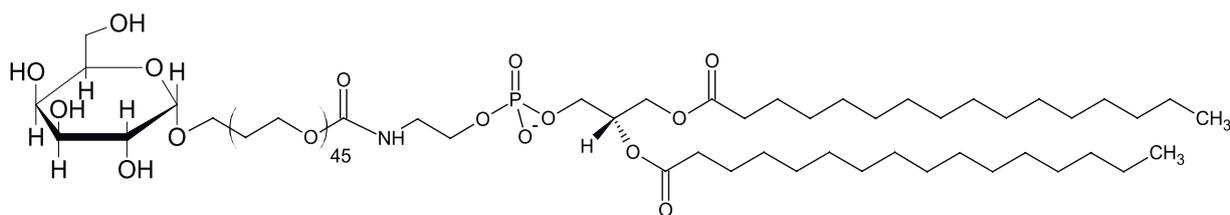
7

сический эффект был дозозависимым, то есть возрастал с увеличением концентрации липосом в лунке планшета [66].

Для получения другого таргетного противоопухолевого препарата были получены липосомы с инкапсулированным оксалиплатином, поверхность которых была покрыта лактобионовой кислотой – дисахаридом, представляющим собой полигидроксикислоту. В качестве препаратов сравнения использовался сам цитостатик и немодифицированные нагруженные липосомы. Флуоресцентные метки позволили увидеть, что добавление на поверхность липосом углевода привело к 3-х-кратному увеличению концентрации

везикул в клетках гепатоцеллюлярной карциномы [68]. Оксалиплатин, переносимый таргетными липосомами, проявлял более сильное токсическое действие по отношению к данным раковым клеткам по сравнению с простым препаратом и немодифицированными липосомами.

Конфокальная микроскопия с использованием контрастного окрашивания органоидов позволяет изучить процесс накопления липосом в клетках-мишенях. Присоединение остатков D-галактозы на поверхность катионных липосом по аминогруппе липида DSPE (8) привело к значительному увеличению уровня захвата гепатоцитами линии Hep G2 [69].

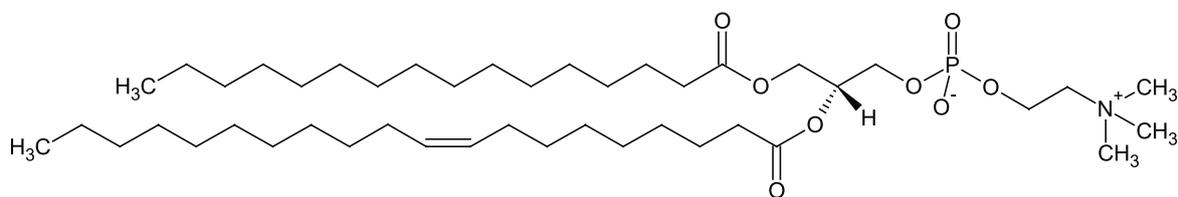


8

Коинкубация клеток с липосомами и специфичными ингибиторами слияния, такими как индометацин и хлорпромазин, показала, что добавление этих соединений сильно снижает количество модифицированных липосом внутри клеток [69]. Известно, что хлорпромазин блокирует клатрин-зависимый эндоцитоз, а индометацин – кавеолин-зависимый, поэтому подобное исследование не только подтверждает, что проникновение углеводсодержащих частиц в гепатоциты

происходит по клатрин-зависимому рецепторопосредованному механизму, но и указывает на реализацию процесса кавеолин-зависимого захвата, который отвечает за проникновение большинства болезнетворных микроорганизмов сложного строения, а также вирусов.

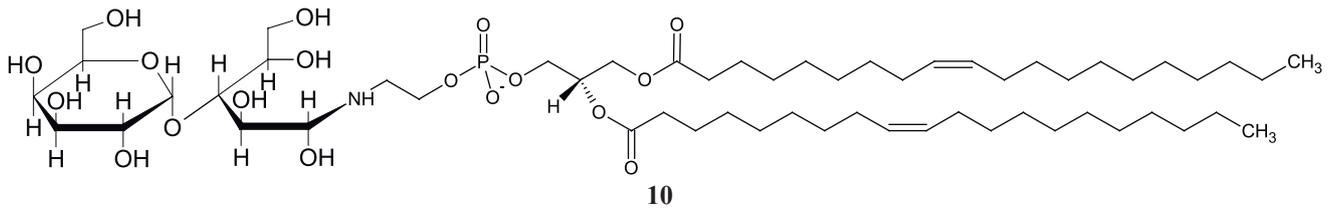
Сформированы и изучены катионные липосомы, содержащие в своем составе D-галактолипид и вспомогательный липид POPC (9) в различных соотношениях [70].



9

После проведения *in vitro* тестов было установлено, что захват липосом клетками линии Huh-7 возрастал с увеличением содержания углеводсодержащего липида в составе липидной матрицы. Углеводсодержащие липосомы давали почти в 2 раза более высокий уровень сайленсинга VEGF-генов, отвечающих за развитие опу-

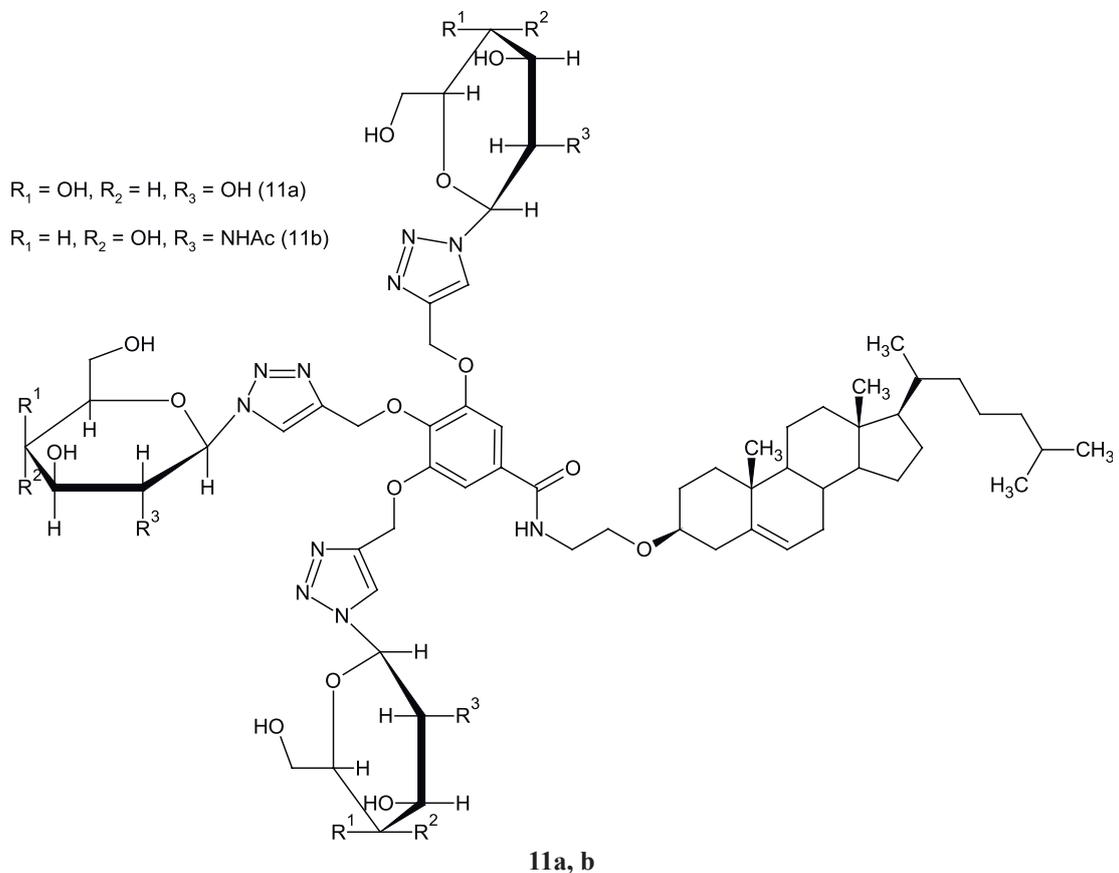
холей плоского эпителия, по сравнению с простыми катионными. Было показано, что при введении в состав липосомы гликолипида, полученного реакцией между лактозой и липидом DOPE (10), уже не требуется никакого дополнительного вспомогательного липида для их успешного выхода из эндосом.



*In vivo* исследование фармакокинетики подтвердило, что захват липоплексов клетками печени происходит по рецептор-опосредованному механизму, так как уже через 5 мин от начала эксперимента большая часть модифицированных комплексов находилась в печени, в то время как обычные катионные липосомы в основном оставались в плазме крови [70].

В другом *in vivo* эксперименте на мышах линии BALB/c также было показано более быстрое выведение гликозилированных липосом по сравнению с

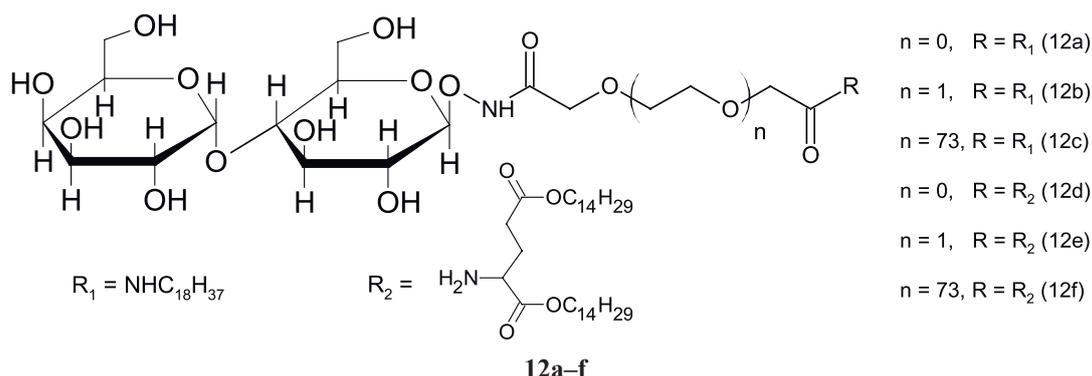
катионными липосомами на основе фосфатидилхолинов и холестерина [71]. Для исследования было синтезировано два гликоконъюгата на основе холестерина, содержащих D-галактозу (**11a**) или N-ацетил-D-глюкозамин (**11b**). Через 20 мин от начала эксперимента модифицированные липосомы практически не наблюдались в крови, а находились в печени, селезенке и почках. Причем липосомы, имеющие на поверхности остатки D-галактозы, быстрее попадали из крови в печень.



Были синтезированы гликолипиды на основе D-лактозы со спейсерами различной длины, представленными ди-, три- и полиэтиленгликолем. Эти соединения (**12a–f**) в количестве 5% добавлялись к липидам при формировании бислоя, после чего была изучена эффективность связывания всех трех модифицированных липосом с рецептором RCA1 [72].

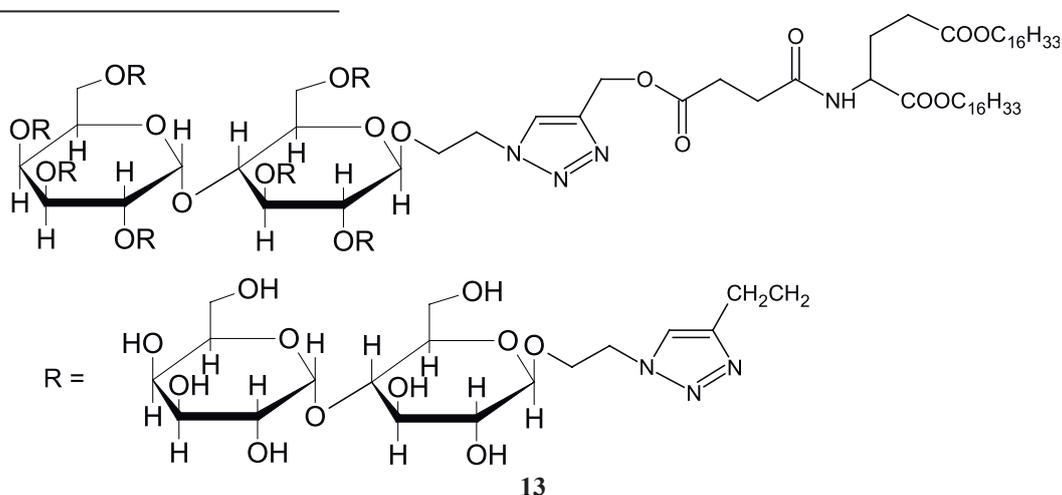
Предполагалось, что наиболее длинный спейсер (ПЭГ) (**12c, f**) обеспечит самую высокую аффинность комплексов за счет большего расстояния между поверхностью везикулы и углеводной частью, однако по результатам *in vitro* теста самым успеш-

ным оказался лиганд с триэтиленгликолевым спейсерным участком (**12b, e**) [72]. Было предположено, что слишком длинные цепи ПЭГ выполняют роль барьера между рецепторами и углеводсодержащими лигандами, препятствуя их взаимодействию. Аналогичный эксперимент проводился и с D-лактозидом (**13**), содержащим 7 остатков лактозы, присоединенных к липопептиду через 1,2,3-триазольный цикл [73]. Полученные результаты подтвердили, что поливалентные гликолипиды также являются весьма перспективными молекулами для формирования модифицированных липосом таргетного действия.



Гликолипид (**13**) был введен в качестве лиганда в структуру катионной липосомы для изучения его влияния на эффективность трансфекции в отношении клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2. В качестве лигандов другого типа был исполь-

зован аналогичный гликолипид, содержащий только один остаток D-лактозы. Оказалось, что разветвленный лиганд снижает трансфекционную активность липосомального комплекса, переносящего плазмиду, из-за стерических затруднений и эффекта экранирования [74].



Исследования гликолипид-содержащих липосом с триазольным циклом в структуре представлены как в российской, так и зарубежной литературе, что свидетельствует об удобстве подходов формирова-

ния такой связи между липофильной и гидрофильной частями [23, 75]. Причем в качестве линкерного участка в производном D-галактозы (**14**) выступает бензольное кольцо [75].

### Заключение

Липосомальные системы доставки хорошо подходят как для переноса противоопухолевых препаратов, так и для транспорта нуклеиновых кислот. Они позволяют создавать стабильные и эффективные препараты, которые имеют гораздо меньше побочных эффектов, чем исходное действующее вещество. Однако такие системы доставки могут оказывать токсический и иммунологический эффекты из-за неизбирательного распределения частиц по организ-

му и достаточно крупного размера по сравнению с другими системами доставки, что приводит к активации защитных систем организма. Кроме того, липоплексы недостаточно эффективно высвобождают свое содержимое после проникновения в клетку. Следует добиваться эффекта направленной доставки препарата к целевому органу за счет добавления на поверхность липосом специфических лигандов. Гликолипиды на основе D-углеводов в составе липосом обеспечивают их проникновение в клетки печени по механизму рецептор-опосредованного клат-

рин-зависимого эндоцитоза, который активируется при контакте углеводсодержащей части лиганда с активным центром асиалогликопротеинового рецептора (ASGP-R). Показано, что для этого можно использовать как моновалентные производные углеводов, так и поливалентные гликоконъюгаты. Варьируя структуру лиганда и количество добавляемых к липосоме модификаций, можно достичь наибольшего терапевтического эффекта. Огромное влияние на аффинность и клеточный ответ оказывают расстояние от поверхности липосомы до углеводного остатка (длина спейсера) и гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) молекулы лиганда.

В целом, для обеспечения минимального эффекта от взаимодействия модифицированной частицы с асиалогликопротеиновыми рецепторами клеток необходимо добавлять в ее состав специфичный лиганд в количестве 5%, а расстояние между поверхностью липосомы и углеводным остатком должно составлять примерно 10 Å. Наличие в составе катионной липосомы гликолипидов ускоряет процесс проникновения внутрь клетки не только за счет рецепторопосредованного механизма, но также благодаря

изменению физико-химических свойств поверхности частицы. Подтвержденные результатами ряда исследований данные о более легком процессе выхода модифицированных липосомальных комплексов из эндосом по сравнению со стандартными катионными липосомами позволяет предположить, что гликолипиды выполняют также и вспомогательную функцию. Углеводсодержащие липосомы способны эффективно доставлять в целевые клетки как генетический материал, так и цитостатические препараты, что свидетельствует о возможности применения подобных препаратов против широкого спектра заболеваний печени.

### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 17-04-01141 и № 19-04-00775).

### Acknowledgments

This work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR), projects No. 17-04-01141 and No. 19-04-00775.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References:

1. Farazi P.A., DePinho R.A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: From genes to environment. *Nat. Rev.* 2006;6:674-687. <https://doi.org/10.1038/nrc1934>
2. Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362:1907-1917. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14964-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14964-1)
3. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral Hepat.* 2004;11:97-107. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00487.x>
4. Jong Y.P. De, Rice C.M., Ploss A. Editorial evaluation of combination therapy against hepatitis C virus infection in human liver chimeric mice. *J. Hepatol.* 2011;54(5):848-850. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.09.034>
5. Shulla A., Randall G. Hepatitis C virus-host interactions. In: Hepatitis C Virus I. / T. Miyamura, S.M. Lemon, C.M. Walker, T. Wakita (eds). Springer Japan, 2016; pp. 197-233. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-56098-2>
6. Eisenberg C., Seta N., Appel M., Feldmann G. Asialoglycoprotein receptor in human isolated hepatocytes from normal liver and its apparent increase in liver with histological alterations. *J. Hepatol.* 1991;13:305-309. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278\(91\)90073-K](http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278(91)90073-K)
7. Poelstra K., Prakash J., Beljaars L. Drug targeting to the diseased liver. *J. Control. Release.* 2012;161(2):188-197. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.02.011>
8. Grewal P.K. The Ashwell-Morell Receptor. In: *Methods in Enzymology.* California: Elsevier Inc., 2010. Iss.1; pp. 223-241. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(10\)79013-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(10)79013-3)
9. Ashwell G., Harford J. Carbohydrate-specific receptors of the liver. *Annu. Rev. Biochem.* 1982;51(2):531-554. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.51.070182.002531>
10. Hubbard A.L., Stukenbrok H. An electron microscope autoradiographic study of the carbohydrate recognition systems in rat liver. *J. Cell. Biol.* 1979;83:65-81. <https://doi.org/10.1083/jcb.83.1.65>

11. Hardy M.R., Townsend R.R., Parkhurst S.M., Lee Y.C. Different modes of ligand binding to the hepatic galactose/N-acetylgalactosamine lectin on the surface of rabbit hepatocytes. *Biochemistry.* 1985;24:22-28. <https://doi.org/10.1021/bi00322a004>
12. Dotzauer A., Gebhardt U., Bieback K., Göttke U., Kracke A., Mages J., Lemon S.M., Vallbracht A. Hepatitis A virus-specific immunoglobulin A mediates infection of hepatocytes with hepatitis A virus via the asialoglycoprotein receptor. *J. Virol.* 2002;74(23):10950-10957. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.23.10950-10957.2000>
13. Treichel U., Meyer zum Büschenfelde K.H., Stockert R.J., Poralla T. The asialoglycoprotein receptor mediates hepatic binding and uptake of natural hepatitis B virus particles derived from viraemic carriers. *J. Gen. Virol.* 1994;75(11):3021-3029. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-75-11-3021>
14. Becker S., Spiess M., Klenk H.D. The asialoglycoprotein receptor is a potential liver-specific receptor for Marburg virus. *J. Gen. Virol.* 1995;76(2):393-399. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-76-2-393>
15. Treichel U., Meyer zum Büschenfelde K.H., Dienes H.P., Gerken G. Receptor-mediated entry of hepatitis B virus particles into liver cells. *Arch. Virol.* 1997;142(3):493-498. <https://doi.org/10.1007/s007050050095>
16. Weigel P.H., Yik J.H.N. Glycans as endocytosis signals: the cases of the asialoglycoprotein and hyaluronan/chondroitin sulfate receptors. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002;1572:341-363. <https://doi.org/10.1109/vetecs.2000.851386>
17. Cummings R.D., McEver R.P. C-type Lectins. *Essentials of Glycobiology.* NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2009. Iss. 2: 784 p.
18. Bischoffs J., Lodish H.F. Two asialoglycoprotein receptor polypeptides in human hepatoma cells. *J. Biol. Chem.* 1987;262(24):11825-11832.
19. Huang X., Leroux J.-C., Castagner B. Well-

- defined multivalent ligands for hepatocytes targeting via asialoglycoprotein receptor. *Bioconjug. Chem.* 2017;28(2):283-295. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00651>
20. Henis Y.I., Katzir Z., Shia M.A., Lodish H.F. Oligomeric structure of the human asialoglycoprotein receptor: Nature and stoichiometry of mutual complexes containing H1 and H2 polypeptides assessed by fluorescence photobleaching recovery. *J. Cell Biol.* 1990;111(4):1409-1418. <https://doi.org/10.1083/jcb.111.4.1409>
21. McAbee D.D., Jiang X., Walsh K.B. Lactoferrin binding to the rat asialoglycoprotein receptor requires the receptor's lectin properties. *Biochem. J.* 2000;348:113-117. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3480113>
22. Weis W.I., Taylor M.E., Drickamer K. The C-type lectin superfamily in the immune system. *Immunol. Rev.* 1998;163:19-34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.1998.tb01185.x>
23. Шуина Е.Д., Щелик И.С., Себякин Ю.Л. Синтез и свойства неогликолипидов на основе 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диола. *Тонкие химические технологии.* 2017;12(4):65-74. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-65-74>
- [Shuina E.D., Shchelick I.S., Sebyakin Yu.L. Synthesis and properties of neoglycolipids based on 2-amino-2-hydroxymethylpropane-1,3-diol. *Tonkie Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2017;12(4):65-74 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-65-74>]
24. Kawakami S., Hashida M. Glycosylation-mediated targeting of carriers. *J. Control. Release.* 2014;190:542-555. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.001>
25. Digiacomo L., Cardarelli F., Pozzi D., Palchetti S., Digman M.A., Gratton E., Capriotti A.L., Mahmoudi M., Caracciolo G. An apolipoprotein-enriched biomolecular corona switches the cellular uptake mechanism and trafficking pathway of lipid nanoparticles. *Nanoscale.* 2017;9(44):17254-17262. <https://doi.org/10.1039/c7nr06437c>
26. Futter C.E., Pearse A., Hewlett L.J., Hopkins C.R. Multivesicular endosomes containing internalized EGF-EGF receptor complexes mature and then fuse directly with lysosomes. *J. Cell Biol.* 1996;132(6):1011-1023. <https://doi.org/10.1083/jcb.132.6.1011>
27. Luzio J.P., Rous B.A., Bright N.A., Pryor P.R., Mullock B.M., Piper R.C. Lysosome-endosome fusion and lysosome biogenesis. *J. Cell Sci.* 2000;113:1515-1524.
28. Banizs A.B., Huang T., Nakamoto R.K., Shi W. Endocytosis pathways of endothelial cell derived exosomes. *Mol. Pharm.* 2018;15(12):5585-5590. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00765>
29. Douam F., Lavillette D., Cosset F.L. The mechanism of HCV entry into host cells. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015;129:63-107. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2014.10.003>
30. Kawasaki T., Ashwell G. Carbohydrate structure of glycopeptides isolated from an hepatic membrane-binding protein specific for asialoglycoproteins. *J. Biol. Chem.* 1976;251(17):5292-5299.
31. Weis W.I., Drickamer K., Hendrickson W.A. Structure of a C-type mannose-binding protein complexed with an oligosaccharide. *Nature.* 1992;360:127-134. <https://doi.org/10.1038/360127a0>
32. Drickamer K., Mamon J.F., Binns G., Leung J.O. Primary structure of the rat liver asialoglycoprotein receptor. Structural evidence for multiple polypeptide species. *J. Biol. Chem.* 1984;259(2):770-778.
33. Hong W., Le A. Van, Doyle D. Identification and characterization of a murine receptor for galactose-terminated glycoproteins. *Hepatology.* 1988;8(3):553-558. <https://doi.org/10.1002/hep.1840080320>
34. Guan M., Zhou Yi, Zhu Q-L., Liu Y. N-Trimethyl chitosan nanoparticle-encapsulated lactosyl-norcantharidin for liver cancer therapy with high targeting efficacy. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 2012;8(7):1172-1181. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.01.009>
35. D'Souza A.A., Devarajan P. V. Asialoglycoprotein receptor mediated hepatocyte targeting – Strategies and applications. *J. Control. Release.* 2015;203:126-139. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.02.022>
36. Yoshino K., Nakamura K., Terajima Y., Kurita A. Comparative studies of irinotecan-loaded polyethylene glycol-modified liposomes prepared using different PEG-modification methods. *Biochim. Biophys. Acta – Biomembr.* 2012;1818(11):2901-2907. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.07.011>
37. Franssen E.J.F., Jansen R.W., Vaalburg M., Meijer D.K. Hepatic and intrahepatic targeting of an anti-inflammatory agent with human serum albumin and neoglycoproteins as carrier molecules. *Biochem. Pharmacol.* 1993;45(6):1215-1226. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(93\)90273-Y](https://doi.org/10.1016/0006-2952(93)90273-Y)
38. Rensen P.C.N., Sliedregt L.A., Ferns M., Kieviet E., van Rossenberg S.M., van Leeuwen S.H., van Berkel T.J., Biessen E.A. Determination of the upper size limit for uptake and processing of ligands by the asialoglycoprotein receptor on hepatocytes in vitro and in vivo. *J. Biol. Chem.* 2001;276(40):37577-37584. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101786200>
39. Engel A., Chatterjee S.K., Al-Arifi A., Reiemann D., Langner J., Nuhn P. Influence of spacer length on interaction of mannosylated liposomes with human phagocytic cells. *Pharm. Res.* 2003;20(1):51-57. <https://doi.org/10.1023/A:1022294624256>
40. Makky A., Michel J-P., Maillaed P., Rosilio V. Biomimetic liposomes and planar supported bilayers for the assessment of glycodendrimeric porphyrins interaction with an immobilized lectin. *Biochim. Biophys. Acta – Biomembr.* 2011;1808(3):656-666. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.11.028>
41. Sundler R. Studies on the effective size of phospholipid headgroups in bilayer vesicles using lectin-glycolipid interaction as a steric probe. *Biochim. Biophys. Acta.* 1984;771:59-67. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(84\)90110-X](https://doi.org/10.1016/0005-2736(84)90110-X)
42. Sasaki A., Murahashi N., Yamada H., Morikawa A. Syntheses of novel galactosyl ligands for liposomes and their accumulation in the rat liver. *Biol. Pharm. Bull.* 1994;17(5):680-685. <https://doi.org/10.1248/bpb.17.680>
43. Yoshioka H., Ohmura T., Hasegawa M., Hirota S., Makino M., Kamiya M. Synthesis of galactose derivatives that render lectin-induced agglutinating ability to liposomes. *J. Pharm. Sci.* 1993;82(3):273-275. <https://doi.org/10.1002/jps.2600820311>
44. Shimada K., Kamps J.A., Regts J., Ikeda K., Shiozawa T., Hirota S., Scherphof G.L. Biodistribution of liposomes containing synthetic galactose-terminated diacylglycerol-poly(ethyleneglycol)s. *Biochim. Biophys. Acta – Biomembr.* 1997;1326(2):329-341. [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(97\)00036-9](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(97)00036-9)
45. Valentijn A.R.P.M., van der Marel G.A., Sliedregt L., van Berkel T. Solid-phase synthesis of lysine-based cluster galactosides receptor with high affinity for the asialoglycoprotein receptor. *Tetrahedron.* 1997;53(2):759-770. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(96\)01018-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(96)01018-6)
46. Biessen E.A.L., Broxterman H., van Boom J.H.,

- van Berkel T.J. The cholesterol derivative of a triantennary galactoside with high affinity for the hepatic asialoglycoprotein receptor: A potent cholesterol lowering agent. *J. Med. Chem.* 1995;38:1846-1852. <https://doi.org/10.1021/jm00011a003>
47. Singh M., Ariatti M. Targeted gene delivery into HepG2 cells using complexes containing DNA, cationized asialoorosomucoid and activated cationic liposomes. *J. Control. Release.* 2003;92(3):383-394. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(03\)00360-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(03)00360-2)
48. Носова А.С., Колоскова О.О., Шиловский И.П., Себякин Ю.Л., Хайтов М.Р. Гликоконъюгаты на основе лактозы со спейсерами различной длины для создания транспортных систем к клеткам печени. *Биомедицинская химия.* 2017;63(5):467-471. <https://dx.doi.org/10.18097/PBMC20176305467>
- [Nosova A.S., Koloskova O.O., Shilovskiy I.P., Sebyakin Yu.L., Khaitov M.R. Lactose-based glycoconjugates with variable spacers for design of liver-targeted liposomes. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry]. 2017;63(5):467-471 (in Russ.) <https://dx.doi.org/10.18097/PBMC20176305467>]
49. Prakash T.P., Yu J., Migawa M.T., Kinberger G.A., Wan W.B., Østergaard M.E., Carty R.L., Vasquez G. Comprehensive structure activity relationship of triantennary *N*-acetylgalactosamine conjugated antisense oligonucleotides for targeted delivery to hepatocytes. *J. Med. Chem.* 2016; 59(6):2718-2733. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01948>
50. Mukthavaram R., Marepally S., Venkata M.Y., Vegi G.N., Sistla R., Chaudhuri A. Cationic glycolipids with cyclic and open galactose head groups for the selective targeting of genes to mouse liver. *Biomaterials.* 2009;30(12):2369-2384. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.074>
51. Sun P., He Y., Lin M., Zhao Y. Glyco-regioisomerism effect on lectin-binding and cell-uptake pathway of glycopolymer-containing nanoparticles. *ACS Macro Lett.* 2014;3:96-101. <https://doi.org/10.1021/mz400577p>
52. Fukuda I., Mochizuki S., Sakurai K. Macrophage-targeting gene delivery using a micelle composed of mannose-modified lipid with triazole ring and dioleoyl trimethylammonium propane. *Biomed. Res. Int.* 2015;(10):1-8. <https://doi.org/10.1155/2015/350580>
53. Monestier M., Charbonnier P., Gateau C., Cuillel M., Robert F., Lebrun C., Mintz E., Renaudet O., Delangle P. ASGPR-mediated uptake of multivalent glycoconjugates for drug delivery in hepatocytes. *ChemBioChem.* 2016;17:590-594. <https://doi.org/10.1002/cbic.201600023>
54. Grant C.W.M., Peters M.W. Lectin-membrane interactions information from model systems. *Biochim. Biophys. Acta – Rev. Biomembr.* 1984;779(4):403-422. [https://doi.org/10.1016/0304-4157\(84\)90018-2](https://doi.org/10.1016/0304-4157(84)90018-2)
55. Koloskova O.O., Budanova U.A., Shchelik I.C., Shilovskii I.P., Khaitov M.R., Sebyakin Y.L. Examination the properties of lipopeptide liposomes modified by glycoconjugates. *Nano Hybrids Compos.* 2017;13:82-88. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/NHC.13.82>
56. Sliedregt L.A.J.M., Rensen P.C., Rump E.T., van Santbrink P.J., Bijsterbosch M.K., Valentijn A.R., van der Marel G.A., van Boom J.H., van Berkel T.J., Biessen E.A. Design and synthesis of novel amphiphilic dendritic galactosides for selective targeting of liposomes to the hepatic asialoglycoprotein receptor. *J. Med. Chem.* 1999;42:609-618. <https://doi.org/10.1021/jm981078h>
57. Engel A., Chatterjee S.K., Al-Arifi A., Nuhn P. Influence of spacer length on the agglutination of glycolipid-incorporated liposomes by ConA as model membrane. *J. Pharm. Sci.* 2003;92(11):2229-2235. <https://doi.org/10.1002/jps.10481>
58. Narang A.S., Thoma L., Miller D.D., Mahato R.I. Cationic lipids with increased DNA binding affinity for nonviral gene transfer in dividing and nondividing cells. *Bioconjug. Chem.* 2005;16(1):156-168. <https://doi.org/10.1021/bc049818q>
59. Felgner J.H., Kumar R., Sridhar C.N., Wheeler C.J., Tsai Y.J., Border R., Ramsey P., Martin M., Felgner P.L. Enhanced gene delivery and mechanism studies with a novel series of cationic lipid formulations. *J. Biol. Chem.* 1994;269(4):2550-2561.
60. Maiti B., Kamra M., Karande A.A., Bhattacharya S. Transfection efficiencies of  $\alpha$ -tocopherylated cationic gemini lipids with hydroxyethyl bearing headgroups under high serum conditions. *Org. Biomol. Chem.* 2018;11:1983-1993. <https://doi.org/10.1039/c7ob02835k>
61. Li H., Hao Y., Wang N., Wang L., Jia S., Wang Y., Yang L., Zhang Y., Zhang Z. DOTAP functionalizing single-walled carbon nanotubes as non-viral vectors for efficient intracellular siRNA delivery. *Drug. Deliv.* 2016;23(3):840-848. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.919542>
62. Berchel M., Akhter S., Berthe W., Gonçalves C., Dubuisson M., Pichon C., Jaffrès P.-A., Midoux P. Synthesis of  $\alpha$ -amino-lipophosphonates as cationic lipids or co-lipids for DNA transfection in dendritic cells. *J. Mater. Chem. B.* 2017;5(33):6869-6881. <https://doi.org/10.1039/c7tb01080j>
63. Zhao Y., Zhu J., Zhou H., Guo X., Tian T., Cui S., Zhen Y., Zhang S., Xu Y. Sucrose ester based cationic liposomes as effective non-viral gene vectors for gene delivery. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2016;145:454-461. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.05.033>
64. Chesnoy S., Huang L. Structure and function of lipid-DNA complexes for gene delivery. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 2000;29:27-47. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.29.1.27>
65. Zhao Y., Liu A., Du Y., Cao Y., Zhang E., Zhou Q., Hai H., Zhen Y., Zhang S. Effects of sucrose ester structures on liposome-mediated gene delivery. *Acta Biomater.* 2018;72:278-286. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.03.031>
66. Kinberger G.A., Prakash T.P., Yu J., Vasquez G., Low A., Chappell A., Schmidt K., Murray H.M., Gaus H., Swayze E.E., Seth P.P. Conjugation of mono and di-GalNAc sugars enhances the potency of antisense oligonucleotides via ASGR mediated delivery to hepatocytes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016;26(15):3690-3693. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.084>
67. Oh H.R., Jo H.Y., Park J.S., Kim D.E., Cho J.Y., Kim P.H., Kim K.S. Galactosylated liposomes for targeted co-delivery of doxorubicin/vimentin siRNA to hepatocellular carcinoma. *Nanomaterials.* 2016;6(141). <https://doi.org/10.3390/nano6080141>
68. Bansal D., Yadav K., Pandey V., Ganeshpurkar A., Agnihotri A., Dubey N. Lactobionic acid coupled liposomes: An innovative strategy for targeting hepatocellular carcinoma. *Drug Deliv.* 2016;23(1):140-146. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.907373>
69. Liu X., Han M., Xu J., Geng S., Zhang Y., Ye X., Gou J., Yin T., He H., Tang X. Asialoglycoprotein receptor-targeted liposomes loaded with a norcantharimide derivative for hepatocyte-selective targeting. *Int. J. Pharm.* 2017;520(1-2):98-110. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.02.010>
70. Sonoke S.S., Ueda T., Fujiwara K., Kuwabara K., Yano J. Galactose-modified cationic liposomes as a liver-targeting

delivery system for small interfering RNA. *Biol. Pharm. Bull.* 2011;34(8):1338-1342. <https://doi.org/10.1248/bpb.34.1338>

71. De Silva A.T.M., Maia A.L.C., de Oliveira Silva J., de Barros A.L.B., Soares D.C.F., de Magalhães M.T.Q., José Alves R., Ramaldes G.A. Synthesis of cholesterol-based neoglycoconjugates and their use in the preparation of liposomes for active liver targeting. *Carbohydr. Res.* 2018;465:52-57. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2018.06.008>

72. Gur'eva L.Y., Bol'sheborodova A.K., Sebyakin Y.L. Design, synthesis, and properties of neoglycolipids based on ethylene glycoles conjugated with lactose as components of targeted delivery systems of biologically active compounds. *Russ. J. Org. Chem.* 2012;48(8):1047-1054. <https://doi.org/10.1134/S1070428012080039>

73. Budanova U.A., Shchelik I., Koloskova O., Sebyakin Y.L. Multivalent glycoconjugate as the vector of target delivery of bioactive compounds. *Mendeleev Commun.* 2016;26(3):205-206. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2016.04.008>

74. Koloskova O.O., Nosova A.S., Shchelik I.S., Shilovskiy I., Sebyakin Y.L., Khaitov M.R. Liver-targeted delivery of nucleic acid by liposomes modified with a glycoconjugate. *Mendeleev Commun.* 2017;27(6):626-627. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mencom.2017.11.030>

75. Sakashita M., Mochizuki S., Sakurai K. Hepatocyte-targeting gene delivery using a lipoplex composed of galactose-modified aromatic lipid synthesized with click chemistry. *Bioorg. Med. Chem.* 2014;22(19):5212-5219. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.012>

#### Об авторах:

**Носова Анастасия Сергеевна**, магистр кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86). <https://orcid.org/0000-0002-4905-8911>

**Буданова Ульяна Александровна**, кандидат химических наук, ассистент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, 86). Scopus Author ID 14622352500, ResearcherID E-1659-2014, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9435>

**Себякин Юрий Львович**, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, 86). Scopus Author ID 6701455145, ResearcherID T-2835-2019, <https://orcid.org/0000-0002-7027-378X>

#### About the authors:

**Anastasiya S. Nosova**, Master of the N.A. Preobrazhensky Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-4905-8911>

**Ulyana A. Budanova**, Cand. of Sci. (Chemistry), Assistant of Professor of the N.A. Preobrazhensky Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). Scopus Author ID 14622352500, ResearcherID E-1659-2014, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9435>

**Yury L. Sebyakin**, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Professor of the N.A. Preobrazhensky Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). Scopus Author ID 6701455145, ResearcherID T-2835-2019, <https://orcid.org/0000-0002-7027-378X>

*Поступила: 28.08.2019; Получена после доработки: 25.09.2019; Принята к опубликованию: 16.10.2019.  
Submitted: August 28, 2019; Reviewed: September 25, 2019; Accepted: October 16, 2019.*

## Новые технологические решения в производстве циклогексанона высокого качества

С.В. Леванова<sup>@</sup>, Е.А. Мартыненко, А.А. Моргун, И.Л. Глазко, А.Б. Соколов

Самарский государственный технический университет, г. Самара 443100, Россия

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

**Цели.** Интенсификация современных многотоннажных отечественных технологий требует глубокой проработки теоретических основ этих процессов и поиска путей, которые позволили бы существенно сократить сроки и затраты на их освоение и обеспечить выход на мировой рынок продукции высокого качества. Цель работы заключалась в исследовании вариантов технологических изменений процесса получения циклогексанона на стадиях омыления оксидата (продукта окисления циклогексана после отгонки основной части непрореагировавшего циклогексана) и ректификации целевого продукта, обеспечивающих его высокое качество, не требующих значительных энергетических и инвестиционных затрат.

