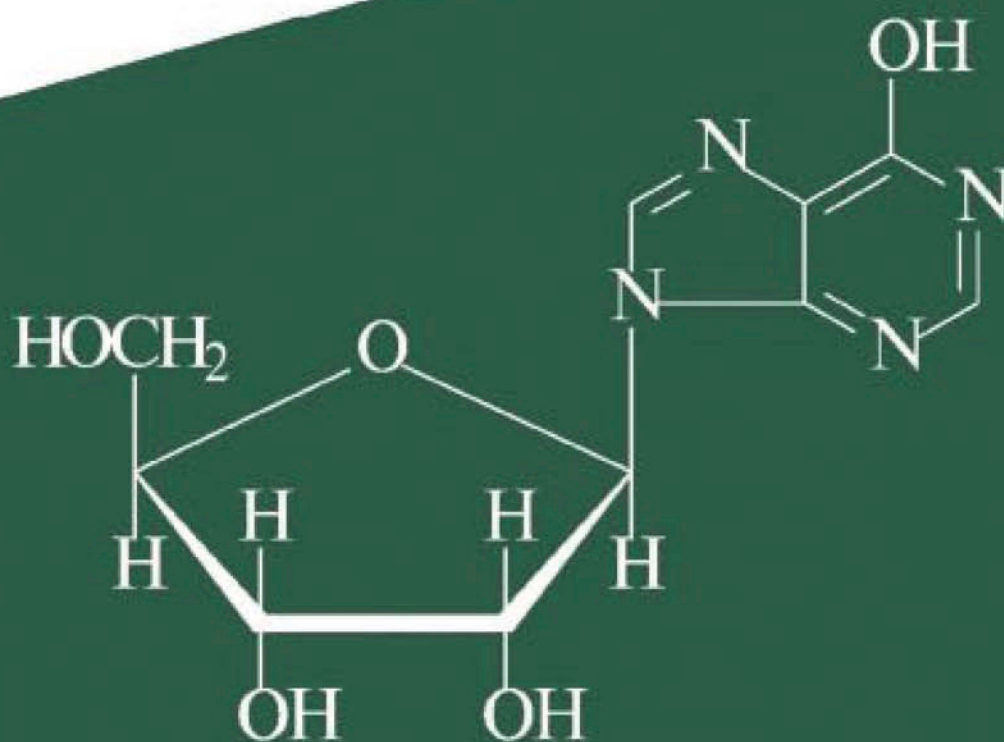




ISSN 0869-8406

БАШКИРСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Том 29 №2 2022

БАШКИРСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1993 г.

Выходит 4 раза в год

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ИЗДАТЕЛЬ: ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ЗЛОТСКИЙ Семен Соломонович – член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан, доктор химических наук, профессор, зав. каф. общей, аналитической и прикладной химии Уфимского государственного нефтяного технического университета, г. Уфа

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МОВСУМЗАДЕ Эльдар Мирсамедович – член-корреспондент Российской Академии образования, доктор химических наук, профессор Уфимского государственного нефтяного технического университета, г. Уфа

ДАМИНЕВ Рустем Рифович – доктор технических наук, профессор Уфимского государственного нефтяного технического университета, г. Уфа

РЕДКОЛЛЕГИЯ

НАТАЛИНИ Бенедетто – профессор Университета Перуджа, Италия

ИЛИШ Иштван – руководитель института фармацевтического анализа Университета Сегед, Венгрия

ТОРОСЯН Гагик Оганесович – доктор химических наук, профессор Государственного инженерного университета Армении, г. Ереван

БЕЛЕЦКАЯ Ирина Петровна – академик РАН, доктор химических наук, профессор Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, г. Москва

БЕРЛИН Александр Александрович – академик РАН, доктор химических наук, профессор Института химической физики РАН, г. Москва

СИНЯШИН Олег Герольдович – академик РАН, доктор химических наук, профессор, директор «Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН», г. Казань

ЧУПАХИН Олег Николаевич – академик РАН, доктор химических наук, профессор Уральского федерального университета, г. Екатеринбург

ЮНУСОВ Марат Сабирович – академик РАН, доктор химических наук, профессор Уфимского института химии РАН, г. Уфа

ВАХИТОВА Юлия Венеровна – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор Института биохимии и генетики РАН, г. Уфа

КОЙФМАН Оскар Иосифович – член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор Ивановского государственного химико-технологического университета, г. Иваново

КУКУШКИН Вадим Юрьевич – член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург

АХМЕТОВ Арслан Фаритович – член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан, доктор технических наук, профессор Уфимского государственного нефтяного технического университета, г. Уфа

ВАЛИТОВ Раиль Бакирович – член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан, доктор технических наук, профессор Научно-исследовательского технологического института гербицидов и регуляторов роста растений с опытно-экспериментальным производством Академии наук Республики Башкортостан, г. Уфа

ЗОРИН Владимир Викторович – член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан, доктор химических наук, профессор Уфимского государственного нефтяного технического университета, г. Уфа

ВОСКРЕСЕНСКИЙ Леонид Геннадьевич – доктор химических наук, профессор Российского университета Дружбы народов, г. Москва

КАНТОР Евгений Абрамович – доктор химических наук, профессор Уфимского государственного нефтяного технического университета, г. Уфа

КАТАЕВ Валерий Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа

КОПЫЛОВ Александр Юрьевич – член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан, профессор Казанского национального исследовательского технологического университета, г. Казань

ХАЛИУЛЛИН Феркат Адельзянович – доктор фармацевтических наук, профессор Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа

ТАБИТОВ Азат Исмагилович – доктор технических наук, профессор Уфимского государственного нефтяного технического университета, г. Уфа

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией – доктор технических наук, профессор **Е. А. Удалова.**

Научный редактор – кандидат химических наук **О. С. Вострикова.**

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-68381 от 27 января 2017 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ISSN 0869-8406

Журнал распространяется по подписке.

Подписной индекс: Объединенный каталог «Пресса России» **41909**. Свободная цена.

Журнал включен в Международную базу данных **Chemical Abstracts**.

Журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» ВАК РФ по следующим специальностям и отраслям науки:

1.4.1. Неорганическая химия (химические науки),

1.4.2. Аналитическая химия (химические науки),

1.4.3. Органическая химия (технические науки),

1.4.3. Органическая химия (химические науки),

1.4.9. Биоорганическая химия (химические науки),

1.4.12. Нефтехимия (технические науки),

1.4.12. Нефтехимия (химические науки),

2.6.10. Технология органических веществ (технические науки),

2.6.10. Технология органических веществ (химические науки),

2.6.12. Химическая технология топлива и высокоэнергетических веществ (технические науки),

2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий (технические науки)

С 2008 года Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Сайт журнала: **www.bcj.rusoil.net**.

Электронная версия журнала доступна на сайте <http://www.elibrary.ru> и на сайте журнала.

Адрес редакции: 450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; каб. 536а; e-mail: reaktiv2003@mail.ru.

Адрес Издателя: 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

Адрес типографии: 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1, РИО УГНТУ.

Подписано в печать 30.06.2022. Формат 60x84 ¹/₈. Усл. печ. л. 9,5. Тираж 500 экз. Заказ №97.

Содержание

Contents

Раздел 1.4.3.

Органическая химия

Гасанов А. Г., Аюбов И. Г., Гурбанова Ф. С., Гаджиева Г. Э.
Реакция Дильса-Альдера в синтезе стероидов

5 Gasanov A. G., Ayyubov I. H., Qurbanova F. S., Hajiyeva G. E.
Diels-Alder Reactions in the Synthesis of Steroids

Юсифли Ф. Х., Рамазанов Г. А., Гулиев А. М.
**Свободнорадикальное присоединение
бромтрихлорметана к алкил-
и циклоалкилзамещенным метилendioксоланам**

14 Yusifli F. H., Ramazanov G. A., Guliev A. M.
**Free Radical Addition
of Bromotrichloromethane to Alkyl-
and Cycloalkyl-Substituted Methylenedioxyolanes**

Рычкова Е. Н., Гильманова Л. С., Ленкова А. О.,
Зорин А. В., Зорина Л. Н.
**Энантиоселективный гидролиз пентилового эфира
3-аминобутановой кислоты
в присутствии ферментных препаратов**

18 Rychkova E. N., Gilmanova L. S., Lenkova A. O.,
Zorin A. V., Zorina L. N.
**Enantioselective Hydrolysis of Pentyl Ether
3-Aminobutyric Acid
in the Presence of Enzyme Drugs**

Пиргулиева М. С.
**Карбоксизамещенные имиды канифоли – стабилизаторы
композиций на основе пластифицированного ПВХ**

21 Pirgulyeva M. S.
**Carboxy-Substituted Rosin Imides – Stabilizers
of Compositions on the Basis of Plasticized PVC**

Игнатишина М. Г., Климова В. О.,
Шахмаев Р. Н., Зорин В. В.
**Стереоселективный синтез
(2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналя**

26 Ignatishina M. G., Klimova V. O.,
Shakhmaev R. N., Zorin V. V.
**Stereoselective Synthesis
of (2E)-2-Benzylidene-5-Hydroxy-5-Methylhex-3-Ynal**

Раздел 1.4.9.

Биоорганическая химия

Мамедбейли Э. Г., Аюбов И. Г.,
Исмайлова С. В., Гаджиева Г. Э.
**Биологически активные
пиперидинсодержащие основания Манниха**

29 Mammadbeyli E. H., Ayyubov I. H.,
Ismayilova S. V., Hajiyeva G. E.
**Biologically Active
Piperidin-Containing Mannich Bases**

Гулиева Э. А., Гахраманова Ш. И., Джалаладдинов Ф. Ф.,
Аскерова Т. Я., Мамедова М. М.,
Ахмедова З. С., Гахраманов Т. О.
**Синтез и исследование антирадиационной активности
комплексов переходных металлов
с салицилово-резорциновым спиртом**

43 Guliyeva E. A., Gahramanova Sh. I., Jalaladdinov F. F.,
Asgerova T. Y., Mamedova M. M.,
Ahmedova Z. S., Gahramanov T. O.
**Synthesis and Study of the Anti-Radiation Activity
of Transition Metal Complexes
with Salicylic-Resorcinol Alcohol**

Раздел 1.4.2

Аналитическая химия

Булгаков Т. В., Линькова Е. А., Шевченко Е. В.,
Юшкевич М. С., Деева С. Е.,
Кудашкина Н. В., Хасанова С. Р.
**Криминалистическое исследование
2,4-диметил- α -бромпропиофенона**

48 Bulgakov T. V., Linkova E. A., Shevchenko E. V.,
Yushkevich M. S., Deeva S. E.,
Kudashkina N. V., Khasanova S. R.
**Kriminalistic Research
of 2,4-Dimetil- α -Brompropiofenone**

Содержание

Contents

Раздел 1.4.12.

Нефтехимия

Зобов П. М., Мишин А. С., Любименко В. А.,
Хлебникова Т. Д., Хамидуллина И. В., Хлебников В. Н.
**Влияние низкотемпературной обработки
на свойства Ачимовского газового конденсата**

53 Zbov P. M., Mishin A. S., Lyubimenko V. A.,
Khlebnikova T. D., Khamidullina I. V., Khlebnikov V. N.
**Effect of Low-Temperature Treatment
on Properties Achimov Gas Condensate**

Куляшова И. Н., Бадикова А. Д., Сафина А. Р.
**Модифицирование лигносульфоната натрия
синтезированным олигомером
на основе акриламида и лимонной кислоты**

60 Kulyashova I. N., Badikova A. D., Safina A. R.
**Modification of Sodium Lignosulfonate
with a Synthesized Oligomer
Based on Acrylamide and Citric Acid**

Раздел 2.6.12.

Химическая технология топлива и высокоэнергетических веществ

Доломатов М. Ю., Коледин О. С., Ковалева Э. А.,
Федина Р. А., Гарипов Р. В., Валеев М. Р.
**Модель *QSPR* для прогноза температур вспышки
одноатомных насыщенных спиртов по топологическим
характеристикам молекул**

65 Dolomatov M. Yu., Koledin O. S., Kovaleva E. A.,
Fedina R. A., Garipov R. V., Valeev M. R.
**The *QSPR* Model for Predicting Flash Temperatures
of Single-Atom Saturated Alcohols Based
on the Topological Characteristics of Molecules**

Раздел 2.6.13.

Процессы и аппараты химических технологий

Муллабаев К. А., Чуракова С. К., Валеев А. Р.
**Разработка методов оценки
равномерности распределения фаз
в насадочных экстракторах средствами CFD-систем**

71 Mullabaev K. A., Churakova S. K., Valeev A. R.
**Development of Methods for Assessing
the Uniformity of Phase Distribution
in Packed Extractors Using CFD Systems**

А. Г. Гасанов (д.х.н., проф., зав. лаб.), И. Г. Аюбов (к.х.н., доц.),
Ф. С. Гурбанова (м.н.с.), Г. Э. Гаджиева (с.н.с.)

РЕАКЦИЯ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА В СИНТЕЗЕ СТЕРОИДОВ

*Институт нефтехимических процессов Национальной Академии наук Азербайджана,
лаборатория «Циклоолефины»
AZ1025, Республика Азербайджан, г. Баку, пр. Ходжалы 30; тел. +994124902476, e-mail: ilgar.ayyubov@mail.ru*

A. G. Gasanov, I. H. Ayyubov, F. S. Qurbanova, G. E. Hajiyeva

DIELS-ALDER REACTIONS IN THE SYNTHESIS OF STEROIDS

*Institute of Petrochemical Processes of National Academy of Sciences of Azerbaijan
30, Prospekt Khodzhaly Str., AZ 1025, Baku, Azerbaijan Republic; e-mail: ilgar.ayyubov@mail.ru*

Представлен обзор результатов научных исследований в области применения реакции диенового синтеза (реакции Дильса-Альдера) в процессе получения стероидных препаратов. Стероиды имеют животное или растительное происхождение и обладают высокой биологической активностью, поэтому синтетические методы получения стероидов, безусловно, имеют важный как научный, так и практический интерес. Одним из удобных методов получения стероидов в условиях синтетического анализа, является реакция Дильса-Альдера. В обзоре приведены основные закономерности этих реакций, показаны факторы, влияющие на выход и энантиоселективность полученных аддуктов.

Ключевые слова: диеновый синтез; диены и диенофилы; реакция Дильса-Альдера; регио- и диастереоселективность; стероиды; тетрациклические структуры.

An overview of the results of scientific research in the field of application of the diene synthesis reaction (Diels-Alder reaction) in the process of obtaining steroidal preparations is presented. It has been shown that steroids are of animal or plant origin and have high biological activity. Therefore, synthetic methods of obtaining steroids, of course, are important as a scientific one, so is the practical interest. It is reported that one of the convenient methods for obtaining steroids under the conditions of synthetic analysis is the Diels-Alder reaction. The review summarizes the main regularities of these reactions and shows that they affect the yield and enantioselectivity of the obtained adducts.

Key words: Diels-Alder reaction; diene synthesis; dienes and dienophiles; regio- and diastereoselectivity; steroids; tetracyclic structures.

Стероиды – это вещества животного или растительного происхождения, обладающие высокой биологической активностью. Стероиды образуются в природе из изопреноидных предшественников. Особенностью строения стероидов является наличие конденсированной тетрациклической системы гонана (прежнее название – стеран). Ядро гонана в стероидах может быть насыщенным или частично ненасыщенным, содержать алкильные и некоторые функциональные группы – гидроксильные, карбонильные или карбоксильную. В регуляции обмена веществ и некоторых физиологических функций организма участвуют стероидные гормоны. Ряд синтетических гормонов, например, преднизолон, по действию на организм превосходит природные аналоги. В группу стероидов входят содержащиеся в организме человека

стероидный спирт холестерин, а также желчные кислоты – соединения, имеющие в боковой цепи карбоксильную группу, например холевая кислота.

Значение стероидов для организма, несомненно, велико. Поэтому синтез этих соединений представляет важный как научный, так и практический интерес. В этой работе представлены результаты исследований в области синтеза стероидов на основе реакции Дильса-Альдера (Д-А).

Так, в обзоре¹ исследуются многочисленные способы использования реакции Д-А для создания тетрациклического стероидного ядра. Систематический анализ возможных подходов подчеркивает как синтетическую универсальность этой повсеместной реакции, так и возможности для новых путей к слитым тетракарбоциклическим стероидным каркасам.

Дата поступления 27.08.21

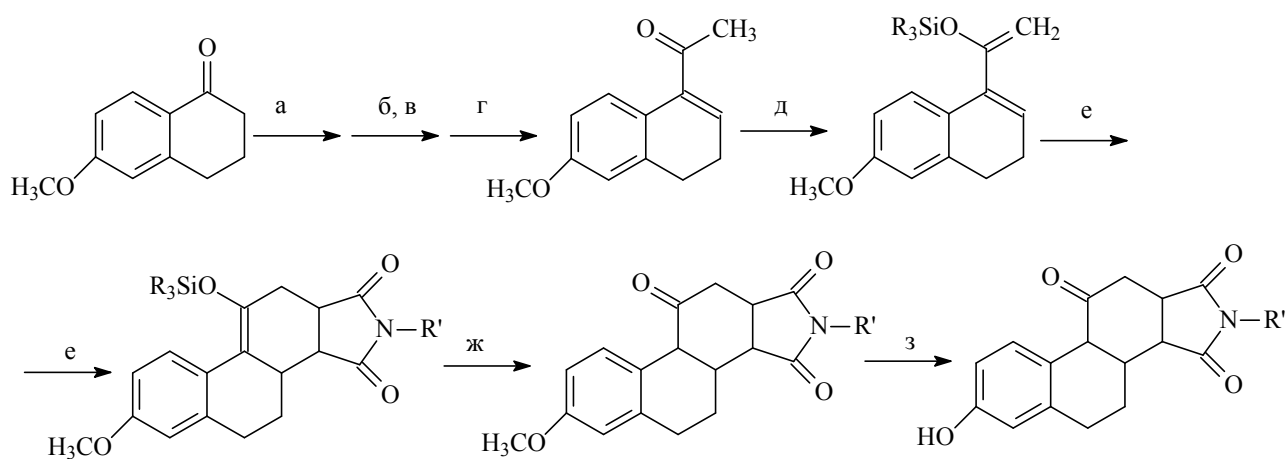


Схема 1. Общая схема получения стероидов с использованием реакции Д-А. Условия реакции: а – $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$, ZnI_2 , диметиловый эфир; б – CH_3Li ; в – NaHCO_3 ; г – $\text{HCl}_{\text{раб}}$; д – диеновый синтез при -78°C и R_3SiCl ; е – малеимид, толуол; ж – MeOH , H^+ ; з – BBr_3 , CH_2Cl_2

Отмечается ², что реакция Д-А продолжает доминировать в развитии синтеза стероидов. Представлен обзор литературы о пути Д-А к стероидам. Так, авторы представили синтез некоторых стероидов посредством реакции Д-А согласно схеме 1.

Опосредованное кислотой Льюиса присоединение по Д-А 1,8-бис(триметилсилил)окта-2,6-диена к янтарному ангидриду привело к спиролактону типа $[(\pm)\text{-}6,9\text{-дивинил-1-оксаспиро}[4.4]\text{-нонан-2-он}]$. Метоксикарбонилирование с последующим стереоселективным алкилированием различными бензоциклобутенами дало замещенные предшественники стероидов бензоциклобутена ³. Термолиз последних привел к образованию стероидов с *транс-анти-цис* конфигурацией в пять стадий и высокостереоселективным образом. Модификации последовательности позволили приготовить стероиды с *транс-анти-транс* конфигурацией. Общий процесс получения целевого продукта показан на схеме 2:

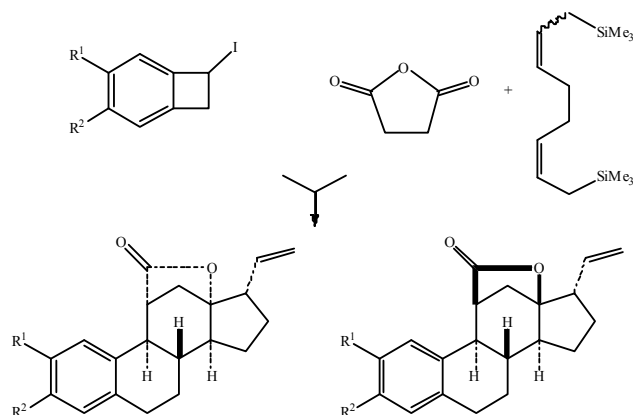
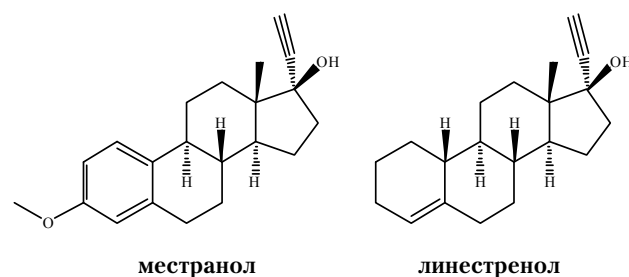


Схема 2. Синтез $[(\pm)\text{-}6,9\text{-дивинил-1-оксаспиро}[4.4]\text{-нонан-2-она}]$

Описан новый региоселективный и диастереоселективный подход к одностадийному синтезу стероидного скелета, основанный на реакции Д-А под высоким давлением 3-метил-2-циклопентен-1-она. Приведен структурный анализ продуктов реакции методом ЯМР-спектроскопии ⁴.

Подход ⁵, ориентированный на разнообразие, был использован для функционализации 17-этинил-17-гидроксистероидов посредством одnoreакторной процедуры, включающей метатезис енина с замыканием цикла и реакцию Д-А на полученном диене под воздействием микроволнового облучения. Используя преимущество пропаргильного спирта, присутствующего в коммерчески доступных стероидах, эта классическая стратегия была применена к местранолу и линестренолу, приводящая к образованию новых сложных 17-спиростероидов:



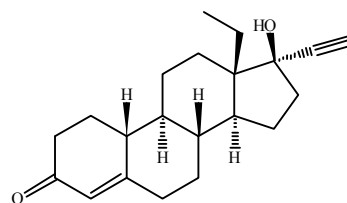
В синтетической органической химии имеются очень ценные основные соединения, известные как строительные блоки ⁶. Одна из основных реакций, в которой они применяются для синтеза сложных молекул – это циклоприсоединение по Д-А. Эта реакция происходит между диеном и диенофилом. Наиболее важными являются циклические диены, поскольку они облегчают реакцию. В этом обзоре рассматривается синтез и реакционная способность одного из этих диенов с особы-

ми характеристиками – он циклический и имеет электроноакцепторную группу. Этот строительный блок использовался для синтеза биологически активных соединений, в том числе стероидов, и присутствует в природных соединениях с практически интересными свойствами. Так, авторы работы описывают синтез известного каротиноида сафранала, являющегося эффективным противосудорожным средством (схема 3).

Показано ⁷, что реакция 2,4-холестадиена, 2,4-андростадиен-17-она или 3-триметилсилокси-2,4-холестадиена с диметилацетилендикарбоксилатом или метилпропионатом в кипящем ксилоле приводит к расщеплению колец А и В и образованию производных 4-(2-арилэтил)-5-изопропенил-7а-метилтетрагидроиндана. Считается, что они образуются в результате присоединения ацетилен к стероидному диену по Д-А с последующим ретро-расщеплением Д-А полученной бицикло[2.2.2]-октадиеновой системы. Авторы отмечают, что попытки выделить аддукты Д-А путем добавления при более низкой температуре оказались безуспешными, поскольку реакции не происходило. Однако, когда 2,4-андростадиен-17-он обрабатывали дицианоацетиленом в кипящем бензоле, можно было выделить смесь двух стереоизомерных аддуктов Д-А, содержащих бицикло[2.2.2]-октадиеновую систему в кольце А. На схеме 4 представлен вариант получения указанного стероида с применением реакции Д-А

Сообщается ⁸, что реакция Д-А играет ключевую синтетическую роль в синтезе хирального тетрациклического стероида (–)-норгестрела. Авторы отмечают, что реакция Д-А станет одним из

наиболее контролируемых структурных преобразований для энантиоселективного получения молекулярной хиральности в условиях катализа.



норгестрел

Влияние заместителя на диастереоселективность внутримолекулярной реакции Д-А *о*-хинодиметанов было изучено и осуществлен высоко диастереоселективный синтез *транс*-бензопергидриндана, который является ключевым промежуточным продуктом для синтеза стероидов, достигнутый за счет термоллиза 2-[2-(1,2-дигидро-4-метоксибензоциклобутен-1-ил)этил]-2-изопропенил-1,3-диоксолан с последующим кислотным гидролизом исходного продукта с количественным выходом. *Транс*-бензопергидриндан впоследствии превращался в (±)-эстрон и (+)-адреностерон ⁹.

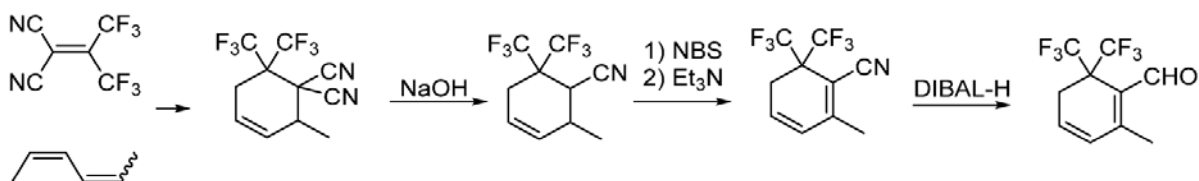
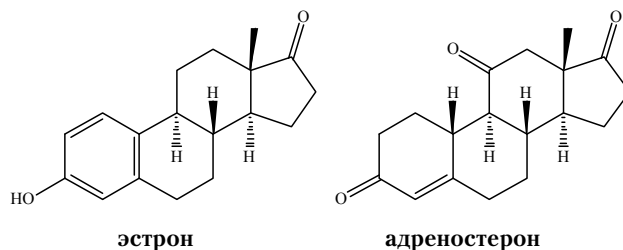


Схема 3. Синтез стероидов с использованием внутримолекулярной реакции Д-А

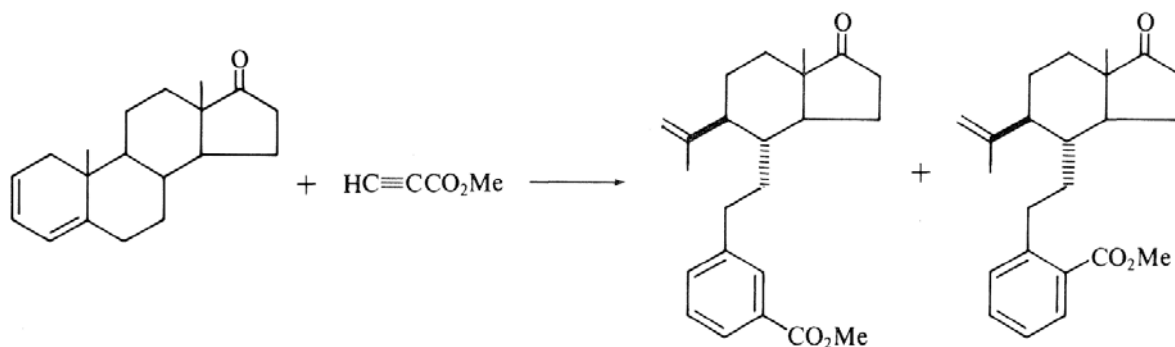


Схема 4. Синтез стероидов бицикло[2.2.2]-октадиенового ряда на основе реакции Д-А 2,4-андростадиен-17-она и дицианоацетилен

Ионные жидкости использовались для улучшения, а также для повторного использования катализатора Макмиллана для реакции Д-А в работе ¹⁰. Используя разработанный авторами метод, аддукты Д-А были получены с хорошими выходами и селективностью при 6-кратной рециркуляции имидазолидинового катализатора Макмиллана. Синтез стероида является основным результатом разработанного авторами метода и протекает по схеме 5.

Эстрогенные и кардиотонические стероидные скелеты были кратко сконструированы с помощью реакций Мизороки-Хека и внутримолекулярных реакций Д-А ¹¹. Простая модификация диенофильной ненасыщенности предшественника Д-А позволила получить доступ к репрезентативным АВ-кольцевым системам обоих стероидных классов из одного и того же промежуточного продукта. Было обнаружено, что диастереоселективность реакции Д-А, используемой для доступа к кардиотоническому стероидному каркасу, значительно повышается при проведении реакции в воде (схема 6).

Стереоселективное построение полициклических колец с полностью углеродными четвертичными центрами и вицинальными полностью углеродными четвертичными стереоцентрами остается серьезной проблемой в органическом синтезе. Эти структуры можно найти в широком спектре полициклических природных продуктов и молекул лекарств. В работе ¹² авторы сообщают о $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ -промотируемой фотоенолизации реакции Д-А с образованием гидроантраценола и родственных полициклических колец, содержащих полностью углеродные четвертичные центры. Показано, что этот фотолиз протекает в мягких условиях и генерирует множество продуктов фото-циклоприсоединения с хорошей реакционной эффективностью и стереоселективностью и успешно используется при построении основного скелета онкокаликсонов, тетрациклина и плевротина. Он также обеспечивает надежный метод поздней модификации натуральных продуктов, содержащих еноновые группы, таких как стероиды. Отмечается, что полный синтез онкокаликсона В был успешно достигнут с использованием этого метода.