**Методы.** Исследования гетерофазного щелочного гидролиза водными растворами NaOH проводили в интервале температур 30–80 °С в присутствии и без катализатора межфазного переноса (КМФП) (режим омыления в промышленности 70 °С); гомофазный процесс изучали в присутствии КОН при температуре 120 °С (промышленный режим ректификации циклогексанона-сырца 90–130 °С) на искусственных смесях, составленных на основе промышленных образцов оксидата с добавлением модельных веществ (кислородсодержащих примесей с содержанием основного вещества не менее 95%). Анализ исходных и полученных продуктов проводили с использованием газо-жидкостной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии.

**Результаты.** Совокупность полученных данных дает теоретическое обоснование реальному факту: при гетерофазном щелочном омылении в промышленных условиях сложные эфиры и неомыляемые примеси могут быть удалены на 50–70%. Доочистка сырого циклогексанона при ректификации в присутствии КОН в 3–5 раз уменьшает эфирное число, однако в кубе резко возрастает количество продуктов конденсации циклогексанона, которое в зависимости от соблюдения режимов колеблется от 10 до 20 кг/т циклогексанона. В присутствии КМФП конверсия эфиров на стадии омыления составляет 95–100%, альдегидов 100%, непредельных кетонов 80%.

**Заключение.** В случае внедрения предложенной технологии омыления оксидата в присутствии КМФП отпадает необходимость использования щелочи в процессе ректификации сырого циклогексанона, что делает процесс более стабильным, сокращаются потери циклогексанона, уменьшается количество смол и достигаются нормированные показатели качества циклогексанона.

**Ключевые слова:** капролактан, циклогексанон, очистка, примеси, межфазный катализ.

**Для цитирования:** Леванова С.В., Мартыненко Е.А., Моргун А.А., Глазко И.Л., Соколов А.Б. Новые технологические решения в производстве циклогексанона высокого качества. *Тонкие химические технологии*. 2019;14(5):21-30. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-21-30>

## New technological solutions in the production of high quality cyclohexanone

Svetlana V. Levanova<sup>@</sup>, Evgeniya A. Martynenko, Alena A. Morgun, Ilya L. Glazko, Alexander B. Sokolov

Samara State Technical University, Samara 443031, Russia

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

**Objectives.** The intensification of modern large-tonnage Russian technologies requires a deep investigation into the theoretical foundations of these processes and searching for ways that would significantly reduce the time and cost of their development, as well as to ensure the access of high-quality products on the world market. The aim of the work was to study the options regarding technological changes in the process of obtaining cyclohexanone at two stages: 1) oxidate (cyclohexane oxidation product after the stage of neutralization and removal of the main amount of unreacted cyclohexane) saponification and 2) end product rectification. The changes should ensure the high quality of the product without requiring significant energy and investment costs.

**Methods.** Studies of heterophase alkaline hydrolysis with NaOH solutions were carried out at 30–80 °C in the presence of and without a phase transfer catalyst (PTC) (saponification conditions in the industry are 70 °C). The homophase process was studied in the presence of KOH at 120 °C (industrial conditions for raw cyclohexanone rectification are 90–130 °C) on artificial mixtures based on industrial samples of the oxidate with the addition of model substances (oxygen-containing impurities with a main substance content of no less than 95%). Analysis of the initial and obtained products was carried out using gas-liquid chromatography and chromatography-mass spectrometry.

**Results.** The totality of the obtained data provides theoretical justification for the fact: 50–70% of esters and unsaponifiable impurities can be removed by using heterophase alkaline saponification in industrial environments. The post-treatment of crude cyclohexanone by rectification in the presence of KOH decreases the ester number by a factor of 3–5, however, the number of cyclohexanone condensation products in the bottom sharply increases. The amount of these substances varies from 10 to 20 kg/t of cyclohexanone depending on compliance with the conditions. In the presence of PTC, the conversion of esters at the saponification stage is 95–100%, aldehydes 100%, and unsaturated ketones 80%.

**Conclusions.** If the proposed technology for saponification in the presence of PTC is adopted there will be no need to use an alkali during the process of cyclohexanone rectification. This makes the process more stable, reduces the losses of cyclohexanone, reduces the amount of tars, and normalized indicators of cyclohexanone quality are attained.

**Keywords:** caprolactam, cyclohexanone, purification, impurities, phase-transfer catalysis.

**For citation:** Levanova S.V., Martynenko E.A., Morgun A.A., Glazko I.L., Sokolov A.B. New technological solutions in the production of high quality cyclohexanone. *Tonkie Khim. Teknol.* = *Fine Chem. Technol.* 2019;14(5):21-30 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-21-30>

### Введение

Интенсификация современных многотоннажных отечественных технологий требует глубокой проработки теоретических основ этих процессов и поиска путей, которые позволили бы существенно сократить сроки и затраты на их освоение и обеспечить выход на мировой рынок продукции высокого качества [1–3].

Сложность ситуации в производстве капролактама заключается в том, что, как известно, при окислении циклогексана образуется большое количество (более 50) кислородсодержащих соединений (омыляемых и неомыляемых), принадлежащих к различным классам и обладающих различной реакционной способностью. Это альдегиды, спирты, кетоны, перекисные соединения, карбоновые кислоты, их алифатические и циклогексильные эфиры [4–7].

О кондициях циклогексанона и капролактама судят по общепринятым показателям качества, которые достаточно чувствительно, хотя и условно, свидетельствуют о примесях иной химической природы. Это перманганатный индекс (ПИ) – показатель качества циклогексанона и капролактама, который характеризует содержание легкоокисляющихся соединений в целевом продукте. Для циклогексанона-ректификата, удовлетворяющего требованиям мировых стандартов, перманганатный индекс должен быть не более 20 единиц<sup>1</sup> [2], качество товарного капролактама (ПИ – 4-5 ед.) напрямую зависит от качества

<sup>1</sup> ГОСТ 26743.7-86. Капролактамы. Метод определения перманганатного индекса. М.: Издательство стандартов, 1981. 6 с. [State Standard GOST 26743.7-86. Caprolactam. Method for determination of permanganate index. Moscow, Standartov Publ., 1981. 6 p. (in Russ.).]

циклогексанона, очистке которого в производстве на протяжении нескольких десятилетий с переменным успехом химики и технологи всего мира уделяют большое внимание [2, 8–21].

В отечественных промышленных производствах получения циклогексанона существует несколько последовательных стадий очистки оксидата, полученного жидкофазным окислением циклогексана в присутствии нафтената кобальта: водная или водно-щелочная отмывка от кислот, омыление (гидролиз) сложных эфиров и ректификация циклогексанона-сырца в присутствии гидроксида калия (0.01–1% масс. на реакцию массу). Основным недостатком реализованных в промышленности способов очистки является отсутствие стабильности показателей и контроля образующихся побочных высококипящих продуктов, большой расход щелочи и потери целевого продукта [2].

На основе анализа имеющейся литературной информации, ранее проведенных нами исследований [2, 3, 14, 17–19] и результатов, полученных в настоящей работе, мы аргументировали возможные варианты внесения изменений на стадиях омыления оксидата и ректификации циклогексанона, обеспечивающие его высокое качество, не требующие значительных энергетических и инвестиционных затрат.

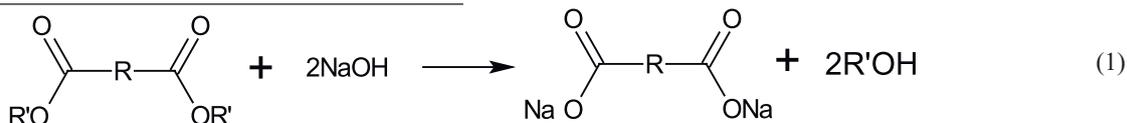
### Экспериментальная часть

Для исследований использовали промышленный образец реакционной массы процесса окисления циклогексана, после стадии нейтрализации и удаления основного количества непрореагировавшего циклогексана, % масс.: циклогексан – 38.8; циклогексанон – 35.5; циклогексанол – 24.0; примеси – 1.7.

В качестве модельных объектов исследования были выбраны: гексановый альдегид и циклогексен-2-он как объекты исследования среди альдегидных и непредельных/карбонильных примесей соответственно, дибутиладипинат (ДБА) и дициклогексиладипинат (ДЦГА) – среди эфирных соединений, последний выбран как наиболее трудноомыляемый эфир.

Дибутиладипинат (ДБА) торговой марки “Acros Organics” с чистотой не менее 96% масс. представляет собой бесцветную прозрачную жидкость,  $T_{\text{кип.}} = 305\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\rho^{20} = 0.965\text{ г/см}^3$ .

Дициклогексиладипинат (ДЦГА) был получен этерификацией адипиновой кислоты (марки «чда»)



Как показывают исследования промышленных образцов, сложные эфиры удаётся удалить на стадии омыления только на 50–70%, что говорит о

циклогексильным спиртом (марки «хч»). Полученный продукт – белый порошок,  $T_{\text{пл.}} = 35.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{кип.}} = 324\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\rho^{20} = 1.037\text{ г/см}^3$ . Чистота полученного эфира составляла не менее 99.8% по данным ГЖХ.

Циклогексен-2-ол был синтезирован бромированием циклогексена *N*-бромсукцинимидом с последующим омылением гидрокарбонатом натрия по методике [22]. Конечный продукт по данным ГЖХ имел чистоту более 85% масс.,  $T_{\text{кип.}} = 164\text{--}165\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Циклогексен-2-он и гексаналь производства фирмы “Sigma-Aldrich” имели чистоту не менее 95.0 и 98.0% масс. соответственно.

Катализатор межфазного переноса, триоктилметиламмоний хлорид (торговое название «Аликват-336») фирмы “Acros Organics”, представляет собой тяжелую вязкую бесцветную жидкость с чистотой более 97.0%. Гидроксиды калия и натрия, применяемые в работе, имели маркировки «хч» и «чда» соответственно.

В исследованиях использовали искусственные смеси, составленные на основе промышленных образцов оксидата с добавлением изучаемых объектов в интервале температур 30–90 °С (температура, близкая к условиям стадии омыления) в присутствии и без катализаторов межфазного переноса (КМФП).

Анализ оксидата проводили хроматографически, продукты окисления идентифицировали методом хромато-масс-спектрометрии. Условия проведения анализа: прибор Shimadzu GCMS QP2010 Ultra, капиллярная колонка DB-1ms – 30 м×0.25 мм; режим термостатирования 60 °С (5 мин) – 10 °С/мин – 260 °С; газ-носитель – гелий; деление потока 1/100. Большинство примесных соединений в оксидате идентифицированы на основе масс-спектров, имеющих в базе данных NIST [23]; остальные компоненты – по правилам фрагментации молекулярных ионов [24].

### Результаты и их обсуждение

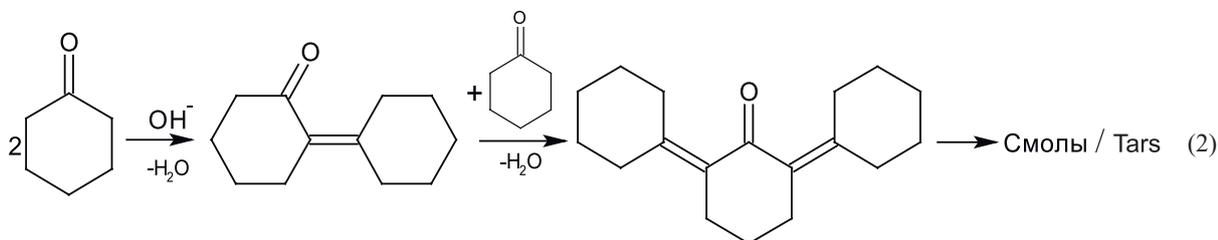
Гидролиз сложных эфиров, катализируемый щелочами, протекает необратимо, благодаря чему он нашел широкое распространение в промышленном органическом синтезе. Большинство сложных эфиров нерастворимы в воде, поэтому гидролиз водными растворами щелочей протекает в двухфазной системе очень медленно, особенно для дициклогексильных эфиров дикарбоновых кислот [5, 25].

Стадия омыления сложных эфиров (5–20%) водными растворами щелочи:

низкой ее эффективности. Некаталитическая реакция в гетерофазной водно-щелочной системе имеет ограничения, связанные с пределом растворимости

субстрата в водной фазе, которая обратно пропорциональна концентрации используемого щелочного раствора [26].

Было высказано предположение о повышении роли эффекта растворения субстрата в водно-щелочных реакциях, что является основополагающим моментом при интенсификации процесса в реакторе



Установлено, что при повышении температуры от 30 до 120 °С количество продуктов конденсации (смол) возрастает в 10 раз.

Увеличение температуры приводит к необходимости вести процесс под давлением, что требует изменения аппаратного оформления процесса и соответственно больших капитальных затрат.

### 2) Гомогенизация реакционной среды

Переход от гетерофазной системы к гомофазной при проведении процесса в водно-спиртовом растворе щелочи приводит к значительному росту скорости гидролиза сложных эфиров даже при более низких температурах (0–20 °С). Константы скорости возрастают на 2–3 порядка [17]. Так, время достижения 95%-ной конверсии дициклогексилладипината (ДЦГА) при гетерофазном гидролизе составляет 6 ч, при гомогенном гидролизе – 1 мин. Однако недостатком этого метода является использование растворителя для гомогенизации, что несет за собой изменение действующей технологии и значительные затраты на регенерацию растворителя. Следовательно, для интенсификации процесса необходимо искать другие пути.

### 3) Использование катализаторов межфазного переноса

Межфазный катализ, как известно, является общепризнанным методом интенсификации гетерофазных процессов, в том числе процесса омыления сложных эфиров [27, 28]. Наши исследования показали [17], что наибольшее увеличение скорости гидролиза сложных эфиров наблюдалось при использовании катализатора триоктилметиламмоний-хлорида –  $[N(C_8H_{17})_3CH_3]Cl$  (ТОМАХ), который в области концентраций 0.2–1.4% масс. (оптимально 0.5 % масс.) можно отнести к классу межфазных катализаторов, не блокирующих поверхность раздела фаз. При увеличении концентрации более 1.5% масс. наблюдается осмоление. Применение КМФП увеличивает скорость гидролиза сложных эфиров: время достижения 95%-ной конверсии ди-

идеального смешения. Мы рассмотрели несколько вариантов возможного решения проблемы.

### 1) Изменение температурного режима процесса

В работе [17] показано, что увеличение температуры процесса омыления позволяет более полно удалить сложные эфиры, однако это приводит к появлению продуктов конденсации циклогексанона:

циклогексильных эфиров составляет 2 ч против 6 ч в некаталитическом процессе; количественное превращение дибутиладипината (ДБА) достигается за несколько минут.

В оксидате, как отмечалось выше, помимо омыляемых продуктов, содержатся и неомыляемые примеси: около 6% масс. от общего количества примесей. Из них 3.1% относятся к соединениям, содержащим альдегидную группу, 1.5% – к соединениям, содержащим кето-группу, 1.1% – к углеводородам, 0.1% – к непредельным соединениям [18]. Все перечисленные соединения, кроме углеводородов, в условиях нуклеофильного катализа теоретически могут вступать в реакции конденсации, диспропорционирования, образуя высококипящие побочные продукты, которые должны быть удалены из циклогексанона-сырца.

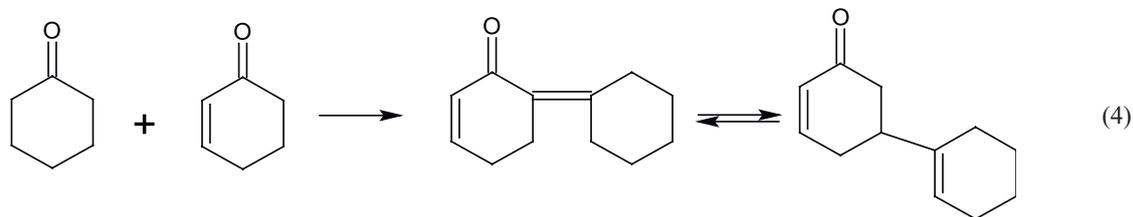
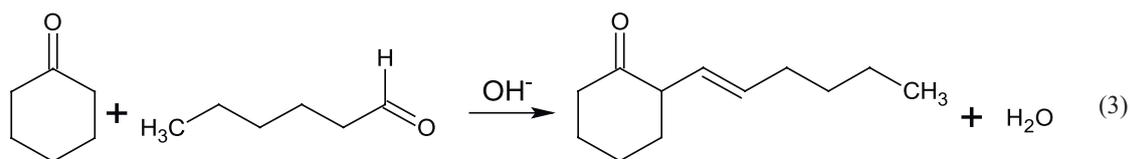
В работе [18] на модельных системах в условиях, близких к промышленным, изучены конкурирующие реакции конденсации циклогексанона с неомыляемыми примесями.

Исследования проводили при гетерофазном щелочном гидролизе водными растворами NaOH в интервале температур 30–80 °С в присутствии и без КМФП (режим омыления 70 °С) и в гомофазных условиях в присутствии KOH при температуре 120 °С (режим ректификации циклогексанона-сырца 90–130 °С).

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

- линейные альдегиды с температурой кипения 75–130 °С в условиях щелочного катализа взаимодействуют с циклогексаноном (реакция 3) с конверсией 30–40% в интервале температур 30–70 °С (режим омыления). В присутствии КМФП скорость увеличивается в 2 раза, конверсия достигает более 80%;

- аналогично ведут себя ненасыщенные циклические кетоны, которые благодаря наличию активной карбонильной группы взаимодействуют с циклогексаноном при температурах 50–70 °С; в присутствии КМФП при 70 °С – почти количественно (реакция 4).



Совокупность полученных данных дает теоретическое обоснование реальному факту: в условиях омыления оксидата при отсутствии КМФП сложные эфиры и неомыляемые примеси не могут быть удалены полностью: ПИ оксидата до омыления составляет 350–400 ед.; после омыления – 80–130 ед.

Дальнейшая доочистка сырого циклогексанона в промышленных условиях осуществляется при ректификации в тарельчатой колонне в присутствии гидроксида калия (до 1% масс. на реакцию массу), при температурах 90–130 °С (средняя по колонне); время пребывания реакционной смеси в колонне 2–2.5 ч. Как продемонстрировано в работах [14, 19, 29], чистота сырого циклогексанона при ректификации при отсутствии щелочи составляет 99.7–99.8%, ПИ остается на уровне 80–100 ед., содержание легкоокисляющихся примесей составляет в среднем  $(0.3\text{--}0.5) \times 10^{-5}$  моль эфирных групп/г. Если одновременно с сырьем осуществлять подачу раствора щелочи в колонну ректификации в количестве, эквивалентном содержанию легкоокисляющихся примесей, то ПИ снизится до значений 10–20 ед., эфирное число уменьшится в 3–5 раз  $(0.1\text{--}0.3) \times 10^{-5}$  моль эфирных групп/г; однако в кубе резко увеличивается количество продуктов конденсации циклогексанона – его димеров и тримеров (до 20–50 кг/т); димеры циклогексанона появляются в дистилляте, снижая

концентрацию товарного циклогексанона до 99.1–99.4%. Для достижения нормированных показателей качества требуется установка дополнительного пакета насадок или дополнительной колонны ректификации [29]. Однако при этом придется смириться с неизменным образованием тяжелых продуктов, количество которых зависит от соблюдения показателей ректификации (температура, количество подаваемой щелочи, гидродинамические режимы в колонне) и варьируется от 10 до 100 кг/т циклогексанона.

Как показывает анализ проблемы, использование КМФП открывает реальную возможность оптимизации стадии омыления, при этом нет необходимости в изменении аппаратного оформления процесса [18].

В настоящей работе выполнен контрольный опыт стадии омыления промышленного оксидата в присутствии и без КМФП в условиях, рекомендованных на основании кинетических исследований [18]. Был проведен анализ ГЖХ и ГХ–МС реакционных масс до и после гидролиза. Результаты представлены в таблице. Видно, что конверсия эфиров, в том числе трудноомыляемых, составляет 95–100%, альдегидов – 100%, непредельных кетонов – 80%. В этом случае процесс ректификации можно проводить без использования щелочи.

Результаты анализа оксидата до и после щелочного гидролиза сложных эфиров в условиях межфазного катализа  
Results of the oxidate analysis before and after alkaline hydrolysis of esters under the conditions of phase-transfer catalysis

№	Название соединения / Compound name	Концентрация / Concentration*, %	
		До гидролиза / Before hydrolysis	После гидролиза / After hydrolysis
1	<i>n</i> -Пропиловый эфир этановой кислоты / Ethanoic acid propyl ester	0.51	0.00
2	Метилциклогексан / Methylcyclohexane	1.38	0.82
3	Этилциклопентан / Ethylcyclopentane	0.39	0.40
4	1-Пентанол / 1-Pentanol	11.90	12.36
5	Толуол / Toluene	1.03	1.14
6	Циклопентанол / Cyclopentanol	2.00	2.64

Таблица. Окончание  
Table. Continued

№	Название соединения / Compound name	Концентрация / Concentration*, %	
		До гидролиза / Before hydrolysis	После гидролиза / After hydrolysis
7	Гексаналь / Hexanal	8.19	0.00
8	1,2-Эпоксидциклогексан / 1,2-Epoxycyclohexane	4.58	1.49
9	2-Циклогексен-1-он / 2-Cyclohexen-1-one	3.33	0.00
10	<b>Циклогексиловый эфир метановой кислоты / Methanoic acid cyclohexyl ester</b>	<b>0.39</b>	<b>0.00</b>
11	Гексановая кислота / Hexanoic acid	0.43	0.00
12	1,5-Пентадиол / 1,5-Pentadiol	3.01	1.19
13	<b>Циклогексиловый эфир этановой кислоты / Ethanoic acid cyclohexyl ester</b>	<b>1.01</b>	<b>0.00</b>
14	1,2-Циклогександиол / 1,2-Cyclohexanediol	4.00	3.97
15	1,3-Циклогександиол / 1,3-Cyclohexanediol	7.53	3.13
16	2-Этилиденциклогексанон / 2-Ethylidenecyclohexanone	0.74	1.20
17	<b>Циклогексиловый эфир пропановой кислоты / Propanoic acid cyclohexyl ester</b>	<b>1.23</b>	<b>0.00</b>
18	<b>Гексиловый эфир пентановой кислоты / Pentanoic acid hexyl ester</b> <b>Пентиловый эфир гексановой кислоты / Hexanoic acid pentyl ester</b>	<b>0.63</b>	<b>0.00</b>
19	<b>Циклогексиловый эфир бутановой кислоты / Pentanoic acid cyclohexyl ester</b>	<b>0.66</b>	<b>0.00</b>
20	Гексадиаль-1,6 / Hexadial-1,6	2.52	1.86
21	<b>Циклогексиловый эфир пентановой кислоты / Pentanoic acid cyclohexyl ester</b>	<b>4.19</b>	<b>0.00</b>
22	Гексилциклогексиловый эфир / Hexylcyclohexyl ether	0.62	0.57
23	Дициклогексиловый эфир / Dicyclohexyl ether	6.45	6.70
24	<b>Пентиловый эфир гександиовой кислоты / Hexanedioic acid pentyl ester</b>	<b>0.62</b>	<b>0.00</b>
25	<b>Циклогексиловый эфир гексановой кислоты / Hexane acid cyclohexyl ester</b>	<b>0.83</b>	<b>0.00</b>
26	2-(1-Гидрокси-1-гексил)-циклогексанон / 2-(1-Hydroxy-1-hexyl)cyclohexanone	13.74	7.70
27	2-Циклогексенилциклогексанол / 2-Cyclohexenylcyclohexanol	0.72	2.82
28	[1,1'-Бициклогексил]-2-он / [1,1'-Bicyclohexyl]-2-one	1.22	0.96
29	<b>Циклогексиловый эфир пентандиовой кислоты / Pentanedioic acid cyclohexyl ester</b>	<b>1.37</b>	<b>0.00</b>
30	2-Циклогексиденилциклогексанон / 2-Cyclohexylidenecyclohexanone	0.74	2.15
31	Октагидро-4а-метилнафталиндион-1,5 / 1,5-Octahydro-4a-methylnaphthalenedione-1,5	1.48	2.13
32	<b>Пентиловый эфир циклопентанкарбоновой кислоты / Cyclopentanecarboxylic acid pentyl ester</b>	<b>1.08</b>	<b>0.00</b>
33	<b>Дициклогексиловый эфир бутандиовой кислоты / Butanedioic acid dicyclohexyl ester</b>	<b>1.79</b>	<b>0.00</b>
34	1'-Гидрокси-[1,1'-бициклогексил]-он-2 / 1'-Hydroxy-[1,1'-bicyclohexyl]-one-2	0.92	40.42
35	1,2'-Дигидрокси-[1,1'-бициклогексил] / 1,2'-Dihydroxy-[1,1'-bicyclohexyl]	1.16	0.00
36	Бициклогексил-2,3'-дион / Bicyclohexyl-2,3'-dione	0.62	1.01
37	<b>Циклогексиловый эфир циклопентанкарбоновой кислоты / Cyclopentanecarboxylic acid cyclohexyl ester</b>	<b>1.27</b>	<b>0.00</b>
38	Бициклогексилдионы / Bicyclohexyldiones	2.41	5.33
39	<b>Дибутиловый эфир гександиовой кислоты / Hexanedioic acid dibutyl ester</b>	<b>1.28</b>	<b>0.00</b>
40	<b>Дициклогексиловый эфир гександиовой кислоты / Hexanedioic acid dicyclohexyl ester</b>	<b>2.01</b>	<b>0.00</b>
Σ		<b>100.0</b>	<b>100.0</b>

\* Содержание представлено в виде процентов от суммарного содержания примесей, равного 1.7%.

\* The content is presented as a percentage of the total impurity content equal to 1.7%.

На рисунке приведена блок-схема промышленного процесса выделения и очистки циклогексанона с пред-

лагаемыми вариантами оптимизации на стадии омыления оксидагта и ректификации сырого циклогексанона.

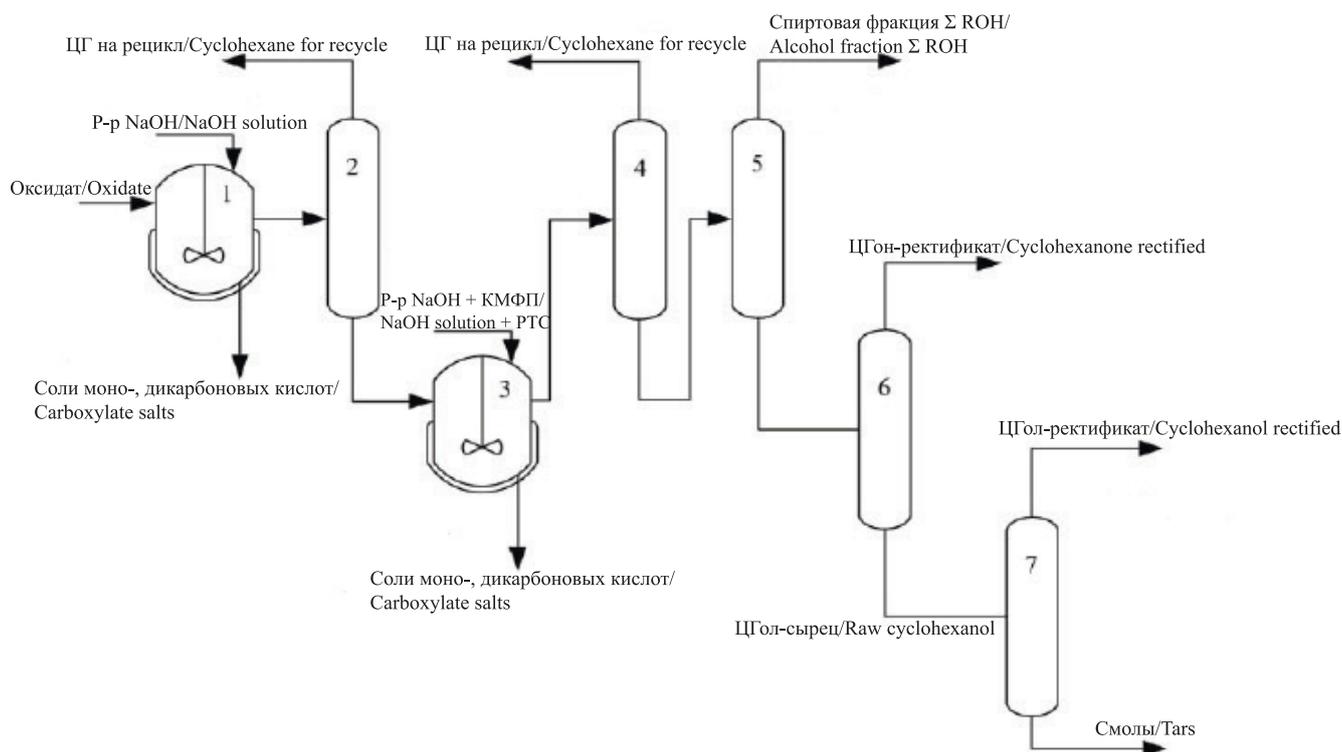


Схема блока выделения и очистки циклогексанона с предлагаемыми вариантами оптимизации (ЦГ – циклогексан, ЦГол – циклогексанол, ЦГон – циклогексанон).  
Scheme of an industrial process for cyclohexanone isolation and purification with the suggested optimization options.

После окисления циклогексана оксидаг направляется на стадию нейтрализации, где происходит его смешение с водным раствором щелочи в каскаде аппаратов смешения (поз. 1) при температуре 140–160 °С и давлении 1.3–1.65 МПа. Происходит нейтрализация органических кислот и частично гидролиз сложных эфиров. Далее органический слой поступает в колонну ректификации (поз. 2), где отгоняется основная часть непрореагировавшего циклогексана. Кубовая жидкость колонны поступает в каскад аппаратов с мешалками – реакторы омыления, куда подается водный раствор щелочи с добавленным в него КМФП (поз. 3). Температура в реакторах повышается последовательно с 60 °С, в последнем она достигает 90 °С. В этих условиях происходит количественное разложение трудноомыляемых эфиров и конденсация насыщенных и ненасыщенных альдегидов. После омыления органический слой направляется в колонну 4 для удаления остаточного количества циклогексана. Наряду с другими побочными продуктами в реакционной смеси содержатся спирты – амиловый, бутиловый, циклопентанол, кетоны и др. (спиртовая фракция), которые отгоняются в колонне поз. 5. (давление верха не более 0.01 МПа, температура верха колонны не более 160 °С).

Колонны 6, 7 предназначены для разделения циклогексанона ( $T_{\text{кип.}} = 155$  °С) и циклогексананола ( $T_{\text{кип.}} = 160$  °С). По результатам проведенных исследований предложено исключить подачу щелочи в колонну 6. Ректификационные колонны 6 и 7 работают под вакуумом при давлении верха колонны не более 10 и 6.67 кПа соответственно. Для колонны отгонки циклогексанона-ректификата температура верха – не более 90 °С, куба – не более 125 °С. В колонне 7 происходит разделение циклогексананола-ректификата от тяжелокипящих компонентов (смоли), температура верха колонны 74–88 °С, куба – не более 175 °С.

### Заключение

На основании анализа работы действующих промышленных установок производства циклогексанона, актуальной отечественной и зарубежной информации и собственных исследований установлено:

1. Основным недостатком реализованных в промышленности способов очистки циклогексанона является отсутствие стабильности показателей и контроля образующихся побочных высококипящих продуктов, большой расход щелочи и потери целевого продукта;

2. Применение КМФП создает возможность оптимизировать стадию омыления без необходимости в изменении аппаратного оформления процесса и

дополнительных инвестиционных затрат: увеличивается конверсия трудноомыляемых эфиров в 3–4 раза (до 90–96%) и в 2 раза повышается скорость конденсации карбонильных примесей;

3. Это, в свою очередь, позволяет отказаться от использования щелочи при ректификации сырого циклогексанона и приведет к сокращению потерь целевого продукта, уменьшению количества смол в 1.5–2 раза при достижении нормативных показателей качества циклогексанона: чистота более 99.9%, ПИ 18–20 ед.

### Список литературы:

- Ritz J., Fuchs H., Kieczka H., Moran W.C. Caprolactam. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005. [https://doi.org/10.1002/14356007.a05\\_031](https://doi.org/10.1002/14356007.a05_031)
- Мартыненко Е.А., Глазко И.Л., Леванова С.В. Циклогексанон в производстве капролактама. Проблемы и решения // Известия АН. Серия химическая. 2016. № 10. С. 2513–2521.
- Карасева С.Я., Красных Е.Л., Леванова С.В., Петров Г.Г., Садивский С.Я. К вопросу о качестве капролактама и полиамида // Рос. хим. ж. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). 2006. Т. L. № 3. С. 54–58.
- Pohorecki R., Badyga J., Moniuk W., Podgorska W., Zdrojkowski A., Wierzchowski P.T. Kinetic model of cyclohexane oxidation // Chem. Eng. Sci. 2001. V. 56. № 4. P. 1285–1291. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2509\(00\)00350-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2509(00)00350-X)
- Vereecken L., Nguyen T.L., Hermans I., Peeters J. Computational study of the stability of  $\alpha$ -hydroperoxyl or  $\alpha$ -alkylperoxyl substituted alkyl radicals // Chem. Phys. Lett. 2004. V. 393. № 4-6. P. 432–436. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.076>
- Serinyel Z., Herbinet O., Frottier O., Dirrenberger P., Warth V., Glaude P.A., Battin-Leclerc F. An experimental and modeling study of the low- and high-temperature oxidation of cyclohexane // Combustion & Flame. 2013. V. 160. № 11. P. 2319–2332. <https://doi.org/10.1016/j.combustflame.2013.05.016>
- Zhang Y., Dai W., Wu G., Guan N., Li L. Cyclohexane oxidation: Small organic molecules as catalysts // Chin. J. Catal. 2014. V. 35. № 3. P. 279–285. [http://dx.doi.org/10.1016/S1872-2067\(14\)60024-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1872-2067(14)60024-3)
- Лупанов П.А., Чичагов В.Н., Чадаев В.П., Пенский Г.В. Качество капролактама, получаемого по схеме окисления циклогексана // Химическая промышленность. 1975. № 5. С. 336–338.
- Puffr R., Kubanek V. Lactam-based polyamides. Vol. 1. Polymerization. Structure and Properties. CRC Press, Inc., 1991. 321 p.
- Theodorou V., Skobridis K., Tzakosb A.G., Ragoussis V. A simple method for the alkaline hydrolysis of esters // Tetrahedron Lett. 2007. V. 48. № 46. P. 8230–8233. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.09.074>
- Xie D., Zhou Y., Xu D., Guo H. Solvent effect on concertedness of the transition state in the hydrolysis of p-nitrophenyl acetate. Org. Lett. 2005. V. 7. № 11. P. 2093–2095. <http://dx.doi.org/10.1021/ol0502836>
- Писарева В.С., Глухов П.А., Бекин В.В., Дорохов В.С., Куропаткина А.А. Ингибирующая активность масла ПОД // Башкирский химический журнал. 2011. Т. 18. № 4. С. 41–45.

### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-08-00307.

### Acknowledgments

This work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No. 18-08-00307.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

### References:

- Ritz J., Fuchs H., Kieczka H., Moran W.C. Caprolactam. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005. [https://doi.org/10.1002/14356007.a05\\_031](https://doi.org/10.1002/14356007.a05_031)
- Martynenko E.A., Glazko I.L., Levanova S.V. Cyclohexanone in the production of caprolactam. Problems and solutions. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya = Russ. Chem. Bull.* 2016;65(10):2513-2521 (in Russ.). <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1616-4>
- Karaseva S.Ya., Krasnykh E.L., Levanova S.V., Petrov G.G., Sadvitskiy S.Ya. On the quality of caprolactam and polyamide. *Rossiiskii khimicheskii zhurnal (Zhurnal Rossiiskogo khimicheskogo obshchestva im. D.I. Mendeleeva) = Russ. Chem. J. (Journal of the D.I. Mendeleev Russian Chemical Society)*. 2006;L(3):54-58.
- Pohorecki R., Badyga J., Moniuk W., Podgorska W., Zdrojkowski A., Wierzchowski P.T. Kinetic model of cyclohexane oxidation. *Chem. Eng. Sci.* 2001;56(4):1285-1291. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2509\(00\)00350-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2509(00)00350-X)
- Vereecken L., Nguyen T.L., Hermans I., Peeters J. Computational study of the stability of  $\alpha$ -hydroperoxyl or  $\alpha$ -alkylperoxyl substituted alkyl radicals. *Chem. Phys. Lett.* 2004;393(4-6):432-436. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.076>
- Serinyel Z., Herbinet O., Frottier O., Dirrenberger P., Warth V., Glaude P.A., Battin-Leclerc F. An experimental and modeling study of the low- and high-temperature oxidation of cyclohexane. *Combustion and Flame*. 2013;160(11):2319-2332. <https://doi.org/10.1016/j.combustflame.2013.05.016>
- Zhang Y., Dai W., Wu G., Guan N., Li L. Cyclohexane oxidation: Small organic molecules as catalysts. *Chin. J. Catal.* 2014;35(3):279-285. [http://dx.doi.org/10.1016/S1872-2067\(14\)60024-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1872-2067(14)60024-3)
- Lupanov P.A., Chichagov V.N., Chadaev V.P., Penskiy G.V. The quality of caprolactam obtained by cyclohexane oxidation. *Khimicheskaya promyshlennost' = Russian Chemical Industry*. 1975;5:336-338 (in Russ.).
- Puffr R., Kubanek V. Lactam-based polyamides. Vol. 1. Polymerization. Structure and Properties. CRC Press, Inc., 1991. 321 p.
- Theodorou V., Skobridis K., Tzakosb A.G., Ragoussis V. A simple method for the alkaline hydrolysis of esters. *Tetrahedron Lett.* 2007;48(46):8230-8233. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.09.074>
- Xie D., Zhou Y., Xu D., Guo H. Solvent effect on concertedness of the transition state in the hydrolysis of p-nitrophenyl acetate. *Org. Lett.* 2005;7(11):2093-2095. <http://dx.doi.org/10.1021/ol0502836>
- Pisareva V.S., Glukhov P.A., Bekin V.V., Dorokhov V.S., Kuropatkina A.A. Inhibitory activity of POD-oil. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal = Bashkir Chemical Journal*.