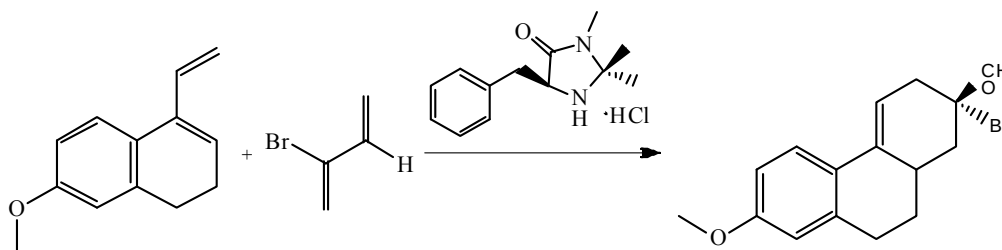


Схема 5. Синтез стероида на основе реакции Д-А с участием 7-метокси-4-винил-1,2-дигидронафталина и 2-бромакролеина в присутствии катализатора Макмиллана

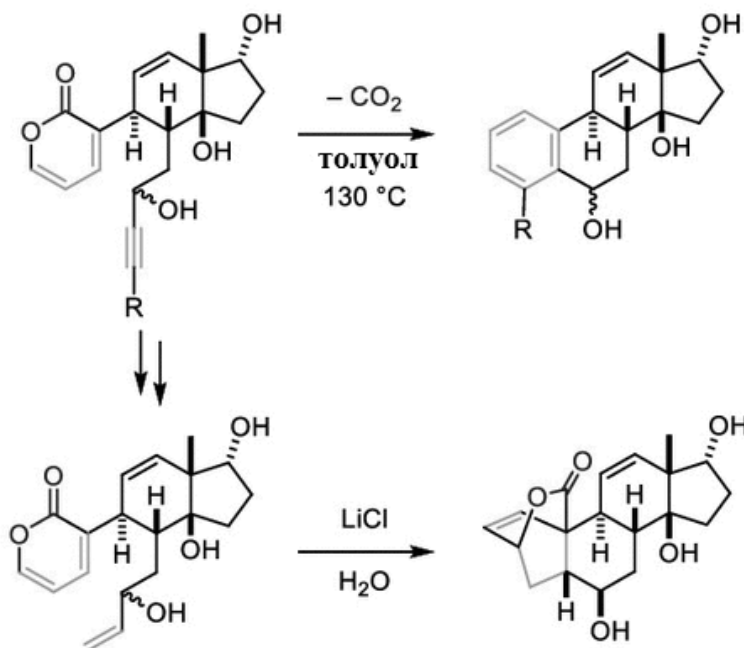
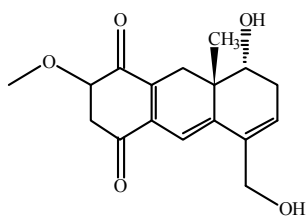


Схема 6. Синтез кардиотонического стероидального каркаса с применением реакций Мизороки-Хека и Д-А



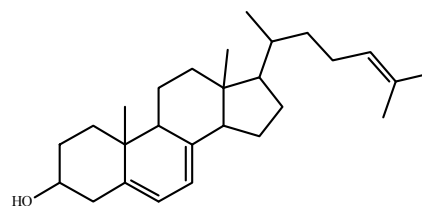
онкокаликсон В

Описан эффективный подход к новым стероидным аналогам, обладающим $C-5 \beta$ конфигурацией и отмечено, что он начинается с кросс-соединения Стилла энантимерно чистого циклоалкилстаннана *транс*-енолтрифлата¹³. Полученные в результате диенового синтеза *транс*-аддукты могут участвовать в реакциях циклоприсоединения Д-А с различным диапазоном диенофилов, приводя после удаления защитных групп к образованию биологически интересных 6,7-дизамещенных стероидных аналогов (схема 7).

Рассмотрены различные аспекты трансаннулярной реакции Д-А для разработки в конечном счете общего метода синтеза большого разнообразия полициклических соединений, относящихся к дитерпенам, терпенам и стероидам¹⁴. Акцент делается на контролировании относительной и абсолютной конфигурации полициклического продукта. Авторы также представили предварительную работу по синтезу конкретных целевых природных продуктов. На схеме 8 представлена трансаннулярная реакция Д-А, приводящая к синтезу полициклических стероидов.

Предложен способ выделения 5,7-диенсодержащих стероидов, в частности 3β -олов и сложных эфиров 3β -олов, из смеси стеролов¹⁵. Способ

включает обработку смеси диенофилом или окисляемым предшественником диенофила в сочетании с окислителем, чтобы получить аддукт Д-А 5,7-диена, который необходимо выделить, с последующим удалением аддукта из смеси и регенерацией 5,7-диена подходящим восстанавливающим агентом. Изобретение также включает последующие стадии очистки и модификацию промежуточного соединения Д-А, в частности, когда химическое превращение аддукта Д-А осуществляется до регенерации 5,7-диена. Также предложены новые соединения, которые являются аддуктами Д-А 5,7-диенсодержащих стероидов, например холеста-5,7,24-триен-3- β -ол.



холеста-5,7,24-триен-3- β -ол

Новый гибрид стероида и пирролидиноизохинолинового алкалоида был успешно синтезирован с помощью последовательности циклизации N-ацилиминий-иона по реакции Д-А в работе¹⁶.

Сообщается о новом пути к 11-кетостероидам, включающему высокопроизводительную стереоселективную внутримолекулярную реакцию Д-А фуран-диена в воде как ключевой шаг¹⁷. Диенофильная боковая цепь легко вводится через последовательность, включающую алкилирование этил (*E*)-3-этоксид-4-иод-2-бутеноата, восстановление и кислотный гидролиз. Восстановлен-

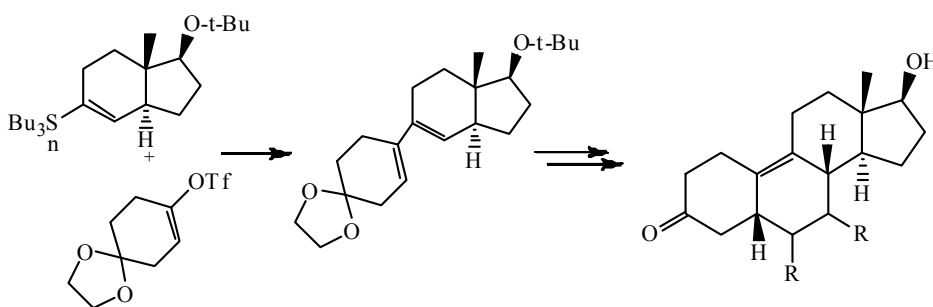


Схема 7. Синтез 6,7-дизамещенных тетрациклических стероидных аналогов на основе реакции Д-А

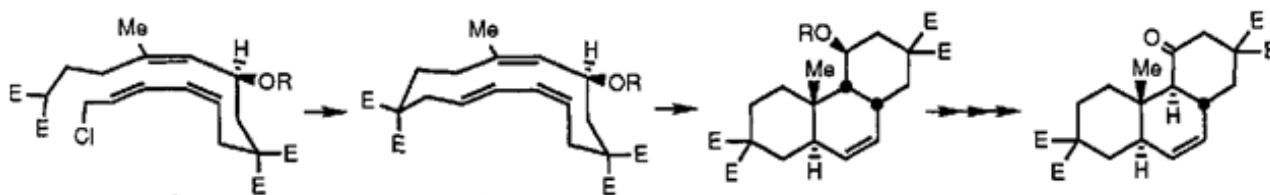
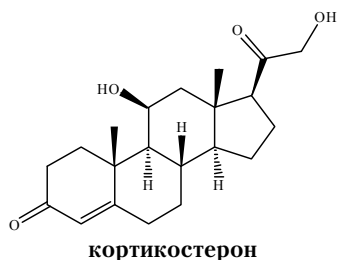


Схема 8. Трансаннулярная реакция Д-А для синтеза полициклических соединений стероидного типа

ный аддукт далее превращается в ($\pm$)-адреностерон, эквивалент диендиолата которого является известным промежуточным продуктом в синтезе кортикостероидов, строение которых показано ниже на примере кортикетерона.



Достигнут полный синтез (+)-канногенола, агликона, общего для различных биологически важных кардиотонических гликозидов. Синтез универсального интермедиата включает реакции Мизороки-Хека и внутримолекулярные реакции Д-А из энантиомерно чистого сегмента CD-кольца. На схеме 9 показан полный синтез тетрациклического стероида (+)-канногенола на основе реакции Мизороки-Хека и внутримолекулярной реакции Д-А¹⁸.

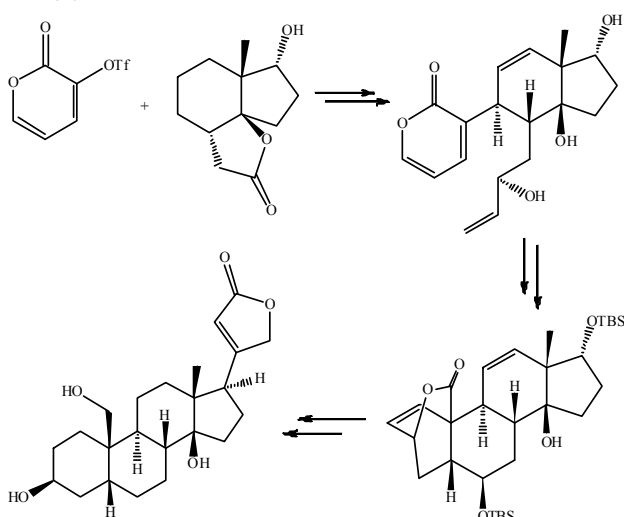


Схема 9. Полный синтез тетрациклического стероида (+)-канногенола

Обращенный диеновый синтез представляет собой новую биоортогональную реакцию лигирования, которая находит применение во всех областях

химии и химической биологии. В работе¹⁹ авторы освещают применение этой методологии в метаболической гликоинженерии (MGE). MGE – это универсальный инструмент для введения в клеточные гликаны неестественных производных сахара, модифицированных с помощью химической репортерной группы. Затем реакцию Д-А можно использовать для модификации химической репортерной группы, что позволяет, например, визуализировать или изолировать гликоконъюгаты. А также использовать этот метод для получения биологически активных продуктов, в том числе стероидов.

Применение реакции Д-А в синтезе стероидов также сообщалось в работах^{20–25}. Так, в работе²⁰ сообщается, что введение гетероциклов в стероиды часто является причиной модификации их физиологических свойств, активности и, таким образом, позволяет формировать новые биологически интересные молекулы. Отмечены последние достижения в области синтеза стероидов с использованием катализируемого медью азид-алкинового циклоприсоединения по Д-А. Ниже представлена схема получения стероидного каркаса с использованием реакции Д-А (схема 10).

Реакция 17,17-дихлорандрост-16(*E*)-хлорметиленом с основанием вторичного амина приводит к продуктам замещения экзо-циклическими кетонами *D*-кольца, в отличие от реакции щелочного основания, расщепляющего стероидное *D*-кольцо до дез-*D*-формила. алкин. Дез-*D*-формилалкин использовали для получения изоксазолостероида с аннелированным *D*-кольцом посредством реакции циклоприсоединения 1,3-диполярного нитрилоксида²¹.

В работах^{22–24} для синтеза стероидов была использована реакция Д-А с участием фурановых диенов. Так, в работах^{22, 23} сообщается о новом пути 11-кетостероидам, включающем стереоселективную внутримолекулярную реакцию Д-А с высоким выходом фурандиена в воде в качестве ключевого этапа. Диенофильная боковая цепь легко вводится, начиная с последовательности, включающей алкилирование этил-4-иодо-3-этоксикротонатом, восстановление и кислотный гидролиз. Восстановленный аддукт, полученный с

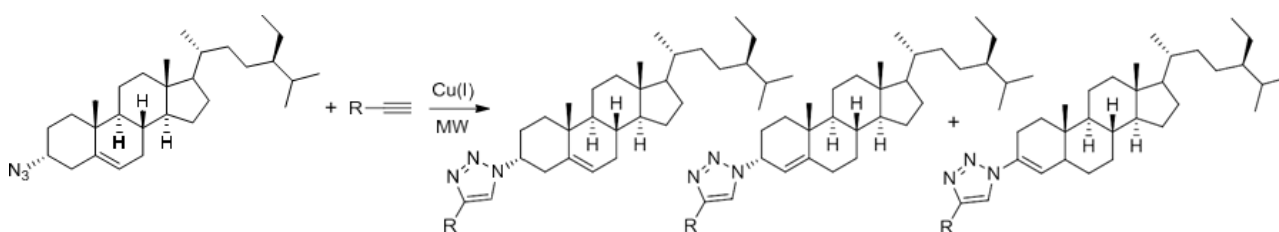
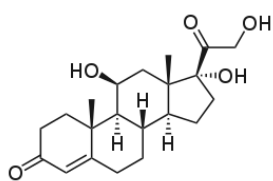
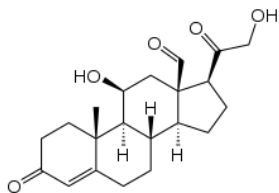


Схема 10. Синтез ситостероидного производного, содержащего 1,2,3-триазольного заместителя

общим выходом 24% из 2-метил-1,3-циклопентадiona, превращается в ($\pm$)-адреностерон (через открытие основания и дальнейшее превращение в диендиолатный эквивалент которого является известным промежуточным продуктом в синтезе кортикостероидов, основные представители которых показаны ниже:



кортизол (гидрокортизон)



альдостерон

Внутримолекулярное циклоприсоединение по Д-А с хлоридом диметилалюминия в качестве катализатора и под кинетическим контролем приводит к *экзо*-аддукту, который является интермедиатом в дальнейшей конверсии к образованию *D*-гомо-10-эпи-адреностерона²⁴ по схеме 11.

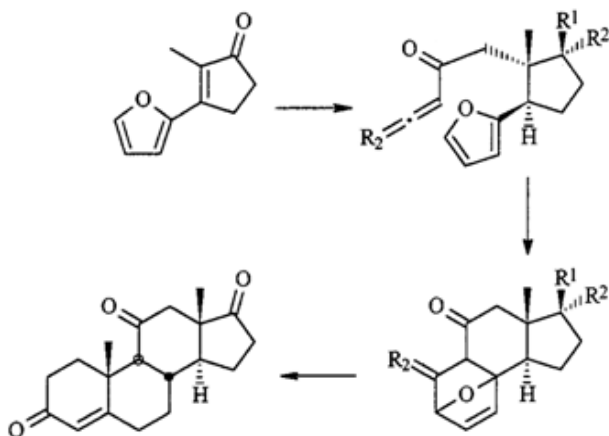
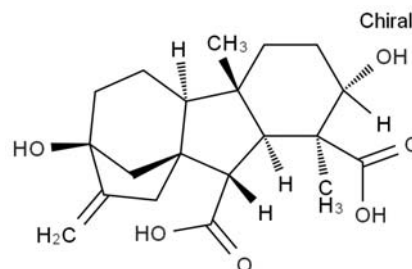


Схема 11. Синтез адреностерона посредством внутримолекулярной реакции Д-А

В работе²⁵ описан краткий синтез функционализированного гиббана. Ключевой этап включает внутримолекулярную реакцию Д-А фурандиена, что приводит к соотношению к образованию двух диастереоизомеров в соотношении 3:1.



гиббан – (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,6*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-5,12-дигидрокси-4,8-диметил-13-метилендотетрацикло[10.2.1.0^{1,9}.0^{3,8}]-пентадекан-2,4-дикарбоновая кислота

Таким образом, приведенный обзор результатов в области применения реакции Д-А в синтезе стероидов показывает, что эти исследования берут свое начало со второй половины прошлого столетия и получают дальнейшее развитие. Количество работ, посвященных этим исследованиям непрерывно растет и с каждым годом их актуальность не ослабевает. Поиск новых стероидальных препаратов и применение реакции Д-А для синтеза этих соединений, а также определение новых областей их применения в биохимии и биоинженерии не теряет своей значимости и по сегодняшний день.

Литература

1. Mackay E.G., Sherburn M.S. The Diels-Alder Reaction in Steroid Synthesis // *Synthesis*.– 2015.– V.47, №1.– Pp.1-21.
2. Ibrahim-Ouali M. Diels-Alder route to steroids and associated structures // *Steroids*.– 2009.– V.74, №2.– Pp.133-162.
3. Michellys P-Y., Maurin P., Toupef L., Pellissier H. A Very Short Synthesis of Steroids from 1,3-Butadiene and Benzocyclobutenes // *J. Org. Chem.*– 2001.– V.66, №1.– Pp.115-122.
4. Gacs-baitz E., Marrocchi A., Minuti L., Scheeren H. Steroid Synthesis by High Pressure Diels-Alder Reaction of 3-methyl-2-cyclopenten-1-one // *Natural Products Letters*.– 1994.– V.5, №3.– Pp.165-170.

References

1. Mackay E.G., Sherburn M.S. [The Diels-Alder Reaction in Steroid Synthesis]. *Synthesis*, 2015, vol.47, no.1, pp.1-21.
2. Ibrahim-Ouali M. [Diels-Alder route to steroids and associated structures]. *Steroids*, 2009, vol.74, no.2, pp.133-162.
3. Michellys P-Y., Maurin P., Toupef L., Pellissier H. [A Very Short Synthesis of Steroids from 1,3-Butadiene and Benzocyclobutenes]. *J. Org. Chem.*, 2001, vol.66, no.1, pp.115-122.
4. Gacs-baitz E., Marrocchi A., Minuti L., Scheeren H. [Steroid Synthesis by High Pressure Diels-Alder Reaction of 3-methyl-2-cyclopenten-1-one]. *Natural Products Letters*, 1994, vol.5, no.3, pp.165-170.

5. Laroche B., Bonvarel T., Louis-Sylvestre M., Nay B. Diversity-oriented synthesis of 17-spirosteroids // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2020. – V.16. – Pp.880-887.
6. Tobal I., Bautista R., Diez D., Garrido N. [1,3-Cyclohexadien-1-Als: Synthesis, Reactivity and Bioactivities] // *Molecules.* – 2021. – V.26. – Pp.1772-1804.
7. Yates P., Walliser F. The reaction of steroid 2,4-dienes with acetylenes // *Canadian Journal of Chemistry.* – 1976. – V.54, №22. – Pp.116-123.
8. Quinkert C., Del Grosso M. Progress in the Diels-Alder Reaction Means Progress in Steroid Synthesis // *Stereoselective Synthesis.* – 2015. – V.2. – Pp.109-134.
9. Nemoto H., Nagai M., Moizumi M., Kohzuki K. High diastereoselection in the intramolecular Diels-Alder reaction of *o*-quinodimethanes: an expedient entry to *trans*-benzoperhydrindans. A highly stereoselective total synthesis of (±)-estrone and (±)-adrenosterone // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1.* – 1989. – №1. – Pp.1639-1645.
10. Srivastava V. Ionic-Liquid-Mediated MacMillan's Catalyst for Diels-Alder Reaction // *Journal of Chemistry.* – 2013. – V.1. – Pp.174-196.
11. Watanabe S., Nishikawa T., Nakazaki A. Synthesis of Oxy-Functionalized Steroidal Skeletons via Mizoroki-Heck and Intramolecular Diels-Alder Reactions // *Org. Letters.* – 2019. – V.21, №18. – Pp.7410-7414.
12. Yang B., Kuaikuai L., Shi Y., Gao S. Ti(Oi-Pr)₄-promoted photoenolization Diels-Alder reaction to construct polycyclic rings and its synthetic applications // *Nature Communications.* – 2017. – V.8. – Pp.622-628.
13. Sunnemann H-W., Hofmeister A., Maquill A., Banwell M. Stille/Diels-Alder Reaction Sequences: Diversity-Oriented Access to Novel Steroids // *Org. Letters.* – 2007. – V.9, №3. – Pp.517-520.
14. Deslongchamps P. Transannular [Diels-Alder reaction on macrocycles. A general strategy for the synthesis of polycyclic compounds] // *Pure and Applied Chemistry.* – 1992. – V.84, №12. – Pp.1831-1847.
15. Patent WO №19930121205A1. Isolation of steroids containing a 5,7-diene functionality from a sterol mixture / Tanabe M., Johansson J., Jasuda D. // 1993.
16. Sarang P., Yadav A., Trivedi G., Salunkhe M. Synthesis and X-ray diffraction structure of a novel steroid-pyrrolidinoisoquinoline alkaloid hybrid // *Indian Journal of Chemistry – Section B.* – 2021. – №1. – Pp.189-194.
17. van Royer L., Mingheer R., Clercq P. Intramolecular diels-alder reaction with furan-diene: Total synthesis of (±)-11-ketotestosterone and (±)-adrenosterone // *Tetrahedron.* – 1985. – V.41, №20. – Pp.4667-4680.
18. Watanabe S., Nishikawa T., Nakazaki A. Total Synthesis of the Cardiotonic Steroid (+)-Cannogenol // *J. Org. Chem.* – 2021. – V.86, №4. – Pp.3605-3614.
19. Haiber L-M., Kufleitner M., Wittmann V. Application of the Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Reaction for Metabolic Glycoengineering // *Frontiers in Chemistry.* – 2021. – V.13, №4. – Pp.148-162.
20. Dumur F., Ibrahim M. Recent syntheses of steroid derivatives using the CuAAC «click» reaction // *ARKIVOC.* – 2021. – V.9. – Pp.130-149.
21. Singh G-N., Boruah R. D-Ring modification of steroids: synthesis of isoxazole annulated steroids from
5. Laroche B., Bonvarel T., Louis-Sylvestre M., Nay B. [Diversity-oriented synthesis of 17-spirosteroids] *Beilstein J. Org. Chem.*, 2020, vol.16, pp.880-887.
6. Tobal I., Bautista R., Diez D., Garrido N. [1,3-Cyclohexadien-1-Als: Synthesis, Reactivity and Bioactivities] *Molecules*, 2021, vol.26, pp.1772-1804.
7. Yates P., Walliser F. [The reaction of steroid 2,4-dienes with acetylenes]. *Canadian Journal of Chemistry*, 1976, vol. 54, no.22, pp.116-123.
8. Quinkert C., Del Grosso M. [Progress in the Diels-Alder Reaction Means Progress in Steroid Synthesis] *Stereoselective Synthesis*, 2015, vol.2, pp.109-134.
9. Nemoto H., Nagai M., Moizumi M., Kohzuki K. [High diastereoselection in the intramolecular Diels-Alder reaction of *o*-quinodimethanes: an expedient entry to *trans*-benzoperhydrindans. A highly stereoselective total synthesis of (±)-estrone and (±)-adrenosterone]. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1989, no.1, pp.1639-1645.
10. Srivastava V. [Ionic-Liquid-Mediated MacMillan's Catalyst for Diels-Alder Reaction]. *Journal of Chemistry*, 2013, vol.1, pp.174-196.
11. Watanabe S., Nishikawa T., Nakazaki A. [Synthesis of Oxy-Functionalized Steroidal Skeletons via Mizoroki-Heck and Intramolecular Diels-Alder Reactions]. *Org. Letters*, 2019, vol.21, no.18, pp.7410-7414.
12. Yang B., Kuaikuai L., Shi Y., Gao S. [Ti(Oi-Pr)₄-promoted photoenolization Diels-Alder reaction to construct polycyclic rings and its synthetic applications]. *Nature Communications*, 2017, vol.8, pp.622-628.
13. Sunnemann H-W., Hofmeister A., Maquill A., Banwell M. [Stille/Diels-Alder Reaction Sequences: Diversity-Oriented Access to Novel Steroids]. *Org. Letters*, 2007, vol.9, no.3, pp.517-520.
14. Deslongchamps P. Transannular [Diels-Alder reaction on macrocycles. A general strategy for the synthesis of polycyclic compounds]. *Pure and Applied Chemistry*, 1992, vol.84, no.12, pp.1831-1847.
15. Tanabe M., Johansson J., Jasuda D. [Isolation of steroids containing a 5,7-diene functionality from a sterol mixture]. Patent WO no.19930121205A1, 1993.
16. Sarang P., Yadav A., Trivedi G., Salunkhe M. [Synthesis and X-ray diffraction structure of a novel steroid-pyrrolidinoisoquinoline alkaloid hybrid]. *Indian Journal of Chemistry – Section B*, 2021, no.1, pp.189-194.
17. van Royer L., Mingheer R., Clercq P. [Intramolecular diels-alder reaction with furan-diene: Total synthesis of (±)-11-ketotestosterone and (±)-adrenosterone]. *Tetrahedron*, 1985, vol.41, no.20, pp.4667-4680.
18. Watanabe S., Nishikawa T., Nakazaki A. [Total Synthesis of the Cardiotonic Steroid (+)-Cannogenol]. *J. Org. Chem.*, 2021, vol.86, no.4, pp.3605-3614.
19. Haiber L-M., Kufleitner M., Wittmann V. [Application of the Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Reaction for Metabolic Glycoengineering]. *Frontiers in Chemistry*, 2021, vol.13., no.4, pp.148-162.
20. Dumur F., Ibrahim M. [Recent syntheses of steroid derivatives using the CuAAC «click» reaction]. *ARKIVOC*, 2021, vol.9, pp.130-149.
21. Singh G-N., Boruah R. [D-Ring modification of steroids: synthesis of isoxazole annulated steroids from

des *D*-formyl alkyne via 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Synthetic Communications*. – 2021. – V.51, №18. – Pp.1-9.

22. Avan L., Roelan R., Minghr P., Clercg J-D. Intramolecular Diels-Alder reaction with furan diene. A new synthesis of 11-ketosteroids. – 1983. – V.24, №30. – Pp.3145-3148.
23. Royen L., Mingheer R., Clercg J-D. Intramolecular Diels-Alder Reaction with Furan-Diene. 1. A Novel Entry to the BCD-Ring System of 11-Ketosteroids // *Bulleten des Societes Chimiques Belges*. – 1984. – V.93, №11. – Pp.1019-1036.
24. Clayes S., Haver D., Clercg P., Mitanesio M. An Intramolecular Furan-Diene Diels-Alder Approach to 11-Oxo 10 α -Steroids // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – №6. – Pp.1051-1062.
25. Grootaert M.W., Clercg P. Intramolecular Diels-Alder reaction with furan-diene. An expeditious entry into a functionalized gibbane // *Tetrahedron Letters*. – 1982. – V.23, №32. – Pp.3291-3294.

des *D*-formyl alkyne via 1,3-dipolar cycloaddition reaction]. *Synthetic Communications*, 2021, vol.51, no.18, pp.1-9.

22. Avan L., Roelan R., Minghr P., Clercg J-D. [Intramolecular Diels-Alder reaction with furan diene. A new synthesis of 11-ketosteroids]. *Tetrahedron Letters*, 1983, vol.24, no.30, pp.3145-3148.
23. Royen L., Mingheer R., Clercg J-D [Intramolecular Diels-Alder Reaction with Furan-Diene. 1. A Novel Entry to the BCD-Ring System of 11-Ketosteroids]. *Bulleten des Societes Chimiques Belges*, 1984, vol.93, no.11, pp.1019-1036.
24. Clayes S., Haver D., Clercg P., Mitanesio M. [An Intramolecular Furan-Diene Diels-Alder Approach to 11-Oxo 10 α -Steroids]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2002, no.6, pp.1051-1062.
25. Grootaert M.W., Clercg P. [Intramolecular Diels-Alder reaction with furan-diene. An expeditious entry into a functionalized gibbane]. *Tetrahedron Letter*, 1982, vol.23, no.32, pp.3291-3294.

Ф. Х. Юсифли (диссертант), Г. А. Рамазанов (д.х.н., проф.),
А. М. Гулиев (чл-корр. НАНА, д.х.н., проф.)*

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ БРОМТРИХЛОРМЕТАНА К АЛКИЛ- И ЦИКЛОАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫМ МЕТИЛЕНДИОКСОЛАНАМ

Сумгаитский государственный университет, кафедра нефтехимии и химической инженерии
AZ 5008, Республика Азербайджан, г. Сумгаит, 43-й квартал; e-mail: feride-yusifli@mail.ru

* Институт полимерных материалов Национальной Академии наук Азербайджана
AZ 5004, Республика Азербайджан, г. Сумгаит, ул. С. Вургун, 124; e-mail: abasgulu@yandex.ru

F. H. Yusifli, G. A. Ramazanov, A. M. Guliev*

FREE RADICAL ADDITION OF BROMOTRICHLOROMETHANE TO ALKYL- AND CYCLOALKYL-SUBSTITUTED METHYLENEDIOXOLANES

Sumgait State University

43rd quater, AZ 5008, Sumgait, Azerbaijan Republic; e-mail: feride-yusifli@mail.ru

* Institute of Polymer Materials of Azerbaijan National Academy of Sciences
124, Sameda Vurguna Str., AZ 5004, Sumgait, Azerbaijan Republic; e-mail: abasgulu@yandex.ru

Осуществлено свободнорадикальное присоединение бромтрихлорметана к алкил и циклоалкилзамещенным-4-метилен-1,3-диоксоланам в присутствии динитрил азо-бис-изомасляной кислоты (ДАК). Показано, что в результате реакции присоединения образуются смесь двух аддуктов линейной (с одновременным раскрытием двойной связи и диоксоланового цикла) и циклолинейной (без раскрытия диоксоланового цикла) структуры. Изучено влияние различных параметров на структуры аддуктов и соотношение образующихся продуктов. Установлено, что соотношение образующихся циклических и линейных аддуктов практически не зависит от температуры и продолжительности реакции. Оно в основном зависит от соотношения исходных метилendioксоланов и бромтрихлорметана.

Ключевые слова: аддукт; бромтрихлорметан; метилendioксолан; присоединение с раскрытием цикла; свободнорадикальное присоединение

Free radical addition of bromotrichloromethane to alkyl- and cycloalkyl-substituted-4-methylene-1,3-dioxolanes in the presence of azobisisobutyronitrile (AIBN) was carried out. It is shown that as a result of the addition reaction, a mixture of two adducts of the linear (with breaking of the double bond and the dioxolane cycle) and cyclic (without opening the dioxolane cycle) structure is formed. The influence of various parameters on the structures of adducts and the ratio of the products formed was studied. It has been established that the ratio of the resulting cyclic and linear adducts practically does not depend on the temperature and duration of the reaction. It mainly depends on the ratio of the initial methylenedioxy- and bromotrichloromethane.

Key words: adduct; addition with opening cycle; bromotrichloromethane; free radical addition; methylenedioxy- and bromotrichloromethane

Радикальное присоединение бромтрихлорметана (БТМ) к непредельным соединениям, в том числе к диеновым углеводородам, подробно изучено в работе ¹. Установлено, что эта реакция гладко протекает в присутствии радикальных

инициаторов и под действием ионизирующего излучения. В результате проведенных исследований выявлено, что продуктами реакции присоединения являются моноаддукты. Установлено, что при участии функциональнзамещенных олефинов в этих реакциях наряду с моноаддуктами образуются также теломерные продукты. При использова-

Дата поступления 16.07.21

нии в этих реакциях сопряженных диеновых углеводородов в результате присоединения получается смесь пространственных *цис*- и *транс*-изомеров. В этих исследованных реакциях изучено влияние строения исходных непредельных соединений, температуры реакции и продолжительности процесса на выход целевых продуктов.

С целью выявления влияния природы свободнорадикального аддента, функциональнорзамещенных метилendioксоланов (МДО) на ход исследуемых реакций, в настоящей работе изучено взаимодействие с непредельными диоксоланами.

Экспериментальная часть

ПМР-спектры снимались на спектрометре «Фурье» (частота 300 МГц) фирмы «Bruker» в растворе CCl_4 , внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан, химические сдвиги сигналов приведены в шкале δ (м.д.). Чистоту синтезированных соединений определяли методом газожидкостной хроматографии на хроматографе ЛХМ-8МД.

В качестве исходных компонентов был взят МДО, содержащий в положении 2-метилциклоамил (**1**), метилциклогексил (**2**), циклоамил (**3**) и циклогексилные группы (**4**).

Синтез алкил- и циклоалкилзамещенных МДО осуществлен согласно методике². Присоединение БТМ к соединениям **1–4** проводили следующим образом: в ампулу поместили 0.02 моль соответствующего мономерного соединения **1–4**, 0.02 моль (или 0.2 моль) БТМ и 0.5% мас. ДАК. Ампулу запаивали и выдерживали в термостате при температуре 333–343 К в течение 60–120 мин.

По окончании реакции ампулу охлаждали и вскрывали. Избыток БТМ отгоняли в водоструйным насосом, а остаток перегоняли в вакууме (табл. 1).

Таблица 1
Физико-химические характеристики продуктов реакции CCl_3Br с алкил- и циклоалкилзамещенными метилendioксоланами

Мономер	$T_{\text{кип}}, ^\circ\text{C}$	n_D^{20}	d_4^{20}
1	126–128	1.5130	1.4756
2	135–137	1.5175	1.4815
3	118–120	1.5240	1.4832
4	124–126	1.5250	1.4854

Реакцию проводили при 343К и присутствии ДАК (0.5% мас.) при различных соотношениях исходных компонентов (от 1:1 до 10:1).

С учетом результатов наших предыдущих исследований и литературных данных^{3,4}, реакция присоединения предположительно протекает по схеме 1.

Нами установлено, что количество образующихся аддуктов (соединения типа **Ц** и **Л**) зависит от соотношения исходных реагентов. Кроме того показано, что состав продуктов реакции присоединения установленной ГЖХ анализом, соответствует образованию смеси двух аддуктов в различных количествах.

В спектрах полученных аддуктов наряду с полосами поглощения, характерными для С–О–С-связи диоксоланового кольца, присутствует также интенсивная полоса поглощения при 1720 см^{-1} , относящаяся к карбонильной группе. Это указывает на то, что присоединение БТМ к 2,2-замещенным

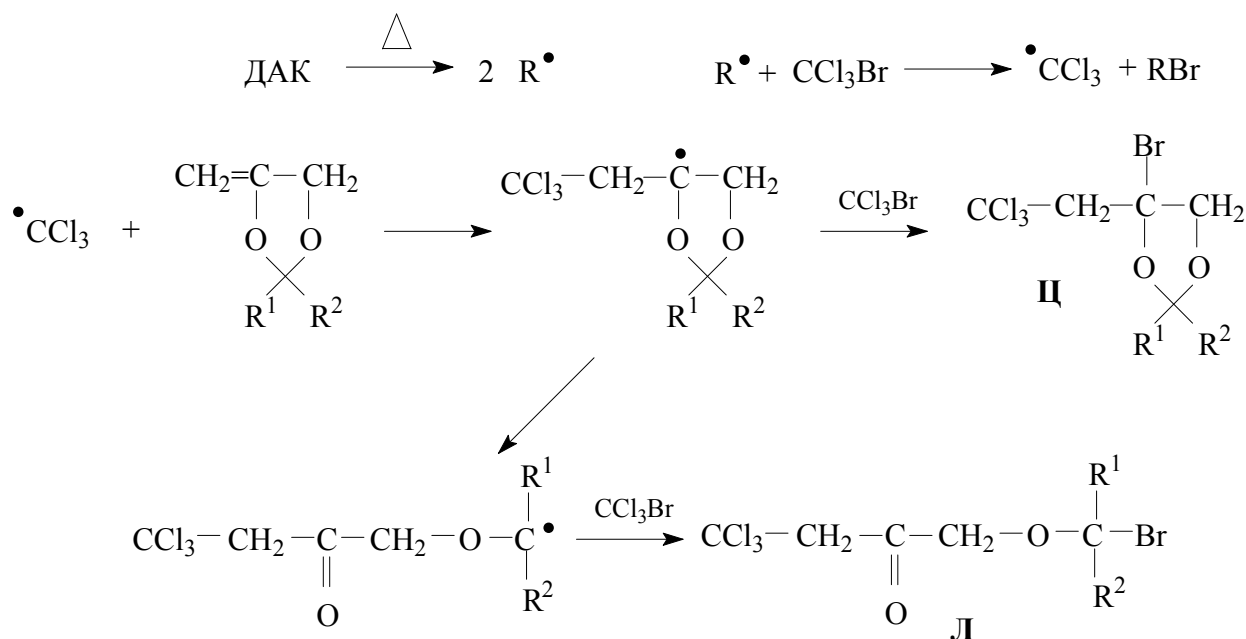


Схема 1.

метилендиоксоланам **1–4** протекает как с раскрытием диоксоланового кольца, так и без раскрытия его.

Анализ данных ПМР-спектров синтезированных аддуктов также подтверждал сделанные отнесения (табл. 2).

Поскольку в результате реакции присоединения БТМ к соединениям **1–4** могли образоваться циклические и линейные аддукты (аддукты **Ц** и **Л**), то в ПМР-спектрах этих аддуктов мы должны были наблюдать проявления двух групп сигналов протонов, относящихся к различным метиленовым группам в $\text{CCl}_3\text{—CH}_2\text{—CO—}$ и $\text{CCl}_3\text{—CH}_2\text{—CBr}$.

В циклических и линейных аддуктах оба сигнала протонов должны проявляться синглетными сигналами, но в различных областях. Действительно, как показала расшифровка ПМР-спектров протонов этих групп в циклическом аддукте они проявляются мультиплетным сигналом в области $\delta = 3.60\text{--}3.70$ м.д., в то время, как сигналы протонов в линейных аддуктах проявляются при $\delta = 3.16\text{--}$

3.20 м.д. в виде синглетного сигнала. Кроме того, сигналы протонов $\text{—CO—CH}_2\text{—}$ группы в линейных аддуктах проявляются в виде синглетного сигнала ($\delta = 4.25$ м.д.). Сигналы протонов, характерные для циклоамильных и циклогексильных групп в циклических и линейных аддуктах, резонируют мультиплетным сигналом в области $0.92\text{--}1.16$ м.д. В результате проведенных исследований установлено, что количество образующихся аддуктов **Ц** и **Л** зависит от соотношения исходных реагентов. При эквимольных соотношениях исходных реагентов содержание образующегося аддукта типа **Л** в составе продуктов реакции преобладает. С увеличением соотношения БТМ:МДО полученные продукты содержат в большом количестве аддукты с диоксолановым кольцом – аддукт типа **Ц**.

Наши эксперименты показали, что независимо от соотношения исходных компонентов, реакция присоединения практически завершается в течение $60\text{--}120$ мин.

Таблица 2

Данные ПМР-спектров аддуктов бромтрихлорметана с алкил- и циклоалкилзамещенными метилендиоксоланами

МДО	Химические сдвиги протонов групп (δ , м.д.)									
	Циклический аддукт					Линейный аддукт				
	$\begin{array}{c} \text{CCl}_3\text{—CH}_2\text{—CBr—CH}_2 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \end{array}$					$\text{CCl}_3\text{—CH}_2\text{—C(=O)—CH}_2\text{—O—C(R}^1\text{)(R}^2\text{)—Br}$				
	CCl_3CH_2	$\text{—CBr—CH}_2\text{—O—}$		—C—CH_3		$\text{CCl}_3\text{—CH}_2\text{—}$	$\text{—C(=O)—CH}_2\text{—}$			—C—CH_3
1	3.60	3.85	0.9-1.16	1.25	-	3.12	4.20	0.9-1.16		1.25
2	3.55	3.82	-	1.20	0.92-1.18	3.15	4.25	-	0.92-1.18	1.20
3	3.65	3.80	0.92-1.18	-		3.20	4.16	0.92-1.18		
4	3.60	3.85	-	-	0.92-1.16	3.16	4.20	-	0.92-1.16	

Таблица 3

Зависимость соотношения циклических и линейных аддуктов от условий реакции присоединения CCl_3Br к 2-метил-2-циклогексил-4-метилен-1,3-диоксолану

Соотношение CCl_3Br :соед. Ia	Температура, °C	Продолжительность реакции, ч	Количество инициатора, % мол.	Содержание, %	
				Аддукт Л	Аддукт Ц
1:1	70	1.0	0.1	88.20	11.80
1:1	60	1.0	0.1	87.75	12.25
1:1	80	1.0	0.1	87.55	13.45
10:1	70	1.0	0.1	77.30	22.70
10:1	60	1.0	0.1	77.12	22.88
10:1	80	1.0	0.1	76.20	23.80
1:1	70	1.5	0.1	86.20	13.80
1:1	70	2.0	0.1	87.16	12.84
10:1	70	1.5	0.1	76.10	23.90
10:1	70	2.0	0.1	77.15	22.85
1:1	70	1.0	0.3	85.60	14.40
1:1	70	1.0	0.5	86.70	13.30

*определено по данным ПМР-спектроскопии и хроматографического анализа.

В табл. 3 представлены данные о содержании полученных аддуктов в зависимости от соотношения исходных реагентов, температуры содержания инициатора и продолжительности реакции.

Литература

1. Афанасьев И.Б., Самохвалов Г.Н. Радикальные реакции присоединения и теломеризации сопряженных диенов // Успехи химии.–1969.– Т.38, №4.– С.687-710.
2. Yusifli F.Kh., Ramazanov G.A., Guliyev A.M. Synthesis and free-radikal thiilation (addition of thiophenols) of unsaturated cyclic acetals // Journal of chemistry and chemical engineering.– 2019.– V.13, №2.– Pp.76-81.
3. Yusifli F., Ramazanov G., Guliyev A. Synthesis and radical polymerization of cycloalkyl-substituted methylenedioxolanes // Chemical problems.–2020.– №2(18).– Pp.222-228 .
4. Cho I. Photoinitiated free-radical ring-opening polymerization of 2-phenyl-4-methylene-1,3-dioxolane // Macromol. Chem. Rapid Communic.– 1991.– №12.– Pp.141-146.

Из табл. 3 данных следует, что содержание полученных **Ц** и **Л** аддуктов практически не зависит от температуры и продолжительности реакции, а также от концентрации инициатора, и зависит только от соотношения исходных реагентов.

References

1. Afanasyev I.B., Samokhvalov G.N. [The Radical Addition and Telomerisation of Conjugated Dienes]. *Russian Chemical Reviews*, 1969, vol.38, no.4, pp.318-341.
2. Yusifli F.Kh., Ramazanov G.A., Guliyev A.M. [Synthesis and free-radikal thiilation (addition of thiophenols) of unsaturated cyclic acetals]. *Journal of chemistry and chemical engineering*, 2019, vol.13, no.2, pp.76-81.
3. Yusifli F., Ramazanov G., Guliyev A. [Synthesis and radical polymerization of cycloalkyl-substituted methylenedioxolanes]. *Chemical problems*, 2020, no.2(18), pp.222-228.
4. Cho I. [Photoinitiated free-radical ring-opening polymerization of 2-phenyl-4-methylene-1,3-dioxolane]. *Macromol.Chem. Rapid Communic.*, 1991, no.12, pp.141-146

Е. Н. Рычкова (магистрант), Л. С. Гильманова (магистрант), А. О. Ленкова (к.х.н.),
А. В. Зорин (к.х.н., доц.), Л. Н. Зорина (к.х.н., доц.)*

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ ГИДРОЛИЗ ПЕНТИЛОВОГО ЭФИРА 3-АМИНОБУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРИСУТСТВИИ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств

*кафедра общей и аналитической химии

450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел. (347)2431935, e-mail: chemist.518@mail.ru

E. N. Rychkova, L. S. Gilmanova, A. O. Lenkova, A. V. Zorin, L. N. Zorina

ENANTIOSELECTIVE HYDROLYSIS OF PENTYL ETHER 3-AMINOBUTYRIC ACID IN THE PRESENCE OF ENZYME DRUGS

Ufa State Petroleum Technological University

1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; ph. (347)2431935, e-mail: chemist.518@mail.ru

Нами была исследована возможность получения энантиомерно чистой 3-аминобутановой кислоты путем энантиоселективного гидролиза рацемического пентилового эфира 3-аминобутановой кислоты в присутствии ферментных препаратов *Candida Antarctica* (CAL-B) (*Novozym* 435) и Химотрипсина. Энантиоселективный гидролиз рацемического пентилового эфира 3-аминобутановой кислоты в присутствии *Novozym* 435 приводит к образованию 3*R*-(-)-3-аминобутановой кислоты с выходом 88% от теоретического и оптической чистотой 86% *ee*. Выход остаточного пентилового эфира 3*S*-(+)-3-аминобутановой кислоты составил 28% от теоретического с оптической чистотой 56% *ee*. В результате парциального гидролиза рацемического пентилового эфира 3-аминобутановой кислоты в присутствии химотрипсина образуется 3*S*-(+)-3-аминобутановая кислота с выходом 68% от теоретического и оптической чистотой 79% *ee*. Остаточный пентильный эфир 3*R*-(-)-3-аминобутановой кислоты получен с выходом от 60% теоретического и оптической чистотой 45% *ee*.

Ключевые слова: 3-аминобутановая кислота; пентильный эфир 3-аминобутановой кислоты; *Novozym* 435; химотрипсин; энантиоселективный гидролиз.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках государственного задания.

We investigated the possibility of obtaining enantiomerically pure 3-aminobutyric acid by enantioselective hydrolysis of racemic pentyl ether of 3-aminobutyric acid in the presence of enzyme preparations *Candida Antarctica* (CAL-B) (*Novozym* 435) and Chymotrypsin. Enantioselective hydrolysis of the racemic pentyl ester of 3-aminobutyric acid in the presence of *Novozym* 435 leads to the formation of 3*R*-(-)-3-aminobutyric acid with a yield of 88% of theoretical and optical purity of 86% *ee*. The yield of residual pentyl ester of 3*S*-(+)-3-aminobutyric acid was 28% (of theory) and an optical purity of 56% *ee*. As a result of the partial hydrolysis of racemic pentyl ether of 3-aminobutyric acid in the presence of chymotrypsin 3*S*-(+)-3-aminobutyric acid is formed with yields of 68% of theoretical and optical purity of 79% *ee*. The residual pentyl 3*R*-(-)-3-aminobutyrate was obtained in yields of 60% (of theory) and optical purity of 45% *ee*.

Key words: 3-aminobutyric acid; pentyl ester 3-aminobutyric acid; *Novozym* 435; chymotrypsin; enantioselective hydrolysis.

This work was financially supported by the Ministry of Science and High Education of Russia in the framework of the state task.

Дата поступления 01.10.21

Энантиомерно чистые 3-аминозамещенные карбоновые кислоты являются важными строительными блоками в синтезе фармацевтических препаратов и средств защиты растений¹. Они широко используются в синтезе гипогликемических, кетогенных, противогрибковых, антигельминтных и инсектицидных препаратов^{2,3}. Известно, что оптически чистая (*R*)-3-аминобутановая кислота (*BABA*) стимулирует устойчивость растений к абиотическому стрессу⁴. Таким образом, разработка эффективного метода получения *R*- и *S*-энантиомеров 3-аминозамещенных карбоновых кислот является актуальным направлением исследований.

Ранее было показано, что в присутствии ферментных препаратов *Novozym* 435 или химотрипсина энантиоселективный гидролиз рацемических алкиловых эфиров α -аминомасляной кислоты приводит к образованию 2*R*(–)- или 2*S*(+)- α -аминомасляной кислоты с выходами 46–72 % от теоретического и оптической чистотой 74–84 % *ee*, соответственно^{5,6}.

С целью получения энантиомерно чистой 3-аминобутановой кислоты была исследована возможность осуществления парциального гидролиза ее рацемического пентилового эфира в присутствии *Candida Antarctica* (CAL-B) (*Novozym* 435) и химотрипсина (схема 1).

Установлено, что парциальный гидролиз пентилового эфира 3-аминобутановой кислоты (1) при 20–25 °С в присутствии *Novozym* 435 в течение 24 ч приводит к образованию 3*R*(–)-3-аминобутановой кислоты (2) с выходом 44% (88% от теоретического) и оптической чистотой 86% *ee* (по данным поляриметрических исследований) и пентилового эфира 2*S*(+)-3-аминобутановой кислоты (3) с выходом 14% (28% от теоретического) и оптической чистотой 56% *ee* (по данным энантиоселективного ГЖХ анализа). Увеличение продолжительности ферментативного гидролиза приводит к снижению оптической чистоты продуктов (2, 3) из-за медленного протекания гидролиза пентилового эфира 3*S*(+)-3-аминобутановой кислоты.

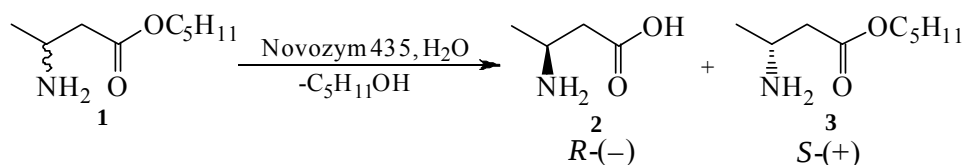


Схема 1

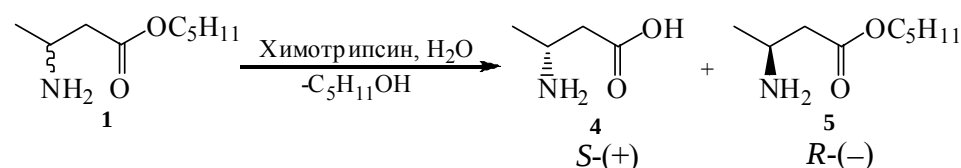


Схема 2

В аналогичных условиях ферментативный гидролиз пентилового эфира 3-аминобутановой кислоты (1) в присутствии химотрипсина (схема 2) приводит к образованию 3*S*(+)-3-аминобутановой кислоты (4) с выходом 34% (68% от теоретического) и оптической чистотой 79% *ee* (по данным поляриметрических исследований) и пентилового эфира 3*R*(–)-3-аминобутановой кислоты (5) с выходом 30% (60% от теоретического) и оптической чистотой 45% *ee* (по данным энантиоселективного ГЖХ анализа).

При увеличении продолжительности ферментативного гидролиза наблюдается снижение оптической чистоты продуктов (4, 5), что связано с медленным протеканием гидролиза пентилового эфира 3*R*(–)-3-аминобутановой кислоты.

Строение продуктов подтверждено спектрами ЯМР ¹H и ¹³C, ХМС и поляриметрии.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в CDCl₃ (D₂O) на приборе Bruker AM-300 (рабочая частота 300 и 75.47 МГц соответственно), внутренний стандарт – ТМС. Хроматографический анализ продуктов проводили на программно-аппаратном комплексе Хроматэк-Кристалл 5000.2 с пламенно-ионизационным детектором, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин), энантиоселективная колонка Astec CHIRALDEXB-PM (30 м × 0.25 мм × 0.12 мкм). Использовали программированный температурный режим: 80–200 °С, скорость подъема температуры 2 °С/мин. Хромато-масс-спектральный анализ проводили на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–350 Да). Использовали капиллярную колонку HP-1MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура испарителя 300 °С, температура ионизационной камеры 250 °С. Анализ проводили, используя программированный температурный режим от 50 до 300 °С со скоростью 20 °С/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин). Удельное вращение полученных продуктов (2, 4)

$[\alpha]_D^{20}$ измеряли на автоматическом поляриметре «Optical Activity Limited» модели АА-55 с галогеновой лампой (стандартная длина волны 589.44 нм). Стандартная величина удельного вращения 3R-(–)-3-аминобутановой кислоты $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ ($c=0.6$, H₂O); 3S-(+)-3-аминобутановой кислоты $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ ($c=0.6$, H₂O)⁷.

Синтез рацемического пентилового эфира 3-аминобутановой кислоты был осуществлен по известной методике⁸.

Пентиловый эфир 3-аминобутановой кислоты 1. Выход 86% от теоретического. Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃, δ, м.д.): 0.84 т (3H, CH₃), 1.07 д (3H, CH₃), 1.19-1.28 м (2H, CH₂), 1.48-1.58 м (2H, CH₂), 1.88-1.97 м (2H, CH₂), 2.23 д (2H, CH₂), 3.31-3.54 м (1H, CHNH₂), 4.01 т (2H, CH₂O). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м.д.: 13.86 (1C, CH₃), 22.22 (1C, CH₂), 23.22 (1C, CH₃), 28.00 (1C, CH₂), 28.23 (1C, CH₂), 40.01 (1C, CHNH₂), 43.93 (1C, CH₂), 64.52 (1C, CH₂), 172.37 (1C, C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 102 (3), 88 (3), 70 (3), 57 (3), 45 (3), 44 (100), 43 (18), 42 (16), 41 (14), 39 (6).

Методика парциального гидролиза рацемического пентилового эфира 3-аминобутановой кислоты. К 1.6 ммоль пентилового эфира 3-ами-

нобутановой кислоты (**1**) в 2-2.5 мл воды при нормальных условиях (20–25 °С) добавляли 8.7 мг ферментного препарата *Novozym 435* (или химотрипсин – 3.5% от массы субстрата). Контроль за протеканием реакции осуществлялся с использованием метода энантиоселективной газо-жидкостной хроматографии. После окончания реакции фермент осаждали 5% водным раствором трихлоруксусной кислоты и осадок отфильтровывали. Остаточный пентиловый эфир 3-аминобутановой кислоты экстрагировали гексаном (2 × 10 мл) и концентрировали. Водный слой упаривали под вакуумом. После упаривания воды образовывались кристаллы 3R-(–)-3-аминобутановой кислоты (или 3S-(+)-3-аминобутановой кислоты).

3R-(–)-3-аминобутановая кислота 2. Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ, м.д.): 1.18 д (3H, CH₃), 2.35 д (2H, CH₂), 3.45-3.49 м (1H, CHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O, δ_C, м.д.): 17.69 (1C, CH₃), 40.63 (1C, CH₂), 45.36 (1C, CHNH₂), 179.01 (1C, COOH).

3S-(+)-3-аминобутановая кислота 4. Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ, м.д.): 1.20 д (3H, CH₃), 2.38 д (2H, CH₂), 3.47-3.50 м (1H, CHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O, δ_C, м.д.): 19.32 (1C, CH₃), 42.24 (1C, CH₂), 47.00 (1C, CHNH₂), 179.66 (1C, COOH).

Литература

1. Namikoshi M., Rinehart K.L., Dahlem A.M., Beasley V.R., Carmichael W.W. Total synthesis of ADDA, the unique C 20 amino acid of cyanobacterial hepatotoxins // *Tetrahedron Letters*. – 1989. – V.30. – Pp.4349-4352.
2. Shinagawa S., Kanamaru T., Harada S., Asai M., Okazaki H. Chemistry of emeramine and its analogs and their inhibitory activity in long-chain fatty acid oxidation // *J. Med. Chem.* – 1987. – V.30. – Pp.1458-1463.
3. Seebach D., Matthews J.L. β-Peptides: a surprise at every turn // *Chem. Commun.* – 1997. – Pp.2015-2022.
4. Baccelli I., Mauch-Mani B. Beta-aminobutyric acid priming of plant defense: the role of ABA and other hormones // *Plant Molecular Biology*. – 2015. – V. 91. – Pp.703-711.
5. Ленкова А.О., Зорин А.В., Чанышева А.Р., Гельмел К.В., Файзуллина Г.А., Зорин В.В. Энантиоселективный гидролиз бутилового эфира α-аминомасляной кислоты в присутствии *Novozym 435* // *Баш. хим. ж.* – 2016. – Т.23, №4. – С.42-44.
6. Ленкова А.О., Зорин А.В., Чанышева А.Р., Зорина Л.Н. Энантиоселективный гидролиз алкиловых эфиров α-аминомасляной кислоты в присутствии химотрипсина // *Баш. хим. ж.* – 2017. – Т.24, №1. – С.12-14.
7. Maenpaa H., Kanerva L.T., Liljeblad A. Acylation of β-Amino Esters and Hydrolysis of β-Amido Esters: Candida Antarctica Lipase A as a Chemoselective Deprotection Catalyst // *ChemCatChem*. – 2016. – V.8. – Pp.1226-1232.
8. Гринштейн Дж. Химия аминокислот и пептидов / Под ред. М.М. Шемякина. – М.: Мир, 1965. – 825 с.

References

1. Namikoshi M., Rinehart K.L., Dahlem A.M., Beasley V.R., Carmichael W.W. [Total synthesis of ADDA, the unique C 20 amino acid of cyanobacterial hepatotoxins]. *Tetrahedron Letters*, 1989, vol.30, pp.4349-4352.
2. Shinagawa S., Kanamaru T., Harada S., Asai M., Okazaki H. [Chemistry of emeramine and its analogs and their inhibitory activity in long-chain fatty acid oxidation]. *J. Med. Chem.*, 1987, vol.30, pp.1458-1463.
3. Seebach D., Matthews J.L. [β-Peptides: a surprise at every turn]. *Chem. Commun*, 1997, pp.2015-2022.
4. Baccelli I., Mauch-Mani B. [Beta-aminobutyric acid priming of plant defense: the role of ABA and other hormones]. *Plant Molecular Biology*, 2015, vol.91, pp.703-711.
5. Lenkova A.O., Zorin A.V., Chanysheva A.R., Gelmel K.V., Faizullina G.A., Zorin V.V. *Enantioselektivnyi gidroliz butilovogo эфира α-aminomaslianoi kisloty v prisutstvii Novozym 435* [Enantioselective hydrolysis of butyl ester of α-aminobutyric acid in the presence of *Novozym 435*]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2016, vol.23, no.4, pp.42-44.
6. Lenkova A.O., Zorin A.V., Chanysheva A.R., Zorina L.N. *Enantioselektivnyi gidroliz alkilovykh efirov α-aminomaslianoi kisloty v prisutstvii khimotripsina* [Enantioselective hydrolysis of alkyl esters of α-aminobutyric acid in the presence of Chymotrypsin]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2016, vol.23, no.4, pp.42-44.
7. Maenpaa H., Kanerva L.T., Liljeblad A. [Acylation of β-Amino Esters and Hydrolysis of β-Amido Esters: Candida Antarctica Lipase A as a Chemoselective Deprotection Catalyst]. *ChemCatChem*, 2016, vol.8, pp.1226-1232.
8. Greenstein J. *Khimiya aminokislot i peptidov* [Amino acid and peptide chemistry]. Ed. M.M. Shemyakin. Moscow, Mir Publ., 1965, 825 p.

М. С. Пиргулиева (к.х.н., доц.)

КАРБОКСИЗАМЕЩЕННЫЕ ИМИДЫ КАНИФОЛИ – СТАБИЛИЗАТОРЫ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ПЛАСТИФИЦИРОВАННОГО ПВХ

Сумгаитский государственный технический колледж

AZ 5000, Республика Азербайджан, г. Сумгаит, пр. Гейдара Алиева, 37; e-mail: sdtk-1959@mail.ru

M. S. Pirgulyeva

CARBOXY-SUBSTITUTED ROSIN IMIDES – STABILIZERS OF COMPOSITIONS ON THE BASIS OF PLASTICIZED PVC

Sumgait State Technical College

37, Prospekt Geydara Aliyeva Str., AZ 5000, Sumgait, Azerbaijan Republic; e-mail: sdtk-1959@mail.ru

Изучена свето- и термостабилизирующая активность соединений, содержащих в своих молекулах химически активные карбоксильные группы и термически стабильные имидные циклы в составе композиций, изготовленных из пластифицированного ПВХ. Показано, что композиции, содержащие предложенные стабилизаторы, выдерживают высокую температуру переработки. Найдено, что предложенные соединения способны защитить полимерную матрицу от УФ-облучения. Установлено, что синтезированные стабилизаторы придают композициям из пластифицированного ПВХ высокую термическую стабильность с сохранением физико-механических показателей композиций.

Ключевые слова: аддукт; композиция; поливинилхлорид; светостабилизатор; синтез; термостабилизатор.

Известно, что разработка композиционных полимерных материалов с улучшенными потребительскими свойствами являются актуальной проблемой полимерной химии ¹. Эта проблема может быть решена модификацией композиций (в частности, композиций на основе широко применяемого ПВХ) путем добавки активных свето- и термостабилизаторов, пластификаторов, наполнителей, красителей и т.д. ². Однако растущие требования к качеству изделий, изготовленных из таких композиций, обуславливают необходимость синтеза новых более эффективных универсальных и нетоксичных соединений.

Создание таких соединений как стабилизаторы в принципе не должны уступать применяемым

The light- and thermally-stabilized activity of compounds containing chemically active carboxyl groups in their molecules, and thermally stable imide cycles in the compositions made of plasticized PVC has been studied. It has been shown that the compositions containing proposed stabilizers can withstand the high processing temperature. It has been found that the proposed compounds are able to protect the polymer matrix from UV radiation. It has been established that the synthesized stabilizers give high thermal stability with conservation of the physical-mechanical indices to compositions from plasticized PVC.

Key words: adduct; composition; light-stabilizer; polyvinyl chloride; synthesis; thermal stabilizer.

ныне промышленным стабилизаторам (комплексным солям металлов) ПВХ.

В данной работе в качестве термостабилизаторов ПВХ были использованы соединения, синтезированные нами из ангидридсодержащих аддуктов канифоли ³. Ангидридсодержащие же аддукты были синтезированы конденсацией левопимаровой кислоты с ангидридами непредельных циклических 1,2-дикарбоновых кислот по схеме 1 (соединения **a–c**):

Предложенные нами в качестве стабилизаторов соединения – N-карбоксиметилзамещенные имиды были получены из ангидридсодержащих аддуктов канифоли (соединений **a–c**) и аминокислот (соединений **1–3**) (схема 2).

Дата поступления 16.07.21

Синтезированные N-карбоксиметилзамещенные имиды канифоли имели следующие характеристики (табл. 1).

Следует подчеркнуть, что использование предложенных соединений **1–3** позволило оценить влияние их на технологические и эксплуатационные характеристики композиций, изготовленных с участием имидсодержащих дикислот канифоли. Эффективность предложенных соединений **1–3** в качестве стабилизаторов связано с тем, что эти соединения содержат в структуре активные карбоксильные группы, что позволяет проводить конденсацию исходных соединений при получении высокопрочных поликонденсационных полимеров-полиамидоимидов ⁴.

Экспериментальная часть

Предложенные имидокислоты были синтезированы по методике ³. Для получения пленочных материалов из изготовленных композиций был использован суспензионный ПВХ марки С-70У. В качестве промышленного пластификатора был использован диоктилфталат (ДОФ).