13. Остапенко Г.И., Денисова Д.А., Капустин П.П., Трошина М.А., Садивский С.Я. Исследование димера циклогексанона в качестве ингибитора коррозии сталей в кислой среде // Вектор науки ТГУ. 2012. № 1 (19). С. 36–39.
14. Глазко И.Л., Леванова С.В., Мартыненко Е.А., Соколова А.А. Оптимизация стадии ректификации циклогексанона в присутствии щелочи // Журнал прикладной химии. 2011. Т. 84. Вып. 10. С. 1675–1679.
15. Жданук Е.Н., Крутько Э.Т., Прокопчук Н.Р. Исследование факторов, влияющих на качество капролактама // Труды БГТУ. 2011. № 4. С. 21–25. <https://elib.belstu.by/handle/123456789/2285>
16. Hu H., Sun B., Wang E. An analysis of impurities affecting the volatile base content in caprolactam // *Petroleum Proces. & Petrochem.* 2011. V. 42. № 6. P. 84–87.
17. Мартыненко Е.А., Глазко И.Л., Леванова С.В., Портнова Ю.В. Интенсификация стадии очистки циклогексанона от примесей в производстве капролактама с использованием межфазного катализа // Журнал прикладной химии. 2014. Т. 87. Вып. 7. С. 907–912.
18. Мартыненко Е.А., Леванова С.В., Глазко И.Л., Моргун А.А. Каталитическая конденсация карбонильных соединений при синтезе циклогексанона в производстве капролактама // *Нефтехимия.* 2018. Т. 58. Вып. 5. С. 602–607. <http://dx.doi.org/10.1134/S002824211805012X>
19. Мартыненко Е.А., Глазко И.Л., Леванова С.В. К вопросу о повышении качества циклогексанона при ректификации в производстве капролактама // *Химическая промышленность сегодня.* 2013. № 8. 43–47.
20. Овчинников В.И., Ручинский В.П. Производство капролактама. М.: Химия, 1977. 264 с.
21. Чернышев А.К., Герасименко В.И., Сокол Б.А., Гумеров Ф.М., Левин Б.В., Чернышев К.А., Сиротин А.В., Вольфсон С.И. Капролактамы: свойства, производство, применение: в 2-х т. Т. 1. М.: «Галлея принт», 2016. 755 с.
22. Fuchs S., Berl V., Lepoittevin J.-P. A highly stereoselective divergent synthesis of bicyclic models of photoreactive sesquiterpene lactones // *Eur. J. Org. Chem.* 2007. V. 7. P. 1145–1152. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200600611>
23. NIST Chemistry Webbook [Электронный ресурс]. <http://webbook.nist.gov/>
24. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 493 с.
25. Zhan C.G., Landry D.W., Ornstein R.L. Reaction pathways and energy barriers for alkaline hydrolysis of carboxylic acid esters in water studied by a hybrid supermolecule-polarizable continuum approach // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. V. 122. № 11. P. 2621–2627. <https://doi.org/10.1021/ja9937932>
26. Sharma R.C., Sharma M.M. Kinetics of fast alkaline hydrolysis of esters // *J. Appl. Chem.* 1969. V. 19. P. 162–166. <https://doi.org/10.1002/jctb.5010190602>
27. Яновская Л.А., Юфит С.С. Органический синтез в двухфазных системах. М.: Химия, 1982. 184 с.
28. Ревякин В.А., Леванова С.В., Сировский Ф.С. Кинетика и механизм дегидрохлорирования 3,4-дихлорбутена в условиях межфазного катализа // *Кинетика и катализ.* 1988. Т. 29. № 4. С. 962–966.
29. Глазко И.Л., Мартыненко Е.А., Леванова С.В., Соколов А.Б. Способ очистки циклогексанола: пат. РФ 2523011. № 2012144159/04; заявл. 16.10.2012; опубл. 20.07.2014. Бюл. 20.
- 2011;18(4):41-45 (in Russ.).
13. Ostapenko G.I., Denisova D.A., Kapustin P.P., Troshina M.A., Sadivskiy S.Ya. Investigation of the cyclohexanone dimer as steel corrosion inhibitor in acidic media. *Vector nauki TGU* = Science Vector of Togliatti State University. 2012;1(19):36-39 (in Russ.).
14. Glazko I.L., Levanova S.V., Martynenko E.A., Sokolova A.A. Optimization of cyclohexanone rectification in the presence of alkali. *Zhurnal prikladnoi khimii* = Russian Journal of Applied Chemistry. 2011;84(10):1675-1679 (in Russ.).
15. Zhdanuk E.N., Krut'ko E.T., Prokopchuk N.P. Study of factors affecting the quality of caprolactam. *Trudy BGTU* = Proceedings of BSTU. 2011;4:21-25 (in Russ.).
16. Hu H., Sun B., Wang E. An analysis of impurities affecting the volatile base content in caprolactam. *Petroleum Proces. & Petrochem.* 2011;42(6):84-87.
17. Martynenko E.A., Glazko I.L., Levanova S.V., Portnova Yu.V. Intensification of cyclohexanone stage from impurities in caprolactam production using phase transfer catalysis. *Zhurnal prikladnoi khimii* = Russian Journal of Applied Chemistry. 2014;84(7):907-912 (in Russ.).
18. Martynenko E.A., Levanova S.V., Glazko I.L., Morgun A.A. Catalytic condensation of carbonyl compounds during the synthesis of cyclohexanone in the production of caprolactam. *Neftekhimiya* = Petroleum Chemistry. 2018;58(5):602-607 (in Russ.). <http://dx.doi.org/10.1134/S002824211805012X>
19. Martynenko E.A., Glazko I.L., Levanova S.V. On the issue of improving the quality of cyclohexanone during rectification in the production of caprolactam. *Knimicheskaya promyshlennost' segodnya* = Chemical Industry Today. 2013;8:43-47 (in Russ.).
20. Ovchinnikov V.I., Ruchinskiy V.P. Caprolactam Production. Moscow: Khimiya Publ., 1977. 264 p. (in Russ.).
21. Chernyshev A.K., Gerasimenko V.I., Sokol B.A., Gumerov F.M., Levin B.V., Chernyshev K.A., Sirotnin A.V., Vol'fson S.I. Kaprolaktam: svoystva, proizvodstvo, primeneniye [Caprolactam: Properties, Production, Application]: in 2 v. V. 1. Moscow, Galleya-print Publ., 2016. 755 p. (in Russ.).
22. Fuchs S., Berl V., Lepoittevin J.-P. A highly stereoselective divergent synthesis of bicyclic models of photoreactive sesquiterpene lactones. *Eur. J. Org. Chem.* 2007;7:1145-1152. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200600611>
23. NIST Chemistry Webbook [Electronic resource]. <http://webbook.nist.gov/>
24. Lebedev A.T. Mass Spectrometry in Organic Chemistry. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy Publ., 2003. 493 p. (in Russ.).
25. Zhan C.G., Landry D.W., Ornstein R.L. Reaction pathways and energy barriers for alkaline hydrolysis of carboxylic acid esters in water studied by a hybrid supermolecule-polarizable continuum approach. *J. Am. Chem. Soc.* 2000;122(11):2621-2627. <https://doi.org/10.1021/ja9937932>
26. Sharma R.C., Sharma M.M. Kinetics of fast alkaline hydrolysis of esters. *J. Appl. Chem.* 1969;19:162-166. <https://doi.org/10.1002/jctb.5010190602>
27. Yanovskaya L.A., Yufit S.S. Organic Synthesis in Two-Phase System. Moscow: Khimiya Publ., 1982. 184 p. (in Russ.).
28. Revyakin V.A., Levanova S.V., Sirovskiy F.S. Kinetics and mechanism of dehydrochlorination of 3,4-dichlorobutene using phase-transfer catalysis. *Kinetika i kataliz* [Kinetics and Catalysis]. 1988;29(4):962-966 (in Russ.).
29. Glazko I.L., Martynenko E.A., Levanova S.V., Sokolov A.B. The method of purification of cyclohexanol: patent RU 2523011. Appl. no. 2012144159/04; filed 10/16/2012; publ. 07/20/2014.

**Об авторах:**

**Леванова Светлана Васильевна**, доктор химических наук, профессор кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244).

**Мартыненко Евгения Андреевна**, кандидат химических наук, научный сотрудник кафедры «Химическая технология переработки нефти и газа» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244).

**Моргун Алена Александровна**, магистрант, инженер кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244).

**Глазко Илья Леонидович**, кандидат химических наук, доцент кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244).

**Соколов Александр Борисович**, кандидат химических наук, доцент кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244).

**About the authors:**

**Svetlana V. Levanova**, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor of the Chair “Technology of Organic and Petrochemical Synthesis”, Samara State Technical University (244, Molodogvardeiskaya ul., Samara 443100, Russia).

**Evgeniya A. Martynenko**, Cand. of Sci. (Chemistry), Researcher of the Chair “Chemical Technology of Oil and Gas Refining”, Samara State Technical University (244, Molodogvardeiskaya ul., Samara 443100, Russia).

**Alena A. Morgun**, Master’s Degree Candidate, Engineer of the Chair “Technology of Organic and Petrochemical Synthesis”, Samara State Technical University (244, Molodogvardeiskaya ul., Samara 443100, Russia).

**Ilya L. Glazko**, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Chair “Technology of Organic and Petrochemical Synthesis”, Samara State Technical University (244, Molodogvardeiskaya ul., Samara 443100, Russia).

**Alexander B. Sokolov**, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Chair “Technology of Organic and Petrochemical Synthesis”, Samara State Technical University (244, Molodogvardeiskaya ul., Samara 443100, Russia).

*Поступила: 05.07.2019; Получена после доработки: 25.07.2019; Принята к опубликованию: 23.09.2019.  
Submitted: July 05, 2019; Reviewed: July 25, 2019; Accepted: September 23, 2019.*

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-31-38>



УДК 661.741.149

## Влияние температурного режима реактора на величину рециркулирующего потока

С.Л. Назанский<sup>@</sup>, А.В. Солохин

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

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

**Цели.** Исследование влияния температурного режима в реакторе на величину рецикла, обеспечивающего заданную конверсию в рециркуляционной системе «реактор – блок разделения».

**Методы.** Математическое моделирование на основе уравнений материального баланса и химической кинетики. Предполагается, что блок разделения может создавать рецикл и выходной поток любого заданного состава.

**Результаты.** В вычислительном эксперименте определены величины рециклов, обеспечивающие 100%-ную конверсию в системе в зависимости от типа реактора и температурного режима в нем. Было установлено, что для эндотермических реакций зависимость величины рецикла от температуры имеет монотонно убывающий характер. Наибольший интерес представляет случай экзотермических реакций, для которых зависимость рецикла от температуры имеет вид кривой с минимумом. Показано, что для случая реактора идеального вытеснения оптимальный рециркулирующий поток меньше, чем для случая реактора идеального смешения. Для случая адиабатического реактора исследована зависимость рецикла, обеспечивающего 100%-ную конверсию в системе от температуры на входе в реактор. Установлено, что оптимальной является некоторая минимальная температура, ниже которой 100%-ная конверсия не может быть достигнута.

**Заключение.** Изотермический режим в реакторе идеального вытеснения является наилучшим с точки зрения величины рецикла, обеспечивающей заданную конверсию в системе «реактор – блок разделения».

**Ключевые слова:** рециркуляционные системы, температурный режим реактора, рецикловые потоки, конверсия в системе.

**Для цитирования:** Назанский С.Л., Солохин А.В. Влияние температурного режима реактора на величину рециркулирующего потока. *Тонкие химические технологии*. 2019;14(5):31-38. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-31-38>

## Influence of reactor temperature conditions on the recycle flow rate

Sergey L. Nazanskiy<sup>@</sup>, Arkadiy V. Solokhin

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

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

**Objectives.** The problem of optimizing chemical flow sheets according to energy costs associated with recycling flows is at present quite relevant. The current article investigates the influence of temperature conditions on the recycle flow rate, securing the specified conversion of the recycled flow sheet “reactor – separation unit.”

**Methods.** The study’s main method is the mathematical simulation of a recycled flow sheet based on material balance and chemical kinetics equations. This model assumes that the separation unit can form the recycle and outlet flows of any specified compositions.

**Results.** The mathematical model recycle flows provides the full reagent conversion of recycled flow sheet depends on the reactor type and the temperature conditions in it. It was established that the dependence of the recycle flow rate on the reactor temperature for endothermic reactions has monotonously decreasing shape. The most interesting are exothermic reactions for which the dependence of the recycle flow rate on the reactor temperature curve has a minimum. It is proved that the “reactor – separation unit” system with the plug flow reactor has lower optimal recycle flow rate than the recycled system with the continuous stirred tank reactor. For the adiabatic reactor the dependence of total conversion recycle flow rate on the inlet reactor temperature was investigated. It has been proven that the optimal recycle flow rate is equal to the minimum recycle flow rate for total conversion in the “reactor – separation unit” system.

**Conclusions.** It has been established that isothermal operation conditions are the best in terms of the recycle flow rate, securing the specified conversion for the system.

**Keywords:** recycled systems, reactor temperature conditions, recycle flows, conversion on system.

**For citation:** Nazanskiy S.L., Solokhin A.V. Influence of reactor temperature conditions on the recycle flow rate. *Tonkie Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2019;14(5):31-38 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-31-38>

## Введение

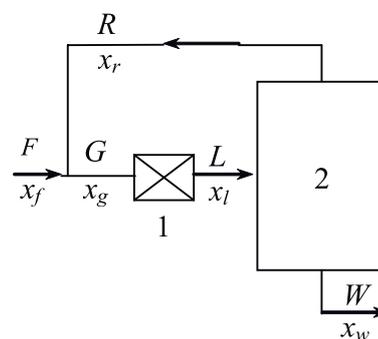
В подавляющем большинстве промышленных химико-технологических систем (ХТС) имеют место рециркулирующие потоки, наличие которых в ряде случаев позволяет достигать в системе высоких значений конверсии и селективности [1–3]. С другой стороны, величины рециркулирующих потоков напрямую влияют на энергетические затраты ХТС, связанные с перекачкой потоков и с изменением агрегатного состояния потока [4, 5]. Задача оптимизации химико-технологической системы по критерию величины энергетических затрат является актуальной. На этапе предпроектной разработки ее можно свести к задаче оптимизации ХТС по критерию величины рециркулирующего потока, необходимого для достижения заданной степени превращения (конверсии) по системе в целом.

Настоящая работа посвящена установлению характера взаимосвязи величины рецикла в системе «реактор – блок разделения» с температурным режимом в реакторах различного типа на примере простейшей обратимой реакции  $A \rightleftharpoons B$ . Система работает в стационарном режиме.

## Математическая модель

## химико-технологической системы

Структура химико-технологической системы «реактор – блок разделения» представлена на рис. 1.



**Рис. 1.** Химико-технологическая система «реактор – блок разделения»:

1 – химический реактор; 2 – блок разделения реакционной смеси (обозначения см. далее в тексте).

**Fig. 1.** “Reactor – separation unit” recycled system: 1 – chemical reactor; 2 – reaction separation unit (See further down in the text for a list of symbols).

Для формирования математической модели системы запишем материальные балансы по ее элементам (обозначения потоков приведены на рис. 1). Будем использовать мольные количества, поэтому потоки будут измеряться в кмоль/ч, а концентрации – в мольных долях.

Материальный баланс для смесителя:

$$G = F + R \quad (1)$$

$$Gx_g = Fx_f + Rx_r \quad (2)$$

для блока разделения:

$$L = W + R \quad (3)$$

$$Lx_l = Wx_w + Rx_r \quad (4)$$

для реактора:

$$G = L \quad (5)$$

$$Lx_l = Gx_g - P \quad (6)$$

и для системы в целом:

$$Fx_f - Wx_w = P \quad (8)$$

$$F = W \quad (9)$$

В уравнениях (6) и (8)  $P$  – производительность реактора, характеризующая количество реагента, превращенного в продукт в единицу времени, кмоль/ч.

Для дальнейшего анализа системы принято допущение, что блок разделения способен создавать потоки рецикла  $R$  и продукта  $W$  любого заданного состава, вплоть до чистых компонентов. На вход системы подается чистый реагент  $A$  ( $x_f = 1$ ) в количестве  $F$  (кмоль/ч). Рецикл также состоит из чистого реагента  $A$  ( $x_r = 1$ ). Скорость химической реакции  $w$  подчиняется закону действия масс в виде:

$$w = k^+x - k^-(1-x), \quad (10)$$

где  $x$  – мольная доля реагента  $A$ ;  $w = k^+$ ,  $k^-$  – константы скорости прямой и обратной реакций, соответственно, кмоль/(м<sup>3</sup> ч).

При условии 100%-ной конверсии в системе реагент  $A$  отсутствует в продуктивном потоке системы, тогда  $x_w = 0$ . В этом случае из (8) следует

$$P = F, \quad (11)$$

то есть производительность реактора соответствует количеству реагента, поданного на вход системы.

### Рециркуляционная система с реактором идеального смешения

Для реактора идеального смешения, в котором температура и состав одинаковы по всему объему, выражение для производительности представляет собой произведение объема реактора на скорость реакции и с учетом (10) имеет вид:

$$P = Vw = V(k^+ + k^-)x_l - Vk^-. \quad (12)$$

Применяя к (12) условие (11), получим выражение для состава в реакторе идеального смешения, который реализуется при 100%-ной конверсии в системе в целом:

$$x_l = x_{100} = \frac{F + Vk^-}{V(k^+ + k^-)}. \quad (13)$$

Материальный баланс блока разделения с учетом (9) запишется как:

$$L = F + R \quad (14)$$

$$Lx_l = Fx_w + Rx_r \quad (15)$$

Подставляя в (15) выражения (14) и (13), а также принимая допущение  $x_r = 1$ , получим:

$$(F + R_{100}) \frac{F + Vk^-}{V(k^+ + k^-)} = R_{100}. \quad (16)$$

Выразим из (16) величину рецикла, соответствующую 100%-ной конверсии:

$$R_{100} = \frac{F(F + Vk^-)}{Vk^+ - F}. \quad (17)$$

Как видно, величина рецикла, соответствующая 100%-ной конверсии в системе, определяется количеством реагента  $F$  на входе в систему, объемом реактора и константами скорости прямой и обратной реакций, которые, в свою очередь, зависят от температуры в соответствии с уравнением Аррениуса:

$$k^+ = k_0^+ e^{-\frac{E^+}{R_g T}}, k^- = k_0^- e^{-\frac{E^-}{R_g T}}, \quad (18)$$

где  $k_0^+$ ,  $k_0^-$  – предэкспоненциальные множители для констант скорости прямой и обратной реакций, соответственно, ч<sup>-1</sup>;  $E^+$ ,  $E^-$  – энергии активации прямой и обратной реакций, соответственно, Дж/моль;

$R_g = 8.314$  Дж/(моль К) – универсальная газовая постоянная.

Подставляя (18) в (17), получим выражение, отражающее температурную зависимость величины  $R_{100}$ :

$$R_{100} = \frac{F^2 + FVk_0^- e^{-\frac{E^-}{R_g T}}}{Vk_0^+ e^{-\frac{E^+}{R_g T}} - F} \quad (19)$$

Из (19) следует, что положительные значения величины рецикла  $R_{100}$  будут получаться при неотрицательных значениях знаменателя. Таким образом, при закрепленных значениях объема реактора, потока питания и параметрах уравнения Аррениуса существует минимальная температура в реакторе, при которой могут быть достигнуты заданная производительность реактора и конверсия в системе:

$$T \geq T_{\min} = \frac{E^+}{R_g} \left[ \text{Ln} \left( \frac{Vk_0^+}{F} \right) \right]^{-1} \quad (20)$$

Также из (19) видно, что  $R_{100} \rightarrow \infty$  при  $T \rightarrow T_{\min}$ . Следовательно, минимальная температура, определяемая (20), является вертикальной асимптотой зависимости (19).

При неограниченном возрастании температуры величина рецикла  $R_{100}$  стремится к предельному значению:

$$R_{100}^\infty = \lim_{T \rightarrow \infty} R_{100} = \frac{F^2 + FVk_0^-}{Vk_0^+ - F} \quad (21)$$

Для выявления характера зависимости  $R_{100}(T)$  (19) запишем выражения для производной с учетом (18):

$$\frac{dR_{100}}{dT} = - \frac{(E^+ + E^-)F^2V(k^+ + k^-) + (E^+ - E^-)F^2V^2k^+k^-}{R_g T^2 (Vk^+ - F)^2} \quad (22)$$

Из (22) видно, что при  $E^+ \geq E^-$  производная отрицательна при любых температурах, следовательно, зависимость  $R_{100}(T)$  имеет монотонно убывающий характер, представленный на рис. 2, кривая а. В случае  $E^+ < E^-$  производная может быть и положительной, и отрицательной, и тогда на зависимости  $R_{100}(T)$  могут быть экстремумы.

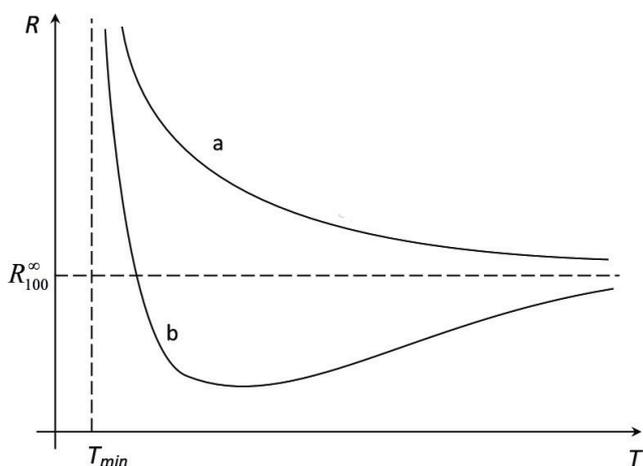


Рис. 2. Качественный вид зависимости величины рецикла  $R_{100}$  от температуры в реакторе идеального смешения. Соотношение энергий активации

прямой и обратной реакций: а)  $E^+ \geq E^-$ ; б)  $E^+ < E^-$ .

Fig. 2. Qualitative view of the temperature dependence of recycle value  $R_{100}$  in the continuous ideally stirred-tank reactor. Ratio of activation energies of forward and reverse reactions:

а)  $E^+ \geq E^-$ ; б)  $E^+ < E^-$ .

Из литературных данных известно [6], что в случае экзотермических реакций (а это как раз случай  $E^+ < E^-$ ) зависимость производительности реактора от температуры, при закрепленных значениях нагрузки на реактор и объема реактора, имеет вид кривой с максимумом, то есть существует некоторая оптимальная температура, соответствующая максимальной производительности. Наличие максимума объясняется тем, что в случае  $E^+ < E^-$  при увеличении температуры константа скорости  $k$  возрастает быстрее константы скорости  $k^+$ . Это приводит к большему увеличению скорости обратной реакции и, как следствие, снижению производительности реактора. С другой стороны, при закрепленной температуре производительность реактора напрямую связана с нагрузкой реактора  $G$ , которая в нашем случае, в соответствии с (1), состоит из потоков питания и рецикла. Таким образом, можно ожидать, что при температурах, отличных от оптимальной, для достижения заданного значения производительности потребуется более высокое значение рецикла, чем при оптимальной температуре. Отсюда следует, что для случая  $E^+ < E^-$  кривая зависимости  $R_{100}(T)$  будет иметь минимум, как это представлено на рис. 2, кривая б.

### Рециркуляционная система с реактором идеального вытеснения

Поскольку в реакторе идеального вытеснения состав реакционной смеси, а, следовательно, и скорость реакции непрерывно изменяются по длине ре-

актора, выражение для величины производительности имеет вид:

$$P = \int_0^V w(u) du, \quad (23)$$

где  $u$  – текущий объем реактора,  $V$  – полный объем реактора.

На данном этапе рассмотрим случай изотермического реактора, температура в котором одинакова по всему объему. Получим вид зависимости скорости от текущего объема реактора, входящей в (23). Из материального баланса по бесконечно малому элементу объема следует:

$$-(F + R)dx - wdu = 0 \quad (24)$$

Выразим из (10) мольную долю  $x$ :

$$x = \frac{w + k^-}{k^+ + k^-} \quad (25)$$

Дифференцируя левую и правую часть (25), получим:

$$dx = \frac{1}{k^+ + k^-} dw \quad (26)$$

Подставляя (26) в (24), получим дифференциальное уравнение с разделяющимися переменными:

$$\frac{dw}{du} + \frac{k^+ + k^-}{F + R} w = 0,$$

решение которого с начальным условием  $w(u = 0) = w_0$  будет иметь вид:

$$w = w_0 e^{-u \frac{k^+ + k^-}{F + R}} \quad (27)$$

Из (10) следует, что при принятых допущениях о питании и рецикле, состоящих из чистого реагента, начальная скорость будет равна константе скорости прямой реакции:

$$w_0 = k^+ \quad (28)$$

Подставим (27) и (28) в (23), после интегрирования получим:

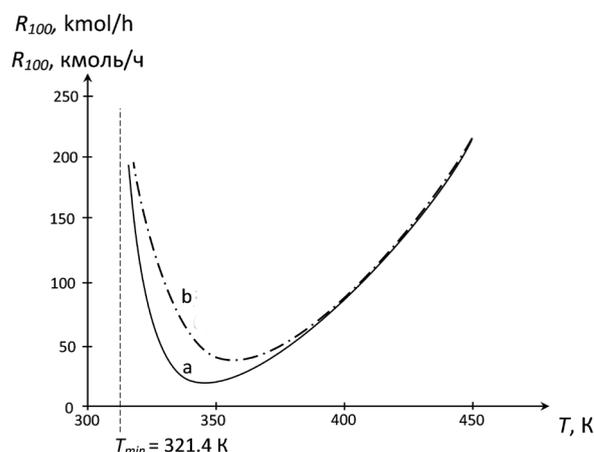
$$P = \frac{k^+ (R + F)}{k^+ + k^-} \left[ 1 - e^{-\frac{V(k^+ + k^-)}{R + F}} \right] \quad (29)$$

Объединяя (29) с условием 100%-ной конверсии (11), получим уравнение относительно величины рецикла  $R_{100}$ :

$$\frac{k^+ (R_{100} + F)}{k^+ + k^-} \left[ 1 - e^{-\frac{V(k^+ + k^-)}{R_{100} + F}} \right] - F = 0 \quad (30)$$

Из вида уравнения (30) следует, что его решение относительно величины рецикла  $R_{100}$  возможно только численными методами.

На рис. 3 представлены результаты решения (19) и (30) при следующих исходных данных: поток питания системы  $F = 100$  кмоль/ч; объем реактора  $V = 1$  м<sup>3</sup>; параметры уравнения Аррениуса для константы скорости прямой реакции  $k_0^+ = 4.75 \cdot 10^{14}$  кмоль/(м<sup>3</sup> ч),  $E^+ = 78000$  Дж/моль, для обратной реакции  $k_0^- = 2.37 \cdot 10^{18}$  кмоль/(м<sup>3</sup> ч),  $E^- = 107000$  Дж/моль.



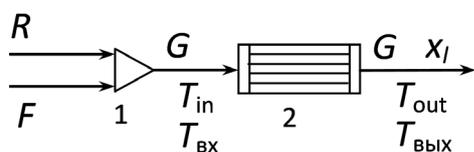
**Рис. 3.** Зависимость величины рецикла  $R_{100}$  от температуры для рециркуляционной системы с изотермическими реакторами различных типов: а) реактор идеального вытеснения; б) реактор идеального смешения.

**Fig. 3.** Temperature dependence of the recycle value  $R_{100}$  on the recirculation system with isothermal reactors of various types: а) an ideal plug-flow reactor; б) a continuous ideally stirred-tank reactor.

Из рис. 3 видно, что в рассматриваемом диапазоне температур зависимости величины рецикла от температуры для обоих типов реакторов имеют характерный минимум. Также следует отметить, что минимальное значение рецикла  $R_{100}$  для случая реактора идеального вытеснения меньше (кривая а), чем в случае реактора идеального смешения (кривая б). Это связано с тем, что при одних и тех же значениях объема и нагрузки реактор идеального вытеснения характеризуется большей производительностью, поэтому для достижения заданной производительности в нем требуется меньшая величина нагрузки, а, следовательно, и рецикла.

**Рециркуляционная система с адиабатическим реактором идеального вытеснения**

В случае адиабатического реактора идеального вытеснения температура по длине реактора изменяется в соответствии с тепловым эффектом реакции, и, следовательно, уравнение (30) для нахождения величины рецикла использовать нельзя. Для данного случая математическая модель включает в себя нелинейные дифференциальные уравнения материального и теплового баланса относительно состава и температуры, которые решить аналитически не представляется возможным. Поэтому было осуществлено моделирование адиабатического реактора с рециклом в среде программного пакета Aspen Plus в соответствии со схемой, представленной на рис. 4.



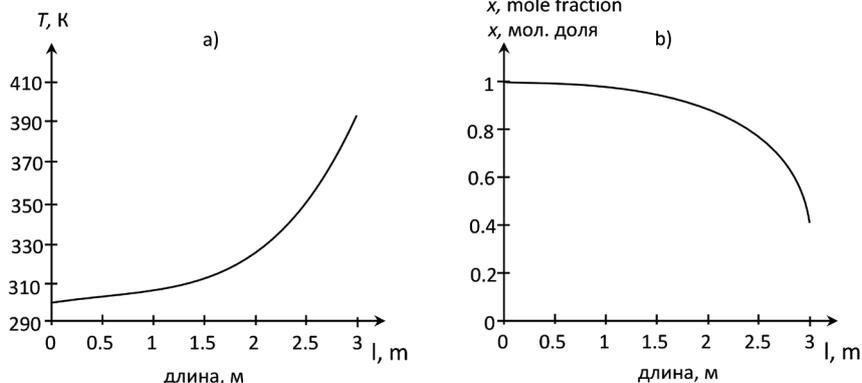
**Рис. 4.** Схема адиабатического реактора идеального вытеснения: 1 – смеситель; 2 – реактор.

**Fig. 4.** Scheme of an adiabatic plug-flow reactor: 1 – mixer; 2 – reactor.

Реактор моделировался как трубчатый с диаметром трубок 0.05 м, длиной трубок 3 м. Величина питания  $F$ , кинетические параметры и объем реактора были заданы такими же, как и в предыдущем расчете для случая изотермического реактора. Изменение энтальпии реакции  $\Delta H = -30000$  Дж/моль. В ходе расчетов при различных значениях температуры входящего потока  $T_{вх}$  определялось значение рецикла  $R$ , при котором выполнялось условие:

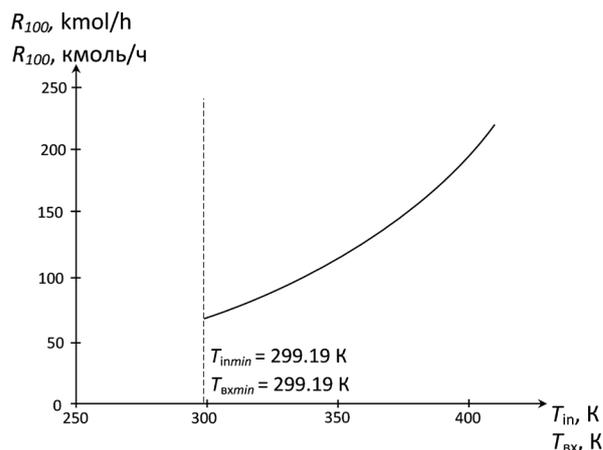
$$G(1 - x_j) = F, \tag{31}$$

которое, в свою очередь, соответствует условию 100%-ной конверсии в системе (11). Результаты расчетов представлены на рис. 5.



**Рис. 6.** Профиль температуры (а) и состава (б) по длине реактора при оптимальной величине рецикла  $R_{100} = 68.4$  кмоль/ч и  $T_{вх} = T_{вх\ min} = 299.19$  К.

**Fig. 6.** Temperature (a) and composition (b) profiles along the length of the reactor at an optimal recycle value  $R_{100} = 68.4$  kmol/h and  $T_{in} = T_{in\ min} = 299.19$  К.



**Рис. 5.** Зависимость величины рецикла  $R_{100}$  от температуры для рециркуляционной системы с адиабатическим реактором идеального вытеснения.  
**Fig. 5.** Temperature dependence of the recycle value  $R_{100}$  for a recirculation plug-flow reactor.

Из рис. 5 видно, что оптимальное по температуре на входе в реактор значение рецикла  $R_{100}$  соответствует минимальной температуре  $T_{вх\ min}$ , ниже которой производительность реактора, соответствующая условию (31), не достигается. Следовательно, при  $T < T_{вх\ min}$  достижение 100%-ной конверсии невозможно в системе с адиабатическим реактором идеального вытеснения заданного объема. На рис. 6 представлены профили температуры и концентрации реагента по длине реактора при оптимальном рецикле.

Из рис. 6 видно, что изменение температуры и состава происходит по всей длине реактора, причем скорость изменения температуры согласуется со скоростью изменения состава. Полученный результат свидетельствует об эффективной работе всего объема реактора. Для сравнения, на рис. 7 представлены профили температуры и состава при  $T_{вх} = 310$  К и  $R_{100} = 76.6$  кмоль/ч.

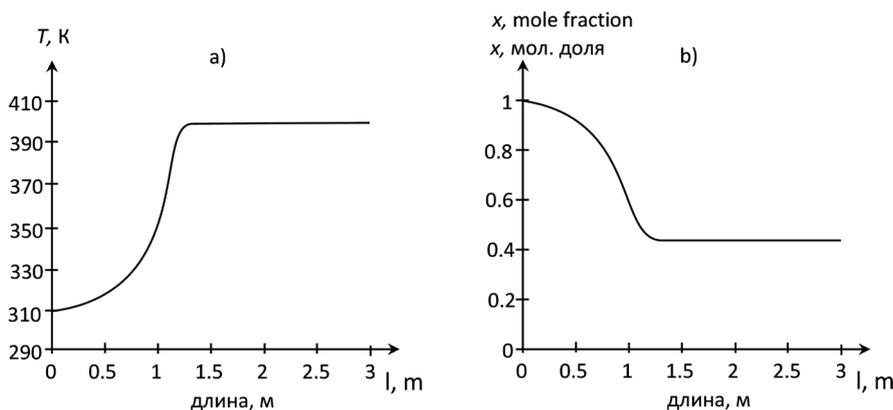


Рис. 7. Профиль температуры (а) и состава (б) по длине реактора при величине рецикла

$$R_{100} = 76.6 \text{ кмоль/ч и } T_{\text{вх}} = 310 \text{ К.}$$

Fig. 7. Temperature (a) and composition (b) profiles along the length of the reactor with a recycle value

$$R_{100} = 76.6 \text{ kmol/h and } T_{\text{in}} = 310 \text{ K.}$$

Из рис. 7 видно, что при длине реактора  $l > 1.3$  м перестают изменяться температура и состав. Это происходит вследствие того, что состав в реакторе становится практически равновесным и скорость химического превращения близка к нулю. Следовательно, эта часть длины реактора не расходует реагент и не производит продукт, то есть не работает. Таким образом, при увеличении температуры входящего потока заданная производительность реактора может быть достигнута при меньшем объеме реактора, но для этого необходима большая величина рецикла. Из полученного результата можно заключить, что оптимальная величина рецикла, необходимая для достижения заданной конверсии, соответствует наиболее эффективной работе реактора. Следует отметить, что данное заключение справедливо при принятом допущении об идеализированном блоке разделения, формирующем рецикл определенного состава.

Сравнение результатов, представленных на рис. 3 и 5, показывает, что для случая изотермического реактора идеального вытеснения оптимальное значение  $R_{100}$  меньше, чем для адиабатического реактора. Следовательно, для достижения оптимального значения рецикла, соответствующего заданной конверсии в системе, нужно поддерживать изотермический режим в реакторе. При этом следует отметить, что для реакций со значительным тепловым эффектом

добиться на практике изотермического режима в реакторе намного сложнее, чем адиабатического. Кроме того, при меньшей величине рецикла для случая изотермического реактора появятся дополнительные затраты на хладагент, подаваемый в межтрубное пространство реактора для снятия тепла реакции.

### Заключение

Таким образом, на примере обратимой реакции  $A \rightleftharpoons B$  при закреплённом составе рецикла выявлена взаимосвязь между величиной рецикла, обеспечивающей заданную конверсию в системе «реактор – блок разделения», и температурой в реакторе. Для случая экзотермической реакции показана возможность существования оптимальной температуры, соответствующей минимальному значению величины рецикла.

### Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 19-19-00620.

### Acknowledgments

This work is supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-19-00620.