Для исследования был применен промышленный стабилизатор стеарат кальция и комплексный катализатор барий-кадмий-цинк стеараты (торговое название Вигостат БКЦ).

Пленочные образцы с промышленными и предложенными стабилизаторами были изготовлены на основе пластифицированного ПВХ на ла-

бораторных вальцах. Для этого сначала стабилизаторы растворяли в пластификаторе, после этого к полученному раствору добавляли ПВХ. Пластификацию композиции производили вначале в термошкафу при 110 °С в течение 60 мин, затем при 160 °С на вальцах (пленки должны быть однородными по структуре и цвету). Пленки получали на лабораторном каландре при 150 °С. Толщина пленок составляла 0.3 мкм.

Физико-механические показатели образцов композиций определяли на разрывной машине. Для этого из пленок вырубали образцы размером 100×10 мм и определяли прочность на разрыв (разрывная машина марки РМ-30-1), а также относительное удлинение (%) и устойчивость пленок к световому и тепловому старению.

Светотепловое старение образцов (пленок) проводили при температуре 70 °С в течение 72 ч облучением ртутно-кварцевой лампой ДРТ-400 ⁵.

Термогравиметрический анализ образцов проводили на дериватографе марки Паулик-Паулик-Эрдей (скорость нагрева 5 °С/мин).

Обсуждение результатов

С целью поиска новых эффективных стабилизаторов мы на базе доступного альтернативного сырья (канифоли) были разработаны соединения с карбоксильными и имидными группами, содержащими и атомы серы.

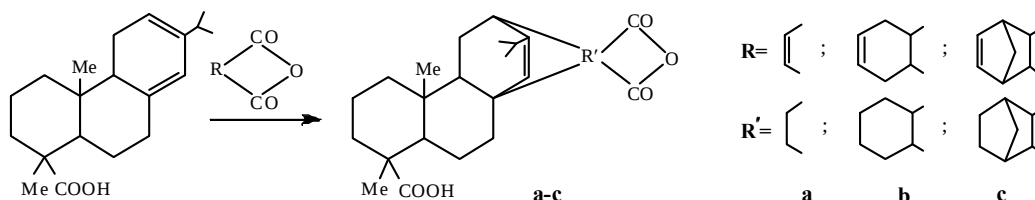


Схема 1

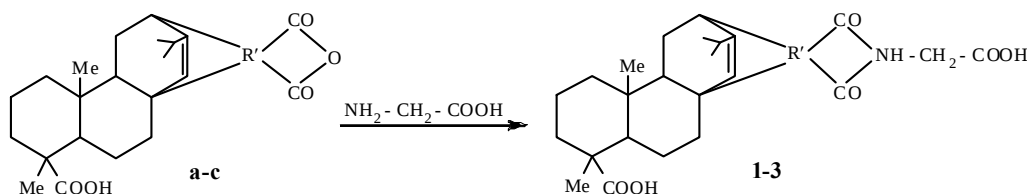


Схема 2

Таблица 1

Некоторые характеристики имидсодержащих дикислот **1–3**

Шифр соед.	Брутто формула	ММ	Цвет	Выход, %	$T_{пл}$, °С	Содержание N, %	
						Выч.	Найд.
1	$C_{20}H_{35}O_6$	457	белый	80	299	3,06	3,0
2	$C_{30}H_{41}O_6$	511	белый	82	272	2,74	2,63
3	$C_{31}H_{xx}O_6$	523	белый	77	256	2,68	2,56

Композиции на основе ПВХ с добавкой синтезированных имидокислот были изготовлены как с участием стеаратов кальция, бария и цинка, так и без них. Компоненты сначала перемешивали в смесителе, а затем подвергали желатинизации и пластификации выдерживанием в термошкафу при 90 °С в течение 1.5–2.0 ч. После этого производили вальцевание при 150 °С в течение 10 мин. Прессование осуществляли при той же температуре и давлении 5.0 МПа в течение 10 мин. Охлаждение проводили водой.

Эксперименты показали, что во всех случаях наблюдается наличие индукционного периода, который увеличивается с повышением содержания добавки и уменьшается с повышением температуры.

Следует подчеркнуть, что предложенные стабилизаторы содержат в своих молекулах химически активные карбоксильные группы, поэтому при повышенных температурах в составе композиции могут протекать различные химические реакции. В связи с этим было целесообразным подвергнуть эти соединения термическому анализу, что дало бы возможность оценить их использование в качестве термостабилизаторов в составе полимерной композиции на основе ПВХ.

В качестве непредельных ангидридов – диенофилов были использованы: малеиновый ангидрид, ангидрид 4-циклогексан 1,2-дикарбоновой кислоты и ангидрид бицикло-[2,2,1]-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты. Полученные в результате диеновой конденсации ангидридсодержащие соединения затем были превращены в N-карбоксиметилзамещенные имиды путем взаимодействия их с аминокислотами.

Следует подчеркнуть, что ДТА позволяет рассмотреть все возможные процессы, которые могли бы иметь место в широком температурном интервале ⁶. С этой целью был проведен термический анализ предложенных имидсодержащих ди-кислот. Были определены температуры начала (T_n) и конца (T_k) разрушения образцов, а также была вычислена эффективная энергия активации ($E_{эф.}$) термодеструкции (табл. 2). Для определения температур начала и конца разрушения образцов вычислены $E_{эф.}$ процесса деструкции, используя при этом метод ТГА. Математической обработкой данных, полученных из кривых ТГ и ДТГ, рассчитана эффективная энергия $E_{эф.}$ процесса деструкции композиций. Пользуясь известным методом двойного логарифмирования ⁷ (при условии постоянной скорости нагревания и с учетом того, что термоокислительные реакции деструкции протекают по первому порядку) по нижеприведенному уравнению вычислена $E_{эф.}$ процесса:

$$\ln \left[\ln \frac{C_1}{C} \right] = \frac{E}{RT} + \ln \frac{\Delta T}{\beta}$$

где $\Delta T = T - T_1$;

C_1 и C – масса образца при температуре T_1 и T .

По графику зависимости $\ln[\ln(C_1/C)]$ от $1/T$ определен тангенс угла наклона β полученной прямой и найдено значение $E_{эф.}$:

$$E_{эф.} = Rtg\beta$$

На кривых ДТА предложенных стабилизаторов четко фиксируются эндотермические пики, характеризующие их температуры плавления $T_{пл}$. Найденные значения $T_{пл}$ хорошо согласуются со значениями $T_{пл}$, найденными термооптическим методом определения температур физических переходов ⁸. Также из кривых ТГА были найдены температуры начала и конца (T_n и T_k) разложения предложенных стабилизаторов и эффективная энергия активации ($E_{эф.}$) термодеструкции.

Таблица 2

Некоторые термические характеристики известных и предложенных стабилизаторов

Композиция	Результаты ДТА		
	$T_n, ^\circ\text{C}$	$T_k, ^\circ\text{C}$	$E_{эф.}$ кДж/ моль
ПВХ+ДОФ	162	188	
ПВХ+ДОФ+ст. Са	168	192	–
ПВХ+ДОФ+Вигостаб ВКЦ	195	292	116.8
ПВХ+ДОФ+Вигостаб ВКЦ+соед. 1	197	290	114.9
ПВХ+ДОФ+Вигостаб ВКЦ+соед. 2	196	284	113.7
ПВХ+ДОФ+Вигостаб ВКЦ+соед. 3	194	282	114.2

Следует отметить, что под действием высокой температуры возможно протекание двух процессов: термической деструкции и выделения пластификатора. Вычисленное значение $E_{эф.}$ может быть описано как потеря массы под действием температуры. Потеря (выпотевание) пластификатора естественно приводит к утрате эластичности композиций ⁹.

Из приведенных в табл. 2 данных видно, что стабилизация предложенными соединениями приводит к повышению значения T_n и T_k по сравнению с известными промышленными стабилизаторами. Такая положительная динамика характеризует предложенные соединения как термостабилизаторы, и можно полагать, что при определении физико-механических характеристик изготовленных композиций такая динамика может сохраняться. Поэтому нами были определены эти характеристики композиций до и после светового и теплового старения. Эффективность предложенных стабилизаторов была определена по ко-

эффиценту изменения прочности и эластичности композиций.

Ниже приводятся рецептура изготовления композиций с участием предложенных и известных (промышленных) стабилизаторов и результаты испытаний физико-механических показателей композиций, изготовленных из пластифицированного и стабилизированного ПВХ (табл. 3).

Таблица 3
Рецептура композиций на основе пластифицированного и стабилизированного ПВХ

Ингредиенты	Композиция, % мас.			
	Базовый	1	2	3
ПВХ С/70	100	100	100	100
Стеарат кальция	4	4	4	4
Стеарат цинка	2	2	2	2
Соединение 1	–	2	–	–
Соединение 2	–	–	2	–
Соединение 3	–	–	–	2
ДОФ	50	50	50	50

Для оценки синтезированных соединений в качестве свето- и термостабилизаторов их подвергли световому и тепловому старению. Эффективность полученных результатов определена по из-

менению значений прочности и относительного удлинения образцов до и после старения (коэффициент устойчивости) (табл.4).

Эксперименты показали, что композиции, нагретые до 185 °С, слегка краснеют, композиции же с предложенными стабилизаторами в этих условиях слегка желтеют. Из табл. 4 следует, что при количестве ингибитора 2% мас. коэффициент сопротивления тепловому старению по пределу прочности композиции возрастает до 1.01–1.05 (против 0.98), а по относительному удлинению падает с 0.96 до 0.94. Исходя из этого, можно полагать, что предложенные добавки могут быть использованы как вторичные стабилизаторы.

Таким образом, имидсодержащие дикислоты канифоли способны выдерживать температуру переработки композиций, изготовленных из ПВХ. Свето- и термостабилизирующая эффективность имидсодержащих дикислот канифоли в процессе переработки или изготовления композиций с участием ПВХ не уступают промышленно применяемым стабилизаторам. Наличие в молекулах предложенных стабилизаторов химически активных групп позволяет рекомендовать использовать их в процессе переработки или изготовления композиций на основе пластифицированного ПВХ.

Таблица 4

Некоторые физико-механические показатели композиций

Показатели	ПВХ+стабилизатор			
	Композиция без добавки	С добавкой		
		1	2	3
Предел прочности при растяжении, МПа до старения после старения	19.0	20.2	20.0	20.8
	18.6	20.5	21.0	21.0
Относительное удлинение, % до старения после старения	260	245	240	230
	250	230	230	218
Коэффициент сопротивления тепловому старению (через 78 ч при 70±2 °С) по пределу прочности по относительному удлинению	0.98	1.01	1.05	1.01
	0.96	0.94	0.96	0.95

Литература

1. Васильев В.В., Тарнопольский Ю.М. Композиционные материалы. – М.: Машиностроение, 1990. – 512 с.
2. Маслова И.П., Золотарева К.А., Глазунова Н.А. Химические добавки к полимерам. – М.: Химия, 1973. – 272 с.
3. Пиргулиева М.С. Синтез полиамидоимидов на основе канифоли // European Journal of Analytical and Applied Chemistry. – 2017. – №1. – Рр.8-13.
4. Кудрявцев В.В., Лайус Л.А., Котон М.М., Бессонов М.И. Полиимиды – класс термостойких полимеров. – Л.: Наука, 1983. – 328 с.

References

1. Vasiliev V.V., Tarnopolskiy Yu.M. *Kompozitsionnye materialy* [Composite materials]. Moscow: Mashinostroyeniye Publ., 1990, 512 p.
2. Maslova I.P., Zolotareva K.A., Glazunova N.A. *Khimicheskie dobavki k polymeram* [Chemical additives to polymers]. Moscow, Khimiya Publ., 1973, 272 p.
3. Pirgulieva M.S. *Sintez poliamidoimidov na osnove kanifoli* [Synthesis of rosin-based polyamidoimides]. European Journal of Analytical and Applied Chemistry, 2017, no.1, pp.8-13.
4. Kudryavtsev V.V., Layus L.A. Koton M.M., Bessonov M.I. *Polimidy – klass termostoykikh polimerov*

5. ГОСТ 8979-77. Кожа искусственная и пленочные материалы. Методы определения устойчивости к тепловому и светотепловому старению.– М.: ИПК Издательство стандартов, 1998.– 7 с.
6. Руководство к практическим работам по химии полимеров / Под ред. В.С. Иванова.– Л.: Издательство Ленинградского университета, 1982.– 176 с.
7. Практикум по химии и физике полимеров / Под ред. В.Ф. Куренкова.– М.: Химия, 1990.– 304 с.
8. Новикова Л.В., Овчинников Ю.В., Теплов Б.Ф. Термооптический метод определения температур физических переходов в кристаллизующихся пластификаторах // Высокомолекулярные соединения.– 1982.– Т.24, №11.– С.2459-2460.
9. Folarin O.M., Sadiku R. Thermal stabilizers for poly(vinyl chloride) // *Int. J. Phys. Sci.*– 2011.– V.6, №18.– Pp.4323-4330.
- [Polyimides are a class of heat-resistant polymers]. Leningrad, Nauka Publ., 1983, 328 p.
5. GOST 8979-77. *Kozha iskusstvennaya i plenochnyye materialy. Metody opredeleniya ustoichivosti k teplovomu i svetoteplovomu starenuyu* [Artificial leather and film materials. Methods for determining resistance to thermal and light-thermal aging]. Moscow, Izdatelstvo standartov Publ., 1998, 7 p.
6. *Rukovodstvo k prakticheskim rabotam po khimii polimerov* [Guide to practical work on polymer chemistry]. Ed. V.S. Ivanov. Leningrad, University Publishing House, 1982, 176 p.
7. *Praktikum po khimii i fizike polimerov* [Workshop on chemistry and physics of polymers]. Ed. V.F. Kurenkov. Moscow, Khimiya Publ., 1990, 304 p.
8. Novikova L.V., Ovchinnikov Yu.V., Teplov B.F. *Termoopticheskiy metod opredeleniya temperatur fizicheskikh perekhodov v kristallizuyushchikhsya plastifikatorakh* [Thermo-optical method for determining the temperatures of physical transitions in crystallizing plasticizers]. *Vysokomolekulyarnyye soyedineniya* [Macromolecular compounds], 1982, vol.24, no.11, pp.2459-2460.
9. Folarin O.M., Sadiku R. [Thermal stabilizers for poly(vinyl chloride)]. *Int. J. Phys. Sci.*, 2011, vol.6, no.18, pp.4323-4330.

М. Г. Игнатишина (асп.), В. О. Климова (студ.), Р. Н. Шахмаев (к.х.н., доц.),
В. В. Зорин (чл.-корр. АН РБ, д.х.н., проф., зав. каф.)

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ (2E)-2-БЕНЗИЛИДЕН-5-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛГЕКС-3-ИНАЛЯ

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: biochem@rusoil.net

M. G. Ignatishina, V. O. Klimova, R. N. Shakhmaev, V. V. Zorin

STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF (2E)-2-BENZYLIDENE-5-HYDROXY-5-METHYLHEX-3-YNAL

Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450064 Ufa, Russia; e-mail: biochem@rusoil.net

На основе Pd/Cu-катализируемого сочетания (2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналь с 2-метилбут-3-ин-2-олом осуществлен стереоселективный синтез (2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналя. Исходный (2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналь получен бромированием/дегидробромированием доступного коричневого альдегида под действием молекулярного брома и триэтиламина. Его кросс-сочетание с 2-метилбут-3-ин-2-олом в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI и диизопропиламина в качестве основания в ацетонитриле при комнатной температуре дает целевой (2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналь с высоким выходом (84%) и стереоселективностью (99%).

Ключевые слова: (2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналь; енины; кросс-сочетание; реакция Соногашира.

A stereoselective synthesis of (2E)-2-benzylidene-5-hydroxy-5-methylhex-3-ynal was carried out based on the Pd/Cu-catalyzed coupling of (2Z)-2-bromo-3-phenylprop-2-enal with 2-methylbut-3-yn-2-ol. The starting (2Z)-2-bromo-3-phenylprop-2-enal was obtained by bromination/dehydrobromination of available cinnamaldehyde with molecular bromine and triethylamine. Its cross-coupling with 2-methylbut-3-yn-2-ol in the presence of the Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI catalytic system and diisopropylamine as a base in acetonitrile at room temperature gives the desired (2E)-2-benzylidene-5-hydroxy-5-methylhex-3-ynal with high yield (84%) and stereoselectivity (99%).

Key words: cross-coupling; 2(E)-2-benzylidene-5-hydroxy-5-methylhex-3-ynal; enynes; Sonogashira reaction.

Сопряженные енины и диены часто встречаются в природе, обладают разнообразной биологической активностью и широко используются в синтезе лекарственных субстанций, пестицидов и других практически значимых соединений¹⁻⁴. В настоящее время для стереоселективного получения этих ненасыщенных соединений применяют металлокатализируемые реакции сочетания винилгалогенидов с алкинами (реакция Соногашира)⁵⁻⁷ и металлоорганическими соединениями⁸⁻¹².

Нами исследована возможность стереонаправленного синтеза (2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналя (**1**) – перспективного предшественника регуляторов роста растений и хромофоров^{13, 14}. Кроме того, щелочное деацетонирование **1** приводит к ценному строительному

блоку (2E)-2-бензилиденбут-3-иналю^{15, 16}. Основной проблемой при получении подобных структур является стереоселективное создание C_{sp2}-C_{sp}-связи в присутствии весьма реакционноспособной альдегидной группы. Бромирование/дегидробромирование доступного коричневого альдегида (**2**) под действием молекулярного брома и триэтиламина дает смесь (E)- и (Z)-изомеров 2-бром-3-фенилпроп-2-еналь (по данным ЯМР и ХМС). Быстрая изомеризация при комнатной температуре приводит к образованию более термодинамически устойчивого (Z)-изомера (**3**) с высокой стереохимической чистотой¹⁷. Кросс-сочетание последнего с 2-метилбут-3-ин-2-олом в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI и диизопропиламина в качестве основания в ацетонитриле при комнатной температуре дает целевой (2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метил-

Дата поступления 11.12.21

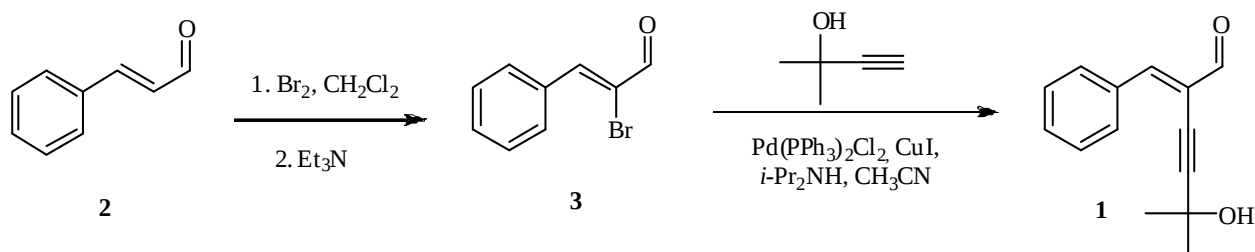


Схема 1

гекс-3-иналь (1) с 84% выходом (схема 1). Реакция протекает с высокой стереоселективностью, изомерная чистота енина **1** превышает 99%.

Структура и изомерная чистота полученных соединений была подтверждена данными ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и высокоэффективного ГЖХ-анализа.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на приборе AV-500 [500.13 (^1H) МГц и 125.76 МГц (^{13}C)]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H измеряли относительно ТМС, в спектрах ЯМР ^{13}C относительно сигнала растворителя (δ_{C} 77.00 м.д.). Хромато-масс-спектральный анализ проводили на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–500 Да). Использовали капиллярную колонку HP-1MS (30 м $\times$ 0.25 мм $\times$ 0.25 мкм), температура испарителя 300 $^\circ\text{C}$, температура ионизационной камеры 200 $^\circ\text{C}$. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 300 $^\circ\text{C}$ со скоростью 10 $^\circ\text{C}/\text{мин}$, затем при 300 $^\circ\text{C}$ в течение 15 мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин).

(2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналь (3). К раствору 1.0 г (7.56 ммоль) коричневого альдегида (**2**) в 10 мл дихлорметана при 0 $^\circ\text{C}$ медленно по каплям добавляли 1.55 г (9.7 ммоль) Br_2 и перешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 1.31 г (12.9 ммоль) триэтиламина и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, сушили MgSO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали перекристаллизацией в гек-

сане. Выход 1.30 г (81%), светло-желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.46–7.52 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.90 с (1H, C^3H), 7.99–8.02 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 9.34 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 124.23 (C^2), 128.76 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 130.94 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 131.59 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 132.89 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 149.20 (C^3), 187.06 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 212(26) и 210(26) $[\text{M}]^+$, 211(43), 209(45), 131(28), 103(100), 102(72), 78(41), 77(75), 76(29), 51(49), 50(28).

(2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналь (1). К суспензии 0.15 г (0.71 ммоль) винилбромиды 3.8 мг (0.043 ммоль) CuI , 15 мг (0.021 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в 1 мл ацетонитрила прибавили 0.072 г (0.85 ммоль) 2-метилбут-3-ин-2-ола и 0.216 г (2.13 ммоль) диизопропиламина. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона, обрабатывали водой (3 мл) и этилацетатом (3 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 2 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили MgSO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан-этилацетат, 7:3). Выход 0.128 г (84%), маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.67 с (6H, CH_3), 7.45 с (1H, CHPh), 7.46–7.48 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 8.04–8.09 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 9.53 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 31.04 (2CH_3), 65.56 (C^5), 75.60 (C^3), 106.20 (C^4), 122.36 (C^2), 128.75 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 130.62 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 131.74 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 133.90 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 152.17 (CHPh), 191.52 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214(1) $[\text{M}]^+$, 129 (6), 128(10), 115(7), 78(9), 77(9), 63(6), 51(11), 43(100), 41(5), 39(11).

Литература

- Mejia E.J., Magranet L.B., De Voogd N.J., TenDyke K., Qiu D., Shen Y.Y., Zhou Z., Crews P. Structures and Cytotoxic Evaluation of New and Known Acyclic Ene-Ynes from an American Samoa *Petrosia* sp. Sponge // *J. Nat. Prod.* – 2013. – V.76, №3. – Pp.425-432.
- Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. Stereodivergent synthesis of 2-alkynyl buta-1,3-dienes using Sonogashira coupling with controllable

References

- Mejia E.J., Magranet L.B., De Voogd N.J., TenDyke K., Qiu D., Shen Y.Y., Zhou Z., Crews P. [Structures and Cytotoxic Evaluation of New and Known Acyclic Ene-Ynes from an American Samoa *Petrosia* sp. Sponge]. *J. Nat. Prod.*, 2013, vol.76, no.3, pp. 425-432.
- Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. [Stereodivergent synthesis of 2-alkynyl buta-1,3-dienes using Sonogashira coupling with controllable

- retention or inversion of olefin geometry // *Tetrahedron Lett.* – 2020. – V.61, №10. – P.151565.
3. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. Fe-катализируемый синтез метил-(2E,4Z)-дека-2,4-диеноата – компонента половых феромонов гравера обыкновенного и фасоловой зерновки // *ЖОХ.* – 2017. – Т.87, №7. – С.1211-1213.
 4. Nicolaou K.C., Dai W.-M. Chemistry and Biology of the Eneidyne Anticancer Antibiotics // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1991. – V.30, №11. – Pp.1387-1416.
 5. Chinchilla R., Najera C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry // *Chem. Rev.* – 2007. – V.107. – Pp.874-922.
 6. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. Pd-Cu-катализируемый синтез алк-5-ен-7-ин-2-онов // *ЖОХ.* – 2018. – Т.88, №10. – С.1711-1713.
 7. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Васильева А.Н., Зорин В.В. Однореакторный синтез N-2,4-ениновых циклических аминов // *ЖОХ.* – 2019. – Т.89, №3. – С.472-474.
 8. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More / Ed. by de Meijere A., Bräse S., Oestreich M. – N.-Y.: Wiley-VCH, 2014. – 1576 p.
 9. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Akimova D.A., Zorin V.V. Stereoselective Synthesis of Pear Ester // *Chem. Nat. Compd.* – 2017. – V.53, №6. – Pp.1017-1019.
 10. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Fe-катализируемое кросс-сочетание 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов с втор-бутилмагнийбромидом // *ЖОХ.* – 2014. – Т.84, №8. – С.1394-1396.
 11. Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез 1-[(2E,4E)-додека-2,4-диеноил]пиперидина // *Изв. высших учебных заведений. Хим. и хим. технол.* – 2011. – Т.54, №10. – С.97-99.
 12. Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis. Ed. E. Negishi. – N.-Y.: Wiley interscience, 2002. – 3424 p.
 13. Пат. №2016160246 JP. Cis cinnamic acid analog and gravitropism modifier. / Fujii Y., Wasano N., Tamura N., Shindo M., Matsumoto K. // <https://worldwide.espacenet.com>, 2016.
 14. Pahadi N.K., Camacho D.H., Nakamura I., Yamamoto Y. Palladium-Catalyzed Dimerization of Conjugated Dienes: Synthesis of (E)-1,2-Divinyl-diethynylethenes Having Donor and Acceptor Chromophores at the Terminus of Alkyne // *J. Org. Chem.* – 2006. – V.71, №3. – Pp.1152-1155.
 15. Xu K., Sun S., Zhang G., Yang F., Wu Y. One-pot synthesis of unsymmetrical diarylacetylenes via Sonogashira/deacetonation/Sonogashira cross-coupling of two different aryl chlorides with 2-methyl-3-butyne-2-ol // *RSC Adv.* – 2014. – V.4. – Pp.32643-32646.
 16. Li W., Zhang J. Phosphine-mediated regio- and stereoselective hydrocarboxylation of Enynes // *Org. Lett.* – 2014. – V.16. – Pp.162-165.
 17. Игнатишина М.Г., Климина Е.В., Хлебникова П.С., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез (E)-2-((E)-бензилиден)-4-фенилбут-3-енала // *Баш. хим. ж.* – 2020. – Т.27, №4. – С.4-7.
 - retention or inversion of olefin geometry]. *Tetrahedron Lett.*, 2020, vol.61, no.10, 151565.
 3. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Akimova D.A., Zorin V.V. [Fe-catalyzed synthesis of methyl-(2E,4Z)-deca-2,4-dienoate, a component of sex pheromones of *Pityogenes chalcographus* and *Acanthoscelides obtectus*]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2017, vol.87, no.7, pp.1638-1640.
 4. Nicolaou K.C., Dai W.M. [Chemistry and Biology of the Eneidyne Anticancer Antibiotics]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1991, vol.30, no.11, pp.1387-1416.
 5. Chinchilla R., Najera C. [The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry]. *Chem. Rev.*, 2007, vol.107, pp. 874-922.
 6. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Abdullina E.A., Zorin V.V. [Pd-Cu-catalyzed synthesis of alk-5-en-7-yn-2-ones]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2018, vol. 88, no.10, pp.2197-2199.
 7. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Vasilyeva A.N., Zorin V.V. [One-pot synthesis of N-2,4-enyne cyclic amines]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2019, vol.89, no.3, pp.540-542.
 8. [Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More]. Ed. by de Meijere A., Bräse S., Oestreich M. New-York, Wiley-VCH Publ., 2014, 1576 p.
 9. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Akimova D.A., Zorin V.V. [Stereoselective Synthesis of Pear Ester]. *Chem. Nat. Compd.*, 2017, vol.53, no.6, pp.1017-1019.
 10. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. [Fe-catalyzed cross-coupling of 3-chloroprop-2-en-1-ylamines with sec-butylmagnesium bromide]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2014, vol.84, no.8, pp.1638-1640.
 11. Shakhmaev R.N., Ishbaeva A.U., Zorin V.V. *Pd-kataliziruyemyi sintez 1-[(2E,4E)-dodeka-2,4-dienoil]piperidina* [Pd-Catalyzed Synthesis of 1-[(2E,4E)-dodeca-2,4-dienoyl]piperidine]. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Seriya «Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya»* [Russian Journal of Chemistry and Chemical Technology], 2011, vol.54, no.10, pp.97-99.
 12. [Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis]. Ed. E. Negishi. New-York, Wiley interscience Publ., 2002, 3424 p.
 13. Fujii Y., Wasano N., Tamura N., Shindo M., Matsumoto K. [Cis cinnamic acid analog and gravitropism modifier]. Patent JP no.2016160246, 2016.
 14. Pahadi N. K., Camacho D. H., Nakamura I., Yamamoto Y. [Palladium-Catalyzed Dimerization of Conjugated Dienes: Synthesis of (E)-1,2-Divinyl-diethynylethenes Having Donor and Acceptor Chromophores at the Terminus of Alkyne]. *J. Org. Chem.*, 2006, vol.71, no.3, pp. 1152-1155.
 15. Xu K., Sun S., Zhang G., Yang F., Wu Y. [One-pot synthesis of unsymmetrical diarylacetylenes via Sonogashira/deacetonation/Sonogashira cross-coupling of two different aryl chlorides with 2-methyl-3-butyne-2-ol]. *RSC Adv.*, 2014, vol.4, pp.32643-32646.
 16. Li W., Zhang J. [Phosphine-mediated regio- and stereoselective hydrocarboxylation of Enynes]. *Org. Lett.*, 2014, vol.16, pp.162-165.
 17. Ignatishina M.G., Klimina E.V., Khlebnikova P.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. *Pd-kataliziruyemyi sintez (E)-2-((E)-benziliden)-4-fenilbut-3-enalya* [Pd-catalyzed synthesis of (E)-2-((E)-benzylidene)-4-phenylbut-3-enal]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2020, vol.27, no.4, pp.4-7.

Э. Г. Мамедбейли (д.х.н., проф.), И. Г. Аюбов (к.х.н., доц.),
С. В. Исмаилова (н.с.), Г. Э. Гаджиева (с.н.с.)

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПИПЕРИДИНСОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВАНИЯ МАННИХА

Институт нефтехимических процессов им. Ю. Г. Мамедалиева
Национальной Академии Наук Азербайджана,
лаборатория «Исследование антимикробных свойств и биоповреждений»
AZ 1025, Республика Азербайджан, г. Баку, пр. Ходжалы, 30; e-mail: nkpi@nkpi.az

E. H. Mammadbeyli, I. H. Ayyubov, S. V. Ismayilova, G. E. Hajiyeva

BIOLOGICALLY ACTIVE PIPERIDIN-CONTAINING MANNICH BASES

Institute of Petrochemical Processes of National Academy of Sciences of Azerbaijan
30, Prospekt Khodzhalı Str., AZ 1025, Baku, Azerbaijan Republic; e-mail: nkpi@nkpi.az

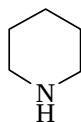
Представлен обзор результатов научных исследований в области синтеза и изучения биологически активных свойств пиперидинсодержащих оснований Манниха, осуществленных в последние годы. Показано наличие высокой биологической активности у аминометоксипроизводных, содержащих пиперидиновый фрагмент. Сообщается, что некоторые пиперидиновые основания Манниха обладают высокой антибактериальной активностью в отношении *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.typhi*, *Sh.flexneri* и *Pr.mirabilis*, а также антифунгальной активностью против *M.gypseum*, *M.canis*, *T.mentagrophytes*, *T.rubrum* и *C.albicans*.

Ключевые слова: антимикробные свойства; биологическая активность; основания Манниха; пиперидин; фунгициды.

A review of the results of scientific research in the field of synthesis and study of the biologically active properties of piperidine-containing Mannich bases carried out in recent years is presented. The presence of high biological activity in aminomethoxy derivatives containing a piperidine fragment was shown. Some Mannich piperidine bases are reported to have high antibacterial activity against *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.typhi*, *Sh.flexneri* and *Pr.mirabilis*, as well as antifungal activity against *M.gypseum*, *M.canis*, *T.mentagrophytes*, *T.rubrum* and *C.albicans*.

Key words: antimicrobial properties; biological activity; fungicides; Mannich bases; piperidine.

Пиперидин (пентаметиленимин) – представляет собой шестичленный насыщенный цикл с одним атомом азота и по своим химическим свойствам является типичным вторичным алифатическим амином.



В представляемой статье осуществлен анализ научных результатов исследований в области синтеза и нахождения областей применения пиперидинсодержащих оснований Манниха. Так, в обзоре ¹ обсуждается биологическая активность оснований Манниха, полученных из различных суб-

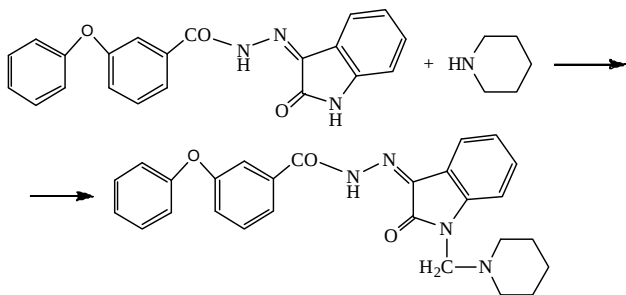
стратов посредством реакции аминометилирования, с акцентом на взаимосвязь между структурой и биологической активностью. Обзор широко охватывает литературные отчеты, в которых за последнее десятилетие были описаны основания Манниха как противоопухолевые и цитотоксические агенты или соединения с потенциальной антибактериальной и противогрибковой активностью, в том числе описаны и пиперидинсодержащие основания Манниха.

Гидрохлориды этилимида были получены пропусканием газообразного HCl через растворы замещенных цианидов бензила и абсолютного этанола. На их основе реакцией с этилкарбаматом получены этоксикарбонилгидразоны, а последующее их превращение посредством гидразингидрата приводит к образованию замещенных 4-амино-4,5-дигидро-1-Н-1,2,4-триазол-5-онов. Это соеди-

Дата поступления 16.01.22

нение стало ключевым при взаимодействии с изатином и 5-хлоризатином для получения оснований Манниха при взаимодействии последних с формальдегидом и пиперидином. Их химическое строение подтверждено методами ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и элементного анализа ².

В работе ³ были рассмотрены синтез, характеристика, антимикробная активность некоторых новых производных пиразолона. Авторы синтезировали (4Z)-2-(4-((15Z)-4-(2-фенилгидразоно)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксопиразол-1-ил)фениламино)-N'-(2-оксоиндолин-3-илиден)ацетогидразид и подвергали его реакции Манниха с циклическими вторичными аминами (пиперидин, морфолин, N-метилпиперидин) в присутствии формальдегида в среде ДМФ с получением (4Z)-2-(4-((15Z)-4-(2-замещенный арилгидразоно)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксопиразол-1-ил)фениламино)-N-(2-оксо-1-((пиперидин-1-ил)метил)-индолин-3-илиден)ацетогидразид.

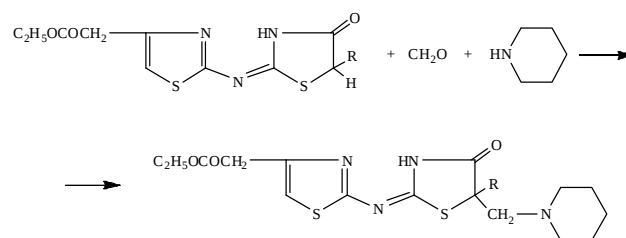


Строение полученных оснований Манниха подтвердили данными ^1H ЯМР и масс-спектро스코пии. Антибактериальную активность синтезированных соединений изучали диско-диффузионным методом в отношении патогенных бактерий и грибов. Показана их высокая антимикробная и антифунгальная активность.

Отмечается, что химия оснований Манниха вызывает все больший и растущий интерес ⁴. Основания Манниха являются потенциально полезными синтетическими промежуточными продуктами и используются для синтеза разнообразных карбоциклических, гетероциклических соединений и природных продуктов. Также растет интерес к основаниям Манниха из-за их широкого спектра биологической и фармакологической активности. Авторы отмечают, что реакция Манниха с использованием нитроалканов и связанных с ними соединений в качестве субстратов имеет синтетическое значение, а продукты обладают потенциалом в качестве биологически активных веществ. Сообщается об успешном синтезе нитрооснований Манниха, полученных из нитроалканов и морфолина или пиперидина. Настоящая работа сосредоточена на изучении реакционной способ-

ности β -нитростирола в реакции Манниха с использованием различных подходов. Синтезированные нитро-основания Манниха были протестированы как противомикробные агенты, которые показали высокую активность как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий.

4-Карбэтоксиметил-2-[(α -хлорпропионил/ α -бромбутирил/ α -хлор-(α -фенил)ацетил)амино]тиазолы были синтезированы реакцией 4-карбэтоксиметил-2-аминотиазола с α -хлорпропионилхлоридом, α -бромбутирилбромидом и α -хлор- α -фенилацетилхлоридом соответственно, что затем кипятили с обратным холодильником с тиоцианатом аммония с получением 5-замещенных 2-[(4-карбэтоксиметилтиазол-2-ил)имино]-4-тиазолидинонов ⁵. Последние перемешивали с формальдегидом и различными вторичными аминами, в том числе пиперидином, с целью получения 15 новых соединений со структурой 5-замещенного 5-(N,N-дизамещенный аминометил)-2-[(4-карбэтоксиметилтиазол-2-ил)имино]-4-тиазолидиноны.

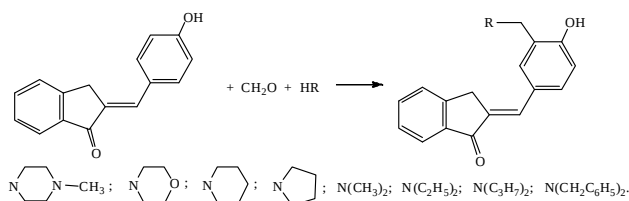


Антибактериальная активность соединений против *S.aureus* ATCC 6538, *S.epidermidis* ATCC 12228, *E.coli* ATCC 8739, *K.pneumoniae* ATCC 4352, *P.aeruginosa*, ATCC 1539, *S.typhi*, *Sh.flexneri* и *Pr.mirabilis* ATCC 14153 были протестированы с использованием метода дисковой диффузии, в то время как противогрибковая активность соединений против *M.gypseum* NCPF-580, *M.canis*, *T.mentagrophytes*, *T.rubrum* и *C.albicans* ATCC 10231 тестировали с использованием метода микроразбавления. Показана высокая активность полученных оснований Манниха в отношении представленных микроорганизмов.

Описан общий метод получения мультизамещенных хиральных пиперидинов, разработанный на основе биосинтеза природных продуктов пиперидина ⁶. В биосинтезе Δ^1 -пиперидин играет ключевую роль в качестве обычного промежуточного соединения, дающего начало множеству природных алкалоидов на основе пиперидина. Природа использует L-лизин в качестве строительного блока, ферментативно превращая его в δ -аминокарбонильный промежуточный продукт в качестве предшественника для циклизации в Δ^1 -пипери-

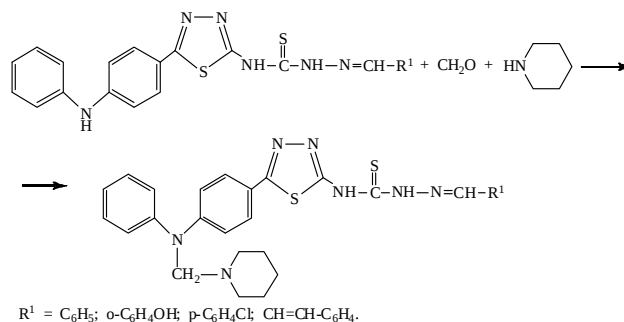
дин. Авторы предполагали, что такой процесс может быть осуществлен с помощью реакции Манниха винилогического типа, если использовать функционализированный диенолят. Была разработана стереоселективная трехкомпонентная винилогическая реакция типа Манниха 1,3-бис-триметилсилинол эфира, обнаружено, что он дает циклизированное хиральное дигидропиридиновое соединение в качестве аддукта. Подобно Δ^1 -пиперидину в биосинтезе, полученное хиральное 2,3-дигидропиридиновое соединение является универсальным промежуточным продуктом для создания множества новых хиральных соединений пиперидина. Этот универсальный промежуточный продукт был использован для получения множества новых хиральных хинолизиновых соединений, включая природный алкалоид (–)-эпимиртин.

В работе ⁷ сообщается, что халконы и основания Манниха представляют собой группу соединений, известных своей цитотоксичностью. В этом исследовании ограниченный аналог халкона, соединение 2-(4-гидроксифенилиден)-2,3-дигидроинден-1-он был использован в качестве исходного соединения для синтеза новых оснований Манниха, поскольку основания Манниха могут вызывать большую цитотоксичность, чем аналоги халкона. В этом исследовании циклические и ациклические амины были использованы для синтеза оснований Манниха, в том числе и пиперидин. Все соединения были протестированы против Ca9-22 (карцинома десны), HSC-2, HSC-3 и HSC-4 (плоскоклеточная карцинома полости рта) в качестве линий опухолевых клеток и HGF (фибробласты десен), HPC (клетки пульпы) и HPLF (пародонтальные клетки). Для соединений определяли значения индекса селективности и значения выражения эффективности-селективности.



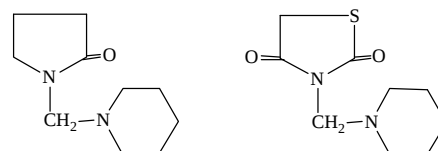
Осуществлен синтез ряда N-Манниховых оснований изатина, полученных из изатина, 5-метил- и 5-бромизатина в качестве активного водородного компонента и диметиламина, диэтиламина, морфолина, пиперидина, N-этилциклогексиламина, 3-аза-бицикло[3.2.2]-нонана и 3-аза-бицикло[3.2.1]-октана в качестве фрагмента вторичного амина. Эти соединения испытаны на наличие фармакологических свойств ⁸.

Ряд некоторых новых оснований N-Манниха гетероциклического 1,3,4-тиадиазола был синтезирован путем конденсации 1,3,4-тиадиазола, содержащего ароматический вторичный амин, ароматические альдегиды и циклические соединения, с использованием реакции Манниха и с помощью обычного синтеза ⁹. Выход всех синтезированных соединений находился в диапазоне 57.41–83.3 %.



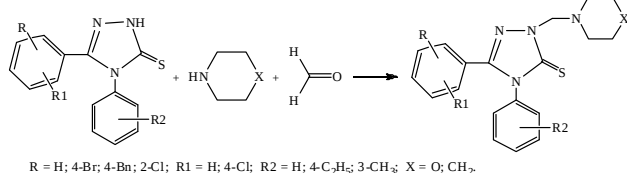
Строение синтезированных соединений подтверждено методами УФ-, ИК-, ЯМР ¹H спектроскопии. *In vitro* определена антибактериальная активность синтезированных соединений в отношении двух грамположительных (*S.aureus* и *B.subtilis*) и грамотрицательных (*E.coli* и *K.pneumoniae*) бактерий методом чашки с использованием стандартного препарата ципрофлоксацин. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) изменялись в диапазоне 1.56–200 мг/мл. Показана высокая антимикробная активность полученных соединений. Противогрибковая активность синтезированных соединений *in vitro* также была оценена методом чашки против грибов *A.niger* и *C.albicans* по сравнению со стандартным препаратом флуконазолом. Результаты показали, что соединения активны против исследуемых патогенов и нетоксичны.

В работе ¹⁰ осуществлен синтез нескольких новых оснований Манниха путем конденсации вторичных аринов в смеси с формальдегидом со следующими соединениями: 2-пирролидон, 2,4-тиазолидиндион, гидантоин, 5,5-диметилгидантоин, урацил, этилнитрамин и *n*-бутилнитрамин. Получены основания Манниха следующего типа:



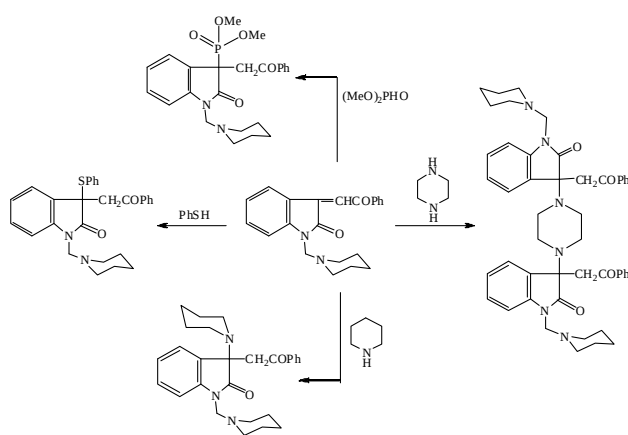
В рамках исследования потенциала антигипертензивных свойств морфолин- и пиперидиновых производных, были разработаны и синтезированы 10 новых соединений, содержащих 1,2,4-триазольные и морфолиновые или пиперидиновые

фрагменты. *In silico* исследования показали, что все синтезированные соединения являются перспективными ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и относятся к 4 и 5 классам токсичности по классификация химических веществ ¹¹.

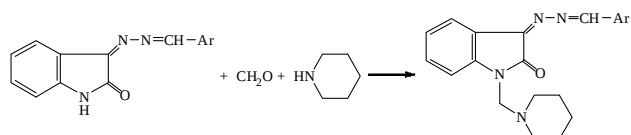


В работе ¹² описана серия новых {4-[3-метил-5-оксо-4-(4-замещенный фенилгидразоно)-4,5-дигидропиразол-1-ил]фенокси}-уксусная кислота-(2-оксо-1-пиперидин-1-илметил-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-гидразилов, синтезированных по реакции Манниха из {4-[3-метил-5-оксо-4(4-замещенный фенилгидразоно)-4,5-дигидропиразол-1-ил]-фенокси}-уксусная кислота-(2-оксо-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-гидразида с водным формальдегидом и раствором пиперидина в диметилформамиде. Синтезированные основания Манниха охарактеризованы данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H и масс-спектрометрии. Электрохимическое поведение этих соединений изучали двумя методами, а именно: полярографией и циклической вольтамперометрией. Результаты обоих методов были сопоставлены, и предложены механизмы восстановления в кислой, а также в основной среде.

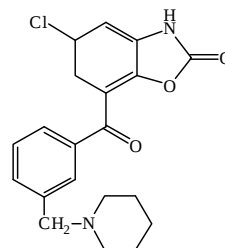
Показано, что основания Манниха привлекают интерес химиков и биологов из-за их реакционной способности как синтетического промежуточного продукта и их широкого спектра биологической активности. Основываясь на мощных антиоксидантных, цитотоксических и других биологических свойствах оснований Манниха, существует сильная мотивация для продолжения синтеза новых оснований Манниха, содержащих 2-индолиноновое ядро. В настоящем исследовании 3-(фенацилиден)-1-(пиперидин-1-илметил)-индолин-2-он, 3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он и 1,3-ди-(2-оксоиндолин-3-илиден)ацетон были синтезированы и использовались в качестве ключевого интермедиата при синтезе новых производных 2-индолинона. Все синтезированные соединения охарактеризованы методами ИК, ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР, масс-спектрометрии и элементным анализом. Синтезированные соединения были протестированы на их антиоксидантную активность *in vitro* с использованием блеомицин-зависимых анализов повреждения ДНК ¹³.



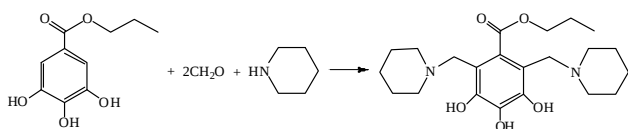
Химия изатина (2,3-индолиндиона) и его производных является предметом широкого и растущего интереса из-за их широкого диапазона биологической и фармакологической активности ¹⁴. Был проведен обзор обширной литературы, посвященной химии и фармакологической активности изатина и родственных ему соединений. В частности, большой интерес был сосредоточен вокруг N-оснований Манниха изатина, которые обладают широким спектром действия, включая антибактериальное, противосудорожное, анти-ВИЧ, противогрибковое, цитотоксическое и противоопухолевое и это стимулировало дальнейшие исследования в этой области. В работе показаны пиперидин производные изатина, полученные на основе трехкомпонентной реакции Манниха:



В работе ¹⁵ серия новых оснований Манниха 7-ацил-5-хлор-2-оксо-3Н-бензоксазолов, синтезированных их взаимодействием с формальдегидом и некоторыми вторичными аминами. Их химическая структура были изучены с помощью ИК, ¹H ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Исследование *in vitro* антимикробной активности синтезированных соединений осуществляли методом микробульона против шести патогенных бактерий. Показана высокая активность полученных аддуктов в отношении этих патогенов.



Реакция Манниха – единственный известный одностадийный синтетический метод замены атома водорода в органическом субстрате аминокильной группой. Подходящими органическими субстратами в реакции Манниха являются богатые электронами молекулы. Фенолы являются классическим примером таких богатых электронами субстратов в реакции Манниха, и хотя моногидроксильные фенолы широко использовались в качестве субстратов в этом превращении, в литературе имеется скудная информация об аминокилировании полигидроксильных фенолов. В статье ¹⁶ исследуется реакция Манниха такого полигидроксильного субстрата, а именно хорошо известного антиоксиданта *n*-пропилгаллата, с формальдегидом в качестве альдегидного компонента и двумя эквивалентами циклических вторичных аминов (пиперидин, морфолин, 4-бензилпиперазин, 4-фенилпиперазин и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин) в качестве аминных реагентов.



Структура полученного бис-аминометильного производного *n*-пропилгаллата, разработанного в качестве потенциального ингибитора образования радикалов подтверждено анализом ЯМР.

Работа ¹⁷ была направлена на синтез оснований Манниха пиперидина и производных *n*-хлоранилина и исследование их антиоксидантной и антимикробной активности. Синтезированные соединения были охарактеризованы ЯМР, ИК и УФ-В спектроскопией. Использовали 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил радикал и методы диффузии *Agar Well* для антиоксидантного и антимикробного скрининга соответственно. Было получено 8 оснований Манниха:

N,3-дифенил-3-(пиперидин-1-ил)пропанамид (MB1);

3-((4-хлорфенил)амино)-2-гидрокси-1,2,3-трифенилпропан-1-он (MB2);

2-((3-((4-хлорфенил)амино)-3-фенилпропаноил)окси)бензойная кислота (MB3);

3-(((4-хлорфенил)амино)(фенил)метил)-5,7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)хроман-4-он (MB4);

3-((4-хлорфенил)амино)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-фенилпропан-1-он (MB5);

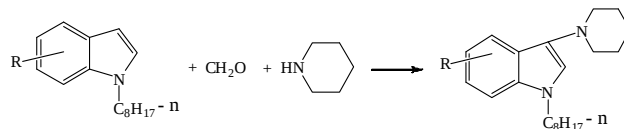
3-((4-хлорфенил)амино)-N,3-дифенилпропанамид (MB6);

2-((4-хлорфениламино)метил)бензойный пероксидангидрид (MB7);

и 3-(4-хлорфениламино)-1,3-дифенилпропан-1-он (MB8). ЯМР подтвердил присутствие

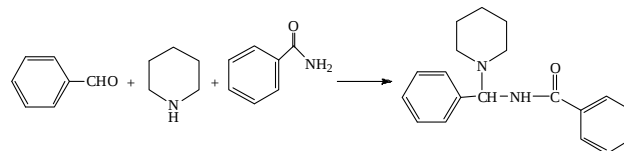
ароматического участка N–H в диапазоне $\delta=4.00$ м.д. ИК также подтвердил наличие C=O, O–H и N–H связей, типичных для оснований Манниха. Показано, что соединения обладают значительной антиоксидантной активностью по сравнению со стандартами витамина С и бутилированного гидроксиланизола и показали значительное ингибирование при 1.0 мг/мл и 0.5 мг/мл соответственно. MB1, MB2 и MB3 проявляют сильную антимикробную активность, в то время как MB4–MB8 проявляют умеренную активность против бактерий и грибов.

Включение азаспирокетальных оснований Манниха, в том числе содержащих пиперидиновый фрагмент в мембрану с целью получения 6-метокси-1-*n*-октил-1-Н-индольного каркаса, обладающего противотуберкулезными свойствами, привело к появлению аналогов с улучшенной селективностью и субмикромольной активностью против *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Усиление активности за счет спирального кольца был подтвержден на мышинной модели туберкулеза. Как и ожидалось, для агентов, вводящих мембрану, индолилазаспирокетальные основания Манниха нарушают фосфолипидные везикулы, проницаемые бактериальные клетки и индуцированные микобактериальные клетки ¹⁸.



Было обнаружено, что трибромид тетрабутиламмония является эффективным катализатором для однократного синтеза высокозамещенных пиперидинов посредством комбинации 1,3-дикарбонильных соединений, ароматических альдегидов и различных аминов в этаноле при комнатной температуре ¹⁹. Экономическая целесообразность, хорошие выходы аддуктов, экологически безвредные и мягкие условия реакции – вот некоторые из важных особенностей этой реакции аминокилирования.

В статье ²⁰ описывается синтез нового типа основания Манниха, N-(1-пиперидинобензил)-бензамида и его комплекссообразование с ионами Cu (II), Co (II), Ni (II) и Zn (II).

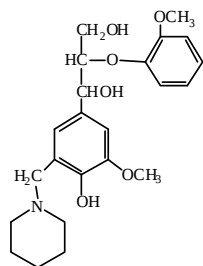


Структурные особенности комплексов охарактеризованы данными микроанализа, методами ИК, УФ-видимого, ЯМР, ЭПР и ТГА. Электролитическое поведение хелатов оценивали по данным

их молярной проводимости. Мономерная природа хелатов подтверждается их магнитными значениями восприимчивости. Спектры ЭПР в X-диапазоне комплекса меди в ДМСО при 300 и 77 К, и их основные особенности были определены. Антимикробная активность лиганда и его комплексов были широко изучены методом диффузии с использованием ДМФА в качестве растворителя в отношении таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и грибов *Aspergillus niger*, *Rhizoctonia bataicola*. Значения зоны ингибирования были обнаружены при 37 °С в течение 24 ч. Авторы отмечают, что все комплексы обладают более высокой активностью, чем свободный лиганд и стандартные препараты.

Дигидрохлориды N,N-бис[1-арил-3-(пиперидин-1-ил)пропилен]гидразина были синтезированы на основе реакции 2 моль гидрохлоридов 1-арил-3-(пиперидин-1-ил)-1-пропанона с 1 моль гидразингидрата в работе ²¹. Арильная часть представляет собой C₆H₅ (P1), 4-CH₃C₆H₄ (P2), 4-CH₃OC₆H₄ (P3), 4-НОС₆H₄ (P4), 4-ClC₆H₄ (P5), 3-CH₃OC₆H₄ (P6), 4-FC₆H₄ (P7) и 4-BrC₆H₄ (P8). За исключением P1, все соединения были синтезированы впервые. Химическая структура подтверждена УФ, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопией. Показано, что комплексы P1, P2, P7 и P8 обладают активностью против клеток гепатомы человека (Huh7), а P1, P2, P4, P5, P6, P7 и P8 против клеток рака груди (T47D) показали цитотоксичность. P1, P2 и P7 имели более сильную цитотоксичность в отношении клеток Huh7, чем у контрольного соединения 5-FU, тогда как только P2 был более эффективен, чем 5-FU, против клеток T47D.

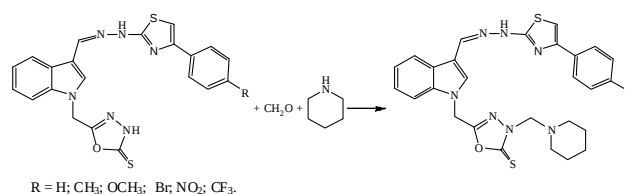
Изучена реакционная способность модельных соединений лигнина в реакции Манниха с пиперидином и формальдегидом ²².



Было подтверждено, что пиперидинометильная группа вводится количественно в стерически беспрепятственных положениях *орто*- к фенольному гидроксилу, когда субстрату дают возможность реагировать в условиях окружающей среды. Последовательное применение реакции Манниха с последующим количественным ³¹P ЯМР на различных образцах лигнина позволило определить количество различных ароматических групп, не-

сущих свободные фенольные гидроксильные группы. В частности, методика позволила количественно определить *para*-гидроксилфенолы, катехолы, гваяколы и фенолы, содержащие заместители C₅ или C₆. Количественная надежность метода была также проверена серией растворенных крафт-лигнинов, выделенных с различной степенью делигнификации. Было обнаружено, что эти данные лучше по сравнению с данными, полученными перманганатным окислением. Показана высокая биологическая активность синтезированных соединений.

Работа ²³ направлена на синтез, характеристику и скрининг биологической активности ряда N-((3-(4-хлор-3-оксо-1-((4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)амино)азетидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамидов. Индол-3-карбальдегид и хлорэтилацетат растворяли в ДМФ. К этой реакционной смеси добавляли безводный K₂CO₃ и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (35 °С) в течение 8 ч с получением 2-(3-формил-1H-индол-1-ил)ацетата. В этой реакционной смеси растворяли эквимольное количество гидразинкарботиоамида в абсолютном спирте, добавляли три капли уксусной кислоты и затем ее нагревали на паровой бане в течение 5–6 ч при 100 °С для получения этил-2-(3-((2-карбамоилгидразон)метил)-1H-индол-1-ил)ацетата. α-Галогенкетоны (хлорацетофенон, хлорацетон) в количестве 10 мМ добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, в результате чего был получен этил-2-(3-((2-(4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)гидразон)метил)-1H-индол-1-ил)ацетат. К полученному продукту добавляли монохлорацетилхлорид (0.01 моль), затем по каплям основания Шиффа (0.01 моль) и триэтиламин (0.02 моль) в диоксане (25 мл) при комнатной температуре с получением этил-2-(3-(4-хлор-3-оксо-1-((4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)амино)азетидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата. В конечном счете был получен N-((3-(4-хлор-3-оксо-1-((4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)амино)азетидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид.

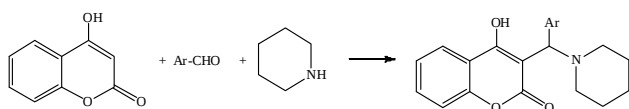


Структуры синтезированных соединений характеризовались ¹H и ¹³C ЯМР, масс-спектрометрией, ИК и элементным анализом. Антимикробную активность новых соединений проверяли ме-

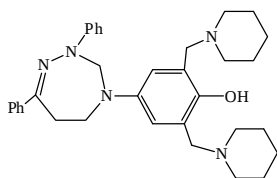
тодом диффузии в агаре. Показана высокая активность этих соединений в отношении различных микроорганизмов.

В патенте ²⁴ показан синтез нового спироукцинимидного основания Манниха, обладающего антилейкемической, антиконвульсионной и седативной активностью. Состав этого соединения включает гетероциклический фрагмент (морфолин, пиперидин, пиперазин) и низшую алкильную, гидроксиалкильную, алкоксиалкильную и др. группы.

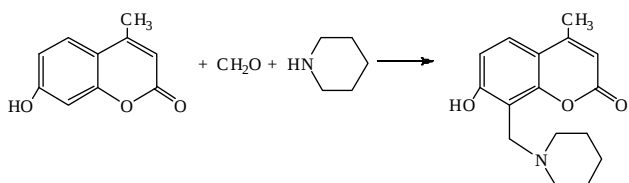
Простой и эффективный препаративный подход для синтеза различных α -бензиламинокумаринов включает трехкомпонентную реакцию 4-гидроксикумарина, ароматических альдегидов и вторичных аминов в экологически чистых условиях в водной среде. Основные преимущества этого метода – аэробные условия, короткое время реакции и мягкие условия ²⁵.



Трансаминирование между кетоновыми основаниями Манниха и первичными арилами дало ряд кетоновых втор-оснований Манниха. Различные тетрагидро-1,2,4-триазепины были синтезированы путем обработки арилгидразонов формальдегидом. 3-стирил-2Н-1,2,4-триазепин был получен из фенилгидразона и коричневого альдегида. Реакция Манниха с 4-(*n*-гидроксифенил)-тетрагидро-1,2,4-триазепином дала соответствующие основания Манниха. Показана высокая антибактериальная активность этих соединений ²⁶.



В работе ²⁷ описан синтез Манниховых оснований кумарина с применением реакции аминотетирования на основе 7-гидрокси-4-метилкумарина с использованием обычной, а также микроволновой технологии для сравнения осуществимости, времени реакции и выхода продукта. Для этого 7-гидрокси-4-метилкумарин был получен с использованием конденсации Пехмана. Целевой продукт был синтезирован взаимодействием полученного кумарина с различными вторичными аминами.

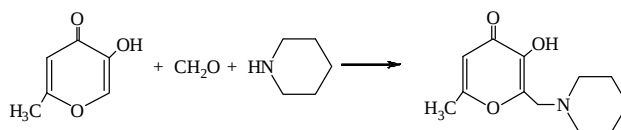


Сравнение традиционных и микроволновых методов продемонстрировали, что микроволновой синтез более удобен и проще, с лучшим выходом и меньшим образованием побочных продуктов по сравнению с обычным методом синтеза.