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

**Список обозначений:** А, В – компоненты реакционной смеси;  $E^+$ ,  $E^-$  – энергия активации прямой и обратной реакций соответственно, Дж/моль;  $F$  – поток питания системы «реактор – блок разделения», кмоль/ч;  $G$  – поток, входящий в реактор, кмоль/ч;  $k^+$ ,  $k^-$  – константа скорости прямой и обратной реакций соответственно, кмоль/(м<sup>3</sup> ч);  $k_0^+$ ,  $k_0^-$  – предэкспоненциальный множитель в уравнении Аррениуса для прямой и обратной реакций соответственно, кмоль/(м<sup>3</sup> ч);  $l$  – длина реактора, м;  $L$  – поток, выходящий из реактора, кмоль/ч;  $P$  – производительность реактора, кмоль/ч;  $R$  – поток рецикла, кмоль/ч;  $R_{100}$  – величина потока рецикла, соответствующая 100%-ной конверсии, кмоль/ч;  $R_{100}^\infty$  – предельная величина рецикла, соответствующая бесконечной температуре, кмоль/ч;  $R_g$  – универсальная газовая постоянная, 8.314 Дж/(моль К);  $T$  – температура, К;  $T_{\text{min}}$  – минимальное значение температуры в реакторе, при котором возможно достижение 100%-ной конверсии в системе «реактор – блок разделения», К;  $T_{\text{вх}}$  – температура на входе в адиабатический реактор, К;  $T_{\text{вых}}$  – температура на выходе из адиабатического реактора, К;  $T_{\text{вх min}}$  – минимальная температура на входе в адиабатический реактор, при которой возможно достижение 100%-ной конверсии в системе «реактор – блок разделения», К;  $u$  – текущий объем реактора, переменная интегрирования (23), м<sup>3</sup>;  $V$  – полный объем реактора, м<sup>3</sup>;  $W$  – поток, выходящий из системы «реактор

– блок разделения», кмоль/ч;  $x$  – мольная доля реагента А в реакционной массе;  $x_f$  – мольная доля реагента А в потоке питания системы «реактор – блок разделения»;  $x_g$  – мольная доля реагента А в потоке, входящем в реактор;  $x_l$  – мольная доля реагента А в потоке, выходящем из реактора;  $x_r$  – мольная доля реагента А в потоке рецикла;  $x_w$  – мольная доля реагента А в потоке, выходящем из системы «реактор – блок разделения».

**Список литературы:**

1. Нагиев М.Ф. Теория рециркуляционных процессов в химии. М.: Изд-во АН СССР, 1962. 329 с.
2. Благов С.А. Разработка метода анализа стационарных состояний рециркуляционных реакционно-ректификационных процессов: дис. ... канд. техн. наук. М.: МИТХТ, 1999. 187 с.
3. Солохин А.В., Назанский С.Л. Использование рециркуляции для увеличения селективности сложных обратимых параллельных химических реакций // Теоретические основы химической технологии. 2012. Т. 46. № 3. С. 333–340.
4. Raeva V.M., Frolkova A.K., Serafimov L.A. Evolution of the composition of binary azeotropes under variable external conditions // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 1996. V. 30. № 1. P. 21–27.
5. Тимофеев В.С., Серафимов Л.А., Тимошенко А.В. Принципы технологии основного органического и нефтехимического синтеза. 3-е изд. перераб. и доп. М.: Высшая школа, 2010. 535 с.
6. Закгейм А.Ю. Введение в моделирование химико-технологических процессов. М.: Химия, 1982. 232 с.

**Об авторах:**

**Назанский Сергей Леонидович**, кандидат технических наук, доцент кафедры основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). <https://orcid.org/0000-0002-6612-4343>. E-mail: nazanski@yandex.ru

**Солохин Аркадий Викторович**, доктор технических наук, профессор кафедры основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). <https://orcid.org/0000-0002-6613-6489>. E-mail: ark.solokhin@yandex.ru

**About the authors:**

**Sergey L. Nazanskiy**, Cand. of Sci. (Engineering), Associate Professor of the Chair of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-6612-4343>. E-mail: nazanski@yandex.ru

**Arkadiy V. Solokhin**, Dr. of Sci. (Engineering), Professor of the Chair of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-6613-6489>. E-mail: ark.solokhin@yandex.ru

*Поступила: 03.07.2019; Получена после доработки: 04.09.2019; Принята к опубликованию: 20.09.2019.  
Submitted: July 03, 2019; Reviewed: September 04, 2019; Accepted: September 20, 2019.*



## Процессы течения и перемешивания в микрофлюидном чипе пассивного смешивания: оценка параметров и цветометрический анализ

К.А. Сарбашев<sup>1,2</sup>, М.В. Никифорова<sup>1,3,@</sup>, Д.П. Шульга<sup>1,3</sup>, М.А. Шишкина<sup>1</sup>,  
С.А. Тарасов<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг», Москва 129272, Россия

<sup>2</sup>Российский государственный аграрный университет – МСХА им. К.А. Тимирязева, Москва 127550, Россия

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов, Москва 117198, Россия

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва 125315, Россия

@ Автор для переписки, e-mail: [наука@materiamedica.ru](mailto:наука@materiamedica.ru)

**Цели.** Разработка микрофлюидных систем является одним из перспективных направлений развития науки и техники. В большинстве процедур, проводимых с помощью микрофлюидных систем, важное значение имеет эффективное перемешивание в микрофлюидных каналах микрореакторов (чипов), которое влияет на чувствительность и быстроту аналитических процедур. Целью работы являлись описание и оценка основных параметров течения и смешивания в микрофлюидном микросмесителе пассивного смешивания и разработка информационно-измерительной системы контроля динамики протекания (перемешивания) жидкостей в нем.

**Методы.** Данная статья содержит обзор концепции микрофлюидных чипов смешивания (микросмесителей), их классификацию, обсуждены разновидности точек смешивания и микрофлюидных каналов смешивания. Приведены описание и расчеты критериев гидродинамического подобия (числа Рейнольдса, Пекле и Дина), являющихся критическими параметрами для разработки и оптимизации микросмесителей (на примере прямого и изогнутого каналов в диапазоне скоростей потоков от 100 до 1000 мкл/мин). Разработана информационно-измерительная система контроля динамики протекания (перемешивания) жидкостей в микрофлюидном канале, состоящая из микроскопа с цифровым окуляром («ЛОМО» МИБ, Россия), шприцевого насоса Atlas (Syrris Ltd., Великобритания) и исследуемого микрофлюидного чипа пассивного смешивания, изготовленного из прозрачного стекла. Данная система предназначена для того, чтобы оперативно проиллюстрировать принципы перемешивания в микрофлюидных каналах разной конфигурации.

**Результаты.** С помощью разработанной системы проведен цветометрический анализ режимов и динамики перемешивания двух жидкостей (5% водного раствора красителя азорубина и воды) в Т-образной точке смешивания, на прямом и изогнутых (в форме змеевика) участках микрофлюидного канала микросмесителя пассивного типа при варьировании скорости потоков от 100 до 400 мкл/мин.

**Заключение.** Согласно полученным расчетам, доля адвективных процессов смешивания (образование вихревых потоков и увеличение площади контакта смешиваемых веществ) в протекающих жидкостях существенно выше в изогнутых микроканалах микрочипов. Разработанная информационно-измерительная система контроля динамики протекания (перемешивания) жидкостей в микрофлюидном канале является удобным инструментом для работ по оптимизации режимов смешивания в каналах микросмесителей и для проектирования новых конфигураций каналов в микрочипах, что позволяет интенсифицировать процессы и увеличить производительность микрофлюидных систем.

**Ключевые слова:** микрофлюидика, микрофлюидный чип, микросмеситель пассивного смешивания, критерии гидродинамического подобия, цветометрический анализ.

*Для цитирования:* Сарбашев К.А., Никифорова М.В., Шульга Д.П., Шишкина М.А., Тарасов С.А. Процессы течения и перемешивания в микрофлюидном чипе пассивного смешивания: оценка параметров и цветометрический анализ. *Тонкие химические технологии*. 2019;14(5):39-50. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-39-50>

## Flow and mixing processes in a passive mixing microfluidic chip: Parameters' estimation and colorimetric analysis

**Kirill A. Sarbashev<sup>1,2</sup>, Marina V. Nikiforova<sup>1,3,@</sup>, Darya P. Shulga<sup>1,3</sup>, Margarita A. Shishkina<sup>1</sup>, Sergey A. Tarasov<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>*Materia Medica Holding, Moscow 129272, Russia*

<sup>2</sup>*Russian State Agrarian University – Timiryazev Moscow Agricultural Academy, Moscow 127550, Russia*

<sup>3</sup>*Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow 117198, Russia*

<sup>4</sup>*Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow 125315, Russia*

@Corresponding author, e-mail: nauka@materiamedica.ru

**Objectives.** The development of microfluidic systems is one of the promising areas of science and technology. In most procedures performed using microfluidic systems, effective mixing in microfluidic channels of microreactors (chips) is of particular importance, because it has an effect on the sensitivity and speed of analytical procedures. The aim of this study is to describe and evaluate the major parameters of the flow and mixing processes in a passive microfluidic micromixer, and to develop an information-measuring system to monitor the dynamics of flow (mixing) of liquids.

**Methods.** This article provides an overview of the concept of microfluidic mixing chips (micromixers) and their classification, and analyzes the kinds of points of mixing and microfluidic channels for mixing. The article presents the description and calculations of the hydrodynamic similarity criteria (Reynolds, Dean and Peclet numbers), which are the critical parameters for creating and optimizing micromixers (for example, straight and curved channels in the flow rate range between 100 and 1000  $\mu\text{l}/\text{min}$ ). We have developed an information-measuring system to monitor the dynamics of flow (mixing) of liquids in a microfluidic channel, which consists of a microscope with a digital eyepiece (LOMO MIB, Russia), an Atlas syringe pump (Syrris Ltd., UK) and a passive mixing microfluidic chip of interest (made of clear glass). This system was designed to quickly illustrate the principles of mixing in microfluidic channels of different configurations.

**Results.** The developed system has allowed carrying out a colorimetric analysis of the modes and dynamics of mixing two liquids (5% aqueous solution of azorubine dye and water) at the T-shaped mixing point, at the straight and curved (double-bend shaped) sections of the microfluidic channel of the passive-type micromixer with flow rates varying from 100 to 400  $\mu\text{l}/\text{min}$ .

**Conclusions.** According to the obtained calculations, the share of the advective mixing processes (formation of vortex flows and increase in the contact area of the mixed substances) in flowing liquids is significantly higher in curved microchannels. The developed information-measuring system to monitor the dynamics of flow (mixing) of liquids in a microfluidic channel is a convenient tool for optimizing the mixing modes in the channels of micromixers, and for designing new configurations of channels in microchips. It would allow intensifying processes and increasing the performance of microfluidic systems.

**Keywords:** *microfluidics, microfluidic chip, passive micromixer, criteria of hydrodynamic similarity, colorimetric analysis.*

**For citation:** Sarbashev K.A., Nikiforova M.V., Shulga D.P., Shishkina M.A., Tarasov S.A. Flow and mixing processes in a passive mixing microfluidic chip: Parameters' estimation and colorimetric analysis. *Tonkie Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2019;14(5):39-50. (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-39-50>

В настоящее время остаются востребованными инновационные подходы в химических и биологических анализах с целью ускорения и упрощения их проведения, а также повышения эффективности. Наблюдается повышение интереса к разработкам микрофлюидных систем для их применения в различных областях науки и техники, в том числе в химических и биохимических аналитических процедурах. Импульсом для активного развития этого направления стало создание микроэлектромеханических систем (MEMS – micro-electromechanical systems), получивших название микроэлектронные системы на кристалле/чипе (System-on-a-Chip) и позволяющих разместить несколько функциональных компонентов на одном микроустройстве, а также тенденция к миниатюризации, повышению производительности и чувствительности приборов для проведения химических и биологических процессов, аналитических процедур [1]. Такие миниатюризованные системы полного анализа ( $\mu$ TASs – miniaturized total analysis systems) применяют в химии, биологии и медицине, называя технологией «лаборатория на чипе» (LoC – lab-on-a-chip) [2, 3]. Микрофлюидный чип (микро-реактор) – это устройство, которое объединяет одну или несколько функций при переходе от реагента к продукту или от пробы к анализу в единую комплексную систему размером от нескольких миллиметров до нескольких квадратных сантиметров [4].

Главным отличием микрофлюидных систем от прочего распространенного сегодня аналитического лабораторного оборудования является использование микрообъемов жидкостей (порядка микролитров), что позволяет значительно снизить расход реагентов, электроэнергии, объем исследуемого вещества или биопробы и в совокупности позволяет уменьшить затраты на проведение различных анализов. Микрофлюидные системы открывают возможности разработки многофункциональных автоматизированных аналитических и производственных комплексов компактных размеров, позволяющих провести достаточно быстро различные химические и биохимические реакции в малых объемах с минимальным вмешательством оператора. Использование малых объемов растворов веществ приводит к необходимости рассмотрения течения жидкостей в микрофлюидных системах как с точки зрения молекулярной динамики, так и механики сплошных сред. Исследователями разработаны микрофлюидные микрореакторы для выполнения нескольких операций с жидкостями на одном чипе, например, перемешивание, разделение,

дробление, отбор проб для измерений и т. д. [2–10], а также микрофлюидные чипы, выполняющие обособленно только одну необходимую процедуру, например, перемешивание, являющуюся одной из наиболее важных операций и входящую практически во все процедуры химического и биохимического анализов [11–14].

Микрофлюидные чипы для смешивания, так называемые микросмесители (микромиксеры), применяются для контроля и ускорения процесса смешивания [13, 14]. Микросмесители классифицируют на чипы активного и пассивного типа. В чипах активного смешивания для интенсификации процесса используют дополнительное оборудование, обеспечивающее внешнее воздействие на поток жидкости. Например, это могут быть пьезоакустические преобразователи, вызывающие сдвиговые напряжения в потоке жидкости ультразвуковыми волнами и формирующие флуктуации в поле скоростей, за счет чего увеличивается интенсивность смешивания, либо намагниченные частицы в специальной зоне микрофлюидного чипа, которые в результате своего активного движения перемешивают потоки жидкостей [14].

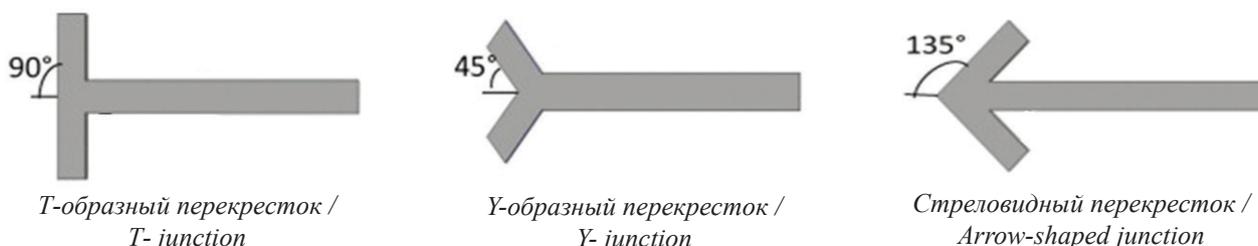
Разработка и внедрение активных микросмесителей в микрофлюидные системы – достаточно сложный и дорогостоящий процесс, в отличие от микромиксеров пассивного типа. При создании пассивных микрофлюидных смесителей разработчики руководствуются геометрическими параметрами каналов микросмесителя и показателями текучести жидкости [4]. В пассивных микросмесителях смешивание потоков жидкости интенсифицируется за счет различных конструктивных особенностей микрофлюидных каналов, позволяющих увеличить площади поверхности между смешиваемыми жидкостями и уменьшить диффузионный путь. Например, в каналах микросмесителя изготавливают препятствия или используют каналы с изгибами различных конфигураций, позволяющими резко изменять направление, сталкивать струи, создавать вихри потоков (тем самым повышая эффективность смешивания разных растворов) [15, 16]. Также используют супергидрофобные подложки в каналах чипа, которые улучшают скольжение растворов веществ у стенок каналов, что увеличивает скорость потока [17].

Целью данной исследовательской работы являлись описание и оценка основных параметров течения и смешивания в микрофлюидном микросмесителе пассивного смешивания и разработка информационно-измерительной системы контроля динамики протекания (перемешивания) жидкостей в нем.

**Оценка критериев гидродинамического подобия течения и смешивания в микрофлюидном чипе пассивного смешивания**

Эффективность перемешивания в микрофлюидных чипах пассивного смешивания, как было описано выше, зависит от конструктивных особенностей каналов. Ключевыми зонами конструкции чипа, обеспечивающими эффективное перемешивание, являются точка и канал смешивания. Точка смешивания – это определенное место в чипе, где происходит соединение двух или более каналов (в которые подаются потоки смешиваемых жидкостей). Канал, в котором смешиваемые жидкости протекают вместе, называется каналом смешивания (рис. 1).

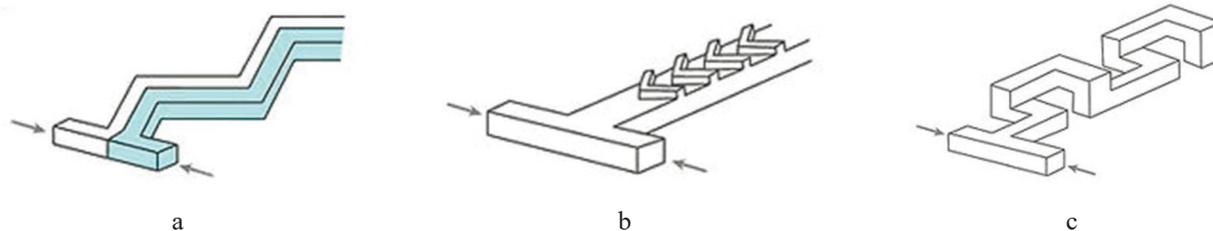
Изменяя геометрию перечисленных зон конструкции чипов, разработчики микрофлюидных систем добиваются максимально эффективного перемешивания различных растворов. Точка смешивания может быть выполнена в виде Т-образного, Y-образного или стреловидного перекрестков (рис. 2).



**Рис. 2.** Конфигурации каналов в точке смешивания микрофлюидных чипов пассивного смешивания.  
**Fig. 2.** Channel configurations at the point of mixing in passive mixing microfluidic chips.

Каналы смешивания микромиксеров пассивного смешивания могут быть выполнены в форме двухмерного змеевика, прямого плоского канала с дополнитель-

ной ребристой поверхностью, зигзагообразного канала, изменяющего свою геометрию в трехмерном пространстве (рис. 3), а также других конфигураций [4].

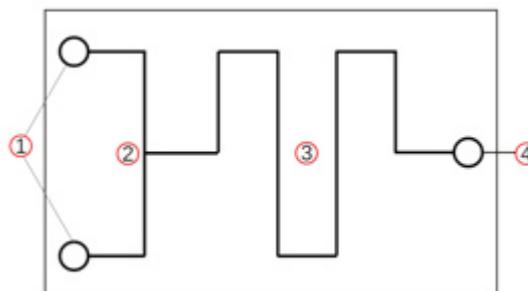


**Рис. 3.** Примеры конфигураций каналов микрофлюидных чипов пассивного смешивания: а) в форме змеевика; б) ребристая форма; в) трехмерная зигзагообразная форма [4].  
**Fig. 3.** Examples of channel configurations in passive microfluidic chips: а) Zigzag-shaped channel for chaotic mixing at high Reynolds numbers; б) Staggered-herringbone grooves for chaotic mixing at low Reynolds numbers; в) Three-dimensional L-shaped channel for chaotic mixing at intermediate Reynolds numbers [4].

На процесс смешивания растворов оказывают влияние их характеристики, связанные с природой растворенного вещества, такие, как вязкость, коэффициент диффузии и скорость подачи жидкостей. Также процесс смешивания зависит от материала,

из которого изготовлен микрофлюидный чип, и его параметров: шероховатости стенок каналов, длины и углов поворота каналов.

Для описания процесса смешивания жидкостей в микрофлюидном чипе следует руководствоваться



**Рис. 1.** Принципиальная схема микрофлюидного чипа-микросмесителя:  
 1 – две точки ввода смешиваемых жидкостей;  
 2 – точка смешивания;  
 3 – канал смешивания;  
 4 – точка вывода полученного раствора.  
**Fig. 1.** Scheme of a microfluidic chip (micromixer):  
 1 – two points of entry of the liquids;  
 2 – the point of mixing;  
 3 – the channel of mixing;  
 4 – the point of exit of the resulting solution.

следующими гидродинамическими коэффициентами подобия: числом Пекле (Pe), характеризующим отношение адвективных процессов в потоке к диффузным; числом Прандтля (Pr), характеризующим термодинамику смешиваемых жидкостей; числом Рейнольдса (Re), характеризующим режим течения жидкости; числом Дина (Dn), характеризующим воз-

никающие поперечные потоки жидкости в местах поворота/кривизны каналов (рис. 4).

С целью исследования параметров процесса смешивания в микрофлюидных каналах чипов пассивного типа с Т-образным перекрестком двух конфигураций: прямой и в форме змеевика, были рассчитаны вышеупомянутые параметры.

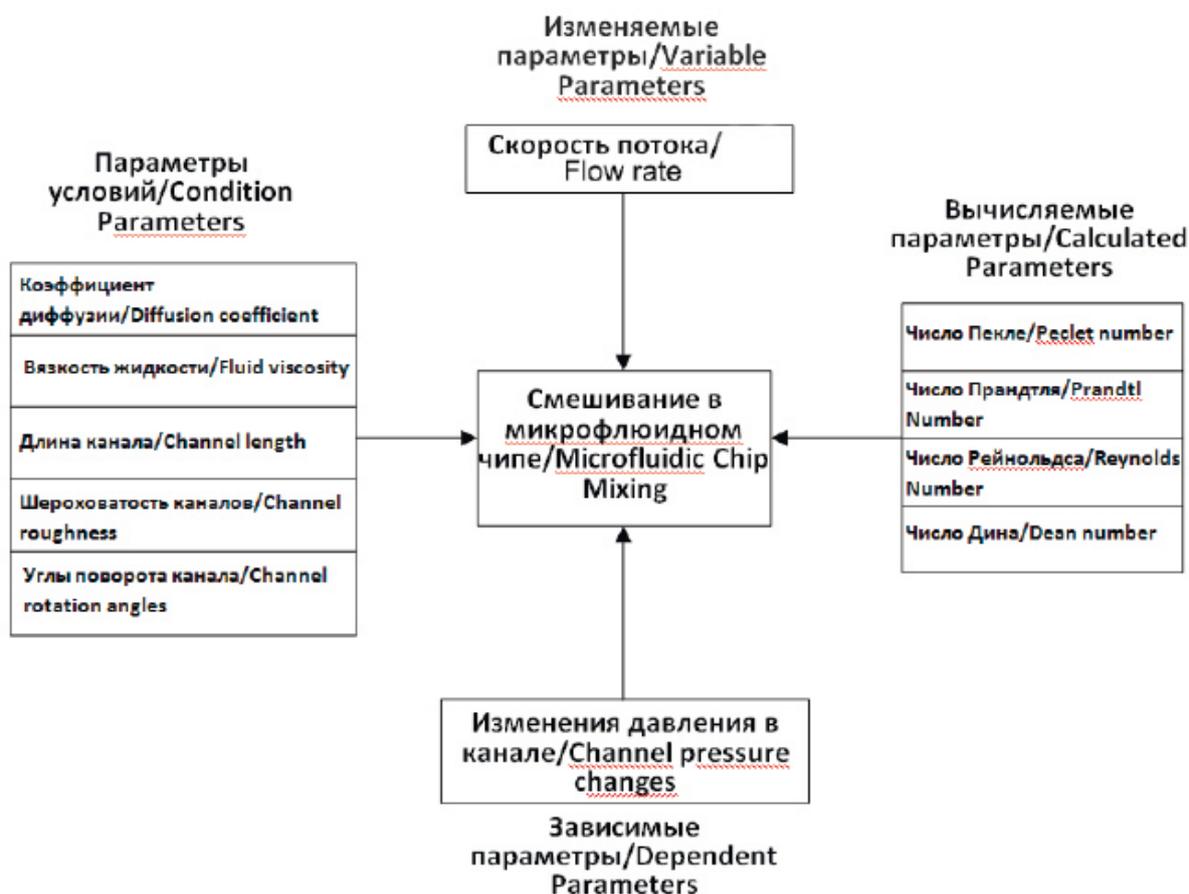


Рис. 4. Схема параметров процесса смешивания растворов в микрофлюидном чипе пассивного типа.

Fig. 4. Scheme of parameters for mixing of solutions in a passive microfluidic chip.

Рассмотрим ситуацию, когда в микрофлюидном чипе нужно смешать 5% водный раствор азорубина (кармуазина, пищевого красителя E122 красного цвета компании Roha Dychem Pvt. Ltd., каталожный номер RD-09, Индия) и воду бидистиллированную деионизированную (полученную на установке очистки воды Milli-Q Integral 5, Merck Millipore, Франция, далее по тексту «вода Milli-Q»), то есть провести разбавление водой исходного раствора красителя и получить однородный раствор. Микрофлюидный канал на протяжении всего чипа имеет одинаковую площадь поперечного сечения 1 мм<sup>2</sup>, и его протяженность составляет 1080 мм. Два раствора подаются в каналы микросмесителя со скоростью 400 мкл/мин.

Рассчитаем число Re по формуле (1) [18]:

$$Re = \frac{\rho v d}{\eta}, \quad (1)$$

где  $\rho$  – плотность среды, кг/м<sup>3</sup>;  
 $v$  – характерная скорость, м/с;  
 $d$  – гидравлический диаметр, м;  
 $\eta$  – динамическая вязкость среды, кг/(м·с).

Таким образом, число Re в прямом канале при скорости потока 400 мкл/мин составило 6.6.

В данном процессе массообмена при смешивании раствора красителя с водой важнее и нагляднее оценивать соотношение адвективных процессов к диффузным, то есть отношение массопереноса, вызванного движением среды, к массопереносу, вызванному хаотическим тепловым движением молекул. Для такой оценки рассчитывается число Пекле (Pe) согласно формуле (2) [18]:

$$Pe = Re \times Pr \quad (2)$$

Число Прандтля (Pr) для потока водного раствора азорубина при 20 °C равно 7.02 [19]. Следовательно,

для потока жидкости со значением  $Re = 6.6$  (скорость потока 400 мкл/мин) в прямом канале число Пекле составило 46.33.

Протекая по каналу смешивания в форме змеевика, жидкость изменяет направление движения, попадая в повороты канала, причем, как видно из

схемы участка такого канала (рис. 5), поток изменяет направление своего движения два раза. В результате действия изгибающей силы слои потока начинают течь неравномерно, поток разделяется на слои, что и приводит к интенсификации смешивания.

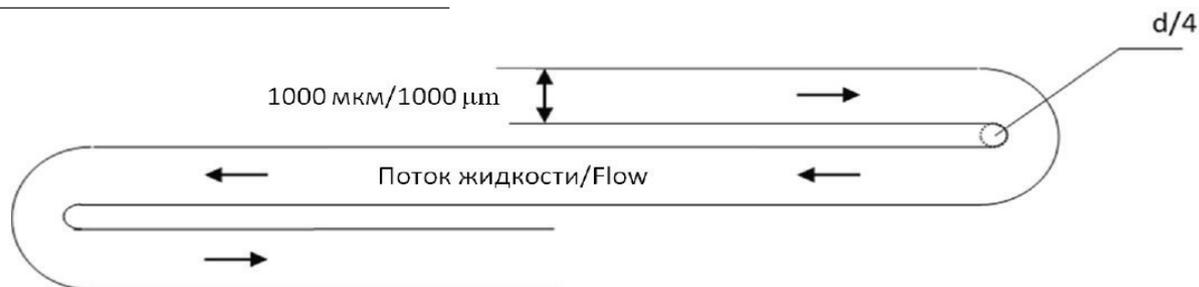


Рис. 5. Схема участка канала смешивания в форме змеевика с двумя изгибами.  
Fig. 5. Scheme of a part of a double-bend shaped channel.

Используя коэффициенты подобия, течение в криволинейных каналах можно охарактеризовать числом Дина [18]:

$$Dn = \frac{\nu}{v} \times \sqrt{\frac{L^3}{2 \times r}}, \quad (3)$$

где  $\nu$  – кинематическая вязкость,  $m^2/c$ ;  
 $v$  – скорость течения,  $m/c$ ;  
 $L$  – характеристическая длина,  $m$ ;  
 $r$  – радиус кривизны,  $m$ .

Число Дина можно также выразить через число  $Re$  [18]:

$$Dn = Re \times \sqrt{\frac{L}{r}} \quad (4)$$

Тогда число  $Re$  для данного типа канала смешивания можно описать следующей формулой:

$$Pe = (Re_1 \times Re_2) \times Pr, \quad (5)$$

$$Re_2 = 2 \times \left( \frac{Dn}{\sqrt{\frac{L}{r}}} \right), \quad (6)$$

где  $Re_2$  характеризует движение жидкости в изгибах канала формы змеевика (в формуле (6) множитель 2 – число, характеризующее количество изменений направления движения потока, то есть число изгибов канала);  $Re_1$  – критерий Рейнольдса для прямого участка канала.

Суммарное число  $(Re_1 + Re_2)$  для такого канала будет равно 35.5. Таким образом, число  $Pe$  для канала смешивания формы змеевика будет составлять 250.6. Ниже в таблице представлены сводные результаты вышеупомянутых расчетов.

Сводная таблица критериев подобия для прямого канала и канала в форме змеевика с двумя изгибами

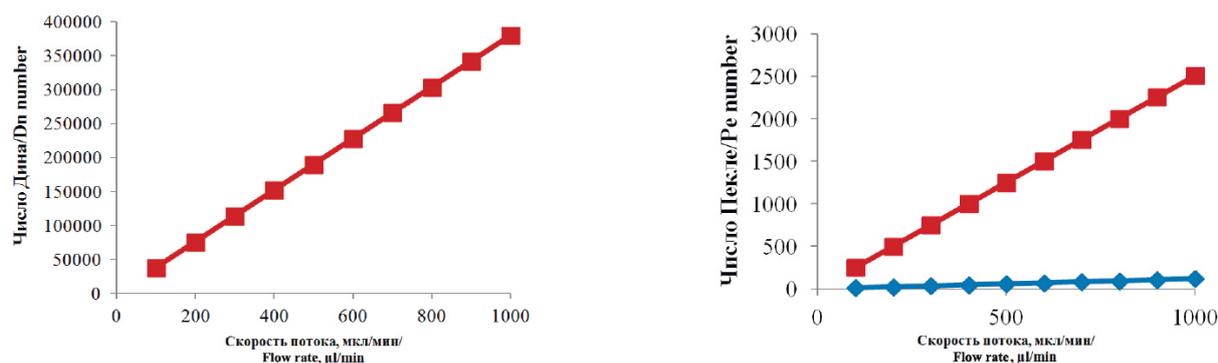
Similarity criteria for the straight channel and the double-bend shaped channel

Критерии подобия / Similarity criteria	Прямой канал / Straight channel	Канал в форме змеевика с двумя изгибами / Double-bend shaped channel
$Re$ (число Рейнольдса) / $Re$ (Reynolds number)	6.6	35.5
$Pe$ (число Пекле) / $Pe$ (Peclet number)	46.33	250.6

Вышеописанные расчеты подтверждают, что при использовании канала в форме змеевика доля адвективных процессов смешивания в потоке жидкостей существенно выше, чем при использовании прямого канала. Это свидетельствует о целесообразности увеличения количества изгибов микрофлюидных каналов для быстрого и эффективного перемешивания жидкостей. Аналогично были рассчитаны числа Пекле и Дина для прямого канала и канала в

форме змеевика при различных скоростях потока. Полученные зависимости вышеупомянутых критериев подобия от скоростей потоков подаваемых растворов изображены на рис. 6.

Согласно вышеописанным графикам, для канала в форме змеевика критерий  $Pe$  (характеризующий отношение адвективных процессов в потоке к диффузным) увеличивается прямо пропорционально критерию  $Re$ , то есть в значительной степени зависит от изменения



**Рис. 6.** Зависимость значений числа Dn и числа Pe от скорости потока в ходе смешивания раствора азорубина и воды Milli-Q (слева – для канала в форме змеевика, справа – для прямого канала (ромбы, прямая синего цвета) и для канала в форме змеевика (квадраты, прямая красного цвета)).

**Fig. 6.** Dependency of Dn and Pe numbers on flow rates for the mixing of azorubine aqueous solution with Milli-Q water. *Left*, double-bend shaped channel; *Right*, straight channel (diamonds, blue line) and double-bend shaped channel (squares, red line).

скорости подачи жидкостей. Чем больше появляется вихревых потоков в изгибах канала смешивания, тем больше будет площадь взаимодействия смешивающихся жидкостей и эффективнее перемешивание.

#### Цветометрический анализ течения жидкости в микроканалах

Для исследования процесса протекания и перемешивания растворов в микрофлюидном чипе пассивного смешивания была разработана информационно-измерительная система (ИИС) контроля динамики протекания жидкостей, состоящая из микроскопа с цифровым окуляром (для выполнения фотографий и записи видео при подключении к компьютеру, «ЛОМО» МИБ, Россия), шприцевого насоса Atlas (для подачи жидкостей с заданной скоростью в микрофлюидный чип, Sytris Ltd., Великобритания) и исследуемого микрофлюидного чипа пассивного смешивания (с каналами в форме змеевика), изготовленного из прозрачного стекла (рис. 7).



**Рис. 7.** Фотография информационно-измерительной системы контроля динамики протекания жидкостей в микрофлюидном чипе.

**Fig. 7.** View of the information-measuring system (IMS) for monitoring of the dynamics of liquid flow in a microfluidic chip.

В ходе модельных экспериментов получена серия микроскопических фотографий, характеризующих процесс смешивания 5% водного раствора азорубина (красителя красного цвета) с водой Milli-Q. Для цветометрического анализа использовался алгоритм, составленный с помощью скриптового языка программирования AutoHotKey. Полученные результаты в координатах цветометрического пространства RGB преобразованы в систему цветовых координат CIE Lab. Оттенок красного цвета рассчитан путем деления координаты “a” (зеленый-красный) на координату “L” (яркость) [19].

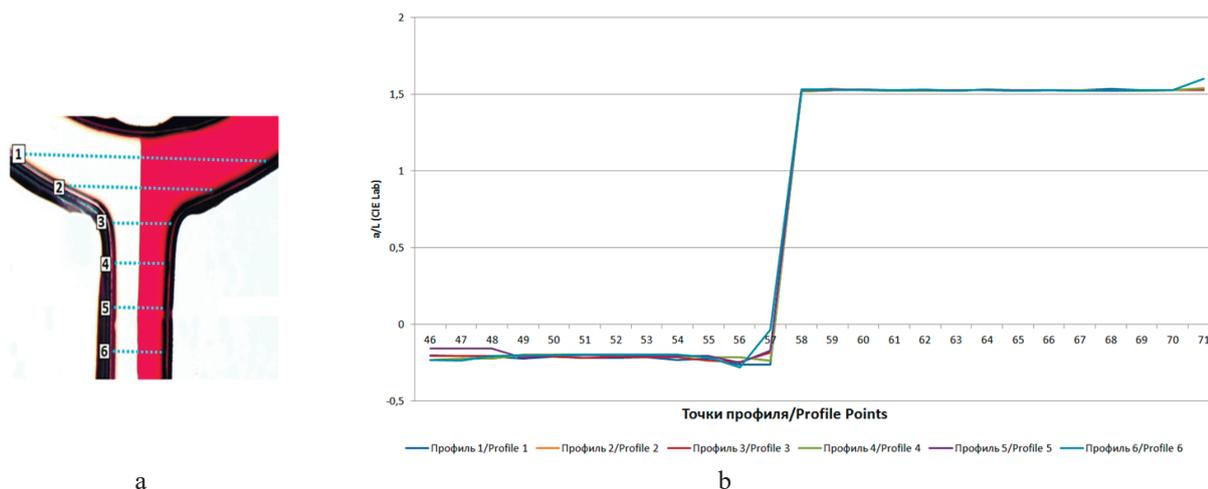
С помощью разработанной ИИС был проведен цветометрический анализ протекания (при скорости потоков 400 мкл/мин) в Т-образной точке смешивания микрофлюидного чипа 5% водного раствора азорубина (раствор насыщенного красного цвета) и воды Milli-Q (рис. 8).

Как видно, интенсивность оттенка красного цвета всегда постоянна и заметна четкая граница между потоками. Это позволяет предположить, что концентрация также не изменяется, а значит, в точке смешивания не происходит конвективных процессов массопереноса. Ранее похожая кривая распределения концентраций была получена исследователями в ходе численного моделирования [20, 21].

При уменьшении скорости одного из потоков до 100 мкл/мин наблюдался эффект перекрытия каналов (рис. 9), который вызван избытком плотности одного из потоков и является некорректным, так как при этом отсутствует смешивание.

Цветометрический профиль распределения красителя при протекании в прямом канале представлен на рис. 10.

На полученной кривой распределения интенсивности цвета четко видны флуктуация краевых значений, формирование неоднородности концентрации азорубина, связанное с взаимодействием молекул



**Рис. 8.** а) Микроскопическая фотография (увеличение в 4 раза) Т-образного перекрестка смешивания с протекающими по нему потоками 5% водного раствора азорубина и воды Milli-Q. Пунктирными линиями отмечены цветометрические профили – линии измерения оттенков цвета. б) Кривые значений цветности.  
**Fig. 8.** a) Microscopic photograph (4× magnified) of the T-shaped mixing point, with flows of 5% aqueous solution of azorubine and Milli-Q water. Dotted lines show colorimetric profiles – lines where chromaticity changes; b) Chromaticity curves.