Последние достижения в области пиперидиновой составляющей в составе оснований Манниха в лечении рака описаны в обзоре ²⁸.

В работе ²⁹ отмечается, что кумарин и модифицированные азотистые гетероциклические ядра проявляют биологическую активность. Объединение их в гибридную молекулу может привести к новым фармакологическим агентам. Был синтезирован ряд гибридных соединений, объединяющих кумарин и пиперидин, пиперазин, пуриновый или тетрагидроизохинолиновый фрагменты, и была проведена оценка их антиаритмической активности. Показано, что реакция Манниха кумаринов (пеурутеницин, пеуценол и 6-цианумбеллиферон) с формальдегидом и различными аминами, включая несколько алкалоидов – анабазин, теofilлин или тетрагидроизохинолины, протекает при нагревании с обратным холодильником в диоксане в присутствии 4-диметиламиногруппы. Двадцать два новых основания Манниха на основе кумарина были синтезированы путем введения функциональной аминотетильной группы в положение 8 из 6 замещенных 7-гидрокси-2Н-хромен-2-онов по реакции Манниха. Результаты показали, что эффект заместителей С-6 и С-8 был очевиден в разработанной авторами системе и существовала взаимосвязь между структурами и антиаритмической активностью 6,7,8-тризамещенных кумаринов. 8-(6,7-диметокси-1-(3,4,5-триметоксифенил)тетрагидроизохинолинилметил)-замещенные производные пеуценола показали *in vivo* выраженную и избирательную антиаритмическую активность при эпинефриновых аритмиях по сравнению с природным кумариновым пеуценолом. Умеренная токсичность нового соединения стимулировала дальнейшую разработку терапевтически релевантных аналогов на основе этого нового типа гибридов кумарин-тетрагидроизохинолин.

Ряд структурных соединений 3-гидрокси-6-метил-2-[(замещенный пиперидин-1-ил)метил]-4Н-пиран-4-она был синтезирован взаимодействием 5-гидрокси-2-метил-4Н-пиран-4-она с подходящими производными пиперидина с использованием условий реакции Манниха ³⁰.

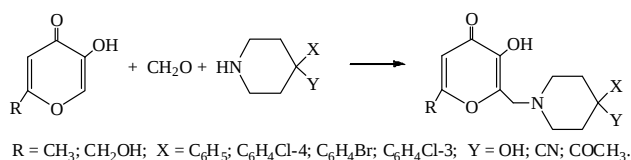


Антибактериальная активность соединений для *E.coli* ATCC 25922, *S.paratyphi* ATCC BAA-1250, *S.flexneri* ATCC 12022, *E.ergoviae* ATCC 33426 и *M.Smegmatis* ATCC 14468 оценивали *in vitro* методом разбавления бульона для определения МИК. Кроме того, их ингибирующее действие на фермент ДНК-гиразу оценивали с использованием метода суперспирализации ДНК-гиразы. Все синтезированные соединения показали значение МИК 8 или 16 мкг/мл, для *M.smegmatis*, тогда как для остальных была достигнута активность от минимальной до умеренной. Анализ суперспирализации показал в лучшем случае очень слабое ингибирование фермента. Авторы отмечают, что синтезированные соединения также будут испытаны для тестирования на виды *Mycobacterium* и ингибирования топоизомеразы II для разработки новых ведущих препаратов для лечения нетуберкулезных микобактериальных инфекций.

В исследовании ³¹ серия оснований Манниха была синтезирована с использованием 4-гидроксиацетофенона в качестве предшественника. Первой стадией синтеза было получение 4-метоксиацетофенона метилированием фенольной гидроксильной группы 4-гидроксиацетофенона. Показано, что и 4-гидроксиацетофенон, и 4-метоксиацетофенон кипятили с обратным холодильником отдельно с пиперидином и формальдегидом, используя абсолютный этанол в качестве растворителя, с получением 4-гидрокси-3,5-(дипиперидин-1-илметил)ацетофенона и 4-метокси-3-(пиперидин-1-илметил)ацетофенона соответственно. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии. Структуры полученных конечных соединений были определены с использованием нескольких спектроскопических методов, включая ИК, ¹H и ¹³C ЯМР. Обе реакции дали основания Манниха в виде желтовато-коричневой жидкости. Показана высокая антимикробная активность полученных соединений.

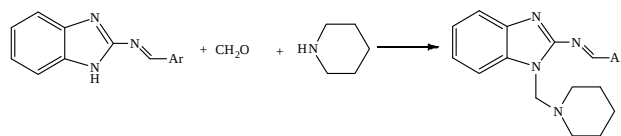
Сообщается, что реакция Манниха издавна используется для приготовления многих фармацевтически важных молекул. В работе ³² синтезированы новые основания Манниха класса β-амино-диарилдиенонов с выраженным антипростатным действием и выраженной активностью против рака. Авторы отмечают, что синтезированные основания Манниха содержат пиперидиновый фрагмент.

Ряд новых 3-гидрокси-6-гидроксиметил/метил-2-замещенных 4Н-пиран-4-онов был синтезирован и получен реакцией коджевой кислоты или алломальтола с производными пиперидина и формалином в качестве потенциальных противосудорожных соединений ³³.



Структура синтезированных соединений была подтверждена с использованием результатов ИК, ¹H ЯМР. Противосудорожную активность оценивали с помощью тестов с максимальным электрошоком (*MES*) и подкожным введением метразола (*scMet*). Нейротоксичность определяли тестом на токсичность ротора. Все эти тесты проводились в соответствии с процедурами программы *Antiepileptic Drug Development (ADD)*. Согласно исследованиям активности и во всех дозах, 3-гидрокси-2-[(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)метил]-6-метил-4Н-пиран-4-он и 2-[(4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-ил)метил]-3-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4Н-пиран-4-он проявляют противосудорожную активность против *MES*-индуцированных судорог через 4 ч. Также было установлено, что 2-{[4-(4-бромфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]метил}-3-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4Н-пиран-4-он наиболее активное соединение против вызванных *scMet* судорог во всех дозах через 0.5 и 4 ч. При скрининге нейротоксичности роторных двигателей все соединения не показали токсичности при всех дозах.

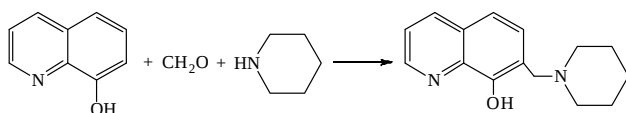
Был получен новый класс оснований Манниха – производных 2-амино-1Н-бензимидазола конденсацией оснований Шиффа или 2-бензиламинобензимидазолов с выбранными вторичными аминами (морфолин, пиперидин, N-метилпиперазин, N-фенилпиперазин, 1-(2-пиридил)пиперазин, 1-(2-метоксифенил)пиперазин, 1-(2-пиримидинил)пиперазин) и формальдегидом в этаноле ³⁴.



Производные пиридобензимидазола были синтезированы в реакциях основания Шиффа с выбранными соединениями, содержащими активные метиленовая группа: ацетилацетон, бензоилацетон и малонитрил. Структуры синтезированных соединений подтверждены результатами элементарного анализа, ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектрами. Продукты представляют интерес для биологических исследований и могут быть субстратами для дальнейшего синтеза. Все соединения были проверены против клеток человеческого лейкоза MV4-11, а затем наиболее активные из них были протестированы в отношении человеческих клеток рака груди T47D и легкого A549, а

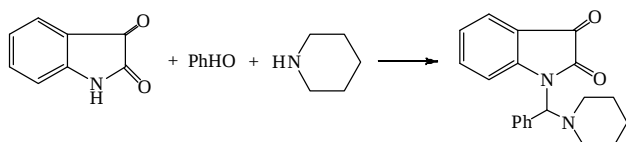
также нормальные фибробласты мыши (BALB/3Т3). Самым активным соединением против раковых клеток был 4-амино-3-циано-2-(4-гидроксифенил)-1,2-дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазол (IC₅₀ 0.23±0.05 мкг/мл против MV4-11 клеток), одновременно проявляя очень низкую цитотоксичность по отношению к фибробластам мыши. Цисплатин был контрольным препаратом.

В работе³⁵ показано, что противораковая активность 8-гидроксихинолинов зависит от образования комплексов с окислительно-восстановительной медью и ионами железа. Авторы использовали УФ-видимую спектрофотометрию и спектроскопию ЭПР для сравнения процессов диссоциации протонов и комплексообразования эталонного соединения 8-гидроксихинолина и трех связанных оснований Манниха для выявления возможных корреляций с биологической активностью.



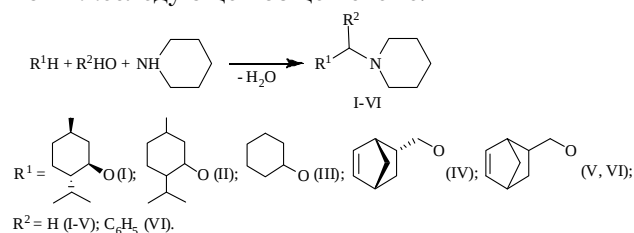
Исследуемые производные содержат фрагмент CH₂-N в положении 7, связанные с морфолином, пиперидином, также хлором и фторбензиламином. Твердофазные структуры полученных комплексов характеризовались рентгеноструктурным анализом монокристаллов. Кроме того, окислительно-восстановительные свойства комплексов меди и железа были изучены с помощью циклической вольтамперометрии и прямой реакции с физиологически релевантными восстановителями (глутатион и аскорбиновая кислота). Исследования цитотоксичности *in vitro* на людях показали, что синтезированные соединения проявляют активность в отношении клеток саркомы матки MES-SA/Dx5 в субнижком микромолярном диапазоне (значения IC₅₀ 0.2–3.3 мкМ).

Взаимодействие изатина с бензальдегидом и втор-амином или подходящим альдимином дало основание N-Манниха и бис-основание. В этой работе были синтезированы новые пиперидинсодержащие основания Манниха и изучена их антибактериальная активность в отношении различных микроорганизмов³⁶.



В наших исследованиях были осуществлены синтезы пиперидинсодержащих оснований Манниха на основе реакции аминотилирования с участием спиртов (*l*-(–)-ментол, *d,l*-(–)-ментол, циклогексанол, (+)-норборнилметанол, нор-

борнилметанол), альдегидов (формальдегид, бензальдегид) и пиперидина. Реакции протекают по нижеследующей общей схеме:



Выходы *l*-(–)-2-изопропил-5-метил-пиперидинометоксициклогексана (I)³⁷, *d,l*-(–)-2-изопропил-5-метил-пиперидинометоксициклогексана (II)³⁸, пиперидинометоксициклогексана (III)³⁹, (+)-5-пиперидинометоксиметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ена (V)⁴⁰, 5-пиперидинометоксиметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ена (V)⁴¹, N-{(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметокси)(фенил)метил}пиперидина (VI)⁴² составили 41–70 %. Синтезы провели в растворе бензола при 78–80 °С. При участии формальдегида, реакции протекали 4–5 ч при мольном соотношении реагентов: спирта, формальдегида и амина – 1:2:1 соответственно. Реакции с бензальдегидом провели в течение 6–7 ч при мольном соотношении реагентов: спирта, бензальдегида и амина – 1:1:1 соответственно. Соединения (I–VI) представляют собой жидкости с характерным запахом, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в органических растворителях (этанол, ацетон, бензол, CCl₄, CHCl₃ и др.). Состав и строение полученных соединений подтверждены с помощью данных элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, а также масс-спектрометрией.

Изучены антимикробные свойства полученных соединений в отношении грамположительных (*S.aureus*, *B.anthracooides*), грамотрицательных (*P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*) бактерий, а также дрожжеподобных грибов рода Кандиды^{43–45}. Для этого были подготовлены 1%-ные спиртовые растворы исследуемых веществ. Анализ проводили методом серийных разведений. В качестве питательной среды использовали мясо-пептонный агар pH 7.2–7.4 для бактерий и среду Сабуро для грибов. Длительность инкубации в термостате была 18–24 ч при 37 °С. Высевы делались через 10, 20, 40, 60 мин. Результаты представлены в табл. 1.

Результаты анализа (табл. 1) показали, что соединения (I–VI) обладают высокой биологической активностью, в частности, антимикробной и антифунгальной активностью в отношении вышеуказанных микроорганизмов, причем их губительное воздействие на микроорганизмы проявляется гораздо быстрее, чем у широко используемых в медицинской практике эталонов: риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин (табл. 2).

Таблица 1

**Антимикробная активность синтезированных оснований Манниха
в отношении различных микроорганизмов**

Микро- организм	Время экспозиции, мин	<i>t: f</i>																								
		I				II				III				IV				V				VI				
		1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	
<i>S. aureus</i>	10	–	–	+	+	–	–	–	±	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	+	
	20	–	–	±	+	–	–	–	±	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	
	40	–	–	–	+	+	±	±	+	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	
	60	–	–	–	+	+	±	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
<i>E. coli</i>	10	–	–	+	+	–	–	–	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	+	
	20	–	–	–	+	+	±	±	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	40	–	–	–	+	+	+	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	60	–	–	–	+	+	+	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
<i>K. pneu- moniae</i>	10	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	
	20	–	–	–	+	+	+	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	
	40	–	–	–	–	+	+	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	60	–	–	–	–	+	+	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
<i>P. aeru- ginosa</i>	10	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	20	–	–	±	–	–	–	–	–	–	–	–	–	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	40	–	–	–	±	–	–	–	±	–	–	–	–	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	60	–	–	–	+	+	±	±	+	–	–	–	–	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>B. anthrax- coide</i>	10	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	20	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	40	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	60	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>C. albicans</i>	10	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	20	–	–	–	±	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	40	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	60	–	–	–	–	+	±	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 2

Антимикробная активность контрольного препарата и эталонов

Микро- организм	Время экспози- ции, мин	<i>t: f</i>															
		Этанол (контроль)				Карболовая кислота				Хлорамин				Риванол			
		1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4
<i>S. aureus</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	–
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>E. coli</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	–	–	+	–
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	–	–	+	–
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	+	–
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	+	–
<i>K. pneu- moniae</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>P. aeru- ginosa</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>B. anthra- coide</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+

Примечание: (+) – рост, (–) – отсутствие роста, (±) – слабый рост; *t* – 1%-ный раствор исследуемого соединения в этиловом спирте; *f* – физиологический раствор.

Кроме того, методом серийных разведений определены минимальная ингибирующая концентрация и минимальная бактерицидная концентрация синтезированных соединений в отношении некоторых выше указанных микроорганизмов. Установлено, что полученные соединения реагиру-

ют на микроорганизмы при очень низких концентрациях.

Таким образом, пиперидинсодержащие основания Манниха не теряют своей актуальности, так как являются фармакофорными и проявляют высокую биологическую активность.

Литература

1. Roman G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V.89. – Pp.743-816.
2. Bekircan O., Bektas H. Synthesis of Schiff and Mannich bases of isatin derivatives with 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones // *Molecules*. – 2008. – V.13. – Pp.2126-2135.
3. Kanchana S. N., Burra V., Nath L. K. R. Novel Synthesis and Anti-Microbial Activity Study of Innovative Mannich Bases Containing 2-Phenoxy-1,3,2-Dioxaphospholanes And Indole Systems // *Oriental J. Chem.* – 2014. – V.30, №3. – Pp.92-97.
4. El-Sayed M. T., Kishk E., Afsah E-S. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Nitro-Mannich Bases Derived from β -Nitrostyrene // *Open Journal of Chemistry*. – 2015. – №4. – Pp.61-66.
5. Altintas H., Ates O., Irteksoz S. B. Synthesis of Mannich Bases of Some 2,5-Disubstituted 4-Thiazolidinones and Evaluation of Their Antimicrobial Activities // *Turk. J. Chem.* – 2005. – V.29. – Pp.425-435.
6. Yang Y. Building polyfunctional piperidines: a stereoselective strategy of a three-component Mannich reaction inspired by biosynthesis and applications in the synthesis of natural alkaloids (+)-241D; (–)-241D; isosolenopsin A and (–)-epimyrine // *RSC Advances*. – 2020. – №65. – Pp.561-564.
7. Tugrak M., Yamali C., Sakagami H., Gul H. I. Synthesis of mono Mannich bases of 2-(4-hydroxybenzylidene)-2,3-dihydroinden-1-one and evaluation of their cytotoxicities // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2016. – V.31, №5. – Pp. 818-823.
8. Varma R. S., Lewis W. Nobles Synthesis of isatin-N-mannich bases // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1966. – V.5, №4. – Pp.462-465.
9. Charanjeet S. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Novel N-Mannich Bases of Heterocyclic 1,3,4-thiadiazole // *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2019. – V.11, №3. – Pp.101-110.
10. Bombardieri C. C., Taurins A. The Mannich condensation of compounds containing acidic imino groups // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1955. – V.33. – Pp.923-928.
11. Perekhoda L., Georgiyants V., Yeromina H., Drapak I. The synthesis and in silico antihypertensive activity prognosis of new Mannich bases containing the 1,2,4-triazole moiety // *Chem. Chem. Technol.* – 2020. – V.14, №2. – Pp.214-220.
12. Naik K., Raghavendra A., Prasad G., Spoorthy Y. N. Novel Mannich bases bearing pyrazolone moiety. Synthesis, characterization and electrochemical studies // *J. Electrochem. Sci. Eng.* – 2013. – V.3, №2. – Pp.57-79.
13. Afsah E. M., Fadda A. A., Hammouda M. M. Synthesis and antioxidant activity of 2-indolinone bis(Mannich bases) and related compounds // *Monatshefte fur Chemie – Chemical Monthly*. – 2016. – V.147. – Pp.2009-2016.
14. Afsah E. M., Elmorsy S. S., Abdelmageed S. M., Zaki Z. E. Synthesis of some new mixed azines, Schiff and Mannich bases of pharmaceutical interest related to isatin // *Zeitschrift fur Naturforschung B*. – 2015. – V.70, №6. – Pp. 89-104.

References

1. Roman G. [Mannich bases in medicinal chemistry and drug design]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, vol.89, pp.743-816.
2. Bekircan O., Bektas H. [Synthesis of Schiff and Mannich bases of isatin derivatives with 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones]. *Molecules*, 2008, vol.13, pp.2126-2135.
3. Kanchana S. N., Burra V., Nath L. K. R. [Novel Synthesis and Anti-Microbial Activity Study of Innovative Mannich Bases Containing 2-Phenoxy-1,3,2-Dioxaphospholanes And Indole Systems]. *Oriental J. Chem.*, 2014, vol.30, no.3, pp.92-97.
4. El-Sayed M. T., Kishk E., Afsah E-S. [Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Nitro-Mannich Bases Derived from β -Nitrostyrene]. *Open Journal of Chemistry*, 2015, no.4, pp.61-66.
5. Altintas H., Ates O., Irteksoz S. B. [Synthesis of Mannich Bases of Some 2,5-Disubstituted 4-Thiazolidinones and Evaluation of Their Antimicrobial Activities]. *Turk. J. Chem.*, 2005, Vol.29, pp.425-435.
6. Yang Y. [Building polyfunctional piperidines: a stereoselective strategy of a three-component Mannich reaction inspired by biosynthesis and applications in the synthesis of natural alkaloids (+)-241D; (–)-241D; isosolenopsin A and (–)-epimyrine]. *RSC Advances*, 2020, no.65, pp.561-564.
7. Tugrak M., Yamali C., Sakagami H., Gul H. I. [Synthesis of mono Mannich bases of 2-(4-hydroxybenzylidene)-2,3-dihydroinden-1-one and evaluation of their cytotoxicities]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2016, vol.31, no.5, pp.818-823.
8. Varma R. S., Lewis W. [Nobles Synthesis of isatin-N-mannich bases]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1966, vol.5, no.4, pp.462-465.
9. Charanjeet S. [Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Novel N-Mannich Bases of Heterocyclic 1,3,4-thiadiazole]. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2019, vol.11, no.3, pp.101-110.
10. Bombardieri C. C., Taurins A. [The Mannich condensation of compounds containing acidic imino groups]. *Canadian Journal of Chemistry*, 1955, vol.33, pp.923-928.
11. Perekhoda L., Georgiyants V., Yeromina H., Drapak I. [The synthesis and in silico antihypertensive activity prognosis of new Mannich bases containing the 1,2,4-triazole moiety]. *Chem. Chem. Technol.*, 2020, vol.14, no.2, pp.214-220.
12. Naik K., Raghavendra A., Prasad G., Spoorthy Y. N. [Novel Mannich bases bearing pyrazolone moiety. Synthesis, characterization and electrochemical studies]. *J. Electrochem. Sci. Eng.*, 2013, vol.3, no.2, pp.57-79.
13. Afsah E. M., Fadda A. A., Hammouda M. M. [Synthesis and antioxidant activity of 2-indolinone bis(Mannich bases) and related compounds]. *Monatshefte fur Chemie – Chemical Monthly*, 2016, vol.147, pp.2009-2016.
14. Afsah E. M., Elmorsy S. S., Abdelmageed S. M., Zaki Z. E. [Synthesis of some new mixed azines, Schiff and Mannich bases of pharmaceutical interest related to isatin]. *Zeitschrift fur Naturforschung B*, 2015, vol.70, no.6, pp.89-104.

15. Erol D. D., Rosen A., Erdogan H., Yulug N. Synthesis of Some New Mannich Bases Derived from 6-acyl-3-(3,5-dimethylpiperidinomethyl)-2(3H)-Benzoxazolones and Their Biological Activities // *Arzneim. Forsch. Drug Res.*– 1989.– V.39, №8.– Pp.851-858.
16. Roman G. *n*-Propyl gallate as substrate in the mannich reaction // *Proc. Rom. Acad. Series B.*– 2016.– V.18, №3.– Pp.175-180.
17. Oloyede G. K., Onisade A. Q. Synthesis of Piperidine and *p*-Chloroaniline Mannich bases and Investigation of their Antioxidant and Antimicrobial properties // *Journal of American Science.*– 2020.– V.16, №5.– Pp.59-70.
18. Nyantakyi S. A., Li M., Gopal P., Zimmerman M. Indolyl Azaspiroketal Mannich Bases Are Potent Antimycobacterial Agents with Selective Membrane Permeabilizing Effects and *in Vivo* Activity // *J. Med. Chem.*– 2018.– V.61, №13.– Pp.5733-5750.
19. Khan A. T., Lal M., Khan Md. M., Khan A. T. Synthesis of highly functionalized piperidines by one-pot multicomponent reaction using tetrabutylammonium tribromide (TBATB) // *Tetrahedron Letters.*– 2010.– V.51.– Pp.4419-4424.
20. Emelda A. R., Jayachandramani N., Ravichandran S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Study of a New Mannich Base, N-(1-Piperidinobenzyl)benzamide and its Transition Metal (II) Complexes // *Asian Journal of Chemistry.*– 2008.– V.20, №4.– Pp. 2485-2490.
21. Kucukoglu K., Gul H. I., Cetin-Atalay R., Baratlı Y., Charles A-L. Synthesis of new N,N-bis[1-aryl-3-(piperidine-1-yl)propylidene]hydrazine dihydrochlorides and evaluation of their cytotoxicity against human hepatoma and breast cancer cells // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*– 2014.– V.29, №3.– Pp.420-426.
22. Jiang H., Argyropoulos D. S. Coupling P-31 NMR with the Mannich reaction for the quantitative analysis of lignin // *Can. J. Chem.*– 1998.– V.76.– Pp.612-622.
23. Muralikrishna S., Padmalatha Y., Ravindranath L. K., Raveendra Reddy P. Synthesis, characterization and biological evaluation of certain novel Mannich bases containing indole moiety linked with thione possessing azetidine-4-one, thiazolidine-2-one and tetrazoles // *Acta Chim. Pharm. Indica.*– 2014.– V.4, №4.– Pp.197-206.
24. Pat. №4925841 USA. Mannich bases of spirosuccinimides / Borenstein M., Doukas P. // *Опубл.* 15.05.1990.
25. Ghashang M., Shafiee M. R. M., Delzendeh S., Fazlinia A. Preparation of α -benzylamino coumarin derivatives using oxalic acid in aqueous media // *Bulgarian Chemical Communications.*– 2016.– V.48, №4.– Pp.694-697.
26. Afsah E. M., Keshk E. M., Abdel-Rahman A-R. H., Jomah N. F. Mannich Bases as Synthetic Intermediates: Convenient Synthesis of Functionalized 1,2,4-Triazepines, 1,4-Diazepines and 1,5-Diazocines // *Z. Naturforsch.*– 2011.– V.66b.– Pp.577-584.
27. Bhardwaj Y. R., Chauhan M., Pareek A., Kishore D. Comparative Study of the Synthesis of 7 Hydroxy-4-Methyl Coumarin Mannich Bases by Conventional and Microwave Method // *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry.*– 2013.– V.3, №3.– Pp.250-256.
15. Erol D. D., Rosen A., Erdogan H., Yulug N. [Synthesis of Some New Mannich Bases Derived from 6-acyl-3-(3,5-dimethylpiperidinomethyl)-2(3H)-Benzoxazolones and Their Biological Activities]. *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, 1989, vol.39, no.8, pp.851-858.
16. Roman G. [*n*-Propyl gallate as substrate in the Mannich reaction]. *Proc. Rom. Acad. Series B*, 2016, vol.18, no.3, pp.175-180.
17. Oloyede G. K., Onisade A. Q. [Synthesis of Piperidine and *p*-Chloroaniline Mannich bases and Investigation of their Antioxidant and Antimicrobial properties]. *Journal of American Science.*, 2020, Vol.16, no.5, pp.59-70.
18. Nyantakyi S. A., Li M., Gopal P., Zimmerman M. [Indolyl Azaspiroketal Mannich Bases Are Potent Antimycobacterial Agents with Selective Membrane Permeabilizing Effects and *in Vivo* Activity]. *J. Med. Chem.*, 2018, vol.61, no.13, pp.5733-5750.
19. Khan A. T., Lal M., Khan Md. M., Khan A. T. [Synthesis of highly functionalized piperidines by one-pot multicomponent reaction using tetrabutylammonium tribromide (TBATB)]. *Tetrahedron Letters*, 2010, vol.51, pp.4419-4424.
20. Emelda A. R., Jayachandramani N., Ravichandran S. [Synthesis, Characterization and Antimicrobial Study of a New Mannich Base, N-(1-Piperidinobenzyl)-benzamide and its Transition Metal (II) Complexes]. *Asian Journal of Chemistry*, 2008, vol.20, no.4, pp.2485-2490.
21. Kucukoglu K., Gul H. I., Cetin-Atalay R., Baratlı Y., Charles A-L. [Synthesis of new N,N-bis[1-aryl-3-(piperidine-1-yl)propylidene]hydrazine dihydrochlorides and evaluation of their cytotoxicity against human hepatoma and breast cancer cells]. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2014, vol.29, no.3, pp.420-426.
22. Jiang H., Argyropoulos D. S. [Coupling P-31 NMR with the Mannich reaction for the quantitative analysis of lignin] *Can. J. Chem.*, 1998, Vol.76, pp.612-622.
23. Muralikrishna S., Padmalatha Y., Ravindranath L. K., Raveendra Reddy P. [Synthesis, characterization and biological evaluation of certain novel Mannich bases containing indole moiety linked with thione possessing azetidine-4-one, thiazolidine-2-one and tetrazoles]. *Acta Chim. Pharm. Indica*, 2014, vol.4, no.4, pp.197-206.
24. Borenstein M., Doukas P. [Mannich bases of spirosuccinimides]. Patent USA no.4925841, 1990.
25. Ghashang M., Shafiee M. R. M., Delzendeh S., Fazlinia A. [Preparation of α -benzylamino coumarin derivatives using oxalic acid in aqueous media]. *Bulgarian Chemical Communications*, 2016, vol.48, no.4, pp.694-697.
26. Afsah E. M., Keshk E. M., Abdel-Rahman A-R. H., Jomah N. F. [Mannich Bases as Synthetic Intermediates: Convenient Synthesis of Functionalized 1,2,4-Triazepines, 1,4-Diazepines and 1,5-Diazocines]. *Z. Naturforsch.*, 2011, vol.66b, pp.577-584.
27. Bhardwaj Y. R., Chauhan M., Pareek A., Kishore D. [Comparative Study of the Synthesis of 7 Hydroxy-4-Methyl Coumarin Mannich Bases by Conventional and Microwave Method]. *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry*, 2013, vol.3, no.3, pp.250-256.