а) Эффект перекрытия левого канала. б) Эффект равномерного распределения потоков. в) Эффект перекрытия правого канала.  
 Скорости потоков: растворителя (слева) – 100 мкл/мин, красителя (справа) – 400 мкл/мин / Скорости потоков: растворителя (слева) – 100 мкл/мин, красителя (справа) – 100 мкл/мин / Скорости потоков: растворителя (слева) – 400 мкл/мин, красителя (справа) – 100 мкл/мин /  
 а) Left channel blocking. Flow rates: solvent (left) – 100  $\mu\text{l}/\text{min}$ , dye (right) – 400  $\mu\text{l}/\text{min}$  б) Uniform flow. Flow rates: solvent (left) – 100  $\mu\text{l}/\text{min}$ , dye (right) – 100  $\mu\text{l}/\text{min}$  в) Right channel blocking. Flow rates: solvent (left) – 400  $\mu\text{l}/\text{min}$ , dye (right) – 100  $\mu\text{l}/\text{min}$

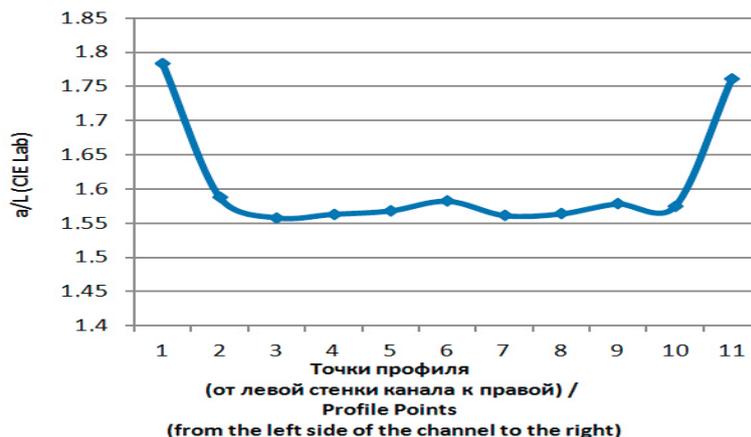
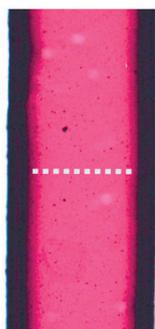
**Рис. 9.** Микроскопические фотографии (увеличение в 4 раза) режимов протекания 5% водного раствора азорубина и воды Milli-Q в Т-образной точке смешивания микрофлюидного чипа.

Стрелками указаны направления течения потоков.

**Fig. 9.** Microscopic photographs (4× magnified) for various flow modes of 5% aqueous solution of azorubine and Milli-Q water at the T-shaped mixing point of the microfluidic chip. Arrows show directions of flow.

красителя со стенками канала. Профиль скоростей течения имеет параболическую форму, так как поток в канале состоит из быстрого ядра потока и медленных краевых слоев. Вид полученной кривой распределения интенсивности цвета в канале (рис. 10) похож на вид кривой, полученной авторами [20] в ходе моделирования течения в прямом канале методами молекулярной динамики (рис. 11). Исследователи выдвинули предположение, что неоднородность скоростей потока может провоцировать неоднородность концентраций растворенного вещества в поперечном сечении канала [20].

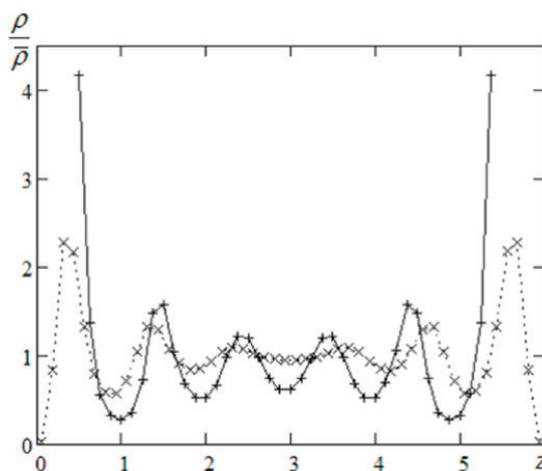
Известно, что при снижении скорости течения обоих потоков смешиваемых жидкостей в канале происходит стабилизация потока, нарушается режим смешивания, поток возвращается к ламинарному режиму, разделяется на слои без смешивания [22]. Для цветометрического анализа режимов смешивания потоки 5% водного раствора азорубина и воды Milli-Q пропускали в микросмесителе с каналами в форме змеевика со скоростями 100, 200, 300, 400 мкл/мин. Полученные микроскопические фотографии и кривые распределения интенсивности цвета представлены на рис. 12.



Микроскопическая фотография (увеличение в 4 раза) / Microscopic photograph (4×magnified)

Кривая распределения интенсивности цвета в канале / Distribution curve for intensity of chromaticity in the channel

**Рис. 10.** Цветометрический профиль течения в прямом канале 5% водного раствора красителя азорубина.  
**Fig. 10.** Colorimetric profile of flow in a straight channel for 5% aqueous solution of azorubine.



**Рис. 11.** Профиль плотности течения в поперечном сечении прямого канала для молекул протекающего вещества, взаимодействие которых описано: потенциалом твердых сфер (+); потенциалом Леннарда-Джонса (×) [20].

**Fig. 11.** Profile of flow density in the cross-section of a straight channel for molecules whose interaction is described: by the potential of hard spheres (+); by the Lennard-Jones potential (×) [20].

Как видно на приведенных графиках цветометрического профиля канала, падение скорости потока вызывает его расслоение. При скорости потоков 400 мкл/мин в изогнутом канале окрашенный раствор заполняет достаточно равномерно все поперечное сечение, что подтверждает эффективное смешивание двух потоков. Кривая оттенка красного цвета при скорости в 300 мкл/мин свидетельствует о возникновении градиента концентрации красителя, происходит концентрирование красителя в правой части канала. При скорости в 200 мкл/мин заметно еще неустойчивое, но формирующееся плато концентрации красителя. На кривой значений интенсивности окраски при скорости потоков в 100 мкл/мин течение стабилизировалось в виде двух ламинарных

потоков, концентрация красителя в правом потоке равномерная, что отражено на графике в виде четко определяемого плато с точки профиля 4 до точки 8.

Исследован также характер протекания со скоростью 100 мкл/мин раствора красителя в изгибах канала, заполненного водой Milli-Q (рис. 13).

Заметно, что краситель заполняет сначала его центральную часть, т. е. ядро потока. Изгиб потока вызывает возникающая центробежная сила, которая оказывает влияние на поток, так как его скорость существенно выше скорости краевых слоев. Сравнивая цветометрические профили 1 и 2, видно, что поток после изгиба канала сместился. При больших скоростях дестабилизирующее усилие оказывается выше и происходит активное перемешивание.

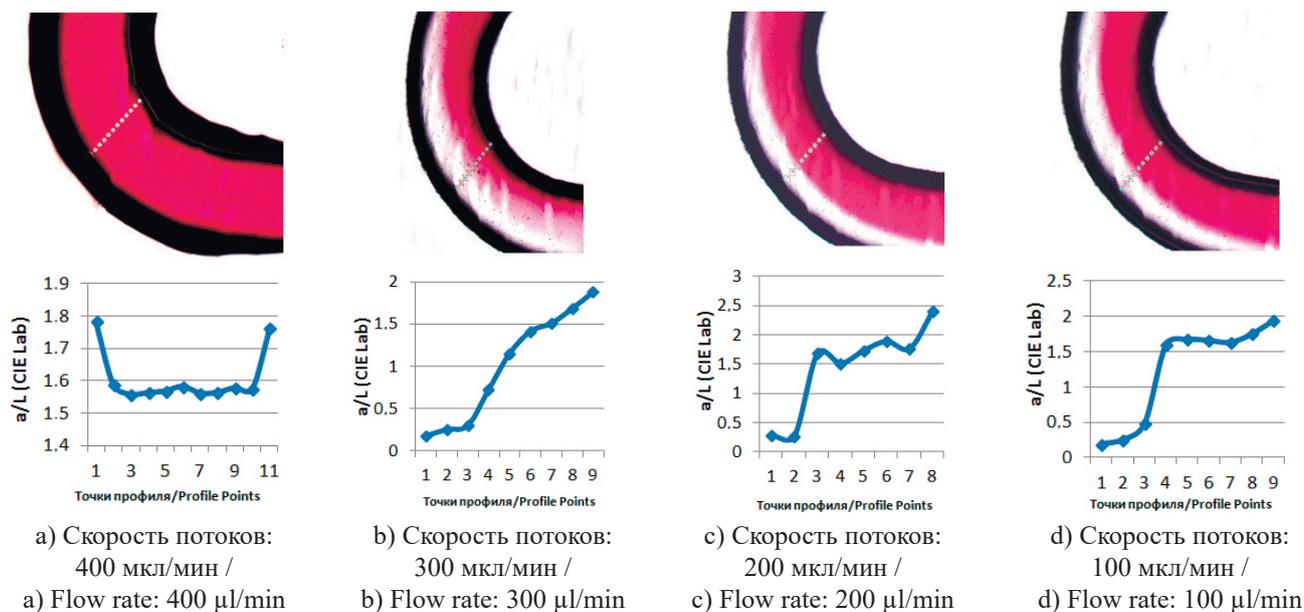


Рис. 12. Микроскопические фотографии и кривые распределения интенсивности цвета смешивания в изогнутом канале микросмесителя при снижении скорости обоих потоков – раствора азорубина и воды Milli-Q (см. слева направо – от а к d).

Fig. 12. Microscopic photographs and curves of distribution of chromaticity intensity for mixing in a bent channel of a micromixer, while decreasing rate in both flows – azorubine solution and Milli-Q water (see from left to right – from a to d).

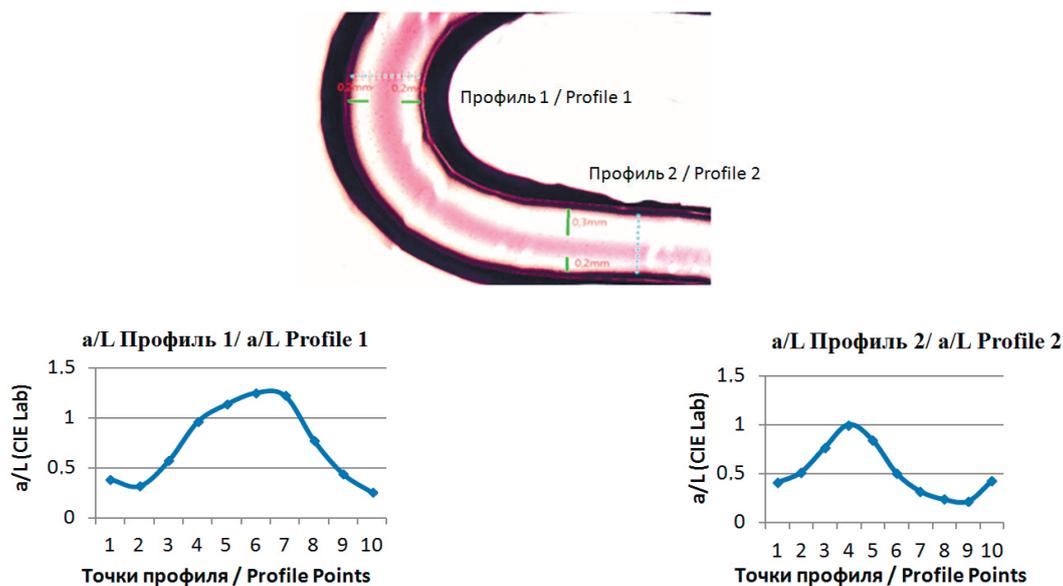


Рис. 13. Исследование процесса протекания красителя по уже заполненному водой каналу.

Fig. 13. Analysis of dye flow in a channel already filled with water.

### Выводы

Можно сделать вывод о том, что для разработки и оптимизации микрофлюидных смесителей критическими параметрами являются критерии гидродинамического подобия: числа Рейнольдса, Пекле и Дина. Данные параметры являются маркерами для оперативной оценки и корректировки режимов протекания жидкостей в микромиксерах различной конфигурации с целью обеспечения эффективного смешивания.

Нами была разработана информационно-измерительная система контроля динамики протекания (перемешивания) жидкостей в микрофлюидном канале, позволяющая быстро проиллюстрировать принципы перемешивания в микрофлюидных каналах разной конфигурации и оценить режимы и динамику перемешивания жидкостей на различных участках каналов. С помощью данной ИИС было показано, что в исследованном в данной работе микросмесителе скорости потока, равной 400 мкл/мин, оказалось доста-

точно для эффективного перемешивания жидкостей. Тем самым получено подтверждение ранее описанного в литературе факта, что при небольших значениях числа Рейнольдса можно добиться быстрого и эффективного смешивания жидкостей в микрофлюидных смесителях. Разработанная ИИС является удобным инструментом для работ по оптимизации режимов смешивания в каналах микросмесителей и для проектирования новых конфигураций каналов в микрочипах, позволяющих интенсифицировать

процессы и увеличить производительность микрофлюидных систем.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи являются сотрудниками компании ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», которая выступает спонсором данного исследования.

**Conflict of interests.** The authors of this article are employed by ООО "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING", a company sponsoring this study.

## Список литературы / References:

- Sackmann E.K., Fulton A.L., Beebe D.J. The present and future role of microfluidics in biomedical research. *Nature*. 2014;507(7491):181-189. <https://doi.org/10.1038/nature13118>
- Manz A., Graber N., Widmer H.M. Miniaturized total chemical-analysis systems—A novel concept for chemical sensing. *Sens. Actuator B – Chem.* 1990;1:244-248. <https://doi.org/10.1039/b907652m>
- Reyes D.R., Iossifidis D., Auroux P.A., Manz A. Micro total analysis systems. 1. Introduction, theory, and technology. *Anal. Chem.* 2002;74(12):2623-2636. <https://doi.org/10.1021/ac0202435>
- Demello A.J. Control and detection of chemical reactions in microfluidic systems. *Nature*. 2006;442(7101):394-402. <https://doi.org/10.1038/nature05062>
- Hessel V., Löb P., Krtuschil U., Löwe H. Microstructured reactors for development and production in pharmaceutical and fine chemistry. *Ernst Schering Found Symp. Proc.* 2006;3:205-240. [http://dx.doi.org/10.1007/2789\\_2007\\_035](http://dx.doi.org/10.1007/2789_2007_035)
- Samiei E., Tabrizian M., Hoorfar M. A review of digital microfluidics as portable platforms for lab-on-a-chip applications. *Lab Chip*. 2016;16(13):2376-2396. <https://doi.org/10.1039/c6lc00387g>
- Mou L., Jiang X. Materials for microfluidic immunoassays: A review. *Adv. Healthcare Mater.* 2017;6(15):1-20. <https://doi.org/10.1002/adhm.201601403>
- Yáñez-Sedeño P., Campuzano S., Pingarrón J.M. Multiplexed electrochemical immunosensors for clinical biomarkers. *Sensors (Basel)*. 2017;17(5):1-30. <http://dx.doi.org/10.3390/s17050965>
- Mancera-Andrade E.L., Parsaeimehr A., Arevalo-Gallegos A., Ascencio-Favela G., Parra-Saldivar R. Microfluidics technology for drug delivery: A review. *Front Biosci. (Elite Ed.)*. 2018;10:74-91. <http://dx.doi.org/10.2741/e809>
- Kimura H., Sakai Y., Fujii T. Organ/body-on-a-chip based on microfluidic technology for drug discovery. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2018;33(1):43-48. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2017.11.003>
- Ottino J.M., Wiggins S. Introduction: Mixing in microfluidics. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*. 2004;362:923-935. <https://doi.org/10.1098/rsta.2003.1355>
- Chin P., Barney W.S., Pindzola B.A. Microstructured reactors as tools for the intensification of pharmaceutical reactions and processes. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2009;12(6):848-861.
- Nguyen N.T., Wu Z. Micromixers – a review. *J. Micromech. Microeng.* 2005;15:R1–R16. <http://dx.doi.org/10.1088/0960-1317/15/2/R01>
- Cai G., Xue L., Zhang H., Lin J. A review on micromixers. *Micromachines (Basel)*. 2017;8(9):E274. <https://doi.org/10.3390/mi8090274>
- Soleymani A., Kolehmainen E., Turunen I. Numerical and experimental investigations of liquid mixing in T-type micromixers. *Chem. Eng. J.* 2008;135:S219-S228. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2007.07.048>
- Sudarsan A.P., Ugaz V.M. Multivortex micromixing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103(19):7228-7233. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507976103>
- Nizkaya T.V., Asmolov E.S., Vinogradova O.I. Advective superdiffusion in superhydrophobic microchannels. *Phys. Rev. E – Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*. 2017;96:033109. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.96.033109>
- Кухтевич И.В., Посмитная Я.С., Белоусов К.И., Букатин А.С., Евстапов А.А. Принципы, технологии и устройства «капельной» микрофлюидики. Ч. 1 (Обзор). *Научное приборостроение*. 2015;25(3):65-85. <https://doi.org/10.18358/np-25-3-16585>
- [Kukhtevich I.V., Posmitnaya Ya.S., Belousov K.I., Bukatin A.S., Evstrapov A.A. Principles, technologies and droplet-based microfluidic devices. Part 1 (Review). *Nauchnoe Priboroostroenie = Scientific Instrumentation*. 2015;25(3):65-85 (in Russ.). <https://doi.org/10.18358/np-25-3-16585>]
- Черных В.Я., Сарбашев К.А., Шуленни А.В., Жирнова Е.В. Определение цветовых характеристик пшеничной муки при производстве хлебобулочных и макаронных изделий. *Хлебопродукты*. 2017;(2):44-47.
- [Chernykh V.Ya., Sarbashev K.A., Shulenini A.V., Zhirnova E.V. Determination of the color characteristics of wheat flour in the production of bread and pasta. *Khleboproducty [Bakery products]*. 2017;(2):44-47 (in Russ.).]
- Рудяк В.Я., Белкин А.А., Егоров В.В., Иванов Д.А. Моделирование течений в наноканалах методом молекулярной динамики. *Наносистемы: физика, химия, математика*. 2011;2(4):100-112.
- [Rudyak V.Ya., Belkin A.A., Egorov V.V., Ivanov D.A. Simulation of flows in nanochannels by the molecular dynamics method. *Nanosistemy: fizika, khimiya, matematika = Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*. 2011;2(4):100-112 (in Russ.).]
- Nizkaya T.V., Asmolov E.S., Zhou J., Schmid F., Vinogradova O.I. Flows and mixing in channels with misaligned superhydrophobic walls. *Phys. Rev. E*. 2015;91(3):033020. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.91.033020>
- am Ende M.T., am Ende D.J. Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: Drug Product Design, Development, and Modeling. New York: John Wiley & Sons, 2019. 688 p.

**Об авторах:**

**Сарбашев Кирилл Артемович**, технолог научно-исследовательской лаборатории ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (129272, Россия, Москва, ул. Трифононская, д. 47, стр. 1); аспирант кафедры технологии хранения и переработки продуктов животноводства ФГБОУ ВО Российского государственного аграрного университета – МСХА им. К.А. Тимирязева (127550, Россия, Москва, ул. Тимирязевская, д. 49). E-mail: SarbashevKA@materiamedica.ru. ResearcherID X-1340-2019, <https://orcid.org/0000-0002-2368-5562>

**Никифорова Марина Владимировна**, руководитель проектов по фармацевтическим технологиям научно-аналитического отдела ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (129272, Россия, Москва, ул. Трифононская, д. 47, стр. 1); аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (1171981, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6). E-mail: nauka@materiamedica.ru. ResearcherID X-3703-2019, <https://orcid.org/0000-0002-9139-7255>

**Шульга Дарья Петровна**, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (129272, Россия, Москва, ул. Трифононская, д. 47, стр. 1); аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (1171981, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6). E-mail: Shulgadp@materiamedica.ru. ResearcherID X-3272-2019, <https://orcid.org/0000-0002-5158-9500>

**Шишкина Маргарита Андреевна**, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (129272, Россия, Москва, ул. Трифононская, д. 47, стр. 1). E-mail: KanareykinaMA@materiamedica.ru. ResearcherID O-8014-2014, <https://orcid.org/0000-0001-9508-2384>

**Тарасов Сергей Александрович**, кандидат медицинских наук, директор департамента научных исследований и разработок ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (129272, Россия, Москва, ул. Трифононская, д. 47, стр. 1); ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8). E-mail: TarasovSA@materiamedica.ru. ResearcherID X-2509-2018, <https://orcid.org/0000-0002-2425-174X>

**About the authors:**

**Kirill A. Sarbashev**, Technologist, Research Laboratory, ООО "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING" (47-1, Trifonovskaya ul., Moscow 129272, Russia); Postgraduate Student, Chair of Storage and Processing Technologies of Animal Origin Products, Russian State Agrarian University – Timiryazev Moscow Agricultural Academy (49, Timiryazevskaya ul., Moscow 127550, Russia). E-mail: SarbashevKA@materiamedica.ru. ResearcherID X-1340-2019, <https://orcid.org/0000-0002-2368-5562>

**Marina V. Nikiforova**, Pharmaceutical Technology Project Manager, Research and Analytical Department, ООО "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING" (47-1, Trifonovskaya ul., Moscow 129272, Russia); Postgraduate Student, Chair of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN) (6, Miklukho-Maklaya ul., Moscow 117198, Russia). E-mail: nauka@materiamedica.ru. ResearcherID X-3703-2019, <https://orcid.org/0000-0002-9139-7255>

**Darya P. Shulga**, Junior Researcher, Research Laboratory, ООО "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING" (47-1, Trifonovskaya ul., Moscow 129272, Russia); Postgraduate Student, Chair of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN) (6, Miklukho-Maklaya ul., Moscow 117198, Russia). E-mail: Shulgadp@materiamedica.ru. ResearcherID X-3272-2019, <https://orcid.org/0000-0002-5158-9500>

**Margarita A. Shishkina**, Senior Researcher, Research Laboratory, ООО "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING" (47-1, Trifonovskaya ul., Moscow 129272, Russia). E-mail: KanareykinaMA@materiamedica.ru. ResearcherID O-8014-2014, <https://orcid.org/0000-0001-9508-2384>

**Sergey A. Tarasov**, Cand. of Sci. (Medicine), Director of Research & Development Department, ООО "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING" (47-1, Trifonovskaya ul., Moscow 129272, Russia); Leading Research Associate, Laboratory of Physiologically Active Substances, Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya ul., Moscow 125315, Russia). E-mail: TarasovSA@materiamedica.ru. ResearcherID X-2509-2018, <https://orcid.org/0000-0002-2425-174X>

*Поступила: 18.06.2019; Получена после доработки: 30.08.2019; Принята к опубликованию: 01.10.2019.  
Submitted: June 18, 2019; Reviewed: August 30, 2019; Accepted: October 01, 2019.*

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-51-60>



UDC 544.344.3: 661.77

## Comparison of alternative methods for methyl acetate + methanol + acetic acid + acetic anhydride mixture separation

Anastasiya V. Frolkova<sup>@</sup>, Yuliya I. Shashkova, Alla K. Frolkova,  
Mark A. Mayevskiy

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

<sup>@</sup>Corresponding author, e-mail: [frolkova\\_nastya@mail.ru](mailto:frolkova_nastya@mail.ru)

**Objectives.** The paper is a comparative analysis of methyl acetate + methanol + acetic acid + acetic anhydride industrial mixture separation flowsheets based on the use of special distillation methods (extractive distillation and pressure-swing distillation). The results obtained illustrate the variability of the structure of the technological separation flowsheet.

**Methods.** Mathematical modeling using the software package Aspen Plus V. 10.0 was chosen as the research method. The simulation was based on the local composition equation NRTL and the Hayden–O’Connell equation of state. The relative uncertainties of phase equilibrium description do not exceed 3%.

**Results.** The vapor–liquid diagram of the quaternary mixture of methyl acetate + methanol + acetic acid + acetic anhydride was studied using thermodynamic topological analysis. It was shown that the system contains one binary azeotrope and is characterized by one distillation region. Although the structure is not complex, there is a possibility of using several methods for mixture separation: pressure-swing distillation, and extractive distillation with different entrainers. Twelve flowsheets with different structure were proposed, and 29 variants of separation were compared.

**Conclusions.** It was shown that the most perspective structure for the separation of a methyl acetate + methanol + acetic acid + acetic anhydride mixture is a combination of distributed sequence separation and extractive distillation.

**Keywords:** azeotrope, extractive distillation, pressure-swing distillation, separation flowsheet.

**For citation:** Frolkova A.V., Shashkova Yu.I., Frolkova A.K., Mayevskiy M.A. Comparison of alternative methods for methyl acetate + methanol + acetic acid + acetic anhydride mixture separation. *Tonkie Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2019;14(5):51-60 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-51-60>

## Сравнение альтернативных методов разделения смеси метилацетат – метанол – уксусная кислота – уксусный ангидрид

А.В. Фролкова<sup>@</sup>, Ю. И. Шашкова, А.К. Фролкова, М.А. Маевский

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

<sup>@</sup>Автор для переписки, e-mail: frolova\_nastya@mail.ru

**Цели.** Целью работы является сравнительный анализ технологических схем разделения промышленной смеси метилацетат – метанол – уксусная кислота – уксусный ангидрид, основанных на использовании специальных методов разделения: экстрактивная ректификация и варьирование давления. Полученные результаты иллюстрируют вариативность структуры технологической схемы разделения.

**Методы.** В качестве метода исследования выбрано математическое моделирование в программном комплексе Aspen Plus V. 10.0. Моделирование основывалось на уравнении локального состава NRTL и уравнении состояния Хейдена–О’Коннелла. Относительные ошибки описания фазового равновесия не превышают 3%.

**Результаты.** С помощью термодинамико-топологического анализа изучена диаграмма парожидкостного равновесия четырехкомпонентной системы метилацетат – метанол – уксусная кислота – уксусный ангидрид. Показано, что система содержит один бинарный азеотроп и характеризуется одной областью дистилляции. Несмотря на то, что структура не является сложной, существует возможность использования нескольких методов разделения смеси: ректификация с варьированием давления, экстрактивная ректификация с различными разделяющими агентами. Предложено 12 технологических схем различной структуры и проведен сравнительный анализ 29 вариантов разделения.

**Заключение.** Показано, что наиболее эффективным для разделения смеси метилацетат – метанол – уксусная кислота – уксусный ангидрид является сочетание промежуточного режима разделения смеси и экстрактивной ректификации.

**Ключевые слова:** метилацетат, азеотроп, экстрактивная ректификация, варьирование давления, схема разделения.

**Для цитирования:** Frolova A. V., Shashkova Yu. I., Frolova A. K., Mayevskiy M. A. Comparison of alternative methods for methyl acetate + methanol + acetic acid + acetic anhydride mixture separation. *Тонкие химические технологии*. 2019;14(5):51-60. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-51-60>

### Introduction

Distillation is the most widely used method for the separation of liquid mixtures. The possibility of separation depends on the presence of azeotropes (minimum-boiling, maximum-boiling, homogeneous and heterogeneous). The existence of azeotropes might limit recovery or even make separation unfeasible, unless a special distillation method (for example, pressure-swing distillation [1], extractive distillation [2, 3], heteroazeotropic [4] distillation, or a combination of different methods [5–9]) is applied. Each method has its advantages and disadvantages. For example, pressure-swing distillation does not require the addition of a new component (solvent or entrainer), which could contaminate the product. However, this method is limited to systems, in which pressure has a significant effect on the azeotrope’s composition. Extractive distillation is a process, in which an entrainer (a new component) favorably changes the relative volatility of azeotrope-forming components.

If the multicomponent azeotropic mixture has to be separated, a set of flowsheets with different structures may be proposed for this purpose [10]. Each flowsheet will be characterized by its sequence of components separation (direct, indirect, or distributed sequence), and also by the use of special methods. The pressure choice in distillation columns in the pressure-swing distillation complex will affect the change of the azeotrope’s composition and hence the amount of recycle flows. The same azeotropic mixture can be separated by extractive distillation with different solvents: heavy [11–14], light [15], or mixed [16] entrainers. Thus, each flowsheet will be characterized by its energy consumption. It is not always possible to say in advance what flowsheet design is optimal.

This study illustrates the variability of separation flowsheets using the example of industrial mixture forming in the production of methyl acetate via acetic anhydride esterification with methanol [17]. The comparison of 29 separation variants revealed the optimal

structure of the flowsheet. Mathematical modeling (Aspen simulation) and thermodynamical topological analysis [10] were used in this work.

### Mathematical modeling and thermodynamic topological analysis of phase diagram

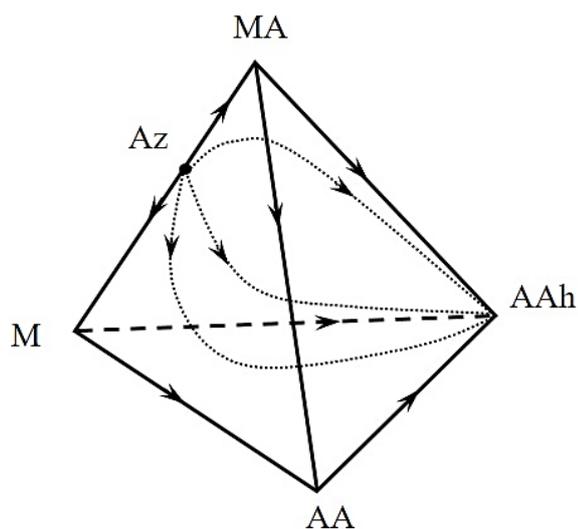
The object of this study is a quaternary mixture containing methyl acetate (MA), methanol (M), acetic acid (AA) and acetic anhydride (AAh). The composition ( $x$ ) and amount ( $F$ ) of the mixture coming from the synthesis stage were taken from [17]:  $x_{MA} = 0.391$ ,  $x_M = 0.157$ ,  $x_{AA} = 0.178$ ,  $x_{AAh} = 0.274$  mol. frac;  $F = 775$  kmol/h. All

binary constituents are well studied. There is the information about vapor–liquid equilibrium (VLE) and azeotropic data at different pressures [13, 18–20]. This information is sufficient to verify the adequacy of mathematical modeling. The presence of associating compounds in the mixture determined the choice of the property model. The non-random two-liquid (NRTL) thermodynamic model [21] and the Hayden–O’Connell equation of state [22] were applied to calculate VLE. The parameters were taken from the NIST database. The relative uncertainties of VLE and description of azeotropic characteristics are given in Table 1.

**Table 1.** Relative uncertainties of VLE in binary constituents and description of azeotropic (Az) characteristics in a methyl acetate (MA) + methanol (M) + acetic acid (AA) + acetic anhydride (AAh) system  
**Таблица 1.** Относительные ошибки описания ПЖР в бинарных составляющих и описание азеотропных (Az) характеристик в системе метилацетат (MA) + метанол (M) + уксусная кислота (AA) + уксусный ангидрид (AAh)

Constituent	Vapor–liquid equilibrium					
	MA+M	MA+AA	MA+AAh	M+AA	M+AAh	AA+AAh
for $y_1$ , %	1.33	1.10	1.60	3.46	0.29	2.97
for $T$ , %	0.05	0.95	0.73	0.49	0.49	0.29
Methyl acetate + methanol azeotrope						
Pressure, kPa	26.3	53.7	80.0	140.8	395.2	787.3
for $x_{MA}^{Az}$ , %	1.98	1.39	0.55	2.58	2.49	3.54
for $T^{Az}$ , %	1.58	0.59	0.34	0.56	2.35	2.67

The vapor–liquid equilibrium diagram is characterized by a rather simple structure (Fig. 1): the system contains one binary azeotrope MA+M, which is an unstable node, and all distillation lines are directed to AAh (maximum boiling point – stable node).



**Fig. 1.** VLE diagram of a methyl acetate (MA) + methanol (M) + acetic acid (AA) + acetic anhydride (AAh) system.

**Рис. 1.** Диаграмма ПЖР системы метилацетат (MA) + метанол (M) + уксусная кислота (AA) + уксусный ангидрид (AAh).

Other points are of a saddle type. The composition tetrahedron contains one distillation region. In this way, it is possible to realize separation of the mixture via direct (distillate flow will contain a mixture of MA+M of azeotropic composition), indirect (bottom flow will contain AAh), or distributed (MA+M at the top of the column and AA+AAh at the bottom) sequence.

The change in pressure has a significant effect on the methyl acetate + methanol azeotrope’s composition (Fig. 2). So, it is possible to use pressure swing distillation to separate this mixture.

Additionally, extractive distillation can be used for the separation of an azeotropic binary mixture. Ethylene glycol (EG) and dimethyl sulfoxide (DMSO) [24] were recommended as selective solvents. The study of methyl acetate + methanol’s relative volatility in the presence of these entrainers showed that it is more profitable to carry out the process of extractive distillation at a pressure of 50.7 kPa (an increase in the volatility by 2 and 1.5 times for EG and DMSO are observed respectively) [6].

It is possible to separate MA from the quaternary MA+M+AA+AAh, ternary MA+M+AA, or binary MA+M mixture. Table 2 shows the effect of the entrainer concentration on MA+M’s relative volatility at a pressure of 50.7 kPa.

The data obtained show (Table 2) that the relative volatility increases with the increase of entrainer

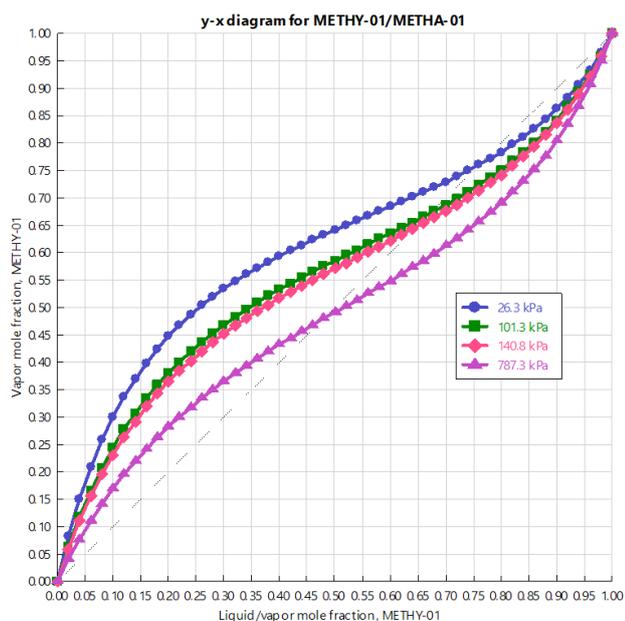


Fig. 2. VLE diagram of methyl acetate + methanol binary system at different pressures.

Рис. 2. Диаграмма ПЖР бинарной системы метилацетат + метанол при разных давлениях.

Table 2. Effect of entrainer concentration on the relative volatility of methyl acetate + methanol mixture components at 50.7 kPa  
Таблица 2. Влияние концентрации разделяющего агента на относительную летучесть компонентов смеси метилацетат + метанол при 50.7 кПа

Initial mixture	Entrainer concentration, mole frac.			
	0.2	0.4	0.6	0.8
	Ethylene glycol			
MA+M+AA+AAh	1.50	1.82	2.38	3.38
MA+M+AA	1.82	2.45	3.42	4.46
MA+M	1.84	2.93	4.56	6.48
	Dimethyl sulfoxide			
MA+M+AA+AAh	1.64	2.18	2.86	3.31
MA+M+AA	1.70	2.39	3.22	3.46
MA+M	1.72	2.60	3.60	4.27

Table 3. Column working conditions and energy consumption  
Таблица 3. Параметры работы колонн и энергопотребление

Column (F /FEA)	P, kPa	Number of stages	Feed stage (EA stage)	Reflux ratio	Q, MW	Column (F /FEA)	P, kPa	Number of stages	Feed stage (EA stage)	Reflux ratio	Q, MW
Figure 3 (a)											
1	23.34	28	10	3	36.1	1	53.70	29	10	1.5	49.5
2	101.32	30	16	3.5	47.0	2	101.32	30	16	3.5	80.1
3	101.32	27	10	2	3.9	3	101.32	27	10	2	3.9
4	101.32	50	26	5	5.4	4	101.32	50	26	5	5.4
1	101.32	30	15	3	41.6	1	101.32	30	16	3.5	34.0
2	395.17	30	20	5	54.6	2	787.30	30	20	4	24.3
3	101.32	27	10	2	3.9	3	101.32	27	10	2	3.9
4	101.32	50	26	5	5.4	4	101.32	50	26	5	5.4

Table 3. Continued  
Таблица 3. Продолжение

Column (F/FEA)	P, kPa	Number of stages	Feed stage (EA stage)	Reflux ratio	Q, MW	Column (F/FEA)	P, kPa	Number of stages	Feed stage (EA stage)	Reflux ratio	Q, MW
Figure 3 (b)											
1	23.34	28	10	3	36.1	1	53.70	29	10	1.5	49.5
2	101.32	30	16	3.5	47.0	2	101.32	30	16	3.5	80.9
3	101.32	33	18	3.5	10.3	3	101.32	33	18	3.5	10.3
4	101.32	15	6	1.5	3.1	4	101.32	15	6	1.5	3.1
1	101.32	30	15	3	41.6	1	101.32	30	16	3.5	34.0
2	395.17	30	20	5	54.6	2	787.30	30	20	4	24.3
3	101.32	33	18	3.5	10.3	3	101.32	33	18	3.5	10.3
4	101.32	15	6	1.5	3.1	4	101.32	15	6	1.5	3.1
Figure 3 (c), EA = EG						Figure 3 (d), EA = EG					
1	50.66	30	14(4)	4	7.4	1	50.66	30	14(4)	4	7.4
2	101.32	24	12	1	13.7	2	101.32	24	12	1	13.7
3	101.32	30	6	3	5.1	3	101.32	33	18	3.5	10.3
4	101.32	50	26	5	5.4	4	101.32	15	6	1.5	3.1
Figure 4 (a), EA = EG						Figure 4 (a), EA = DMSO					
1	101.32	49	27	4.5	18.0	1	101.32	49	27	4.5	18.0
2	50.66	29	20(4)	2.5	4.3	2	50.66	28	20(4)	2	5.3
3	101.32	14	8	0.5	4.7	3	30.40	12	6	1.5	3.9
4	101.32	15	6	3	2.4	4	101.32	15	6	3	2.4
5	101.32	50	26	5	5.4	5	101.32	50	26	5	5.4
Figure 4 (b), EA = EG						Figure 4 (b), EA = DMSO					
1	101.32	49	27	4.5	18.0	1	101.32	49	27	4.5	18.0
2	50.66	29	20(4)	2.5	4.3	2	50.66	28	20(4)	2	5.3
3	101.32	14	8	0.5	4.7	3	30.40	12	6	1.5	3.9
4	101.32	38	20	4.5	8.8	4	101.32	38	20	4.5	8.8
5	101.32	19	10	1.5	1.4	5	101.32	19	10	1.5	1.4
Figure 4 (c)											
1	101.32	30	15	3	20.7	1	101.32	30	15	3	20.7
2	101.32	14	5	0.5	5.4	2	101.32	14	5	0.5	5.4
3	23.34	28	20	3	41.4	3	101.32	30	16	3	45.2
4	101.32	30	15	5	37	4	395.17	30	17	4	39.5
Figure 4 (c)						Figure 4 (d)					
1	101.32	30	15	3	20.7	1	101.32	30	17	3	20.7
2	101.32	14	5	0.5	5.4	2	101.32	40	24	3.5	42.8
3	101.32	29	22	3	28.7	3	23.34	29	20	2	41.8
4	787.30	30	20	4	24.3	4	101.32	18	10	0.5	4.0
Figure 4 (d)											
1	101.32	30	17	3	20.7	1	101.32	30	17	3	20.7
2	101.32	34	20	3.5	67.3	2	395.17	30	15	3.5	39.7
3	53.70	28	15	2	47.8	3	101.32	29	16	5	41.8
4	101.32	18	10	0.5	4.0	4	101.32	18	10	0.5	4.0

Table 3. Continued  
Таблица 3. Окончание

Column (F/FEA)	P, kPa	Number of stages	Feed stage (EA stage)	Reflux ratio	Q, MW	Column (F/FEA)	P, kPa	Number of stages	Feed stage (EA stage)	Reflux ratio	Q, MW
Figure 4 (d)						Figure 5 (a), EA = EG					
1	101.32	30	17	3	20.7	1	101.32	30	15	3	20.7
2	787.30	30	15	2.5	23.9	2	101.32	14	5	0.5	5.4
3	101.32	36	24	4	21.7	3	50.66	25	16(4)	2.5	5.6
4	101.32	18	10	0.5	4.0	4	101.32	15	9	0.5	4.8
Figure 5 (a), EA = DMSO						Figure 5 (b), EA = EG					
1	101.32	30	15	3	20.7	1	101.32	30	15	3	20.7
2	101.32	14	5	0.5	5.4	2	50.66	29	17(4)	2.5	6.4
3	50.66	35	22(4)	2.5	6.1	3	101.32	17	7	0.5	5.0
4	30.40	15	4	2	4.7	4	101.32	29	10	4.5	5.3
Figure 5 (c)											
1	101.32	23	10	1	8.6	1	101.32	23	10	1	5.6
2	101.32	49	26	5	5.4	2	101.32	49	26	5	5.4
3	23.34	28	20	3	41.4	3	101.32	30	16	3	41.2
4	101.32	30	15	5	37	4	395.17	30	17	4	38.5
Figure 5 (c)						Figure 5 (d), EA = EG					
1	101.32	23	10	1	8.6	1	101.32	23	10	1	8.2
2	101.32	49	26	5	5.4	2	101.32	49	26	5	5.4
3	101.32	29	22	3	28.7	3	50.66	25	16(4)	2.5	5.8
4	787.30	30	20	4	24.3	4	101.32	15	9	0.5	5.1
Figure 5 (d), EA = DMSO											
1	101.32	23	10	1	8.2						
2	101.32	49	26	5	5.4						
3	50.66	35	22(4)	2.5	8.2						
4	30.40	15	4	2	4.6						

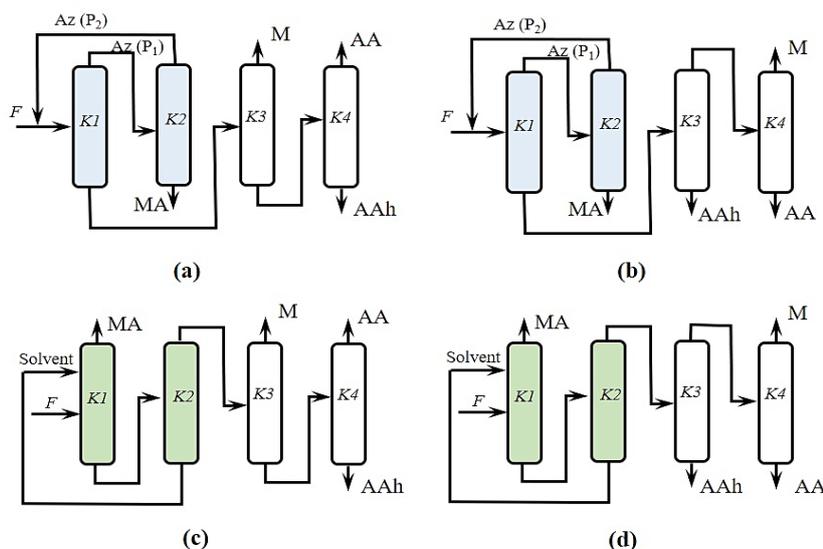
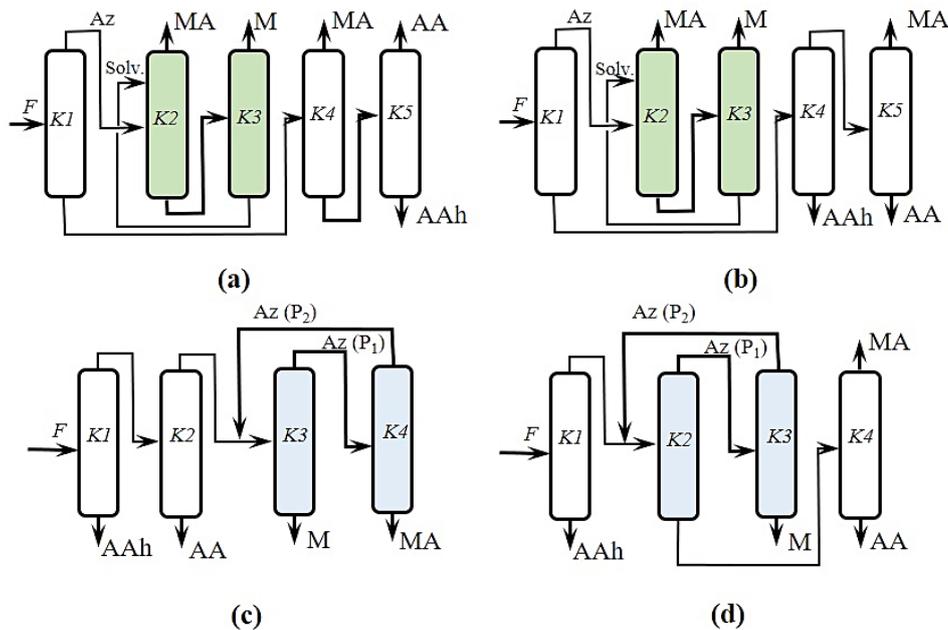


Fig. 3. Flowsheets for methyl acetate (MA) + methanol (M) + acetic acid (AA) + acetic anhydride (AAh) quaternary mixture separation: (a), (b) – Direct sequence in K1 + PSD; (c), (d) – ED.

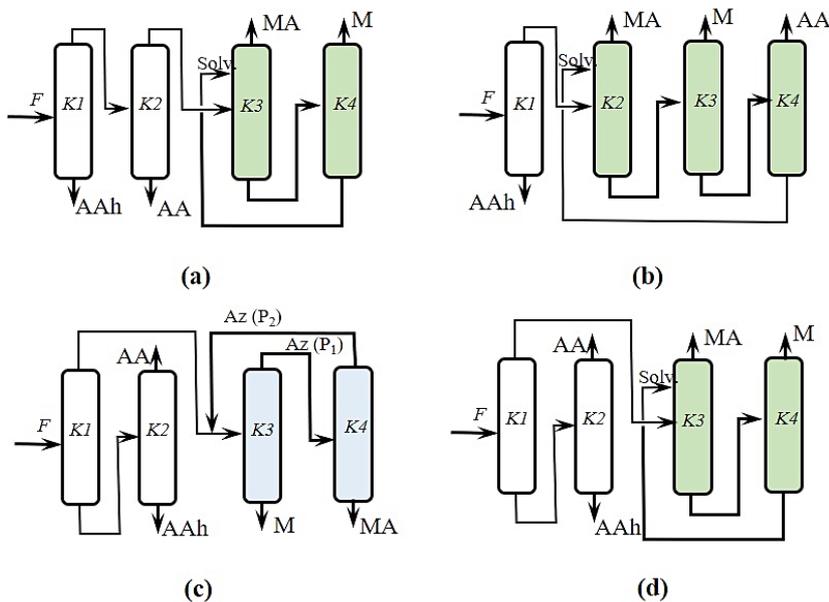
Рис. 3. Схемы разделения четырехкомпонентной смеси метилацетат (MA) + метанол (M) + уксусная кислота (AA) + уксусный ангидрид (AAh): (a), (b) – первое заданное разделение в K1 + варьирование давления (ВД); (c), (d) – экстрактивная ректификация (ЭР).



**Fig. 4.** Separation flowsheets for methyl acetate (MA) + methanol (M) + acetic acid (AA) + acetic anhydride (AAh) quaternary mixture separation:

(a), (b) – Direct sequence in KI + ED; (c), (d) – Indirect sequence in KI + PSD.

**Рис. 4.** Схемы разделения четырехкомпонентной смеси метилацетат (MA) + метанол (M) + уксусная кислота (AA) + уксусный ангидрид (AAh): (a), (b) – первое заданное разделение в KI + ЭР; (c), (d) – второе заданное разделение в KI + ВД.



**Fig. 5.** Separation flowsheets for methyl acetate (MA) + methanol (M) + acetic acid (AA) + acetic anhydride (AAh) quaternary mixture separation:

(a), (b) – Indirect sequence in KI + ED; (c) – Distributed sequence in KI + PSD;

(d) – Distributed sequence in KI + ED.

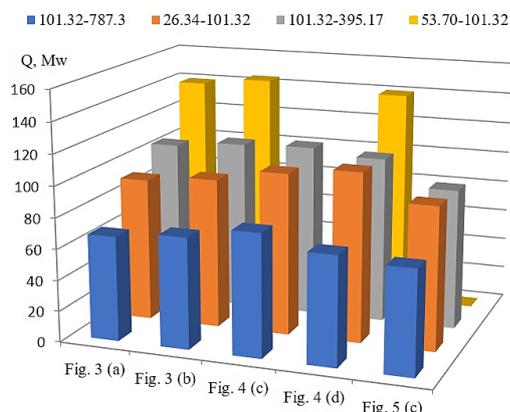
**Рис. 5.** Схемы разделения четырехкомпонентной смеси метилацетат (MA) + метанол (M) + уксусная кислота (AA) + уксусный ангидрид (AAh): (a), (b) – второе заданное разделение в KI + ЭР; (c) – промежуточное разделение в KI + ВД; (d) – промежуточное разделение в KI + ЭР.

The comparison of the amount of recycle flow and energy consumption is given in Table 4 and in histograms

presented in Fig. 6 (for pressure-swing distillation) and in Fig. 7 (for extractive distillation).

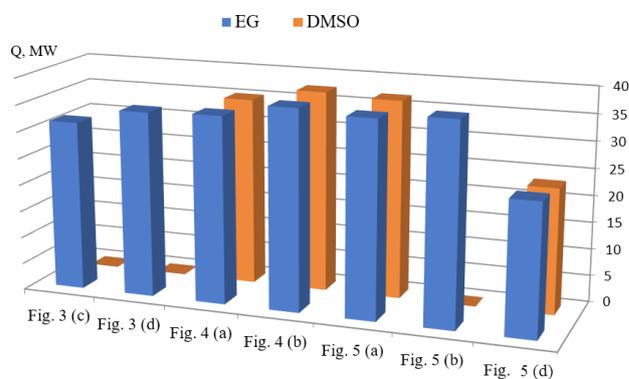
**Table 4.** Comparison of energy consumption  
**Таблица 4.** Сравнение энергопотребления

Figure	Method of separation	Pressure, kPa (EA)	$\Delta x_1^{Az}$ , mole frac.	Recycle amount, kmol/h	Q, MW
3 (a)	Pressure-swing distillation (K1–K2) + Direct dist. (K3)	26.34–101.32	0.0872	863.2	92.5
		53.70–101.32	0.0453	1941.9	139.6
		101.32–395.17	0.1130	899.9	105.6
		101.32–787.30	0.1766	575.8	67.6
3 (b)	Pressure-swing distillation (K1–K2) + Indirect dist. (K3)	26.34–101.32	0.0872	863.2	96.5
		53.70–101.32	0.0453	1941.9	144.2
		101.32–395.17	0.1130	899.9	109.6
		101.32–787.30	0.1766	575.8	71.7
3 (c)	ED (K1–K2) + Direct dist. (K3)	50.66–101.32 (EG)	–	775.0	31.6
3 (d)	ED (K1–K2) + Indirect dist. (K3)	50.66–101.32 (EG)	–	775.0	34.5
4 (a)	Direct dict. + ED (K2–K3) + Direct dist.	50.66–101.32 (EG)	–	543.8	34.9
		50.66–30.40 (DMSO)	–	543.8	35.1
4 (b)	Direct dict. + ED (K2–K3) + Indirect dist.	50.66–101.32 (EG)	–	543.8	37.3
		50.66–30.40 (DMSO)	–	543.8	37.5
4 (c)	Indirect dist. + Pressure-swing distillation (K3–K4)	26.34–101.32	0.0872	863.2	104.5
		101.32–395.17	0.1130	899.9	111.0
		101.32–787.30	0.1766	575.8	79.1
4 (d)	Indirect dist. + Pressure-swing distillation (K2–K4)	101.32–26.34	0.0872	927.1	109.3
		101.32–53.70	0.0453	1784.6	139.8
		395.17–101.32	0.1130	593.7	107.2
		787.30–101.32	0.1766	336.1	70.3
5 (a)	Indirect dist. + ED (K3–K4)	50.66–101.32 (EG)	–	637.1	36.5
		50.66–30.40 (DMSO)	–	637.1	36.9
5 (b)	Indirect dist. + ED (K2–K3–K4)	50.66–101.32 (EG)	–	562.7	37.4
5 (c)	Distr. dist. (K1) + Pressure-swing distillation (K3–K4)	26.34–101.32	0.0872	863.2	92.4
		101.32–395.17	0.1130	899.9	90.7
		101.32–787.30	0.1766	575.8	67.0
5 (d)	Distr. dist. (K1) + ED (K3–K4)	50.66–101.32 (EG)	–	637.1	24.5
		50.66–30.40 (DMSO)	–	637.1	26.3



**Fig. 6.** Histogram showing the comparison of energy consumption in flowsheets based on the pressure-swing distillation.

**Рис. 6.** Гистограмма, показывающая сравнение энергопотребления в схемах, основанных на ректификации с варьированием давления.



**Fig. 7.** Histogram showing the comparison of energy consumption in flowsheets based on the extractive distillation.

**Рис. 7.** Гистограмма, показывающая сравнение энергопотребления в схемах, основанных на экстрактивной ректификации.

## Conclusions

The amount of recycle flow depends on the mixture composition (feed to the pressure-swing distillation complex) and on the difference between azeotropic composition at chosen pressures. The results of Tables 3 and 4 show that the smaller this difference, the greater the amount of the recycle and hence energy consumption (for example, flowsheet in Fig. 3(a):  $Q_{101.32-395.17} > Q_{101.32-787.30}$ ). It should be noted that an increase (decrease) in the value of the azeotrope composition changed by  $k$  times will result in a change in the value of the recycle and energy consumption by  $k \pm 15\%$  times.

Direct distillation is preferable in comparison with indirect distillation (for example,  $Q_{\text{Fig.3(a)}} > Q_{\text{Fig.3(b)}}$ ; energy saving varies from 13 to 31%).

The use of extractive distillation allows energy consumption to be reduced by 47–63% in comparison

## References:

- Liang S., Cao Y., Liu X., Li X., Zhao Y., Wang Y., Wang Y. Insight into pressure-swing distillation from azeotropic phenomenon to dynamic control. *Chem. Eng. Res. Des.* 2017;117:318-335. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cherd.2016.10.040>
- Gerbaud V., Rodriguez-donis I., Hegely L., Lang L., Denes F., Xinqiang Y. Review of extractive distillation. Process design, operation, optimization and control. *Chem. Eng. Research & Design.* 2019;141:229-271. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cherd.2018.09.020>
- Shen W., Benyounes H., Gerbaud V. Extractive distillation: Recent advances in operation strategies. *Rev. Chem. Eng.* 2014;31(1):13-26. <http://dx.doi.org/10.1515/revce-2014-0031>
- Frolkova A.V., Merkulyeva A.D., Gaganov I.S. Synthesis of flowsheets for separation of multiphase mixtures: State of the art. *Tonkie khim. tekhnol. = Fine Chemical Technologie.* 2018;13(3):5-22. <https://doi.org/10.32362/24106593-2018-13-3-5-22>
- Abdallah H., El-Gendia A., El-Zanatia E., Matsuurab T. Pervaporation of methanol from methylacetate mixture using polyamide-6 membrane. *Desalination and Water Treatment.* 2013;51(40-42):7807-7814. <https://doi.org/10.1080/19443994.2013.775077>
- Frolkova A.K., Shashkova Y.I., Frolkova A.V. Separation of methylacetate + methanol + acetic acid + acetic anhydride using distillation methods. *45<sup>th</sup> International Conference of the Slovak Society of Chemical Engineering.* Tatranske. Maltiare, 2018; pp. 97-100.
- Liu H.X., Wang N., Zhao C., Ji S., Li J.R. Membrane materials in the pervaporation separation of aromatic/aliphatic hydrocarbon mixtures — A review. *Chin. J. Chem. Eng.* 2017;26(1):1-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjche.2017.03.006>
- Lux S., Winkler T., Siebenhofer M. Synthesis and isolation of methyl acetate through heterogeneous catalysis with liquid–liquid extraction. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2010;49(21):10274-10278. <http://dx.doi.org/10.1021/ie1005433>
- Samarov A., Smirnov M., Toikka A., Prikhodko I. Study of deep eutectic solvent on the base choline chloride as entrainer for the separation alcohol-ester systems. *J. Chem. Eng. Data.* 2018;63(6):1877-1884. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jced.7b00912>
- Serafimov L.A. Thermodynamic and topological analysis of liquid–vapor phase equilibrium diagrams and problems of rectification of multicomponent mixtures. In: *Mathematical Methods in Contemporary Chemistry.* S.I. Kuchanov (Ed.) Amsterdam: Gordon and Breach Publ., 1996; pp. 557-605.
- Benyounes H., Shen W.F., Gerbaud V. Entropy flow and energy efficiency analysis of extractive distillation with a heavy entrainer. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2014;53:4778-4791. <http://dx.doi.org/10.1021/ie402872n>
- Gracová E., Dobcsányi D., Steltenpohl P. Separation of methyl acetate–methanol azeotropic mixture using 1-ethyl-3-methylimidazolium trifluoromethanesulfonate. *Chem. Eng. Trans.* 2017;61:1183-1188. <http://dx.doi.org/10.3303/CET1761195>
- Zhang Z., Hu A., Zhang T. Separation of methyl acetate + methanol azeotropic mixture using ionic liquids as entrainers. *Fluid Phase Equilib.* 2015;401:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.04.018>
- Zhuchkov V., Frolkova A., Rum'yantsev P. Ionic liquids as separating agents in extractive rectification. *Chem. Eng. Research & Design.* 2015;99:215-219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cherd.2015.06.004>
- Shen W., Benyounes H., Dong L., Wei S., Li J. Conceptual design of non-ideal mixtures separation with light entrainers. *Braz. J. Chem. Eng.* 2016;33:1041-1053. <http://dx.doi.org/10.1590/0104-6632.20160334s20140169>
- Sazonova A., Raeva V., Frolkova A. Design of extractive distillation process with mixed entrainer. *Chem. Papers.* 2016;70(5):594-601. <http://dx.doi.org/10.1515/chempap-2015-0247>
- Cardona C. Razrabotka reaktsionno-rektifikatsionnykh protsessov polucheniya alkilatsetatov eterifikatsiyey uksusnogo angidrida [Development of reactive distillation processes for the production of alkyl acetates by esterification of acetic anhydride]: Cand. of Sci. (Engineering) thesis. Moscow, 2001. 221 p. (in Russ.).
- Fu H., Ying Y., Jiang W. Vapor–liquid equilibria of formic acid–acetic acid–methyl acetate ternary system. *J. Zhejiang Daxue Xuebao.* 1987;21:52-57.
- Sawistowski H., Pilavakis P.A. Vapor–liquid equilibrium with association in both phases. Multicomponent systems containing acetic acid. *J. Chem. Eng. Data.* 1982;27:64-71. <http://dx.doi.org/10.1021/je00027a021>

20. Ogorodnikov S.K., Lesteva T.M., Kogan V.B. Azeotropnye smesi [Azeotropic mixtures]. Leningrad: Khimiya Publ., 1971. 848 p. (in Russ.).

21. Renon H., Prausnitz J.M. Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures. *AIChE J.* 1968;14(1):135-144. <https://doi.org/10.1002/aic.690140124>

22. Hayden J.G., O'Connell J.P. A generalized method

for predicting second virial coefficients. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* 1975;14(3):209-216. <https://doi.org/10.1021/i260055a003>

23. Berg L., Yeh An-I. The separation of methyl acetate from methanol by extractive distillation. *Chem. Eng. Commun.* 1984;30:113-117. <https://doi.org/10.1080/00986448408911119>

#### About the authors:

**Anastasiya V. Frolkova**, Cand of Sci. (Engineering), Associate Professor, Chair of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: [frolkova\\_nastya@mail.ru](mailto:frolkova_nastya@mail.ru). ORCID 0000-0001-5675-5777, ResearcherID N-4517-2014

**Yuliya I. Shashkova**, Manager, Company CHIMMED (9, bild. 3, Kashirskoe shosse, Moscow 115230, Russia). E-mail: [juliashashkova82@gmail.com](mailto:juliashashkova82@gmail.com)

**Alla K. Frolkova**, Dr. of Sci. (Engineering), Professor, Head of the Chair of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: [frolkova@gmail.com](mailto:frolkova@gmail.com). ORCID 0000-0002-9763-4717, ResearcherID G-7001-2018

**Mark A. Maevskiy**, Postgraduate Student, Chair of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: [markhirurg@list.ru](mailto:markhirurg@list.ru).

#### Об авторах:

**Фролкова Анастасия Валериевна**, кандидат технических наук, доцент кафедры химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: [frolkova\\_nastya@mail.ru](mailto:frolkova_nastya@mail.ru). ORCID 0000-0001-5675-5777, ResearcherID N-4517-2014

**Шашкова Юлия Игоревна**, менеджер, ТД «ХИММЕД» (Россия, 115230, Москва, Каширское шоссе, дом 9, корп. 3). E-mail: [juliashashkova82@gmail.com](mailto:juliashashkova82@gmail.com)

**Фролкова Алла Константиновна**, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: [frolkova@gmail.com](mailto:frolkova@gmail.com). ORCID 0000-0002-9763-4717, ResearcherID G-7001-2018

**Маевский Марк Александрович**, аспирант кафедры химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: [markhirurg@list.ru](mailto:markhirurg@list.ru)

Поступила: 25.08.2019; Получена после доработки: 27.09.2019; Принята к опубликованию: 15.10.2019.

Submitted: August 25, 2019; Reviewed: September 27, 2019; Accepted: October 15, 2019.

**СИНТЕЗ И ПЕРЕРАБОТКА ПОЛИМЕРОВ  
И КОМПОЗИТОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

---

**SYNTHESIS AND PROCESSING OF POLYMERS  
AND POLYMERIC COMPOSITES**

---

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-61-70>



УДК 541.64:544(72+77):547.1'128

## **Новые полимерные ПАВ на основе разветвленных силатрансодержащих полиэфиров**

**В.В. Истратов<sup>1,\*</sup>, В.И. Гомзяк<sup>2</sup>, О.В. Ямскова<sup>1</sup>, Г.Д. Маркова<sup>1</sup>,  
Л.Г. Комарова<sup>1</sup>, Б.А. Измайлов<sup>1</sup>, В.А. Васнёв<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, Москва 119991, Россия

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

\*Автор для переписки, e-mail: slav@ineos.ac.ru

**Цели.** Биологически активные полимерные ПАВ являются новым многообещающим классом макромолекул, которые могут найти применение в медицине, косметологии, сельском хозяйстве. В данном исследовании был получен ряд новых амфифильных полимеров на основе разветвленных силатранс-содержащих полиэфиров и исследованы их поверхностно-активные свойства.

**Методы.** Разветвленные полимеры были представлены простыми и сложными полиэфирами, которые получали соответственно способом анионной полимеризации 1,2-эпоксипропанола либо комбинацией равновесной поликонденсации и полимеризации с раскрытием цикла. Для получения амфифильных соединений, содержащих силатрановые группы, связанные с полимерным каркасом уретановой связью, полимеры были модифицированы 3-изоцианопропилсилатраном и триметилэтоксисиланом. Структура синтезированных полимерных силатранов была подтверждена методами ЯМР-спектроскопии и гель-проникающей хроматографии. Поверхностно-активные свойства всех полученных сополимеров были исследованы в связи с их очевидной амфифильностью, в частности, таким свойством является образование мицелл в водных растворах. Методом гашения флуоресценции полимеров были определены величины критических концентраций мицеллообразования (ККМ).

**Результаты.** Показано, что величины ККМ и определенные в соответствии с уравнением Гриффина величины гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) для полимеров коррелируют, при этом была установлена линейная зависимость между указанными величинами. Полимеры на основе простых полиэфиров в целом показывали более высокие значения ККМ, чем полимеры на основе сложных полиэфиров, хотя величины ГЛБ для полимеров разных серий, но с близкими степенями замещения были близки. Было обнаружено, что использование всех синтезированных полимеров в качестве стабилизаторов прямых и обратных эмульсий приводит к увеличению агрегативной устойчивости эмульсий обоих типов. Устойчивость эмульсий зависела как от степени замещения периферийных гидроксильных групп полимеров силатранами, так и от молекулярной массы и строения разветвленного блока полимеров. Для всех полимеров устойчивость прямых эмульсий возрастала, а обратных эмульсий – снижалась с увеличением степени замещения гидроксильных групп силатранами. С увеличением молекулярной массы разветвленного блока размеры капель как прямых, так и обратных эмульсий увеличивались. Наименьший размер капель прямой и обратной эмульсии был получен при использовании в качестве ПАВ полимеров с низкомолекулярными разветвленными блоками на основе сложных эфиров.

**Заключение.** Полученные результаты показывают возможность создания полимерных ПАВ, содержащих силатрановые группы. Варьируя строение полимера, его молекулярную массу и степень замещения периферийных функциональных групп, возможно получение ПАВ с заданными поверхностными свойствами.

**Ключевые слова:** разветвленные полимеры, силатраны, мицеллообразование, эмульсии.

Для цитирования: Истратов В.В., Гомзяк В.И., Ямскова О.В., Маркова Г.Д., Комарова Л.Г., Измайлов Б.А., Васнёв В.А. Новые полимерные ПАВ на основе разветвленных силатрансодержащих полиэфиров. *Тонкие химические технологии*. 2019;14(5):61-70. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-61-70>

## Novel polymer surfactants based on the branched silatrane-containing polyesters and polyethers

Vladislav V. Istratov<sup>1,\*</sup>, Vitaly I. Gomzyak<sup>2</sup>, Olga V. Yamskova<sup>1</sup>, Gali D. Markova<sup>1</sup>, Lyudmila G. Komarova<sup>1</sup>, Boris A. Izmaylov<sup>1</sup>, Valerii A. Vasnev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow 119991, Russia

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

\*Corresponding author, e-mail: slav@ineos.ac.ru

**Objectives.** Biologically active polymeric surfactants are a new promising class of macromolecules that can find application in medicine, cosmetology, and agriculture. In this study, a number of new biologically active amphiphilic polymers based on branched silatrane-containing polyesters and polyethers were obtained, and their surface-active properties were investigated.

**Methods.** The branched polymers were represented by polyethers and polyesters, obtained respectively via the anionic polymerization of 1,2-epoxypropanol or a combination of equilibrium polycondensation and ring opening polymerization. The polymers were modified with 3-isocyanopropylsilatrane and trimethylethoxysilane to obtain the amphiphilic compounds containing silatrane groups bonded to the polymer backbone by the urethane bond. The structure of the synthesized polymer silatranes was confirmed via nuclear magnetic resonance spectroscopy and gel permeation chromatography. The surface active properties of all the copolymers obtained were investigated in connection with their obvious amphiphilicity. In particular, the formation of micelles in aqueous solutions is such a property. The critical micelle concentrations were determined by a method of quenching the fluorescence of the polymers.

**Results.** It was shown that the values of the critical micelle concentrations and the hydrophilic-lipophilic balance values of polymers determined by the Griffin equation correlate well with each other. A linear relationship between the hydrophilic-lipophilic balance and the critical micelle concentrations was established. At the same time, polyether-based polymers generally showed higher critical micelle concentrations than polyester-based polymers, although the hydrophilic-lipophilic balance values for polymers of different series, but with close degrees of substitution, were close. It was found that the use of all synthesized polymers as stabilizers of direct and reverse emulsions leads to an increase in the aggregative stability of both types of emulsions. The stability of emulsions depended both on the degree of substitution of peripheral hydroxyl groups of polymers by silatranes and on the molecular weight and structure of the branched block of polymers. The stability of direct emulsions increased for all polymers, while that of inverse emulsions decreased with an increasing degree of substitution of hydroxyl groups by silatranes. The increase of the branched block molecular weight led to an increase of droplet sizes for both direct and inverse emulsions. The smallest droplet size for direct and inverse emulsions was obtained using polymers with low molecular weight branched polyester blocks as surfactants.

**Conclusions.** The results obtained prove the possibility of creating polymer surfactants containing silatrane groups. By varying the structure of the polymer, its molecular weight and the degree of substitution of peripheral functional groups, it is possible to obtain surfactants with desired surface properties.

**Keywords:** branched polymers, silatranes, micellization, emulsions.

**For citation:** Istratov V.V., Gomzyak V.I., Yamskova O.V., Markova G.D., Komarova L.G., Izmailov B.A., Vasnev V.A. Novel polymer surfactants based on the branched silatrane-containing polyesters and polyethers. *Tonkie Khim. Teknol. = Fine Chem. Technol.* 2019;14(5):61-70 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-61-70>

## Введение

В настоящее время поверхностно-активные вещества (ПАВ) широко используются в пищевой, косметической, парфюмерной и фармакологической промышленности. При этом для биомедицинских полимерных поверхностно-активных веществ крайне желательны такие свойства, как биосовместимость и способность разлагаться на нетоксичные и легко высвобождаемые соединения [1]. Полимеры, представляющие собой поверхностно-активные вещества, в синтезе которых в качестве реагентов использовали оксикислоты – молочную, гликолевую и др., являются наиболее интересными с точки зрения безопасности окружающей среды, так как при их разложении образуются вещества, представляющие собой продукты метаболизма живых организмов [2, 3]. Внимание многих ученых привлекает не только получение биосовместимых поверхностно-активных веществ, но также синтез и изучение биологически активных поверхностно-активных веществ [4]. Такие соединения могут быть компонентами лекарственных форм, сочетающих в себе высокую физиологическую активность и ярко выраженные транспортные свойства. В качестве примера может служить ряд промышленно важных поверхностно-активных веществ, содержащих гетероциклические фрагменты и проявляющих бактерицидную и антимикробную активность [8–13]. Помимо медицинской промышленности, которая является основным потребителем биологически активных поверхностно-активных веществ, эти соединения могут быть использованы в ветеринарии и сельском хозяйстве.

Силатраны представляют собой внутрикомплексные кремнийорганические эфиры; их изучение было начато академиком М.Г. Воронковым в 60-х годах прошлого века [14]. Благодаря уникальной противогрибковой, антибактериальной, противовоспалительной, противовирусной и противоопухолевой активности силатранов, а также выраженной активностью в регуляции роста растений [14–18], эти соединения применяются в медицине, косметологии и сельском хозяйстве. Например, хлорметилсилатран известен как высокоэффективный, практически нетоксичный и легко биоразлагаемый стимулятор роста и продуктивности сельскохозяйственных культур [18–20].

Однако в подавляющем большинстве работ исследовались строение, физико-химические свойства и биологическая активность низкомолекулярных силатранов. На сегодняшний день практически отсутствуют публикации о биологической активности полимеров, содержащих силатрановые фрагменты, тогда как изучение полимерных веществ, включа-

ющих силатрановые группы, представляет собой большой интерес с точки зрения получения новых биоактивных и поверхностно-активных полимеров, а также расширения ассортимента доступных фармакологических агентов. Для решения этой задачи нами был синтезирован ряд амфифильных разветвленных полимеров, содержащих полярные боковые силатрановые фрагменты, и проведена оценка их поверхностной активности.

## Экспериментальная часть

В работе использовали 3-изоцианопропилтриэтоксисилан (98%), *трет*-бутанолат калия (97%) (abcг GmbH, Германия), триэтаноламин («ч»), диглим («ч») (Химмед, Россия), 1,2-эпоксипропанол (96%, Sigma-Aldrich, США), 1,1,1-трис(гидроксиметил)пропан (97%), 2-этилгексаноат олова (Sn(Oct)<sub>2</sub>) (97%), триметилэтоксисилан (97%), 2,2-бис(гидроксиметил)бутановую кислоту (98%) (Acros Organics, США), диэтилдикаприлат олова (ДЭДКО, 98%, Abika, Россия) без дополнительной обработки. ТГФ, бензол, метилхлорид (Химмед, Россия), L-лактид (98%, Sigma-Aldrich, США) очищали по стандартным методикам [21].

В качестве объектов исследования были получены биосовместимые разветвленные полимеры, которые имеют различную структуру и молекулярную массу. Данные полимеры представляли собой либо простые полиэфиры (схема 1), либо сложные полиэфиры (схема 2), большинство функциональных групп которых находилось на периферийной части макромолекулы. Синтез проводили соответственно способом анионной полимеризации 1,2-эпоксипропанола по ранее описанному методу [22] (схема 1), либо комбинацией равновесной поликонденсации и полимеризации с раскрытием цикла по методике [23] (схема 2).

Синтез низкомолекулярного силатрана осуществляли путем модификации способа, описанного в [24], (схема 3): к смеси триэтанолamina (15.0 мл, 16.8 г, 0.11 моль) и бензола (30 мл) добавляли раствор 3-изоцианопропилтриэтоксисилана (27.3 г, 0.11 моль) в бензоле (20 мл) и каталитическое количество (5 мг) *трет*-бутанолата калия. Полученную смесь нагревали до 80 °С и проводили синтез силатрана в течение 10 ч отгонкой азеотропной смеси бензола и этанола, добавляя в то же время к реакционной смеси эквивалентное отогнанному количеству сухого бензола. После прохождения реакции силатран оставляли в виде 2.2 М раствора, полученного в процессе синтеза, не выделяя в виде твердого продукта.

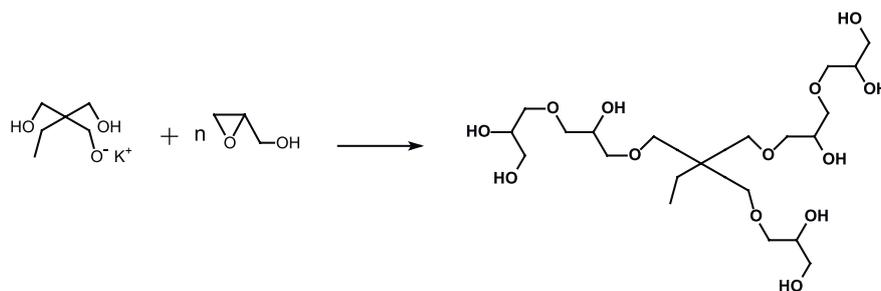


Схема 1 / Scheme 1

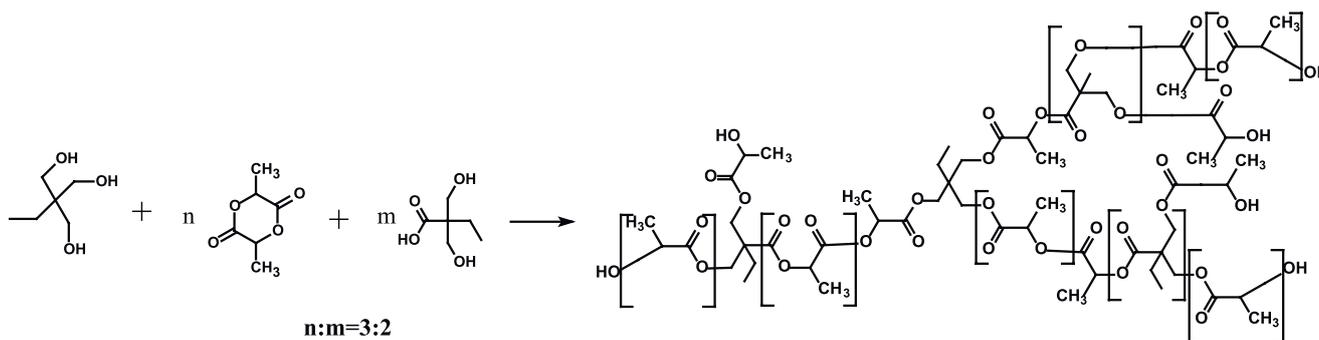


Схема 2 / Scheme 2

На следующем этапе синтезированные полимеры были модифицированы 3-изоцианопропилсилатраном и триметилэтоксисиланом (схемы 4, 5) для получения амфифильных соединений.

Варьируя соотношения использованных для синтеза разветвленного полимера и силатрана, нами были получены полимеры с различными средними степенями замещения гидрофильных групп разветвленных макромолекул на силатраны. Реакции проводили в ТГФ при постоянном перемешивании и температуре 25 °С в течение 4 ч. В круглодонной двугорлой колбе объемом 50 мл с магнитной мешалкой, вводом инертного газа и обратным холодильником, при перемешивании растворяли гидроксилсодержащий полимер и расчетное количество ДЭДКО в 10 мл ТГФ, после чего добавляли раствор 3-изоцианопропилсилатрана в ТГФ. Синтез проводили в течение 60 мин при 66 °С, после чего добавляли раствор избытка триметилэтоксисилана и кипятили еще 60 мин. После завершения реакции растворитель удаляли и полимер очищали путем диализа (растворитель ТГФ, диализная мембрана “ZelluTrans”, MVCO 1000 Да) в течение 24 ч.