28. Goel P., Alam O., Naim M. J., Nawaz F. Recent advancement of piperidine moiety in treatment of cancer – A review // *European Journal of Medicinal Chemistry*.– 2018.– №4.– Pp.1-25.
29. Lipeeva A. V., Brysgalov A. O., Tolstikova T. G., Shults E. E. Synthesis, Transformations and Characterization of 8 Aminomethyl Substituted Umbelliferones as Probable Anti-Arrhythmic Agents // *Current Bioactive Compounds*.– 2019.– V.15, №1.– Pp.71-82.
30. Us D., Berk B., Gurdal E., Aytekin N., Kocagoz T. Mannich base derivatives of 3-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one with antimicrobial activity // *Turk. J. Chem.*– 2010.– V.34.– Pp.447-456.
31. Asmariati W. N., Hasan W., Ahmad F. Synthesis of Mannich bases of 4-hydroxyacetophenone // *Proceedings in Chemistry*.– 2017.– V.2, №1.– Pp.57-62.
32. Elshan R. D., Rettig M. B., Jung M. E. Synthesis of β -Amino Diaryldienones Using the Mannich Reaction // *Org. Lett.*– 2019.– V.21.– Pp.4039-4043.
33. Aytemir M. D., Calis U. Anticonvulsant and Neurotoxicity Evaluation of Some Novel Kojic Acids and Allomaltol Derivatives // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*– 2010.– V.343.– Pp.173-181.
34. Nowicka A., Liszkiewicz H., Nawrocka W. P., Wietrzyk J., Sadowska J. Synthesis and *In Vitro* Antiproliferative Activity of Novel 2-Arylideneaminobenzimidazole Derivatives // *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*.– 2015.– V.72, №5.– Pp.951-963.
35. Pape V. F. S., May N. V., Gal G. T. Impact of copper and iron binding properties on the anticancer activity of 8-hydroxyquinoline derived Mannich bases // *Dalton Trans.*– 2018.– V.47.– Pp.17032-17038.
36. Afsah E. M., Fadda A. A., Hanash A. H. Synthesis of a New Series of N-Mannich Bases and Polyhydroxy Mannich Bases of Pharmaceutical Interest Related to Isatin and Its Schiff Bases // *J. Heterocyclic Chem.*– 2018.– V.55, №3.– Pp.736-742.
37. Мамедбейли Э. Г., Исмайлова С. В., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Назаров И. Г. Синтез аминотоксипроизводных *l*-(–)-ментола // *Химические проблемы*.– 2017.– №3.– С.271-275.
38. Исмайлова С. В. Синтез и сравнительное изучение биологической активности аминотоксипроизводных *dl*- и *l*-ментола // *Нефтепереработка и нефтехимия*.– 2019.– №11.– С.24-30.
39. Исмайлова С. В., Гаджиева Г. Э., Эфендиева К. М. Синтез и исследование биологической активности циклогексансодержащих оснований Манниха // *Матерл. Межд. науч. конф. «Перспективы инновационного развития химической технологии и инженерии»*.– Сумгаит, 2019.– С.62-63.
40. Мамедбейли Э. Г., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Исмайлова С. В. Синтез оптически активных норборненсодержащих оснований Манниха // *Матер. Межд. науч. конф. «Актуальные проблемы современных естественных и экономических наук»*.– Гянджа, 2019.– С.236-238.
41. Мамедбейли Э. Г., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Джафарова Н. А. Основания Манниха на основе бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илметанола, вторичных аминов и формальдегида // *ЖОХ*.– 2018.– Т. 88, №10.– С.1718-1722.
42. Hajiyeva, G. E. Synthesis of Mannich bases based on norbornenylmethanol, cyclic amines and benzaldehyde
28. Goel P., Alam O., Naim M. J., Nawaz F. [Recent advancement of piperidine moiety in treatment of cancer – A review]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, no.4, pp.1-25.
29. Lipeeva A. V., Brysgalov A. O., Tolstikova T. G., Shults E. E. [Synthesis, Transformations and Characterization of 8 Aminomethyl Substituted Umbelliferones as Probable Anti-Arrhythmic Agents]. *Current Bioactive Compounds*, 2019, vol.15, no.1, pp.71-82.
30. Us D., Berk B., Gurdal E., Aytekin N., Kocagoz T. [Mannich base derivatives of 3-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one with antimicrobial activity]. *Turk. J. Chem.*, 2010, vol.34, pp.447-456.
31. Asmariati W.N., Hasan W., Ahmad F. [Synthesis of Mannich bases of 4-hydroxyacetophenone]. *Proceedings in Chemistry*, 2017, vol.2, no.1, pp.57-62.
32. Elshan R. D., Rettig M. B., Jung M. E. [Synthesis of β -Amino Diaryldienones Using the Mannich Reaction]. *Org. Lett.*, 2019, vol.21, pp.4039-4043.
33. Aytemir M. D., Calis U. [Anticonvulsant and Neurotoxicity Evaluation of Some Novel Kojic Acids and Allomaltol Derivatives]. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2010, vol.343, pp.173-181.
34. Nowicka A., Liszkiewicz H., Nawrocka W. P., Wietrzyk J., Sadowska J. [Synthesis And In Vitro Antiproliferative Activity Of Novel 2-Arylideneaminobenzimidazole Derivatives]. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 2015, vol.72, no.5, pp.951-963.
35. Pape V. F. S., May N. V., Gal G. T. [Impact of copper and iron binding properties on the anticancer activity of 8-hydroxyquinoline derived Mannich bases]. *Dalton Trans.*, 2018, vol.47, pp.17032-17038.
36. Afsah E. M., Fadda A. A., Hanash A. H. [Synthesis of a New Series of N-Mannich Bases and Polyhydroxy Mannich Bases of Pharmaceutical Interest Related to Isatin and Its Schiff Bases]. *J. Heterocyclic Chem.*, 2018, vol.55, no.3, pp.736-742.
37. Mammadbayli E. H., Ismayilova S. V., Hajieva G. E., Ibrahimli S. I., Nazarov I. G. *Sintez aminotoksiproizvodnykh l(-)-mentola* [Synthesis of aminomethoxy derivatives of *l*-(–)-menthol]. *Kimiya Problemleri* [Chemical problems], 2017, no.3. pp.271-275.
38. Ismayilova S.V. *Sintez i sravnitel'noye izucheniye biologicheskoy aktivnosti aminotoksiproizvodnykh dl-i l-mentola* [Synthesis and comparative study of biological activity of aminomethoxy derivatives of *dl*- and *l*-menthol]. *Neftepererabotka i neftekhimiya* [Oil refining and petrochemistry], 2019, no.11, pp.24-30.
39. Ismayilova S. V., Hajieva G. E., Efendiyeva K. M. *Sintez i issledovaniye biologicheskoy aktivnosti tsiklogeksansoderzhashchikh osnovaniy Mannikha* [Synthesis and study of biological activity of cyclohexane-containing Mannich bases]. *Proc. Int. scientific. conf. «Prospects for the innovative development of chemical technology and engineering»*, Sumgait, 2019, pp.62-63.
40. Mammadbayli E. H., Hajieva G. E., Ibrahimli S. I., Ismayilova S. V. *Sintez opticheski aktivnykh norbornensoderzhashchikh osnovaniy Mannikha* [Synthesis of optically active norbornene-containing Mannich bases]. *Proc. Int. sci. conf. «Actual problems of modern natural and economic sciences»*, Gandja, 2019, pp.236-238.
41. Mammadbayli E. H., Hajiyeva G. E., Ibrahimli S. I., Jafarova N. A. [Mannich Bases from Bicyclo[2.2.1] Hept-5-En-2-Yl-methanol, Secondary Amines And

- and their antimicrobial activity // *Azerbaijan Chemical Journal*. – 2019. – №3. – Pp. 68-74.
43. Мамедбейли Э. Г., Исмайлова С. В., Кочетков К. А., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И. Синтез и исследование антимикробных свойств хиральных аминотоксипроизводных *l*-(-)-ментола на основе вторичных аминов // *ЖОрХ*. – 2019. – Т.55, №11. – С.1695-1702.
 44. Мамедбейли Э. Г., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Джафарова Н. А. Синтез и исследование антимикробной активности норборненсодержащих оснований Манниха // *Прикладная химия*. – 2019. – Т.92, №8. – С.1070-1078.
 45. Мамедбейли Э. Г., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Гурбанов А. И., Мурадова С. А., Магеррамова Л. М. Синтез и исследование антимикробной активности аминотоксипроизводных бицикло[2.2.1]-гепт-2-ена // *Нефтепереработка и нефтехимия*. – 2019. – №4. – С.15-19.
 42. Hajiyeva G. E. [Synthesis of Mannich bases based on norbornenylmethanol, cyclic amines and benzaldehyde and their antimicrobial activity]. *Azerbaijan Chemical Journal*, 2019, no.3, pp.68-74.
 43. Mammadbayli E. H., Ismayilova S. V., Kochetkov K. A., Hajieva G. E., Ibrahimli S. I. *Sintez opticheski aktivnykh norbornensoderzhashchikh osnovaniy Mannikha* [Synthesis and study of the antimicrobial properties of chiral aminomethoxy derivatives of *l*-(-)-menthol based on secondary amines]. *Zhurnal organicheskoy khimii* [Journal of Organic Chemistry], 2019, vol.55, no.11, pp.1695-1702.
 44. Mammadbayli E. H., Hajieva G. E., Ibrahimli S. I., Jafarova N.A. *Sintez i issledovaniye antimikrobnoy aktivnosti norbornensoderzhashchikh osnovaniy Mannikha* [Synthesis and study of the antimicrobial activity of norbornene-containing Mannich bases]. *Applied chemistry* [Prikladnaya khimiya], 2019, vol.92, no.8, pp.1070-1078.
 45. Mammadbayli E.H., Hajiyeva G. E., Ibrahimli S.I., Gurbanov A.I., Muradova S.A., Maharramova L.M. *Sintez i issledovaniye antimikrobnoy aktivnosti aminometoksiproizvodnykh bitsiklo[2.2.1]-gept-2-yena* [Synthesis and study of the antimicrobial activity of aminomethoxy derivatives of bicyclo [2.2.1]-hept-2-ene] *Neftepererabotka i neftekhimiya* [Oil refining and petrochemistry], 2019, no.4, pp.15-19.

Э. А. Гулиева (к.х.н., доц.), Ш. И. Гахраманова (к.х.н., доц.),
Ф. Ф. Джалаладдинов (к.х.н., доц.), Т. Я. Аскерова (н.с.),
М. М. Мамедова (н.с.), З. С. Ахмедова (н.с.), Т. О. Гахраманов (к.х.н., доц.)*

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИРАДИАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ С САЛИЦИЛОВО-РЕЗОРЦИНОВЫМ СПИРТОМ

Институт катализа и неорганической химии Национальной Академии наук Азербайджана
AZ1143, Республика Азербайджан, г. Баку, пр. Г. Джавида, 113; e-mail: sahnaz.gahramanova@gmail.com,
jafedya@mail.ru@mail.ru, asqarova@rambler.ru

* Бакинский государственный университет, кафедра «Физическая и коллоидная химия»
Az1148, Республика Азербайджан, г. Баку, ул. З. Халилова 23; e-mail: tgahramanov@bsu.edu. az

E. A. Guliyeva, Sh. I. Gahramanova, F. F. Jalaladdinov,
T. Y. Asgerova, M. M. Mamedova, Z. S. Ahmedova, T. O. Gahramanov*

SYNTHESIS AND STUDY OF THE ANTI-RADIATION ACTIVITY OF TRANSITION METAL COMPLEXES WITH SALICYLIC-RESORCINOL ALCOHOL

Institute of Catalysis and Inorganic Chemistry ANAS
113, prospect Dzhavida Str., Baku, AZ1143, Azerbaijan Republic; e-mail: sahnaz.gahramanova@gmail.com,
jafedya@mail.ru@mail.ru, asqarova@rambler.ru

*Baku State University

23, Z. Khalilova Str, Baku, AZ1148, Azerbaijan Republic; e-mail: tgahramanov@bsu.edu.az

В нейтральной среде синтезированы комплексные соединения переходных металлов марганца (II) и цинка (II) с салицилово-резорциновым спиртом $[\text{MnL}_2\text{Cl}_2]$, $[\text{ZnL}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$. Идентификация синтезированных комплексов проводилась с помощью элементного, рентгенофазового анализа, УФ-спектроскопии, ИК спектрального и термогравиметрического методов анализа. Кристаллическая структура комплексов была определена методом монокристаллической рентгеновской дифракции. Согласно УФ- спектроскопии в комплексах наблюдается $d-d$ переход, соответствующий длине волны для Mn (II) 480–560 нм, для комплекса Zn (II) 238 нм. Результаты термогравиметрических исследований показали, что конечным продуктом термического разложения всех соединений является оксид металла соответственно. Изучена антирадиационная активность комплексов марганца (II) и цинка (II) на облученных семенах пшеницы. Обнаружено, что обработка семян пшеницы перед облучением водным раствором комплексов приводит к нормализации биосинтеза фотосинтетических пигментов.

Ключевые слова: антирадиационная активность; ИК-спектроскопия; комплекс; марганец; рентгенофазовый анализ; салицилово-резорциновый спирт; термогравиметрический анализ; цинк.

Transition metal manganese (II) and zinc (II) complexes with salicylic resorcinol alcohol $[\text{MnL}_2\text{Cl}_2]$, $[\text{ZnL}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$ were synthesized in neutral medium. Identification of the synthesized complexes was carried out using elemental, X-ray phase analysis, UV spectroscopy, IR spectral and thermogravimetric methods of analysis. The crystal structure of the complexes was determined by single crystal X-ray diffraction. According to UV spectroscopy, $d-d$ transition was observed in the complexes corresponding to the wavelength for Mn (II) 480–560 nm, for Zn (II) complex 238 nm. The results of thermogravimetric studies showed that the final product of thermal decomposition of all compounds is metal oxide, respectively. The anti-radiation activity of manganese (II) and zinc (II) complexes on irradiated wheat seeds was studied. It was found that treatment of wheat seeds before irradiation with an aqueous solution of the complexes leads to normalization of photosynthetic pigments biosynthesis.

Key words: anti-radiation activity; complex; IR spectroscopy; manganese; salicylic-resorcinol alcohol; thermogravimetric analyzes; X-ray phase analysis; zinc.

Coordination compounds of most transition metals with organic ligands such as benzoic acid, salicylic acid, resorcinol, bipyridine, polyaminopolyphosphonic acids exhibit biological activity, since they are donors of vital trace elements and biomolecules and can also exhibit high cytotoxic activity against tumor cells, therefore and are widely used in the production of various drugs ¹⁻⁴. The biological activity of the complexes is determined not only by the nature of the metal ion and ligands, but also by the conditions of the synthesis, the composition of the external and internal coordination spheres, and the structure of the compounds obtained ⁵⁻⁸.

In this paper, we present methods of synthesis and study of the properties of manganese (II) with salicylic-resorcinol alcohol and salicylic acid.

Physical measurements

The composition and chemical structure of the synthesis products obtained are studied by physical-chemical analysis methods: X-ray phase analysis (diffractometer (Germany) D-2 Phaser firm Bruker); IR spectroscopy («Specord M-80» brand Carl Zeiss). The spectra of the reaction solutions in the UV regions were recorded on the Evolution 60S spectrophotometer, by Thermo Scientific Spectronic (USA). Differential thermogravimetric analysis was performed on (NETZSCH STA 449F3 STA449FSA-0622-M).

Experimental part

Synthesis of MnL_2Cl_2 (L – salicylic-resorcinol alcohol). A sample of 0.6 g (0.03 mol) of $MnCl_2$ was dissolved in 30 ml of ethyl alcohol

at 60 °C, 40 ml of salicylic resorcinol was added to the solution and then boiled under reflux for 2 hours. The resulting precipitate was filtered off, washed with ethanol, and dried in a desiccator over sulfuric acid for one week.

Synthesis $[ZnL_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$, L – salicylic-resorcinol alcohol. The synthesis of a zinc (II) complex with salicylic-resorcinol alcohol was obtained by the method described above.

Results and conclusion

IR- spectroscopy. We have synthesized complex compounds of manganese (II) and zinc (II) with salicylic-resorcinol alcohol $[MnL_2Cl_2]$, $[ZnL_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$ in a neutral medium. To determine the nature of the coordination of the ligand with the complexing agent, an IR spectral analysis of the obtained complexes was carried out, which showed that the complexation is accompanied by significant spectral changes in comparison with the spectrum of the free ligand.

Comparison of the IR spectra of the obtained complex compounds and the initial one showed that the absorption bands of the carbonyl group in the complex are in an ionized form, since absorption bands of asymmetric and symmetric vibrations of the deprotonated carboxyl group appear in the region of 1659-1510 and 1445-1377 cm^{-1} , respectively, and the bands disappear absorption in the range 1665-1700 cm^{-1} (Fig. 1).

Related to the stretching vibrations of the C=O bond of the unionized carboxyl group. The difference between asymmetric and symmetric stretching vibrations of the ionized carboxyl group $\Delta\nu(COO^-)$ is less than 220 cm^{-1} , which suggests its bidentate coordination with the manganese ion in the resulting

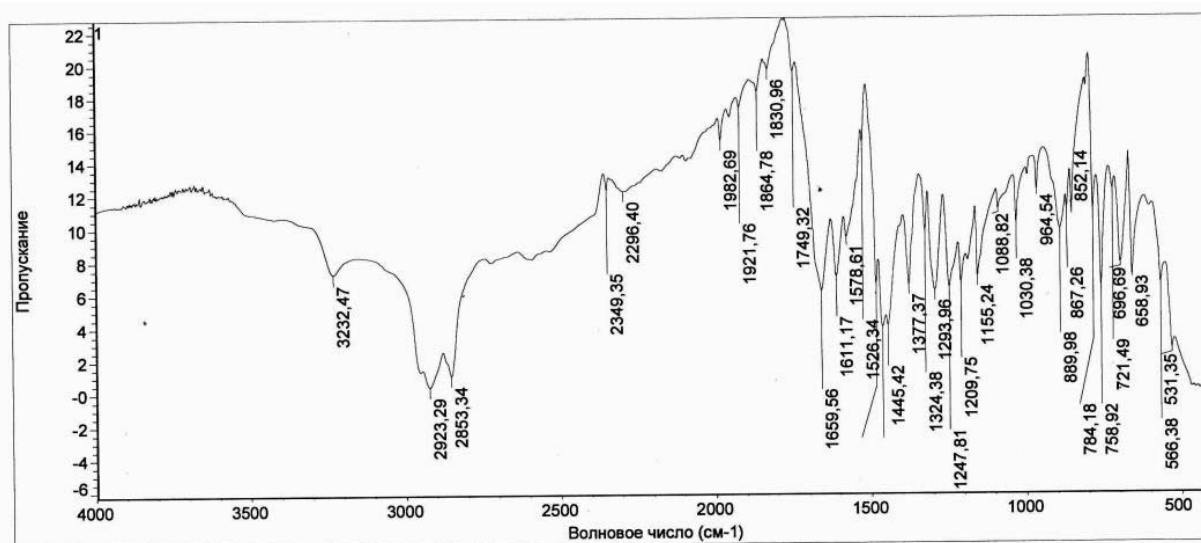


Fig. 1. IR spectrum of the Mn (II) complex with salicylic-resorcinol alcohol

complex compound. For the same reason, it can be concluded that the type of bond between the carboxylate oxygen atom of the ligand with the manganese (II) ion is predominantly ionic. Interpretation of the obtained data also confirms the formation of complexes $[\text{MnL}_2\text{Cl}_2]$, $[\text{ZnL}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ L-(salicylic-resorcinol alcohol).

Differential Scanning Calorimetry. With the definition of the thermic stability and the composition of synthesized complexes $[\text{MnL}_2\text{Cl}_2]$ the thermographic analysis was carried out.

Using thermocouples, the composition and strength of the synthesized complex compound was determined, and it was found that the complex is stable up to 160 °C. (Fig 2.)

At higher temperatures, the complex gradually disintegrates, and this process ends in several stages, and in all cases the result is that Me^{+2} is converted to Me^{+3} . Thus, according to the results of the physicochemical methods used in this work, it was found that the composition and structure of the obtained complexes directly depend on the ratio of the initial products (Fig 3.)

X-ray phase analysis. Fig. 4. shows the result of X-ray phase analysis of the synthesis product. The interpretation of the obtained data also confirms the formation of the $[\text{MnL}_2\text{Cl}_2]$ complex.

Since the parameters of the crystalline cell differ from each other, a coordination complex Mn-

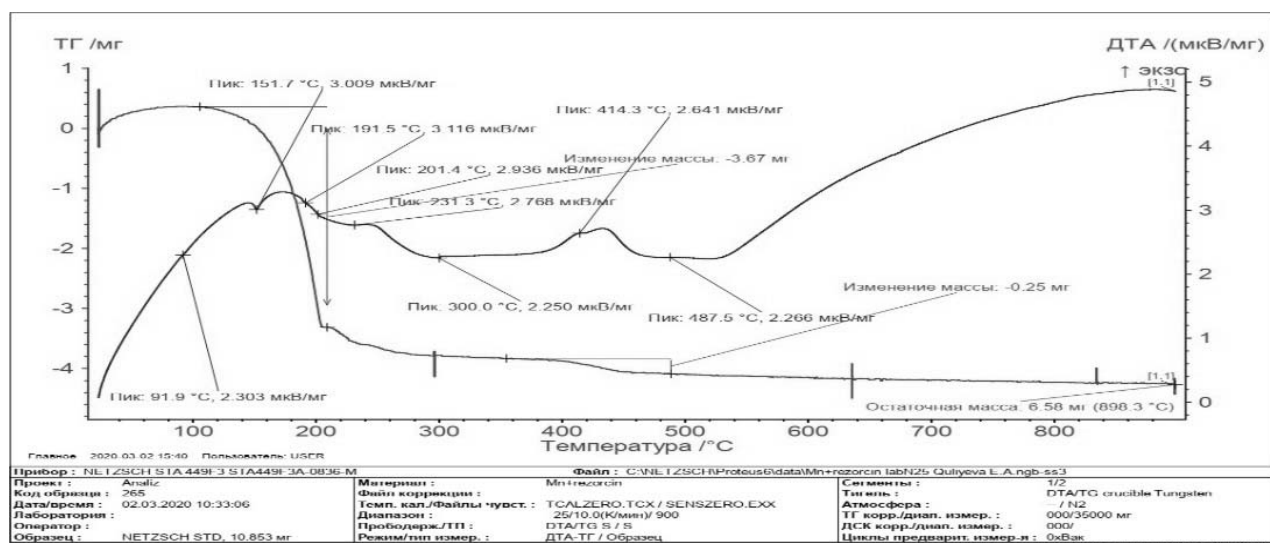


Fig.2 .Thermogravigram complex MnL_2Cl_2 (L – salicylic-resorcinol alcohol)

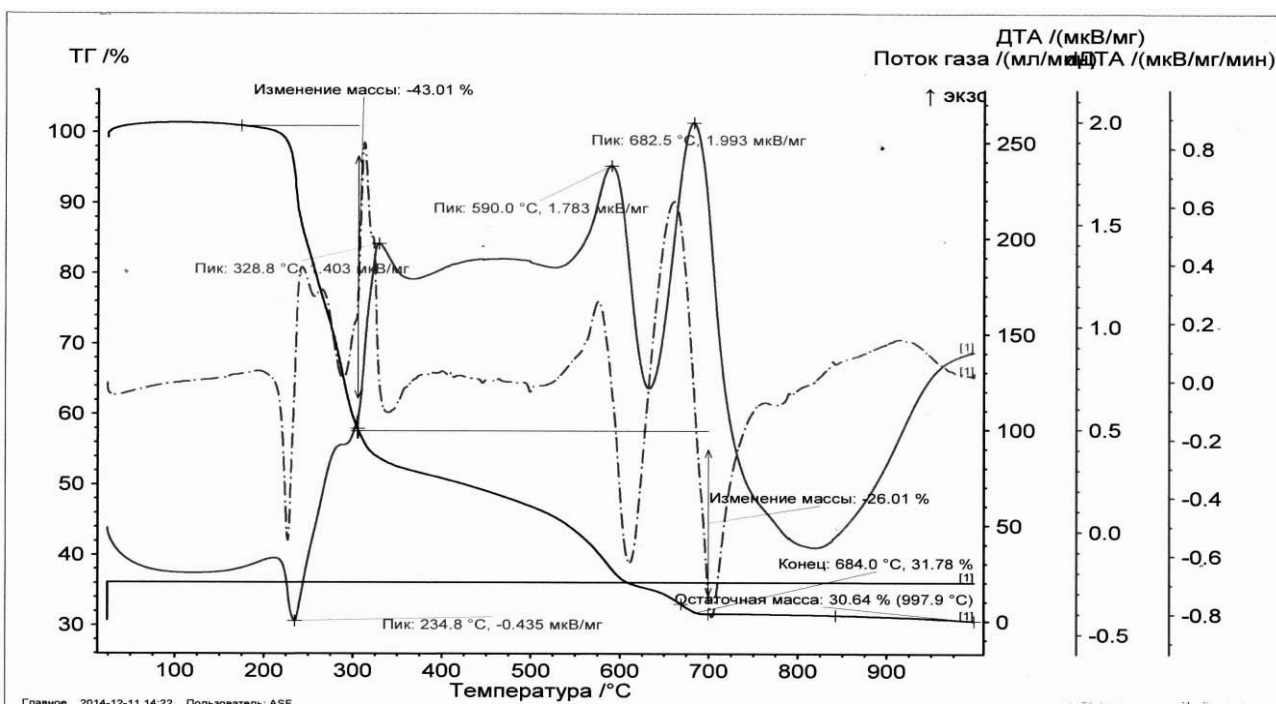


Fig.3. Thermogravigram of the complex $[\text{ZnL}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$ (L – salicyl-resorcinol alcohol)

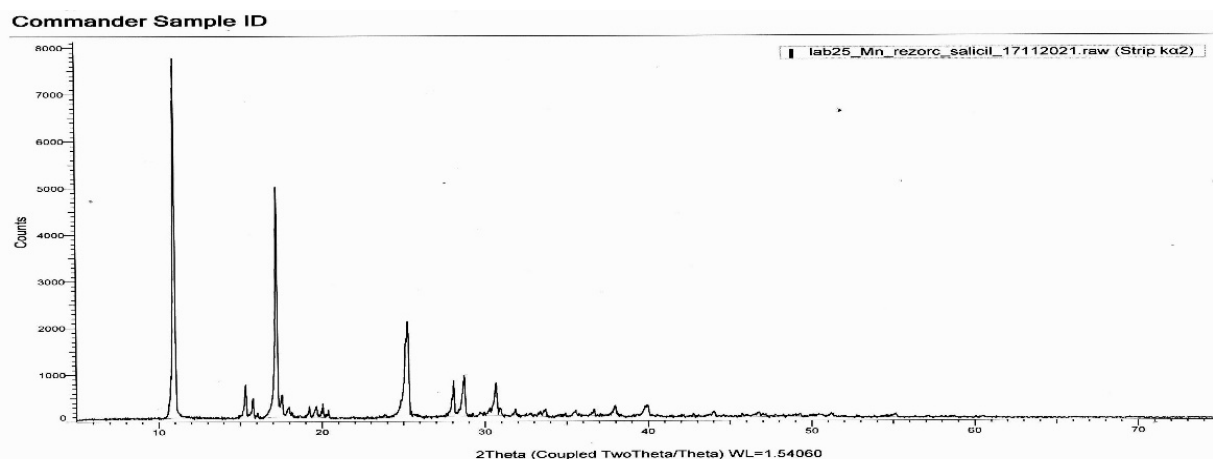


Fig. 4. Diffractogram of the complex $[MnL_2Cl_2]$ (L – salicylic-resorcinol alcohol)

salicylic-resorcinol alcohol was created. salicylic-resorcinol alcohol peaks did not appear in Mn-salicylic-resorcinol alcohol, but almost all complexes were created

UV-VIS spectroscopy. The UV-VIS spectroscopy analysis of 0.01 M of manganese (II) and zinc (II), complex is water was made. It is clear from the specimen that the d-d passage is 480-560 nm wavelength Mn (II). The complex with Zn^{2+} is characterized by the appearance of one maximum at 238 nm. The maximum at 238 nm characterizes the formation of a metal-ligand coordination bond.

The results of the investigations showed that in all cases the final product of the thermal decomposition of the complexes is metal oxide. Thus, according to the results of the physicochemical methods used in the work, it is established that the composition and structure of the obtained complexes directly depends on the ratio of the initial products to determine the composition and thermal stability of the complexes under study, we performed elemental analysis, X-ray phase analysis, IR spectral and thermogravimetric analysis.

Study of anti-radiation activity of manganese (II) and zinc (II) complexes with salicylic resorcinol alcohol

In the manganese (II) and zinc (II) complexes obtained, the anti-radiation activity was tested on irradiated wheat seeds. Photosynthetic pigment content was determined in seedlings. Seeds treated with $MnCl_2$ -salicyl-resorcinol had high germination rate and high photosystem activity. The complexes also had a positive effect on chlorophyll content as well as on the chlorophyll /A chlorophyll/ B ratio. It was found that low concentrations of complexes positively affect chlorophyll and carotenoids synthesis and increase functional activity of chloroplasts. Treatment of wheat seeds before irradiation (irradiation dose 300 Gy) with aqueous solutions of complexes (solution concentration 0.001%) leads to normalization of photosynthetic pigments biosynthesis, promotes elimination of mitotic division anomaly in root hair cells and stimulates reparative mechanisms.

Литература

1. Гахраманова Ш.И., Гулиева Э.А., Азизов И.В. Влияние вновь синтезированных комплексов цинка с аминокислотами на морфобиологические показатели проростков пшеницы // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т.10, №5. – С.94-95.
2. Kahramanova Sh.I, Guliyeva E.A., Suleymanov G.Z. Influence Newly Synthesized Manganese Complexes with Amino Acids on Morphophysiological Characteristics Wheat Germ // American International Journal of Contemporary Research. – 2014. – V.4, №12. – Pp.58-60.
3. Alam S.M., Shereen A. Effect of different levels of Zinc and Phosphorus on growth and chlorophyll content of wheat // Asian J. of Plant Sciences. – 2002. – V.1, №3. – Pp.304-306.

References

1. Gakhramanova Sh.I., Guliyeva.E.A., Azizov I.V. *Vliyaniye vnov' sintezirovannykh kompleksov tsinka s aminokislotami na morfofiziologicheskiye pokazateli prorostkov pshenitsy* [The effect of newly synthesized complexes of zinc with amino acids on the morphophysiological parameters of wheat seedlings]. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri* [Academic journal of Western Siberia], 2014, vol.10, no.5, pp. 94-95.
2. Kahramanova Sh.I, Guliyeva E.A., Suleymanov G.Z. [Influence Newly Synthesized Manganese Complexes with Amino Acids on Morphophysiological Characteristics Wheat Germ]. *American International Journal of Contemporary Research.*, 2014, vol.4, no.12, pp.58-60.