Спектры ЯМР записаны для 10%-ных растворов сополимеров в CDCl<sub>3</sub> на спектрометре “Brucker” с рабочей частотой <sup>1</sup>H – 600.22 МГц и <sup>13</sup>C – 150.94 МГц (внутренний стандарт – тетраметилсилан) в Центре исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

Гель-проникающую хроматографию (ГПХ) сополимеров проводили на хроматографе “Waters 150”, элюент – ТГФ, скорость потока 1 мл/мин, колонка PL-GEL 5u MIXC (300×7.5 мм), в Центре исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

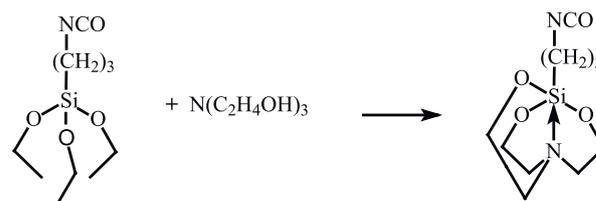


Схема 3 / Scheme 3

Значение гидрофильно-липофильного баланса полимера (ГЛБ) определяли по Гриффину [25]. Аналитическое выражение ГЛБ для молекул поверхностно-активного вещества: ГЛБ = 20 (M<sub>r</sub>/M), где M<sub>r</sub> и M – молекулярные массы гидрофобного фрагмента и всей молекулы. Для всех исследованных полимеров разветвленный макромолекулярный скелет считался гидрофобным.

Определение ККМ было выполнено методом разгорания флуоресценции в соответствии с методикой [26], используя ДФГ (дифенилгексатриен) в качестве флуоресцентной метки. Спектры флуоресценции были получены при длине волны возбуждения 366 нм и длине волны регистрации 430 нм.

Прямые эмульсии получали путем диспергирования 4 мл 5%-го раствора сополимера в метилхлориде в 40 мл воды (ультразвуковой диспергатор УЗДН-А, 30 с, 15 Вт). Концентрация в воде всех сополимеров для полученных эмульсий превышала ККМ в два раза. Обратные эмульсии также получали ультразвуковой обработкой, при этом 0.1 мл воды диспергировали в 10 мл 5%-го раствора сополимера (ультразвуковой диспергатор УЗДН-А, 30 с, 15 Вт).

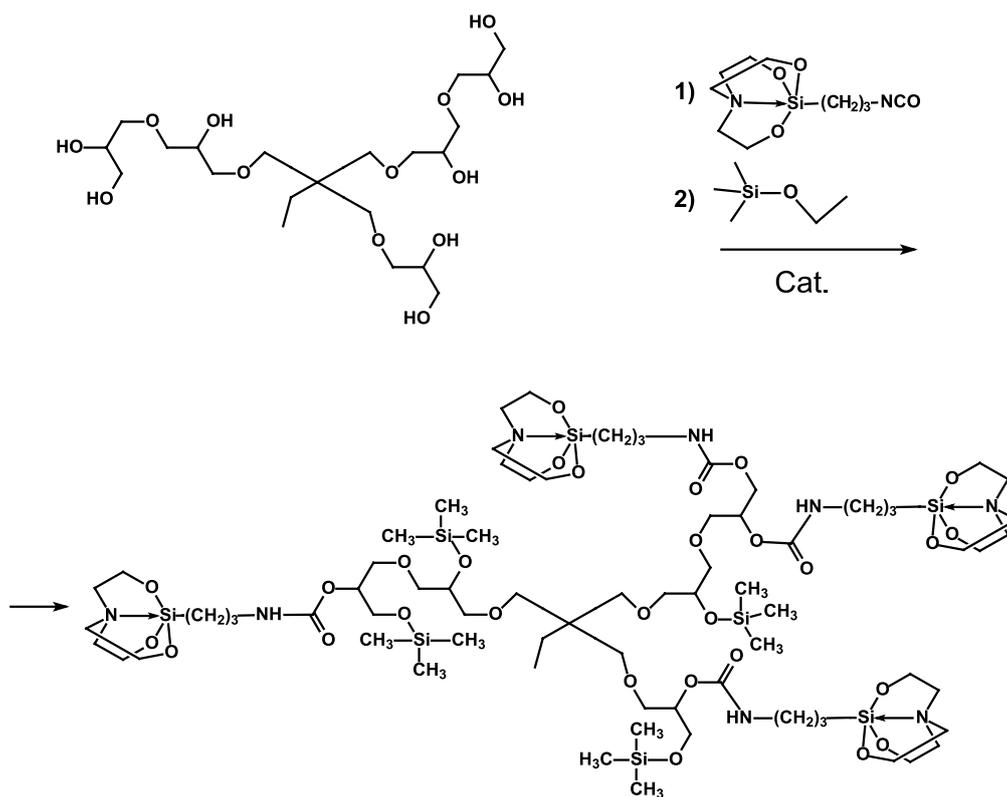


Схема 4 / Scheme 4

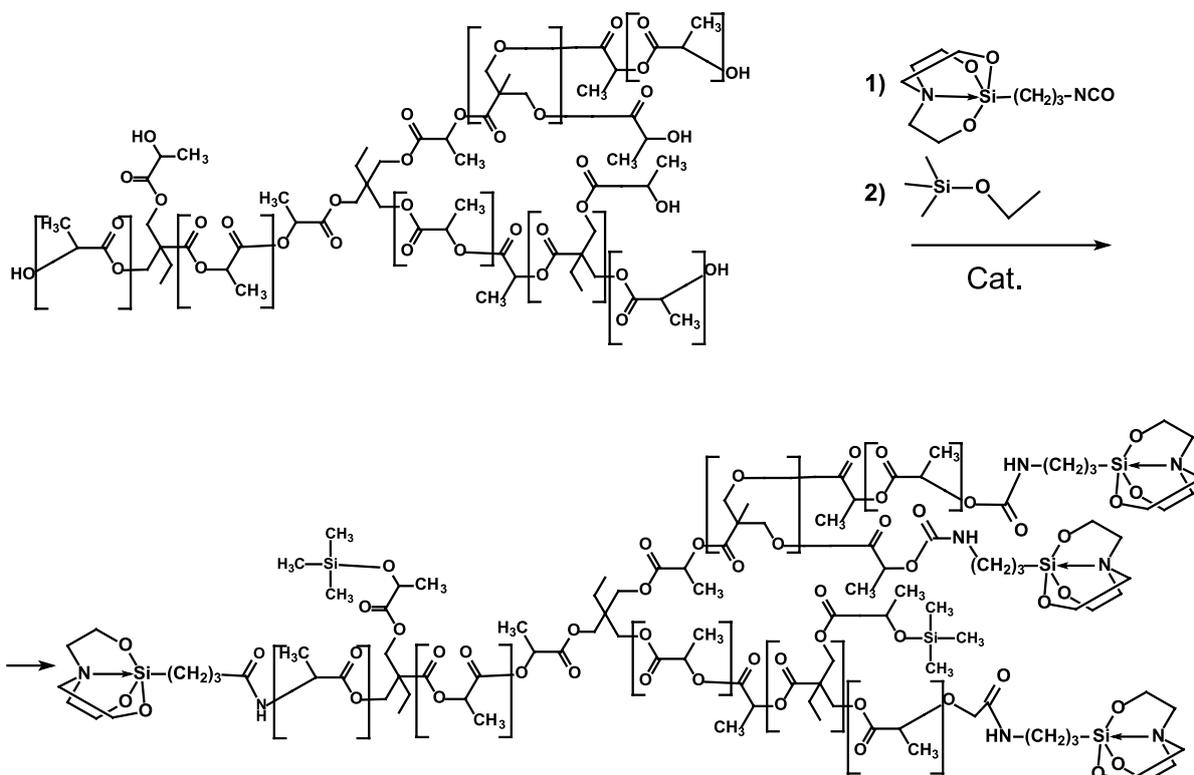


Схема 5 / Scheme 5

Для определения среднего размера капель эмульсии использовали корреляционный спектрофотометр Photocor-FC (Photocor Instruments Inc., США) с лазерным He-Ne-источником излучения (Coherent, США, Model 31-2082, 632.8 nm, 10 mW).

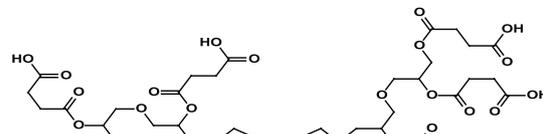
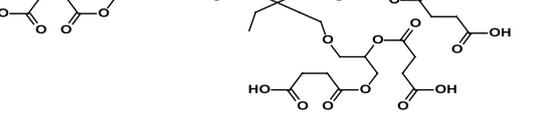
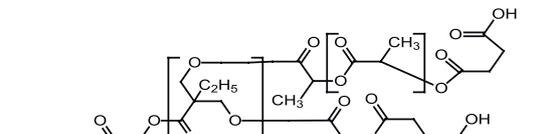
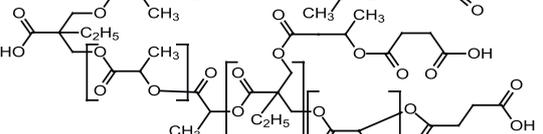
## Результаты и их обсуждение

Разветвленные полимеры I–IV были получены в виде желтоватых твердых веществ, легко растворимых в ТГФ и хлороформе. В спектрах  $^1\text{H}$ -ЯМР

простых полиэфиров **I**, **II** присутствуют сигналы протонов разветвленного ядра макромолекулы для  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  (0.88 м. д.) и  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  (1.37 м. д.), характерных для полиглицериновых групп, а также широкий мультиплетный пик, типичный для сигналов групп  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  и  $-\text{CH}<$  (при 3.00–4.20 м. д.). Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР сложных полиэфиров **III**, **IV** содержат сигналы групп протонов  $-\text{CH}<$  и  $-\text{CH}_3$  полилактидных звеньев при 5.04 и 1.45 м. д., соответственно, а также сигналы, характерные для протонов  $-\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}_3$ -групп 2,2-бис-(гидроксиметил)бутановой кис-

лоты (1.23 и 0.90 м. д., соответственно). Поскольку в спектрах всех полимеров сигналы характерных групп не перекрывались и их было возможно интегрировать, соотношение соответствующих групп в полимере, мономерный состав и молекулярный вес исследуемых макромолекул определяли на основе интегральных интенсивностей сигналов, характерных для различных сомономеров. Как видно из табл. 1, все разветвленные полимеры были получены с высоким выходом, что подразумевает полноту протекания реакции синтеза.

Таблица 1. Структура синтезированных разветвленных полимеров  
Table 1. Characteristics of synthesized branched polymers

No.	Строение разветвленного полимера / Structure of branched polymer	Выход, % / Yield, %	$M_n$ сополимера, г/моль / $M_n$ of copolymer, g/mol		$M_w / M_n^{**}$
			$M_n^{\text{ЯМР}} / M_n^{\text{NMR}^*}$	$M_n^{\text{ГПХ}} / M_n^{\text{GPC}^{**}}$	
<b>I</b>		99	2300	2350	1.4
<b>II</b>		98	4800	4950	1.5
<b>III</b>		98	2000	2200	1.9
<b>IV</b>		96	5200	5800	2.3

\*Величины, определенные по данным ЯМР-спектроскопии / Determined from the NMR data;

\*\*Величины, определенные по данным ГПХ / Determined from the GPC data.

В результате реакции изоцианатопропилсилатрана с разветвленными полимерами были получены две серии амфифильных соединений с различными строением и составом основной полимерной цепи, а также количеством боковых силатрановых и триметилсилильных фрагментов. Эти полимеры представляли собой твердые белые материалы, растворимость которых в воде сильно зависела от содержания силатрановых фрагментов. Так, полимеры с незначительным (около 10%) содержанием силатрановых групп были плохо растворимы в воде, в то время как полимеры, имеющие 97–100%-ное замещение гидроксильных групп силатрановыми, легко растворимы в воде. Все амфифильные полимеры были охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии и ГПХ. При помощи  $^1\text{H}$ - и количественной  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии характери-

зовали степень замещения свободных гидроксильных групп (табл. 2). Экспериментально определенные и теоретически рассчитанные количества замещенных силатранами карбоксильных групп имеют близкие значения, что подтверждает соответствие предложенных структур полимеров полученным.

В результате нами были получены полимеры, имеющие разветвленное ядро, образованное простыми (полимеры 1–6) либо сложными (полимеры 7–12) полиэфирами низкой (полимеры 1–3, 7–9) или высокой (полимеры 4–6, 10–12) молекулярной массы. При этом полимеры 1, 4, 7, 10; 2, 5, 8, 11 и 3, 6, 9, 12 отличались строением и массой разветвленного блока, в то время как степени замещения силатранами гидрофильных групп разветвленного блока в этих рядах полимеров были схожими.

Таблица 2. Стрoение синтезированных полимерных силатранов  
Table 2. Characteristics of synthesized polymeric silatranes

Образец / Sample No.	Разветвленный полимер / Branched polymer	Выход / Yield, %	Степень замещения / Substitution degree*		M <sub>n</sub> **	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub> **
			Расчетн./ Calculated	Эксперим. / Measured		
1	I	97	30	29	3300	2.3
2		95	60	57	4300	2.4
3		96	100	97	5550	2.3
4	II	93	30	28	6950	2.6
5		95	60	57	8900	2.8
6		92	100	93	11550	3.1
7	III	94	30	28	2700	2.8
8		96	60	57	3200	2.6
9		96	100	97	3800	2.7
10	IV	97	30	29	11100	3.2
11		97	60	58	16500	3.1
12		95	100	94	17400	3.4

\*Степени замещения силатрановыми группами гидроксильных групп полимеров, определенные на основе загрузок мономеров («Расчетн.») и по данным ЯМР («Эксперим.»); / Degree of substitution of polymer hydroxyl groups by the silatran fragments, determined via monomer ratios (Calculated) and from the NMR data (Measured);

\*\*Величины, определенные по данным ГПХ / Determined from the GPC data.

Ввиду амфифильности полученных соединений, была исследована их способность образовывать мицеллы в водных растворах и свойства их поверхностной активности. Величины ККМ были определены методом гашения флуоресценции полимеров. Полученные результаты представлены в табл. 3 вместе с определенными по уравнению Гриффина величинами ГЛБ. Исходя из полученных данных, можно отметить, что гидрофильно-липофильный баланс сополимеров в пределах каждой

серии систематически изменялся, при этом величины ГЛБ и ККМ практически всех полимеров хорошо коррелируют друг с другом, показывая линейную зависимость между ГЛБ и ККМ. При этом полимеры на основе простых полиэфиров (полимеры 1–6) в целом показывали более высокие значения ККМ, чем полимеры на основе сложных полиэфиров (полимеры 7–12), хотя величины ГЛБ для полимеров разных серий, но с близкими степенями замещения были близки.

Таблица 3. Поверхностные свойства полученных блок-сополимеров  
Table 3. Surface-active properties of polymeric silatranes

Полимер / Polymer	ГЛБ / HLB	ККМ, моль/л / СМС, mol/L	Полимер / Polymer	ГЛБ / HLB	ККМ, моль/л / СМС mol/L
1	6.1	2.2×10 <sup>-5</sup>	7	3.7	1.2×10 <sup>-6</sup>
2	9.3	3.2×10 <sup>-3</sup>	8	6.3	8.1×10 <sup>-4</sup>
3	11.7	5.8×10 <sup>-1</sup>	9	8.4	2.6×10 <sup>-1</sup>
4	6.2	3.1×10 <sup>-4</sup>	10	9.5	9.6×10 <sup>-7</sup>
5	9.2	6.3×10 <sup>-3</sup>	11	13.0	8.7×10 <sup>-3</sup>
6	11.7	7.1×10 <sup>-1</sup>	12	13.3	1.4×10 <sup>-2</sup>

Так как одним из возможных применений синтезированных сополимеров является использование в качестве ПАВ в ходе микро- и нанокапсулирования, исследование агрегативной устойчивости стабилизированных такими соединениями эмульсий имеет большое значение. В связи с этим мы оценили устойчивость прямых и обратных эмульсий, стабилизированных полимерами 1–12 (табл. 4).

При этом было установлено, что все исследованные сополимеры способны увеличивать агрегативную устойчивость обратных эмульсий: размеры капель обратных эмульсий в присутствии полимеров 1–12 увеличивались за 30 мин в 2.1–6.1 раз, в то время как без использования полимеров размер капель эмульсии увеличивался в 14.5 раз. Устойчивость обратных эмульсий зависела как от

Таблица 4. Размеры капель эмульсий, полученных из растворов полимеров  
 Table 4. Size of the emulsion droplets, obtained from the solutions of polymeric silatranes

Полимер / Polymer	Размер капель обратной эмульсии (нм), спустя / Size of the reverse emulsion droplets (nm), after			Размер капель прямой эмульсии (нм), спустя / Size of the direct emulsion droplets (nm), after		
	1 мин / 1 min	10 мин / 10 min	30 мин / 30 min	1 мин / 1 min	10 мин / 10 min	30 мин / 30 min
– *	58	490	840	175	1080	–**
1	57	211	270	179	580	870
2	58	227	285	175	471	552
3	62	254	328	188	338	470
4	54	191	242	184	479	690
5	56	218	280	180	434	537
6	57	270	350	188	371	430
7	56	118	140	200	437	727
8	55	169	210	191	377	464
9	58	199	250	205	350	416
10	56	209	265	212	570	760
11	56	231	297	200	532	687
12	57	247	321	196	422	596

\*Эмульсии получены без использования ПАВ / Emulsions, obtained without surfactants.

\*\*Наблюдалось выделение воды в виде отдельной фазы / Water release as a separate phase was observed.

степени замещения периферийных гидроксильных групп полимеров силатранами, так и от молекулярной массы и строения разветвленного блока полимеров. Капли эмульсии наименьшего размера были получены при использовании в качестве ПАВ полимеров с низкомолекулярным сложноэфирным разветвленным блоком; при увеличении молекулярной массы разветвленного блока размеры капель эмульсий увеличивались. Аналогичная зависимость размера капель обратной эмульсии от размера разветвленного блока наблюдалась и в случае полимеров с разветвленным блоком на основе простого эфира (полимеры 1–6). Для всех полимеров устойчивость обратных эмульсий снижалась с увеличением степени замещения гидроксильных групп силатранами.

Все исследованные сополимеры способны увеличивать агрегатную устойчивость также и прямых эмульсий: размеры капель прямых эмульсий в присутствии полимеров 1–12 увеличивались за 30 мин в 2.1–4.6 раз, что значительно меньше увеличения капель эмульсии без использования полимеров. Устойчивость прямых эмульсий так же, как и обратных, зависела как от степени замещения периферийных гидроксильных групп полимеров силатранами, так и от молекулярной массы и строения разветвленного блока полимеров. При использовании в качестве ПАВ полимеров с низкомолекулярными разветвленными блоками на основе сложных эфиров были получены эмульсии с наименьшим размером капель: с увеличением молекулярной массы разветвленного блока размеры капель эмульсий увеличивались. Аналогичная зависимость размера капель прямой эмуль-

сии от размера разветвленного блока наблюдалась и в случае полимеров с разветвленным блоком на основе простого эфира (полимеры 1–6), хотя для этих полимеров снижение размера капель эмульсии с увеличением разветвленного полимерного ядра было менее выраженным. Для всех полимеров устойчивость прямых эмульсий увеличивалась с увеличением степени замещения гидроксильных групп силатранами.

### Заключение

Таким образом, полученные результаты показывают возможность создания полимерных ПАВ, содержащих силатрановые группы. Варьируя строение полимера, его молекулярную массу и степень замещения периферийных функциональных групп, возможно получение ПАВ с заданными поверхностными свойствами.

### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-03-01089). Исследования полимеров проведены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИХЭОС РАН.

### Acknowledgments

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Grant No. 17-03-01089). Polymer research was carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation using scientific equipment from the Center for Molecule Composition Studies of the INEOS RAS.

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

## Список литературы / References:

1. Tamariz E., Rios-Ramírez A. Biodegradation of Medical Purpose Polymeric Materials and Their Impact on Biocompatibility. In: Biodegradation – Life of Science. Ed. by Rolando Chamy. IntechOpen Ltd., London, 2013; pp. 3-29. [Electronic resource]. URL: <https://www.intechopen.com/books/biodegradation-life-of-science/biodegradation-of-medical-purpose-polymeric-materials-and-their-impact-on-biocompatibility>
2. Kumar N., Ravikumar M.N.V., Domb A.J. Biodegradable block copolymers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001;53(1):23-44. [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00219-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00219-8)
3. Tian H., Tang Z., Zhuang X., Chen X., Jing X. Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application. *Prog. Polym. Sci.* 2012;37(2):237-280. <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.004>
4. Junginger H.E. Drug Targeting and Delivery: Concepts in Dosage Form Design. CRC Press, 1992. 300 p.
5. Ostroumov S.A. Biological Effects of Surfactants. CRC Press, 2005. 304 p.
6. El-Shahawi M.M., Shalaby A.A.S., Gabre A.M.E., Ghonim A.E.M. Surface active properties and biological activities of novel anionic surfactant based on oxapyridazinone derivatives. *J. Surfact. Deterg.* 2016;19(1):137-144. <https://doi.org/10.1007/s11743-015-1756-9>
7. Schreier S., Malheiros S.V.P., de Paula E. Surface active drugs: Self-association and interaction with membranes and surfactants. Physicochemical and biological aspects. *Biochim. et Biophys. Acta.* 2000;1508:210-234. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-4157\(00\)00012-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-4157(00)00012-5)
8. Pegiadou S.P. Synthesis, characterization and surface properties of 1-N-L-tryptophan glycerol ether surfactants. *J. Surfact. Deterg.* 2000;3(4):517-525. <http://dx.doi.org/10.1007/s11743-000-0151-y>
9. Amin M.S., Eissa A.M.F., Shaaban A.F., El-Sawy A.A., El-Sayed R. New heterocycles having double characters as antimicrobial and surface active agents. Part 2: Anionic compounds from fatty acid isothiocyanate. *Ind. J. Chem.* 2003;1:313-319.
10. Logine R.B. Pyrrolidone-based surfactants (a literature review). *J. Am. Oil. Chem. Soc.* 2003;72(7):759-771. <https://doi.org/10.1007/BF02541023>
11. Amin M.S., Eissa A.M.F., Shaaban A.F., El-Sawy A.A., El-Sayed R. New heterocycles having double characters as antimicrobial and surface active agents. Part 1: Nonionic compounds from fatty acid isothiocyanate. *Grasas y Aceites* [Fats and oils]. 2004;55(4):370-377. <https://doi.org/10.3989/gya.2004.v55.i4.203>
12. El-Sayed R., Wasfy A.A.F., Aly A.A. Synthesis of novel heterocycles with antimicrobial and surface activity. *J. Heterocycl. Chem.* 2005;42:125-130. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570420119>
13. Mahfud R., Agag T., Ishida H., Shaikh S., Qutubuddin S. Synthesis and evaluation of novel anionic polymeric surfactants based on polybenzoxazines. *J. Colloid Interface Sci.* 2013; 407:339-347. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2013.06.042>
14. Voronkov M.G., Zalcans G., Mazeika I. Silatranes: Intra-complex heterocyclic compounds of pentacoordinated silicon. *Pure Appl. Chem.* 1966;13(1-2):35-59. <https://doi.org/10.1351/pac196613010035>
15. Voronkov M.G., Baryshok V.P. Atranes as a new generation of biologically active substances. *Her. Russ. Acad. Sci.* 2010;80:514-521. <https://doi.org/10.1134/S1019331610060079>
16. Puri J. K., Singh R. Chahal V. K. Silatranes: A review on their synthesis, structure, reactivity and applications. *Chem. Soc. Rev.* 2011;40:1791-1840. <https://doi.org/10.1039/B925899J>
17. Lin Y., Song B., Han A., Hu S., Ye F., Xie Z. 2011. Synthesis of  $\gamma$ -arylmethylene-aminopropyl-3,7,10-trimethylsilatrane derivatives and their activities of regulating plant growth. *Phosphor Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2011;186(2):298-303. <http://dx.doi.org/10.1080/10426507.2010.496747>
18. Khankhodzhaeva D.A., Voronkov M.G. Effect of cresacin on the growth, development, and productivity of cotton plants. *Doklady Akademii nauk SSSR = Dokl. Akad. Nauk.* 1993;333:124-126.
19. Voronkov M.G., Dolmaa G., Tserenpil S., Ugtakbayar O., Chimidsogzol A. Stimulation of barley seed germination by micromolar aqueous solutions of silatrane and cresacin. *Dokl. Biol. Sci.* 2005;404(1):367-369. <http://dx.doi.org/10.1007/s10630-005-0138-2>
20. Burlakova E.B., Baikov P.Y., Papina R.I., Kartsev V.G. Bimodal effect of the picolinic acid derivatives on the rate of wheat and pea germination. *Izvestia Akademii nauk SSSR. Seria biologiceskaa = Izv. Ross. Akad. Nauk. Ser. Biol.* 1996;1:39-45.
21. Purification of Laboratory Chemicals. Ed. by Armarego W.L.E., Perrin D.D. Berlin: Butterworth-Heinemann, 1998. 480 p.
22. Sunder A., Hanselmann R., Frey H., Mülhaupt R. Controlled synthesis of hyperbranched polyglycerols by ring-opening multibranching polymerization. *Macromolecules.* 1999;32(13):4240-4246. <http://dx.doi.org/10.1021/ma990090w>
23. Istratov V.V., Gomzyak V.I., Krupina T.V., Vasnev V.A., Chvalun S.N. Amphiphilic linear-branched copolyolactides and disperse systems on their basis. *Polym. Sci. B.* 2017;59(6):730-736. <http://dx.doi.org/10.1134/S156009041706001X>
24. Dumitriu A.-M.-C., Cazacu M., Shova S., Turta C., Simionescu B.C. Synthesis and structural characterization of 1-(3-aminopropyl)silatrane and some new derivatives. *Polyhedron.* 2012;33(1):119. <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2011.11.014>
25. Griffin W.C. Calculation of HLB values of non-ionic surfactants. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1954;5(4):249-256.
26. Istratov V.V., Kautz H., Kim Y.-K., Schubert R. Linear-dendritic nonionic poly(propylene oxide)-polyglycerol surfactants. *Tetrahedron.* 2003;59(22):4017-4024. [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00470-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00470-8)

## Об авторах:

**Истратов Владислав Викторович**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории гетероцепных полимеров Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28). E-mail: [slav@ineos.ac.ru](mailto:slav@ineos.ac.ru). Scopus Author ID 17136964600, Researcher ID J-7017-2014

**Гомзяк Виталий Иванович**, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: [vgomzyak@gmail.com](mailto:vgomzyak@gmail.com). Scopus Author ID 55841680300, Researcher ID E-4518-2017

**Ямскова Ольга Васильевна**, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории гетероцепных полимеров Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28). E-mail: olga\_yamskova@mail.ru. Scopus Author ID 56816874700

**Маркова Гали Дмитриевна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории гетероцепных полимеров Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28). E-mail: mgaly@yandex.ru. Scopus Author ID 7003815520

**Комарова Людмила Григорьевна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории гетероцепных полимеров Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28). Scopus Author ID 7102405938

**Измайлов Борис Александрович**, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории гетероцепных полимеров Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28). E-mail: izmaylov38@yandex.ru. Scopus Author ID 24610651200

**Васнев Валерий Александрович**, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией гетероцепных полимеров Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28). E-mail: vasnev@ineos.ac.ru. Scopus Author ID 7004556739

**About the authors:**

**Vladislav V. Istratov**, Cand. of Sci. (Chemistry), Senior Researcher of the Laboratory of Heterochain Polymers, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences (28, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: slav@ineos.ac.ru, Scopus Author ID 17136964600, Researcher ID J-7017-2014

**Vitaly I. Gomzyak**, Cand. of Sci. (Chemistry), Senior Lecturer of the Medvedev Chair of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: vgomzyak@gmail.com. Scopus Author ID 55841680300, Researcher ID E-4518-2017

**Olga V. Yamskova**, Cand. of Sci. (Chemistry), Researcher of the Laboratory of Heterochain Polymers, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences (28, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: olga\_yamskova@mail.ru. Scopus Author ID 56816874700

**Gali D. Markova**, Cand. of Sci. (Chemistry), Senior Researcher of the Laboratory of Heterochain Polymers, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences (28, Vavilov ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: mgaly@yandex.ru. Scopus Author ID 7003815520

**Lyudmila G. Komarova**, Cand. of Sci. (Chemistry), Senior Researcher of the Laboratory of Heterochain Polymers, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences (28, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). Scopus Author ID 7102405938

**Boris A. Izmaylov**, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Heterochain Polymers, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences (28, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: izmaylov38@yandex.ru. Scopus Author ID 24610651200

**Valerii A. Vasnev**, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory of Heterochain Polymers, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences (28, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: vasnev@ineos.ac.ru. Scopus Author ID 7004556739

*Поступила: 30.05.2019; Получена после доработки: 28.06.2019; Принята к опубликованию: 10.10.2019.*

*Submitted: May 30, 2019; Reviewed: June 28, 2019; Accepted: October 10, 2019.*

**СИНТЕЗ И ПЕРЕРАБОТКА ПОЛИМЕРОВ  
И КОМПОЗИТОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

---

**SYNTHESIS AND PROCESSING OF POLYMERS  
AND POLYMERIC COMPOSITES**

---

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-71-78>



УДК 691.175.2

**Влияние смесей полиэтиленгликолей в качестве мазевой основы на физико-химические свойства лавсановых атравматичных раневых повязок**

**А.А. Корольчук<sup>1</sup>, Е.С. Жаворонок<sup>1</sup>, О.А. Легонькова<sup>2</sup>, С.А. Кедик<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва 119571, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, Москва 117997, Россия

@Автор для переписки, e-mail: [nastya.corolchuk@yandex.ru](mailto:nastya.corolchuk@yandex.ru)

**Цели.** Основой современных атравматичных раневых повязок является полиэтилентерефталат (или лавсан), которому придают вид нитей. Целью работы являлось определение причин увеличения жесткости и травматичности лавсановых тканых сеток при хранении и поиск путей устранения этого эффекта.

**Методы.** Для определения фазового состояния, температуры стеклования и плавления лавсановых волокон, в том числе после обработки смесями полиэтиленгликолей, использовали дифференциальную сканирующую калориметрию, которую проводили на приборе NETZSCH DSC 204 F1 Phoenix в динамическом режиме в диапазоне температур от 20 до 300 °С в токе аргона. Для определения динамической вязкости и оценки характера смешения полиэтиленгликолей разной молекулярной массы применяли метод реовискозиметрии, которую осуществляли на ротационном вискозиметре Brookfield DV2TLV с термостатируемым рабочим узлом SC4-16 при температурах: 25, 36.6, 40, 45, 50 и 55 °С в диапазоне скоростей сдвига от 120 до 200 с<sup>-1</sup>.

**Результаты.** Установлено, что длительно выдержанные в лабораторных условиях (до 2, 3 и 16 лет) образцы лавсановых тканых сеток находятся в кристаллическом состоянии с высокой степенью кристалличности. Прогрев этих сеток до 300 °С позволяет снизить степень кристалличности на 19–32%, но не устраняет ее полностью. Полиэтиленгликоли и их смеси, которые используют в качестве мазевой основы, проявляющие неньютоновское поведение при течении, оказывают заметное влияние на степень кристалличности лавсана. Установлено оптимальное соотношение полиэтиленгликолей для модификации лавсановых сеток: ПЭГ-400:ПЭГ-1500 = 80:20 мас. ч. После выдерживания лавсановой тканой сетки в этой смеси при комнатной температуре степень кристалличности лавсана сильно снижается, а после прогрева такой системы кристалличность практически исчезает.

**Заключение.** Оценено влияние на фазовую организацию лавсана смесей полиэтиленгликолей различной молекулярной массы, являющихся основой лечебных мазей. В результате проведенной работы предложен новый подход для уменьшения травматичности синтетических (лавсановых) основ атравматичных раневых повязок.

**Ключевые слова:** раневое покрытие, мазевая основа, полиэтилентерефталат, полиэтиленгликоль, температура плавления, степень кристалличности, вязкость.

*Для цитирования:* Корольчук А.А., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А., Кедик С.А. Влияние смесей полиэтиленгликолей в качестве мазевой основы на физико-химические свойства лавсановых атравматичных раневых повязок. *Тонкие химические технологии*. 2019;14(5):71-78. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-71-78>

## Effect of polyethylene glycol mixtures as ointment base on the physicochemical properties of Lavsan atraumatic wound dressings

Anastasiya A. Korolchuk<sup>1</sup>, Elena S. Zhavoronok<sup>1</sup>, Olga A. Legonkova<sup>2</sup>, Stanislav A. Kedik<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow 117997, Russia  
@Corresponding author, e-mail: nastya.corolchuk@yandex.ru

**Objectives.** Modern atraumatic wound dressings are based on polyethylene terephthalate, or Lavsan, which is shaped to form threads. The aim of the study was to determine the reasons for Lavsan woven nets' hardening and becoming more trauma-prone during storage, and to find ways of eliminating these effects.

**Methods.** We used differential scanning calorimetry, performed on a NETZSCH DSC 204 F1 Phoenix device, in a dynamic mode with a temperature range from 20 to 300 °C in argon flow to determine phase states, glass transition temperatures, and melting temperatures of Lavsan fibers (including those treated with polyethylene glycol mixtures). We performed rheoviscometry studies on a Brookfield DV2TLV rotational viscometer, with a SC4-16 thermostatic control unit, at the following temperatures: 25, 36.6, 40, 45, 50, and 55 °C, with shear rates ranging from 120 to 200 s<sup>-1</sup> to determine dynamic viscosity and investigate the mixing characteristics of polyethylene glycols with different molecular weights.

**Results.** We have established that samples of Lavsan woven nets, stored long-term in laboratory conditions (up to 2, 3, and 16 years), are in the crystalline state with a high degree of crystallinity. Upon heating these nets to 300 °C, it is possible to reduce the degree of crystallinity by 19–32%, but it does not completely eliminate the effect. Polyethylene glycols and their mixtures which exhibit non-Newtonian flow behavior and are used as an ointment base, have a significant effect on Lavsan's crystallinity. We have determined that the optimal ratio of polyethylene glycols for the modification of Lavsan nets is PEG-400:PEG-1500 = 80:20 wt %. Upon storing Lavsan woven nets in this mixture at room temperature, the Lavsan's crystallinity is greatly reduced, and upon heating the system, the crystallinity practically disappears.

**Conclusions.** The effect of polyethylene glycol mixtures (the base for therapeutic ointments) with various molecular weights on the phase organization of Lavsan has been evaluated. As a result of this study, we can offer a new approach to reduce the injuring effect of synthetic (Lavsan) bases of atraumatic wound dressings.

**Keywords:** wound dressing, ointment base, polyethylene terephthalate, polyethylene glycol, melting point, degree of crystallinity, viscosity.

**For citation:** Korolchuk A.A., Zhavoronok E.S., Legonkova O.A., Kedik S.A. Effect of polyethylene glycol mixtures as ointment base on the physicochemical properties of Lavsan atraumatic wound dressings. *Tonkie Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2019;14(5):71-78 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-71-78>

### Введение

Атравматичные раневые повязки – один из видов перевязочных материалов, предназначенных для защиты изоляции ран от вредных факторов окружающей среды [1]. Основу таких повязок составляют волокна, нити, ткани, пленки и нетканые материалы [2]. Подобные перевязочные материалы должны предотвращать контакт травмированной области с внешними раздражителями, инородными предметами и инфекциями, а также ограждать рану от вероятных повторных повреждений [2, 3].

Первыми материалами для остановки кровотечения и механической защиты ран были отрезки хлопко-

вых тканей [2]. Однако у данного материала имеется ряд недостатков, причем одним из главных является неоднородность хлопковых нитей. Микроскопические ворсинки, характерные для хлопка, попадают в рану, раздражая поврежденную поверхность и затрудняя восстановление травмированных тканей [3]. Это вызвало поиск альтернативных перевязочных материалов, отличающихся нейтральностью и однородностью нитей. Таким требованиям удовлетворяют полимерные материалы – например, полиэтилентерефталат (ПЭТФ).

Полиэтилентерефталат (или лавсан) представляет собой сложный полиэфир, которому для удобства использования придают вид нитей [4, 5]. Основными причинами использования лавсана в качестве пере-

вязочного материала являются его высокие механические характеристики и относительно невысокая стоимость [5]. Лавсановые волокна обладают высокой прочностью и износостойкостью, упругостью и устойчивостью к действию химических соединений, хорошей биосовместимостью; лавсан относится к полимерам с низкой скоростью биодеструкции [6, 7]. Однако при длительном хранении лавсановых сеток наблюдается увеличение их жесткости и травматичности, что нежелательно для перевязочного материала [8, 9]. Поэтому целью настоящей работы было определение причины изменения свойств лавсановой сетки при хранении и поиск путей устранения этого эффекта.

### Экспериментальная часть

В работе использовали лавсановые тканые сетки, изготовленные из полиэтилентерефталата с молекулярной массой (ММ) 30 кДа, выдержанные в лабораторных условиях до  $\tau_{\text{ст}} = 2, 3, 16$  лет. Образцы отличались временем старения, а также структурой плетения (см. табл. 1). Для исследования влияния на них мазевой основы использовали модельные олигомеры – полиэтиленгликоли ПЭГ-400, ПЭГ-1500 и их смеси в разных соотношениях. Смешение ПЭГ проводили при комнатной температуре с последующим прогревом при 80 °С в течение 10 мин до получения однородного вязкого состава. Сетки замачивали на 1, 7 и 28 суток в ПЭГ-400 или смеси ПЭГ-400:ПЭГ-1500 = 80:20 мас. ч. при комнатной температуре, после чего подвергали исследованию.

Исследования проводили методами дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и рео-

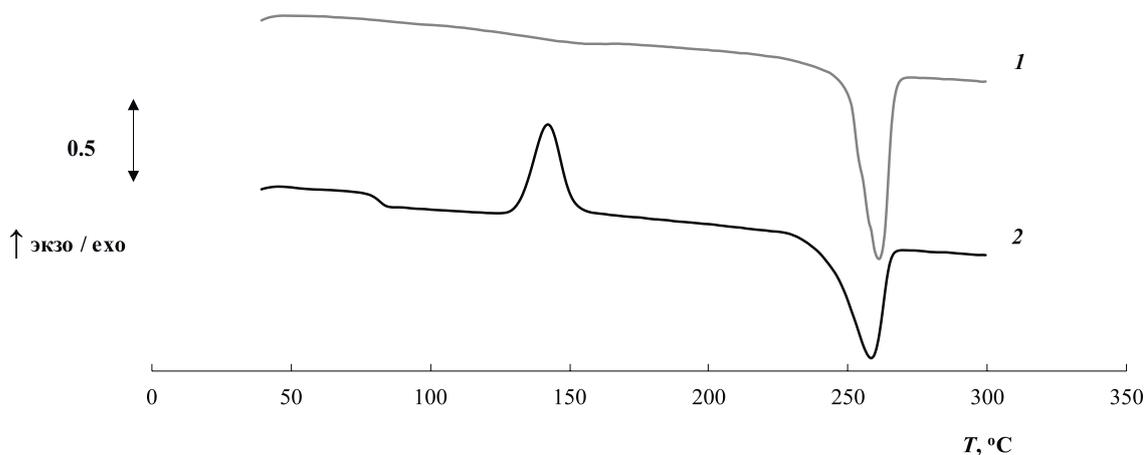
вискозиметрии. Термограммы ДСК получали на приборе NETZSCH DSC 204 F1 Phoenix в динамическом режиме в диапазоне температур 20–300 °С в токе аргона. Динамическую вязкость ПЭГ и их смесей определяли на ротационном вискозиметре Brookfield DV2TLV с термостатируемым рабочим узлом (SC4-16) при температурах: 25, 36.6, 40, 45, 50 и 55 °С в диапазоне скоростей сдвига 120–200 с<sup>-1</sup>.

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования лавсановых тканых сеток методом ДСК приведены на рис. 1.

Исследованные образцы в области температур 240–280 °С имеют выраженный эндотермический пик, который, согласно [10], можно интерпретировать, как плавление кристаллов полиэтилентерефталата. Видно, что площадь этого пика при повторном эксперименте ДСК уменьшается, но в области температур 60–80 °С возникает характерная «ступенька», указывающая на протекание процесса расстекловывания образца, то есть на наличие аморфной фазы. При повторном сканировании появляется дополнительный узкий экзотермический пик в области температур 140–160 °С, который, в соответствии с [10], можно интерпретировать, как кристаллизацию аморфной части образца. Данные о термохимических характеристиках исследованных образцов представлены в табл. 1. Таким образом, можно сделать вывод, что длительно выдержанные при комнатной температуре образцы находятся в кристаллическом состоянии, причем доля аморфной фазы в них крайне мала, но увеличивается после прогрева образца.

ДСК, мВт/мл/DSC, mW/mg



**Рис. 1.** Типичные ДСК-диаграммы лавсановых тканых сеток на примере ПЭТФ-207 при  $w^+ = 10$  К/мин: 1 – первичный нагрев; 2 – вторичный нагрев.

**Fig. 1.** Typical DSC diagram for Lavsan woven nets; shown here is the diagram for PET-207 at  $w^+ = 10$  K/min: 1 – initial heating; 2 – secondary heating.

Таблица 1. Термофизические показатели образцов лавсановых тканых материалов  
 Table 1. Thermophysical parameters for Lavsan woven materials samples

Образец / Sample	$\tau_{ст}$ , лет / $\tau_{aging}$ , years	$T_g$ , °C	$T_{крисст}$ , °C / $T_{cryst}$ , °C		$ \Delta S_{крисст} $ , Дж/г / $ \Delta S_{cryst} $ , J/g		$T_{пл}$ , °C / $T_{melt}$ , °C		$ \Delta S_{пл} $ , Дж/г / $ \Delta S_{melt} $ , J/g		$\alpha$ , %
			1 скан / 1 scan	2 скан / 2 scan	1 скан / 1 scan	2 скан / 2 scan	1 скан / 1 scan	2 скан / 2 scan	1 скан / 1 scan	2 скан / 2 scan	
ПЭТФ-208* / PET-208	2	80	–	145	–	36	261	256	62	44	71
ПЭТФ-207** / PET-207	3	80	–	–	–	–	262	257	79	54	68
ПЭТФ-206* / PET-206	3	80	–	148	–	69	260	257	115	90	78
ПЭТФ-205** / PET-205	16	83	–	–	–	–	262	258	74	51	69
ПЭТФ-204* / PET-204	16	82	–	142	–	37	261	258	72	58	81

\* Структура плетения «соты».

\*\* Структура плетения «квадрат». По-видимому, различие в структуре плетения подразумевает различие в степени вытяжки лавсанового волокна при формировании тканой сетки, что, в свою очередь, обуславливает различие свойств одновременно состаренных сеток разного плетения. /

\* Weaving: “honeycombs”.

\*\* Weaving: “squares”. Apparently, the difference in the weaving means the difference in the degree of Lavsan fiber elongation during the formation of the woven net, therefore the nets of the same age, but with different weaving have different properties.

Данные о площадях эндотермических пиков плавления позволяют нам, в первом приближении, оценить степень кристалличности образцов. Мы приняли степень кристалличности образцов, для которых на ДСК-термограммах отсутствует эффект стеклования, за 100% и рассчитали степень кристалличности повторно прогретых образцов по формуле [11]:

$$\alpha = \frac{\Delta S''}{\Delta S'} \times 100\%, \quad (1)$$

где  $\alpha$  – доля кристаллической фазы,  $\Delta S'$  – площадь, соответствующая пику плавления кристаллической фазы при первом сканировании,  $\Delta S''$  – площадь, соответствующая пику плавления кристаллической фазы при втором сканировании.

Рассчитанные значения  $\alpha$  приведены в табл. 1. Из нее видно, что степень кристалличности даже повторно прогретых образцов составляет от 68 до 81%.

Основа мази может существенно влиять на фазовое состояние полиэтилентерефталата, поэтому мы предприняли исследование мазевых основ. Одной из популярных мазевых основ являются смеси ПЭГ с молекулярными массами 400 и 1500, взятых в различных соотношениях [11]. Экспериментально полученные вязкостно-скоростные кривые (рис. 2) свидетельствуют, что визуально гомогенные смеси ПЭГ проявляют неньютоновское поведение.

При этом, с увеличением концентрации ПЭГ-1500 в растворе, появляется и нарастает вязкост-

ный гистерезис по типу реопексии. Это может свидетельствовать о гетерогенной структуре смеси ПЭГ, несмотря на визуальную гомогенность. Важным параметром, влияющим на вязкость олигомеров и их смесей, является температура. Как видно из экспериментальных данных (рис. 3), с повышением температуры вязкость образца уменьшается, а неньютоновское поведение становится менее выраженным: так, при 55 °C наблюдается практически ньютоновское поведение образцов.

Анализ результатов, полученных при разных температурах, позволяет приблизительно оценить энергию активации вязкого течения чистых полиэтиленгликолей и их смесей по уравнению Аррениуса–Френкеля–Энгельса:

$$\eta = A \times e^{\frac{-E_a}{R}}, \quad (2)$$

где  $\eta$  – эффективная динамическая вязкость при 55 с<sup>-1</sup>;  $E_a$  – энергия активации вязкого течения;  $R$  – универсальная газовая постоянная;  $T$  – абсолютная температура;  $A$  – предэкспоненциальный множитель, учитывающий вероятность протекания элементарного акта вязкого течения.

Зависимость кажущейся энергии активации от соотношения ПЭГ в их смеси представлена на рис. 4. Из этого рисунка видно, что энергия активации вязкого течения невысока и практически не зависит от состава смеси ПЭГ. Это указывает на атермический характер смешения ПЭГ разной молекулярной массы, которые имеют одинаковое звено.

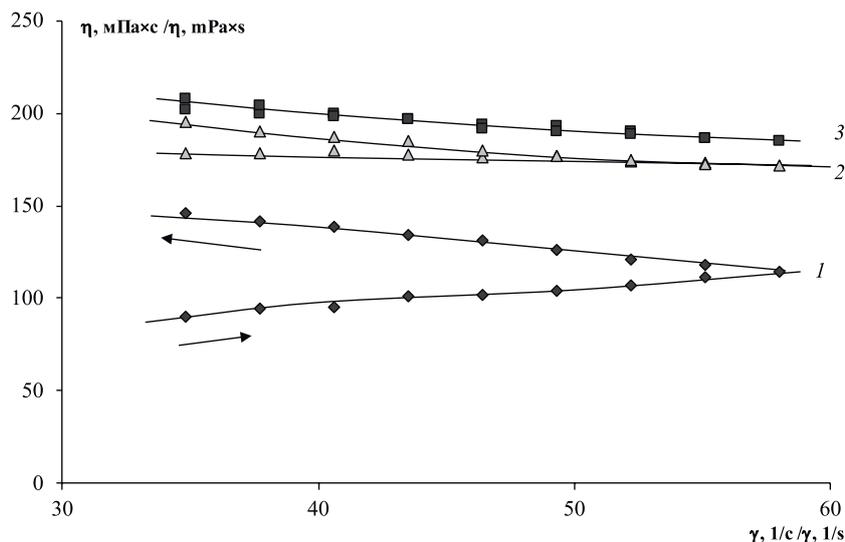


Рис. 2. Типичные вязкостно-скоростные кривые, полученные при 25 °С, смесей ПЭГ-400 и ПЭГ-1500, с содержанием ПЭГ-400, % мас.: 70 (1); 80 (2); 90 (3).

Fig. 2. Typical viscosity–velocity curves obtained at 25 °C for PEG-400 and PEG-1500 mixtures, with PEG-400 content, wt %: 70 (1); 80 (2); 90 (3).

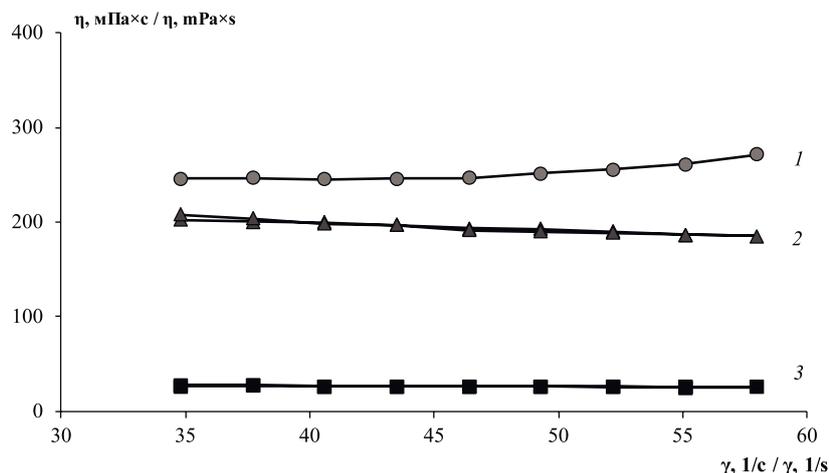


Рис. 3. Типичные вязкостно-скоростные кривые смеси ПЭГ-400:ПЭГ-1500 = 80:20 мас.ч., полученные при температуре, °С: 25 (1); 36.6 (2); 55 (3).

Fig. 3. Typical viscosity–velocity curves for the PEG-400:PEG-1500 = 80:20 wt % mixture, obtained at the following temperatures, °C: 25 (1); 36.6 (2); 55 (3).

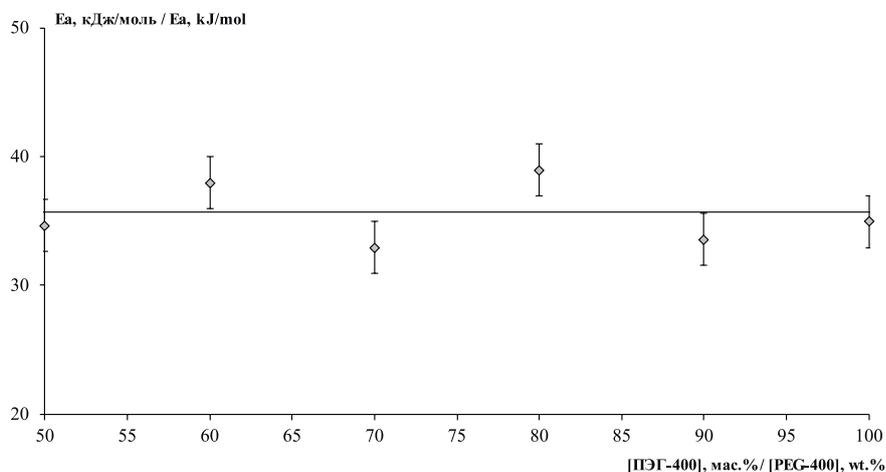
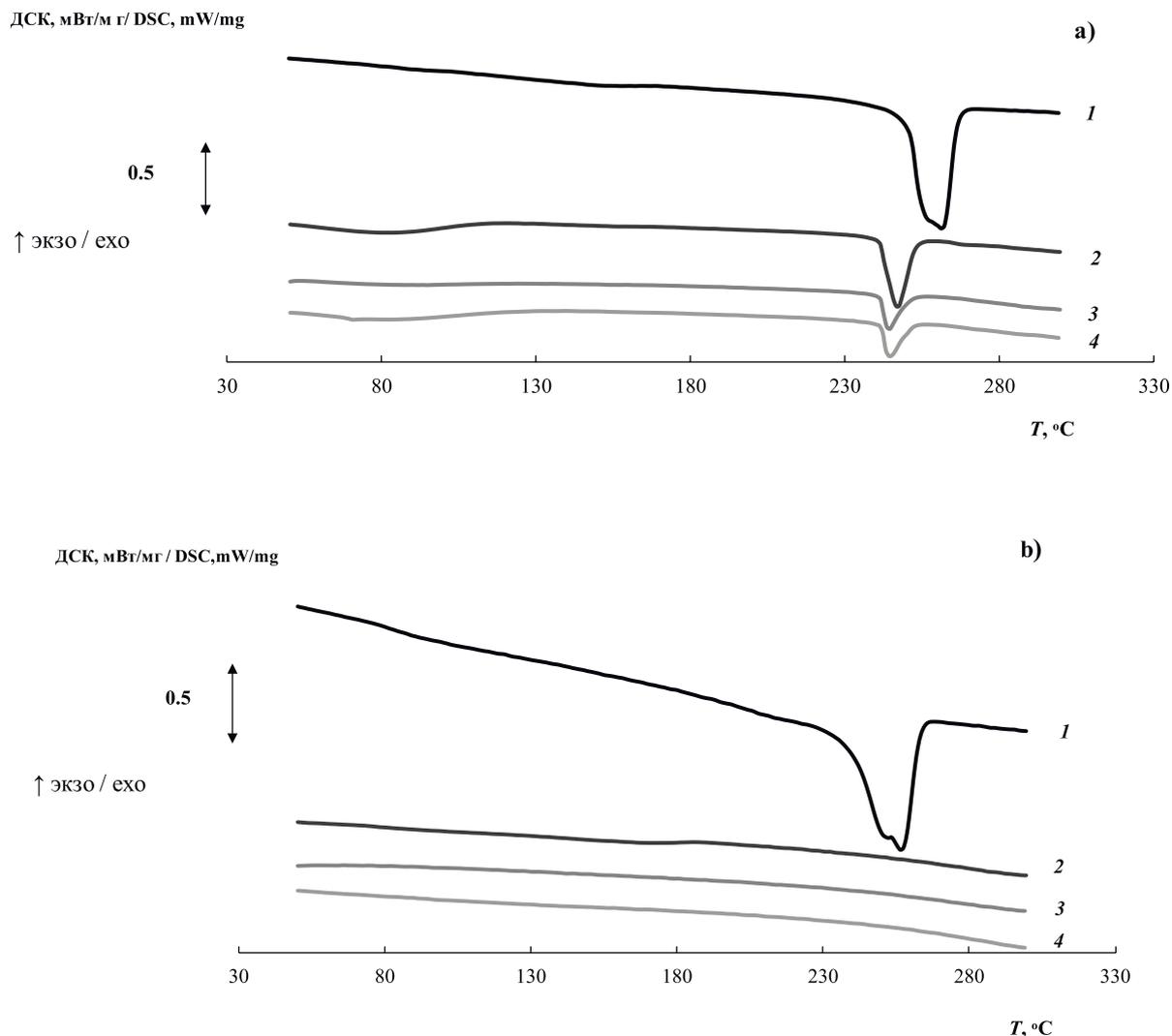


Рис. 4. Зависимость кажущейся энергии активации вязкого течения смесей ПЭГ-400:ПЭГ-1500 от их состава.

Fig. 4. Dependency of the apparent activation energy of viscous flow on the composition of PEG-400:PEG-1500 mixtures.

Таким образом, в области содержаний ПЭГ-1500 до 50% мас. по отношению к ПЭГ-400 смесь этих олигомеров ведет себя одинаково. Поэтому для исследований мы выбрали состав ПЭГ-400:ПЭГ-1500 = 80:20 мас. ч., который, согласно литературным

данным [12, 13], широко используется для разработки мазей для атравматичных повязок. Далее методом ДСК было проведено исследование влияния этого состава на фазовую организацию лавсановой тканой сетки. Полученные термограммы представлены на рис. 5.



**Рис. 5.** Типичные термограммы ДСК образцов: исходный ПЭТФ-204 (1) и ПЭТФ-204, выдержанный в смеси ПЭГ-400: ПЭГ-1500= 80: 20 мас.ч. в течение 1 (2), 7 (3) и 28 суток (4).

Приведены результаты первого (а) и второго (б) сканирований при  $w^+ = 10$  К/мин.

**Fig. 5.** Typical DSC thermograms for initial PET-204 (1) and for PET-204 incubated in the PEG-400:PEG-1500 = 80:20 wt % composition for 1 day (2), 7 days (3) and 28 days (4).

Results of the first (a) and the second (b) scanning, at  $w^+ = 10$  K/min, are shown here.

Анализ этих термограмм показывает, что выдерживание лавсановых тканых сеток в среде смеси ПЭГ приводит к закономерному уменьшению площади эндотермического пика в области температур 250–280 °C. Одновременно в низкотемпературной области (80–100 °C) возникает эффект, напоминающий «ступеньку» стеклования. Это свидетельствует об уменьшении степени кристалличности; расчет по формуле (1) показывает, что степень кристалличности таких выдержанных об-

разцов уменьшается до 14% за 28 суток (табл. 2). Однако даже после этого времени степень кристалличности все еще остается существенной. В то же время при повторном прогреве таких образцов (рис. 5b) наблюдается полное исчезновение эндотермического пика плавления. Очевидно, это происходит вследствие проникновения молекул ПЭГ в полиэтилентерефталат, причем тканая сетка не теряет своего внешнего вида и товарных свойств.

**Таблица 2.** Термофизические показатели образцов ПЭТФ-204, выдержанных в ПЭГ-400 и его смеси с ПЭГ-1500  
**Table 2.** Thermophysical parameters for samples of PET-204 incubated in PEG-400 and its mixture with PEG-1500

Время выдерживания, сут / Incubation time, days	ПЭГ-400 / PEG-400		ПЭГ-400:ПЭГ-1500 = 80:20 мас.ч. / PEG-400:PEG-1500 = 80:20 wt %	
	$ \Delta S_{пл} $ , Дж/г / $ \Delta S_{melt} $ , J/g	$\alpha$ , %	$ \Delta S_{пл} $ , Дж/г / $ \Delta S_{melt} $ , J/g	$\alpha$ , %
1	46	58	25	32
7	11	22	11	14
28	17	14	11	14

### Выводы

В результате проделанной работы установлено, что состаренные при естественных условиях лавсановые сетки являются частично кристаллическими с высоким содержанием кристаллической фазы. После их выдерживания в среде смесей ПЭГ, используемых в качестве мазовой основы, оптимальный

состав которых был выбран по данным реовискозиметрии, при комнатной температуре степень кристалличности сильно снижается, а после прогрева кристалличность практически исчезает. Это дает возможность продлить срок годности лавсановых сеток.

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

### Список литературы:

1. Петров С.В. Общая хирургия. СПб.: Лань, 1999. 672 с. ISBN 5-8114-0129-9
2. Куринова М.А., Гальбрайт Л.С., Скибина Л.Э. Современные раневые покрытия (обзор) // Современная медицина: актуальные вопросы. 2015. № 48-49. С. 137–145.
3. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник: 5-е изд. М.: Литтерра, 2010. 880 с.
4. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. № 4. С. 51–59.
5. Майорова А.В., Сысуев Б.Б., Ханалиева И.А., Вихрова А.В. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран // Фармация и фармакология. 2018. Т. 6. № 1. С. 4–32. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32>
6. Марычев С.Н., Калинин Б.А. Полимеры в медицине. Владимир: Владимирский государственный университет, 2001. 68 с. ISBN 5-89368-277-7
7. Легонькова О.А., Асанова Л.Ю. Линейные полиэфиры в современной медицине // Высотехнологичная медицина. 2017. Т. 4. № 1. С. 16–31.
8. Waring M., Bielfeldt S., Springmann G., Ceo K-P.W. An instant tack wound dressing designed to reduce skin stripping // Wounds UK. 2012. V. 8. № 2. P. 60–67.
9. Табаев Б.В., Хлесткин Р.Н., Масленников Е.И. Особенности кристаллизации аморфного полиэтилен-терефталата в твердой фазе в условиях механических деформаций // Башкирский химический журнал. 2010. Т. 17. № 4. С. 29–31.
10. Берштейн В.А., Егоров В.М. Дифференциальная сканирующая калориметрия в физикохимии полимеров. СПб.: «Химия», Ленинградское отделение, 1990. 256 с.
11. Menczel J.D. Thermal Analysis of Polymers. Fundamentals and Application / ed. by J.D. Menczel, R.B. Prime. Hoboken (New Jersey): Wiley, 2009. 698 p.

### References:

1. Petrov S.V. Obshchaya khirurgiya [General Surgery]. Saint-Petersburg: Lan' Publ., 1999. 672 p. (in Russ.). ISBN 5-8114-0129-9
2. Kurinova M.A., Galbriah L.C., Skibina L.E. Modern wound dressings (review). *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy* = Modern Medicine: Topical Issues. 2015;48-49:137-145 (in Russ.).
3. Strukov A.I., Serov V.V. Patologicheskaya anatomiya [Pathological Anatomy]. 5th ed. Moscow: Litterra Publ., 2010. 880 p. (in Russ.).
4. Blatun L.A. Local medical treatment of wounds. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova* = Pirogov Russian Journal of Surgery. 2011;(4):51-59 (in Russ.).
5. Mayorova A.V., Sysuev B.B., Khanaliev I.A., Vikhrova I.V. Modern assortment, properties, and perspectives of dressings improvement of wound treatment. *Farmatsiya i farmakologiya* = Pharmacy and Pharmacology. 2018;6(1):4-32 (in Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32>
6. Marichev S.N., Kalinin B.A. Polimery v meditsine [Polymers in medicine]. Vladimir: Vladimir State University Publ., 2001. 68 p. ISBN 5-89368-277-7 (in Russ.).
7. Legonkova O.A., Asanova L.Y. Linear polyesters in modern medicine. *Vysokotekhnologichnaya meditsina* = High-Tech Medicine. 2017;4(1):16-31 (in Russ.).
8. Waring M., Bielfeldt S., Springmann G., Ceo K-P.W. An instant tack wound dressing designed to reduce skin stripping. *Wounds UK*. 2012;8(2):60-67.
9. Tabaev B.V., Khlestkin R.N., Maslennikov E.I. Characteristics of crystallization of amorphous polyethylene terephthalate in solid state under strain conditions. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* = Bashkir Chemical Journal. 2010;17(4):29-31 (in Russ.).
10. Bershtein V.A., Egorov V.M. Differentsial'naya skaniruyushchaya kalorimetriya v fizikokhimii polimerov [Differential Scanning Calorimetry in Polymer Physics and Chemistry]. Saint-Petersburg: Khimiya Publ., Leningrad section, 1990. 256 p. (in Russ.).
11. Menczel J.D. Thermal Analysis of Polymers.

12. Шикова Ю.В., Кадыров А.Р., Зайцева О.Е., Симонян Е.В., Васильева Н.А., Солдатова Е.С. Использование в технологии получения лекарственных препаратов современных вспомогательных веществ – высокомолекулярных соединений // *Health and Education Millennium*. 2018. V. 20. № 1. P. 222–226. <https://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-20-1>.

13. Сливкин А.И., Краснюк И.И. (мл.), Беленова А.С., Дьякова Н.И. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине / под ред. И.И. Краснюка (ст.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 560 с. ISBN 978-5-9704-3834-3

14. Вайнштейн В.А. Исследование структурно-механических свойств мягких лекарственных форм // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017. Т. 3. № 20. С. 70–78.

15. Макаренко М.В., Курченко В.П., Усанов С.А. Современные подходы к разработке раневых покрытий // *Труды Белорусского государственного университета*. 2016. Т. 11. № 1. С. 273–279.

*Fundamentals and Application*. Ed. by J.D. Menczel, R.B. Prime. Hoboken (New Jersey): Wiley, 2009. 698 p.

12. Shikova Y.V., Kadyrov A.R., Zaytseva O.E., Simonyan E.V., Vasilyeva N.A., Soldatova E.S. The use of modern auxiliary substances of high molecular compounds in formulation of drugs. *Health and Education Millennium*. 2018;20(1):222-226. <https://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-20-1>.

13. Slivkin A.I., Krasnuk I.I. (Jr.), Belenova A.S., Diakova N.I. Farmatsevticheskaya tekhnologiya. Vysokomolekulyarnyye soyedineniya v farmatsii i meditsine [Pharmaceutical Technology. High-Molecular Compounds in Pharmacy and Medicine]. Ed. by I.I. Krasnuk (Sr.). Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2017. 560 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9704-3834-3

14. Weinstein V.A. Determination of structural-mechanical properties of soft drugs. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration*. 2017;3(20):70-78 (in Russ.).

15. Makarenko M.V., Kurchenko V.P., Usanov S.A. Modern approaches to the development of wound coverings. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta = Proceedings of the Belarusian State University*. 2016;11(1):273-279 (in Russ.).

#### Об авторах:

**Корольчук Анастасия Александровна**, студент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

**Жаворонок Елена Сергеевна**, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Scopus Author ID 7801409746, ResearcherID H-9420-2013, <https://orcid.org/0000-0002-7235-3361>

**Легонок Ольга Александровна**, доктор технических наук, руководитель отдела перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27). Scopus Author ID 18437207900

**Кедик Станислав Анатольевич**, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>

#### About the authors:

**Anastasiya A. Korolchuk**, Student of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia).

**Elena S. Zhavoronok**, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). Scopus Author ID 7801409746, ResearcherID H-9420-2013, <https://orcid.org/0000-0002-7235-3361>

**Olga A. Legonkova**, Dr. of Sci. (Engineering), Head of the Department of Dressings, Suture and Polymer Materials in Surgery, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation (27, Bolshaya Serpukhovskaya ul., Moscow 117997, Russia). Scopus Author ID 18437207900

**Stanislav A. Kedik**, Dr. of Sci. (Engineering), Professor, Head of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>

Поступила: 29.05.19; Получена после доработки: 10.7.2019; Принята к опубликованию: 24.09.2019.  
Submitted: May 29, 2019; Reviewed: July 10, 2019; Accepted: September 24, 2019.

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-79-81>



*Памяти Учителя*

## **К 90-летию со дня рождения Леонида Антоновича Серафимова**

**А.К. Фролкова**

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

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

*Статья посвящена 90-летию со дня рождения выдающегося ученого, доктора технических наук, профессора МИТХТ им. М.В. Ломоносова Леонида Антоновича Серафимова, внесшего неоценимый вклад в развитие теоретических основ химической технологии. Кратко описаны исследования, проводимые научной школой «Теоретические основы и технологические принципы массообменных и совмещенных процессов органического синтеза», основанной и возглавляемой им; обращено внимание на мировоззренческую составляющую в его научно-педагогической деятельности; отмечены его активная гражданская позиция, энциклопедические знания и замечательные личностные качества.*

**Ключевые слова:** *Серафимов Л.А., научная школа, теория совмещенных реакционно-массообменных процессов, термодинамико-топологический анализ фазовых диаграмм.*

*Для цитирования:* Фролкова А.К. К 90-летию со дня рождения Леонида Антоновича Серафимова. *Тонкие химические технологии.* 2019;14(5):79-81. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-79-81>

*In memory of the Master*

## **On the occasion of the 90th birthday of Leonid Antonovich Serafimov**

**Alla K. Frolova**

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

*@Corresponding author, e-mail: frolova@mitht.ru*

*The article is dedicated to the 90th birthday of Leonid Antonovich Serafimov, an outstanding scientist, Doctor of Engineering Sciences, professor at the M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies. Serafimov made an invaluable contribution to the development of the theoretical foundations of chemical technology. The article briefly describes the research conducted by the scientific school "Theoretical Foundations and Technological Principles of Mass-Transfer and Combined Processes of Organic Synthesis" founded and led by him. Special attention is given to the ideological component of his scientific and pedagogical activity; and his active civil position, encyclopedic knowledge and remarkable personal qualities are also duly noted.*

**Keywords:** *Leonid A. Serafimov, scientific school, theory of combined reaction-mass transfer processes, thermodynamic-topological analysis of phase diagrams.*

*For citation:* Frolova A.K. On the occasion of the 90th birthday of Leonid Antonovich Serafimov. *Tonkie Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2019;14(5):79-81 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-79-81>

29 сентября 2019 года исполнилось бы 90 лет **Серафимову Леониду Антоновичу** – доктору технических наук, профессору, ученому с мировым именем. Вся его жизнь была связана с МИТХТ имени М.В. Ломоносова, где он прошел путь от студента, Сталинского стипендиата до профессора, заведующего кафедрой. 13 лет Серафимов Л.А. работал в Министерстве высшего и среднего специального образования РСФСР, возглавлял Главное Управление университетов, экономических и юридических вузов, являлся членом коллегии министерства.

Л.А. Серафимов – основатель научной школы «Теоретические основы и технологические принципы массообменных и совмещенных процессов органического синтеза». Им открыты фундаментальные закономерности гетерогенных равновесий и создан на их основе оригинальный термодинамико-топологический анализ фазовых диаграмм и динамических систем ректификации, являющийся базой для разработки ресурсосберегающих схем разделения сложных смесей основного органического и нефтехимического синтеза.

Профессор Серафимов Л.А. – создатель теории совмещенных реакционно-массообменных процессов, теории преобразования структур диаграмм фазового равновесия на основе граничной и внутренней тангенциальной азеотропии. Им активно развивались физико-химические основы функционирования энергоэффективных комплексов разделения азеотропных смесей.

Исследования научной школы, возглавляемой им, на 15-20 лет опередили работы иностранных ученых, обеспечив устойчивый приоритет российской науки в указанной области. Большое внимание в трудах проф. Л.А. Серафимова уделяется внедрению различных математических методов в исследовании термодинамики гетерогенных систем. Его научные результаты использованы за рубежом при создании современных программно-ориентированных моделирующих комплексов для ЭВМ.

Отдельно стоит сказать о мировоззренческой составляющей в научно-педагогической деятельности Л.А. Серафимова. Он считал совершенно необходимым включать мировоззренческие вопросы в курсы лекций, иллюстрировать связь естественно-научных законов с философскими, много размышлял о влиянии технологий на общество. В его научных трудах в развитие теоретических основ химической технологии и в приложении к технологическим проблемам раскрыты понятия наукоемкости, идеальности, бесконечности, гомологии и изомерии, инвариантов структур фазовых диаграмм, математического моделирования как метода научного познания и др.

Профессор Серафимов Л.А. обладал феноменальной работоспособностью: как профессор кафедры ХТООС читал оригинальные курсы лекций, созданные им и не имеющие аналогов в мире, до конца своих дней занимался научной работой, писал статьи, оставлял научные заметки своим ученикам. Он обладал удивительной способностью собирать вокруг себя и увлекать научными идеями молодых перспективных ученых, ставить перед ними конкретные задачи и доводить их до реализации в виде защит квалификационных работ разного уровня.

Серафимовым Л.А. подготовлено 14 докторов и 75 кандидатов наук, более 30 магистров. Серафимов Л.А. – автор более 800 научных работ. Среди них 6 научных монографий, 44 авторских свидетельства и патента, 520 научных статей, большинство из которых опубликовано в ведущих журналах в России и за рубежом.

Много лет Леонид Антонович был научным руководителем Лаборатории проблем высшей школы МИТХТ, позволившей вузу на основе оригинальных методических работ занять достойное место в современной высшей школе. Им опубликовано около 40 статей по вопросам модернизации высшего образования в стране. Заслуги профессора Серафимова Л.А. признаны научной общественностью: он – дважды лауреат премии Международной академической издательской компании «Наука» за цикл публикаций в журнале «Теоретические основы химической технологии» РАН, академик Российской и Международной инженерных академий, Заслуженный деятель науки и техники РСФСР, Почетный работник высшего профессионального образования России, Изобретатель СССР, Почетный профессор МИТХТ им. М.В.Ломоносова, Почетный доктор ассоциации РФ «Основные процессы и техника промышленных технологий». Награжден орденами и медалями.

Серафимов Л.А. был прекрасным лектором, блестящим оратором. Его неоднократно приглашали для чтения лекций в зарубежные университеты и фирмы (Ростокский и Дортмундский университеты, Германия;



Университет г. Ренн, Франция; «Университет проф. Асена Златарова», Болгария; фирма BASF, Штутгарт), проводил мастер-классы для студентов, аспирантов и коллег разных вузов; по его инициативе был создан Московский научный семинар по фазовым равновесиям.

Серафимов Л.А. проводил большую научно-организационную работу. Долгое время являлся членом Европейской инженерно-химической рабочей группы по дистилляции, абсорбции и экстракции, экспертного совета ВАК, трех диссертационных советов, экспертом РФФИ, членом совета РАН по научным основам химической технологии, членом оргкомитетов международных конференций «Химическая термодинамика в России», «Наукоемкие химические технологии» и др.

Работал в составе редколлегии журналов «Теоретические основы химической технологии», «Тонкие химические технологии» («Вестник МИТХТ»). Являясь требовательным и одновременно доброжелательным рецензентом, Леонид Антонович Серафимов всегда поддерживал талантливые неординарные публикации, давал аргументированные критические отзывы, публиковал свои фундаментальные результаты, внося заметный вклад в формирование положительной репутации журналов.

Научный авторитет проф. Серафимова Л.А. был непререкаем, он был уважаем и как ученый, и как педагог своими коллегами, учениками, студентами.

Профессиональный путь Леонида Антоновича как ученого, профессора – прекрасный пример служения своему делу! Это деятельность активного созидателя достижений МИТХТ им. М.В. Ломоносова и высшей школы страны в целом. Он внес весомый вклад в историю нашего института, академии, университета. Как патриот своей Alma Mater, всегда с гордостью отмечал наши регалии: имя Михаила Васильевича Ломоносова и Орден Трудового Красного Знамени, которыми в разное время отмечались заслуги коллектива Московского института тонкой химической технологии.

Гражданская позиция, энциклопедические знания, личностные качества притягивали к Леониду Антоновичу самых разных по возрасту и должностям людей. Его принципиальность и ответственность всегда служили интересам МИТХТ имени М.В. Ломоносова.

Мы гордимся, что жили и работали рядом с этим Человеком.

Мы будем помнить его всегда.

*Поступила: 30.09.2019; Принята к опубликованию: 07.10.2019.  
Submitted: September 30, 2019; Accepted: October 07, 2019.*

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом  
университете.  
119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.  
Подписано в печать 31.10.2019 г.  
Формат 60×90/8. Печать цифровая.  
Уч.-изд. листов 10,25.  
Тираж 100 экз. Заказ № 1115.  
Цена 1061,30 руб.

Printed in MIREA – Russian Technological  
University.  
78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.  
Signed to print on October 31, 2019.  
Format 60×90/8. Digital print.  
C.p.l. 10,25.  
100 copies. Order no. 1115.  
Price: RUR 1061,30



*Институт элементоорганических соединений  
им. А.Н. Несмеянова РАН*

**приглашает ученых и представителей бизнес-сообщества  
16 - 19 декабря 2019 года (г. Москва, ИНЭОС РАН)**

**принять участие в ежегодном открытом (юбилейном) конкурсе–конференции  
научных работ  
«ИНЭОС OPEN CUP 2019»**

Для участия в конкурсе принимаются экспериментальные и теоретические работы в области химии элементоорганических соединений, высокомолекулярных соединений, органической химии, а также физико-химических методов исследования строения вещества. Работы, имеющие выраженные прикладные перспективы, будут выделены в отдельную сессию очной части конкурса «ИНЭОС OPEN APPLIED». Работы для участия в конкурсе–конференции «ИНЭОС OPEN CUP» проходят двухуровневую экспертизу независимым жюри конкурса. На первом этапе жюри оценивает присланные работы и по результатам оценок формирует программу второй (очной) части конкурса, а также отбирает работы для публикации в специальном сборнике «ИНЭОС OPEN SELECT». Программа конкурса предусматривает также устные доклады и стендовую сессию с представлением результатов научно-исследовательских работ молодых ученых. В рамках Конкурса 19 декабря 2019 года состоится **круглый стол на тему «ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ» (катализ, нефтехимия и т. д.)**. Победителей конкурса ждут три главных премии и Гран-при–премия имени А. Н. Несмеянова, а также поощрительные призы для иногородних участников конкурса.

Подробная информация о конкурсе -на сайте <https://ineos.ac.ru/competitions/ineos>

#### **СПОНСОРЫ:**



#### **ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ:**