4. Bellamy L.J. The Infrared Spectra of Complex Molecules. – N.-Y.: Wiley, 1975. – 299 p.
5. Predieri G., Elviri L., Tegoni M., Zagnoni I., Cinti E., Biagi G., Leonardi G., Ferruzza S. Metal chelates of 2-hydroxy-4-methylthiobutanoic acid in animal feeding: part 2: further characterizations, *in vitro* and *in vivo* investigations // J. Inorg. Biochem. – 2005. – V.99, №2. – Pp.627-636.
6. Mahmudov K.T., Sutradhar M., Martins L.M.D.R.S., Guedes da Silva M.F.C., Ribera A., Pombeiro A.J.L., Marchetti F., Nunes A.V.M., Gahramanova S.I. Mn^{II} and Cu^{II} Complexes with Arylhydrazones of Active Methylene Compounds as Effective Heterogeneous Catalysts for Solvent- and Additive-Free Microwave-Assisted Peroxidative Oxidation of Alcohols // RSC Advances. – 2015. – V.5, №33. – Pp.25979-25987.
7. Gahramanova Sh.I., Dzhalaladdinov F.F., Munshieva M.K., Gakhramanov T.O. and et al. Synthesis and study of complex compounds of divalent manganese, copper, cobalt and zinc with tryptophan and their biological activity // International Journal of Chemical Sciences. – 2018. – V.16, №3. – Pp.138-144.
8. Гахраманова Ш.И., Гулиева Э.А., Аскерова Т.Ю. и др. Синтез и исследование комплексов марганца (II) с лейцином // Химические проблемы. – 2010. – №3. – С.469-471.
3. Alam S.M., Shereen A. [Effect of different levels of Zinc and Phosphorus on growth and chlorophyll content of wheat]. *Asian J. of Plant Sciences*, 2002, vol.1, no.3, pp.304-306.
4. Bellamy L.J. [The Infrared Spectra of Complex Molecules]. New York, Wiley Publ., 1975, 299 p.
5. Predieri G., Elviri L., Tegoni M., Zagnoni I., Cinti E., Biagi G., Leonardi G., Ferruzza S. [Metal chelates of 2-hydroxy-4-methylthiobutanoic acid in animal feeding: part 2: further characterizations, *in vitro* and *in vivo* investigations]. J. Inorg. Biochem., 2005, vol.99, no.2, pp.627-636.
6. Mahmudov K.T., Sutradhar M., Martins L.M.D.R.S., Guedes da Silva M.F.C., Ribera A., Pombeiro A.J.L., Marchetti F., Nunes A.V.M., Gahramanova S.I. [Mn^{II} and Cu^{II} Complexes with Arylhydrazones of Active Methylene Compounds as Effective Heterogeneous Catalysts for Solvent- and Additive-Free Microwave-Assisted Peroxidative Oxidation of Alcohols]. *RSC Advances*, 2015, vol.5, no.33, pp.25979-25987.
7. Gahramanova Sh.I., Dzhalaladdinov F.F., Munshieva M.K., Gakhramanov T.O. and et al. [Synthesis and study of complex compounds of divalent manganese, copper, cobalt and zinc with tryptophan and their biological activity]. *International Journal of Chemical Sciences*, 2018, vol.16, no.3, pp.138-144.
8. Gahramanova Sh.I., Gulieva E.A., Asgarova T. Y. and et al. *Sintez i issledovaniye kompleksov margantsa (II) s leytsinom* [Synthesis and study of manganese (II) complexes with leucine]. *Kimya Problemleri* [Chemical Problems], 2010, no.3, pp.469-471.

Т. В. Булгаков (к.фарм.н., в.н.с.)¹, Е. А. Линькова (ст. эксперт)¹,
Е. В. Шевченко (эксперт)¹, М. С. Юшкевич (эксперт)¹, С. Е. Деева (эксперт)¹,
Н. В. Кудашкина (д.фарм.н, проф.)², С. Р. Хасанова (д.фарм.н., проф.)²

КРИМИНАЛИСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 2,4-ДИМЕТИЛ- α -БРОМПРОПИОФЕНОНА

¹ Экспертно-криминалистический центр Министерства внутренних дел Российской Федерации,
отдел научных исследований по специальным видам экспертиз и экспертно-криминалистическому
противодействию наркопреступности управления научных исследований.

125130, г. Москва, ул. Зои и Александра Космодемьянских, 5, e-mail: tricster@inbox.ru

² Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,
кафедра фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел. (347) 2724173, e-mail: svet-khasanova@yandex.ru

T. V. Bulgakov¹, E. A. Linkova¹, E. V. Shevchenko¹,
M. S. Yushkevich¹, S. E. Deeva¹, N. V. Kudashkina², S. R. Khasanova²

KRIMINALISTIC RESEARCH OF 2,4-DIMETIL- α -BROMPROPIOPHENONE

¹ Forensic center of Ministry of the Interior in Russian Federation.

5, Zoi i Aleksandra Kosmodem'yanskikh Str., 125130, Moscow; e-mail: tricster@inbox.ru

² Bashkir State Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation
3, Lenina Str., 450008, Ufa, Russia; ph. (347) 2724173, e-mail: svet-khasanova@yandex.ru

Предложен комплексный подход к качественному анализу 2,4-диметил- α -бромпропиофенона в объектах экспертного исследования, обнаруженных оперативными подразделениями МВД при ликвидации нарколабораторий. Методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием подобраны условия хроматографирования, получена хроматограмма и масс-спектр вещества. Подтверждена структурная формула 2,4-диметил- α -бромпропиофенона на импульсном ЯМР-спектрометре. Методом рентгенофлуоресцентного анализа в представленном веществе установлен заместитель – бром (Br).

Ключевые слова: 2,4-диметилметкатинон; 2,4-диметилпропиофенон; газовая хроматография; перечень; прекурсор; психоактивные вещества; рентгенофлуоресцентный анализ; фенилалкиламин; ЯМР-спектрометрия.

В последнее время на территории Российской Федерации участились случаи использования 2,4-диметил- α -бромпропиофенона (рис. 1) в качестве потенциального прекурсора для получения ряда психоактивных веществ фенилалкиламинового ряда, в частности 2,4-ДММС (2,4-диметилметкатинона).

A method for the qualitative analysis of 2,4-dimethyl- α -bromopropiophenone in the objects of expert research, discovered by operational units during the liquidation of drug laboratories, is proposed. The chromatography conditions were selected by gas chromatography with mass spectrometric detection, the chromatogram and mass spectrum of the substance were obtained. The structural formula of 2,4-dimethyl- α -bromopropiophenone was confirmed on a pulsed NMR spectrometer. By the method of X-ray fluorescence analysis, a substituent, bromine (Br), was established in the presented substance.

Key words: 2,4-dimethylmethcathinone; 2,4-dimethylpropiophenone; gas chromatography; NMR spectroscopy; phenylalkylamine; precursor; psychoactive substances; scroll; X-ray fluorescence analysis.

Интерес к 2,4-диметил- α -бромпропиофенону со стороны криминальных элементов, организаторов незаконных подпольных нарколабораторий обусловлен рядом факторов:

– данное соединение в настоящее время не включено в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации¹ и на момент подготовки данной статьи не является

Дата поступления 24.10.21

подконтрольным на территории Российской Федерации;

– 2,4-диметил- α -бромпропиофенон может быть получен путем бромирования из 2,4-диметилпропиофенона, который, в свою очередь, также не включен в Перечень и открыто реализуется на территории Российской Федерации.

Поэтому оперативные подразделения все чаще при ликвидации нарколабораторий изымают на месте преступной деятельности 2,4-диметил- α -бромпропиофенон. Первоочередной задачей стало создание методических основ, позволяющих качественно определять данное соединение в объектах экспертного исследования, для последующего решения вопроса об отнесении данного соединения к соответствующей позиции Перечня (после его включения).

Целью исследований явилось проведение качественного определения 2,4-диметил- α -бромпропиофенона с использованием различных инструментальных методов: газовой хроматографией с масс-спектрометрическим детектированием, ЯМР-спектроскопией, рентгенофлуоресцентным анализом, ИК-Фурье спектроскопией.

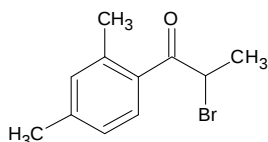


Рис. 1. Структурная формула 2,4-диметил- α -бромпропиофенона

Материалы и методы

Метод хромато-масс-спектрометрии применяли для качественного определения 2,4-диметил- α -бромпропиофенона в представленном веществе. Пробу объекта массой 0.01 г помещали в хроматографическую вialsу и заливали 100 мл метанола (ХЧ). Полученный экстракт использовали для дальнейшего исследования.

Исследование проводили на газовом хроматографе «Trac 1310» с масс-селективным детектором ISQ «Thermo Electron Corp.» (США) с ионизацией электронным ударом (70 эВ) при следующих условиях:

- колонка – кварцевая капиллярная DB-5MS (30 м $\times$ 0.25 мм, толщина пленки фазы 0.25 мкм);
- температура инжектора 280 °С;
- температура интерфейса детектора 280 °С;
- детектор в режиме ионизации электронным ударом (70 эВ);
- начальная и конечная температуры термостата колонки 70 и 280 °С, соответственно;
- время выдержки при начальной температуре 5 мин;

- температура термостата колонки изменялась со скоростью 15 °С/мин;
- время выдержки при конечной температуре 10 мин;
- газ-носитель – гелий (марка 6,0 (99.9%));
- скорость потока газа-носителя 1 мл/мин;
- объем вводимой пробы 1 мкл;
- задержка детектирования на растворитель – 3 мин;
- пробу вводили в хроматограф в режиме с делением потока (Split 1:40).

Регистрацию масс-спектров компонентов хроматограмм проводили в режиме по полному ионному току в диапазоне m/z 40–550 а.е.м. Полученные масс-спектры сравнивали с масс-спектрами из электронных библиотек (NIST 14, EKB DRUGS).

С целью подтверждения структурной формулы вещество исследовалось на импульсном ЯМР-спектрометре Bruker Ascend 500. В качестве растворителя использовался дейтерированный хлороформ ($CDCl_3$).

С целью определения природы заместителя (-X) представленного вещества было проведено исследование методом рентгенофлуоресцентного анализа на энергодисперсионном спектрометре модели ED 2000 («Oxford Instruments», Великобритания).

Условия анализа: рентгеновская трубка с серебряным анодом, напряжение на трубке 12 кВ, 35 кВ и 50 кВ, фильтры первичного рентгеновского излучения – тонкий алюминиевый, тонкий серебряный и толстый медный. Время набора спектров – по 90 с. Диапазон определяемых элементов – от натрия (Na) до урана (U).

Результаты и обсуждение

Для качественной оценки 2,4-диметил- α -бромпропиофенона нет возможности проведения ТСХ, так как для данного типа исследований нет стандартного образца. Поэтому необходимо использовать нестандартные способы – это в основном инструментальные методы анализа. Так, при проведении газовой хроматографии с масс-спектрометрией получена хроматограмма и масс-спектр, которые представлены на рис. 2 и 3 соответственно.

В результате проведенного исследования на хроматограмме исследуемого вещества выявлен пик, масс-спектр которого соответствует 2,4-диметил- α -бромпропиофенону.

При исследовании методом ядерного магнитного резонанса получены следующие ЯМР-спектры (рис. 4 и 5).

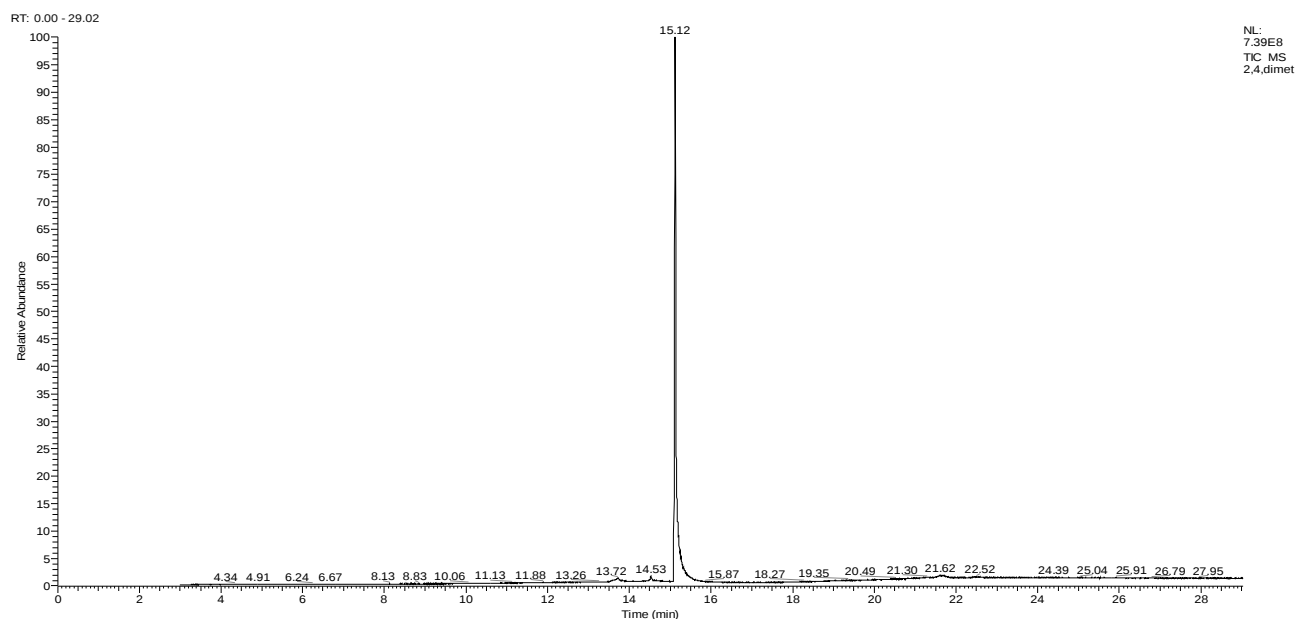


Рис. 2. Хроматограмма 2,4-диметил- α -бромпропиофенона

2,4,dimet #3565 RT: 15.12 AV: 1 SB: 64 15.13-15.24, 15.00-15.10 NL: 2.66E8
T: (0,0) + c EI Full ms [40.00-550.00]

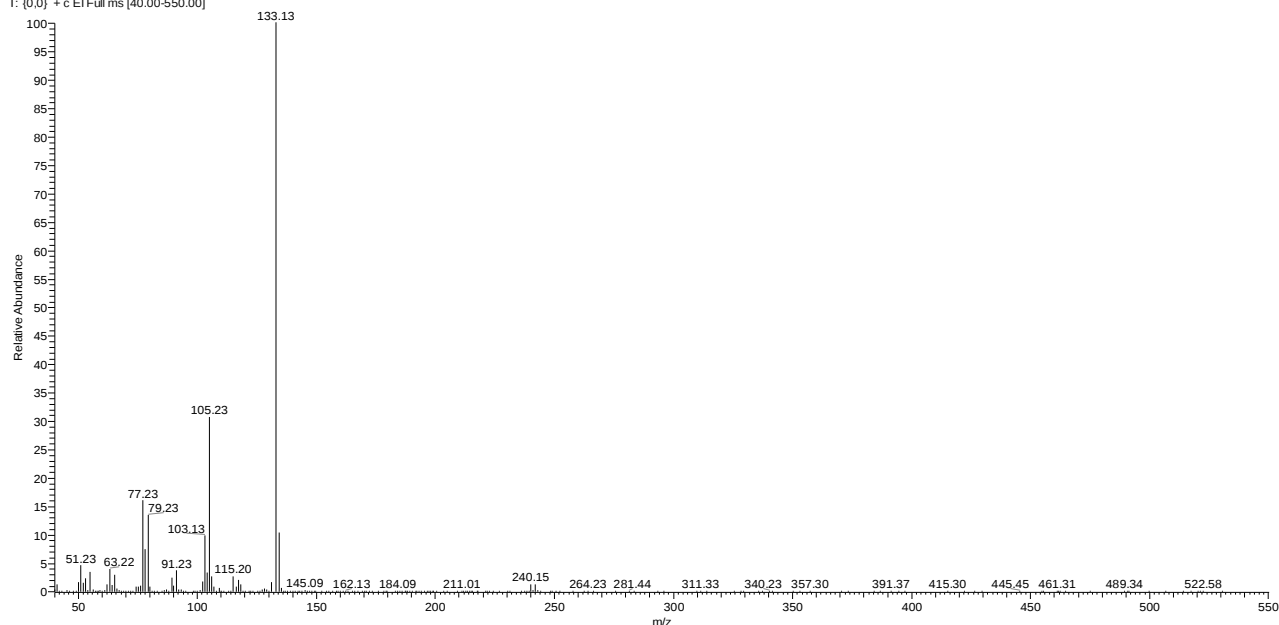


Рис. 3. Масс-спектр 2,4-диметил- α -бромпропиофенона

Исходя из 1D ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров было установлено, что в молекуле вещества присутствуют:

- метильная группа ($-\text{CH}_3$) (химический сдвиг ^1H 1.91 м.д.), связанная с метиновой группой ($-\text{CH}=\text{O}$) (химический сдвиг ^1H 5.31 м.д.), которая, в свою очередь, связана с карбонильной группой ($=\text{C}=\text{O}$) (химический сдвиг ^{13}C 193.30 м.д.) и неизвестным заместителем ($-\text{X}$); две метильные группы ($-\text{CH}_3$) (химический сдвиг ^1H 2.35 м.д.), являющиеся заместителями в бензольном кольце (в *орто*- и *пара*-положениях);

- три метиновые группы ($-\text{CH}=\text{O}$), которые входят в состав трехзамещенного бензольного

кольца (химические сдвиги ^1H 7.26 м.д., 7.78 м.д. и 7.82 м.д.). Две из указанных метиновых групп связаны между собой (^1H 7.78 м.д. и 7.82 м.д.).

На рис. 6 представлена структура исследуемого вещества. Установить природу заместителя ($-\text{X}$) методом ЯМР-спектроскопии не представляется возможным.

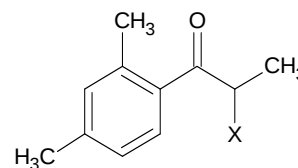


Рис. 6. Структура вещества

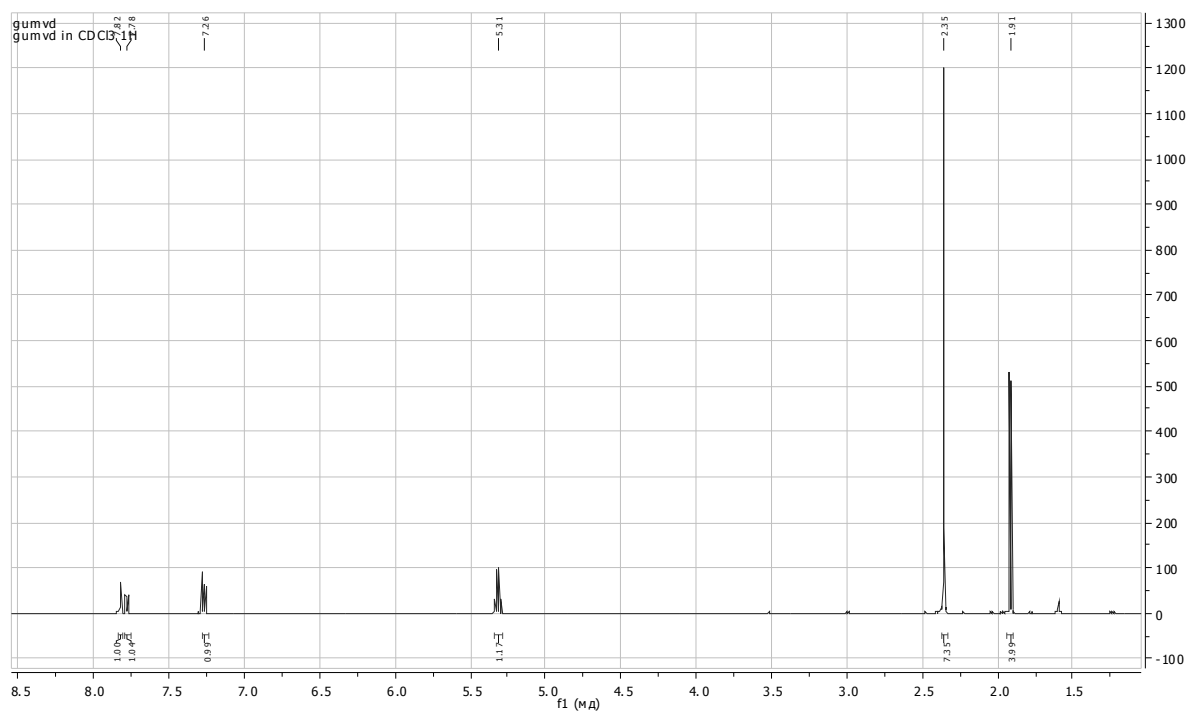


Рис. 4. 1D ^1H ЯМР-спектр вещества

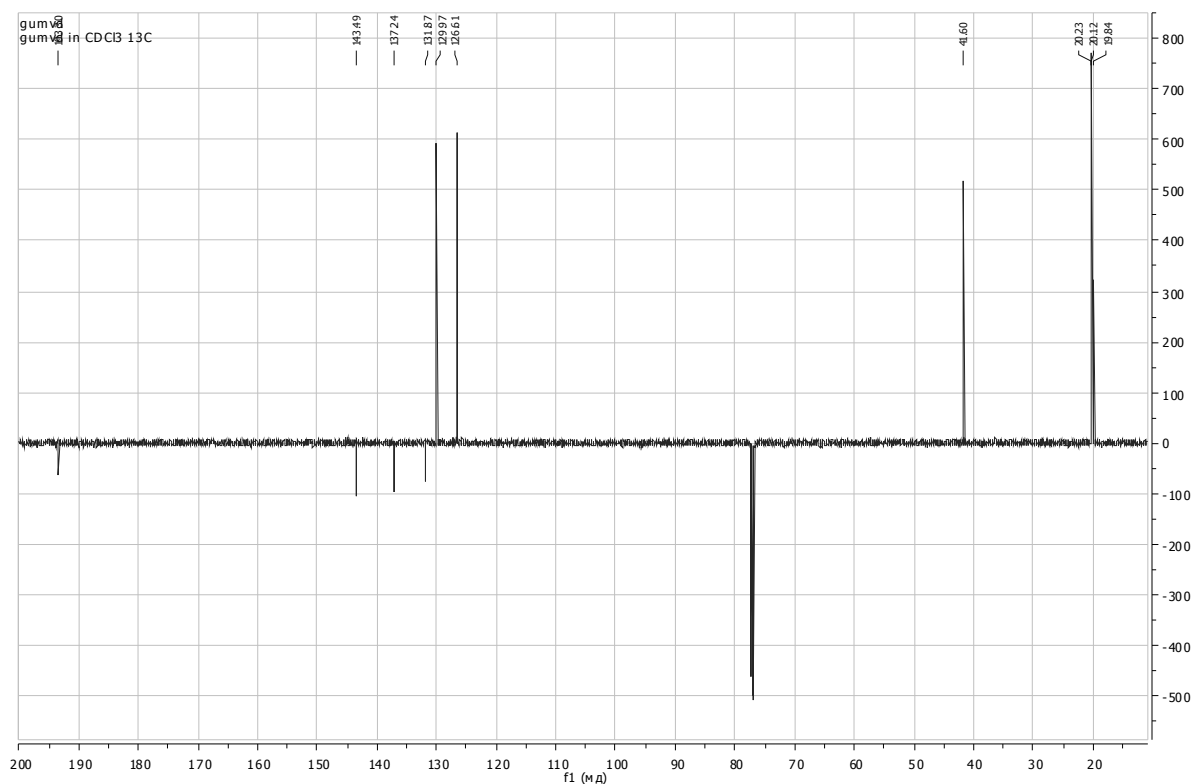


Рис. 5. 1D ^{13}C ЯМР-спектр вещества

Поэтому для этой цели проведено исследование методом рентгенофлуоресценции. Спектрограмма вещества представлена на рис. 7.

Исследование проведено неразрушающим методом. В процессе исследования вещество не видоизменялось и не расходовалось. В результате

расшифровки полученных спектрограмм и анализа интенсивности выявленных пиков проведенным исследованием установлено, что вещество содержит в качестве заместителя (-X) – бром (Br).

Проведенные исследования показали, что для качественного определения 2,4-диметил- α -

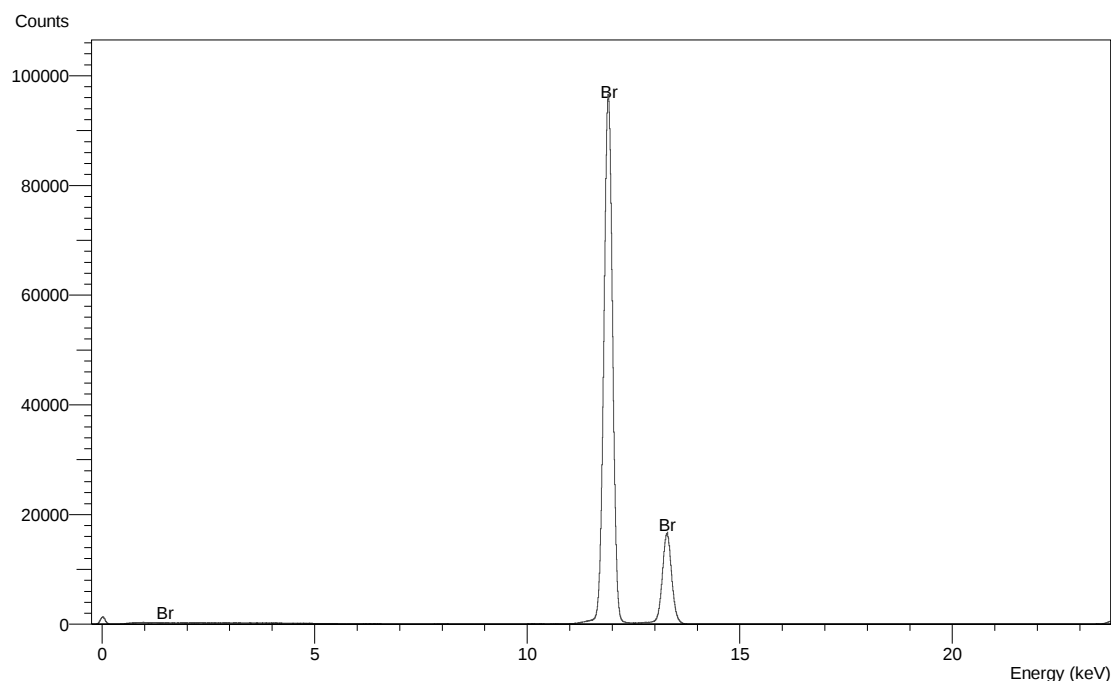


Рис. 7. Спектр рентгеновской флуоресценции вещества

бромпропиофенона целесообразно использовать комплексный подход, включающий в себя следующие методы исследования:

- метод газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, для получения хроматограммы и масс спектр вещества;
- метод ЯМР-спектроскопии позволяет установить точную структуру вещества;
- метод рентгенофлуоресцентного анализа, для установления содержания в исследуемом веществе заместителя - бром (Br).

Совокупность полученных результатов позволяет идентифицировать 2,4-диметил- α -бромпропиофенон, который может рассматриваться в качестве потенциального прекурсора для получения ряда веществ фенилалкиламинового ряда, в частности 2,4-ДММС (2,4-диметилметкатинона), что может являться основанием для включения этого вещества в Перечень.

Данные исследования могут использоваться для разработки методических рекомендаций по качественному определению 2,4-диметил- α -бромпропиофенону в объектах экспертного исследования.

Литература

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июня 1998 г. №681 «Об утверждении Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». <https://base.garant.ru/12112176/>

References

1. *Postanovleniye Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 30 iyunya 1998 g. №681 «Ob utverzhdenii Perechnya narkoticheskikh sredstv, psikhotropnykh veshchestv i ikh prekursorov, podlezhashchikh kontrolyu v Rossiyskoy Federatsii* [Decree of the Government of the Russian Federation of June 30, 1998 No. 681 «On Approval of the List of Narcotic Drugs, Psychotropic Substances and Their Precursors Subject to Control in the Russian Federation»]. <https://base.garant.ru/12112176/>

П. М. Зобов (к.т.н., зав.лаб.)¹, А. С. Мишин (к.т.н., инж.)¹,
В. А. Любименко (д.х.н, проф.)², Т. Д. Хлебникова (д.х.н., проф.)³,
И. В. Хамидуллина (к.т.н., доц.)⁴, В. Н. Хлебников (д.т.н., проф.)²

ВЛИЯНИЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ОБРАБОТКИ НА СВОЙСТВА АЧИМОВСКОГО ГАЗОВОГО КОНДЕНСАТА

¹ Центр исследования углеводородов Сколковского института науки и технологий
121205, г. Москва, Большой бульвар, д. 30, стр. 1; e-mail: p.zobov@skoltech.ru

² Российский государственный университет нефти и газа им. И. М. Губкина,
кафедра физической и коллоидной химии

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 65, корп. 1; e-mail: khlebnikov_2011@mail.ru

³ Уфимский государственный нефтяной технический университет, кафедра прикладной экологии
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: khlebnikovat@mail.ru

⁴ Бауманская инженерная школа №1580
117639, г. Москва, Балаклавский проспект, 6А; e-mail: khamidullina_iv@mail.ru

P. M. Zobov¹, A. S. Mishin¹, V. A. Lyubimenko²,
T. D. Khlebnikova³, I. V. Khamidullina⁴, V. N. Khlebnikov²

EFFECT OF LOW-TEMPERATURE TREATMENT ON PROPERTIES ACHIMOV GAS CONDENSATE

¹ Center for Hydrocarbon Research of the Skolkovo Institute of Science and Technology
121205, Moscow, Bolshoy Bulvar, 30, p. 1; e-mail: p.zobov@skoltech.ru

² Gubkin Russian State University of Oil and Gas

119991, Moscow, Leninsky Prospekt, 65, building 1; e-mail: khlebnikov_2011@mail.ru

³ Ufa State Petroleum Technological University

1 Kosmonavtov str., Ufa, 450064; e-mail: khlebnikovat@mail.ru

⁴ Bauman Engineering School No.1580

6A Balaklavsky Prospekt, Moscow, 117639; e-mail: khamidullina_iv@mail.ru

Изучен процесс низкотемпературной обработки ачимовского газового конденсата, позволяющий снизить начальную температуру кристаллизации парафина и температуру его полного расплавления при нагреве, а также получить ценный технический продукт (сырой парафин). Исследована возможность использования современных приборов дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для быстрого определения количества парафина в углеводородном флюиде. Сопоставление результатов ДСК, вискозиметрии и определения температуры помутнения позволяет эффективно исследовать процессы кристаллообразования в технологических потоках.

Ключевые слова: Ачимовский газовый конденсат; дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК); низкотемпературная обработка конденсата; реологическое исследование.

The process of low-temperature processing of Achimov gas condensate has been studied, which allows reducing the initial crystallization temperature of paraffin and the temperature of its complete melting during heating, as well as obtaining a valuable technical product (gray paraffin). The possibility of using modern differential scanning calorimetry (DSC) devices to quickly determine the amount of paraffin in a hydrocarbon fluid is investigated. Comparison of the results of DSC, viscometry and determination of the turbidity temperature makes it possible to effectively investigate the processes of crystal formation in technological flows.

Key words: Achimov gas condensate; differential scanning calorimetry (DSC); low-temperature condensate treatment; rheological examination.

Для того чтобы решить проблему выпадения твердых парафинов в тяжелых технологических потоках, необходимо: научиться определять точку начала кристаллизации парафина, выбрать метод эффективного выделения твердого парафина из технологических потоков и экспрессно определять количество парафина, которое выделится из раствора при определенных термобарических условиях (учитывая, что традиционный метод определения парафина в минеральном сырье по ГОСТ 11851-85 ¹ весьма сложен, длителен и трудоемок).

Температура начала кристаллизации парафина является одним из трудно определяемых параметров нефти или углеводородных жидкостей. Трудность вызвана тем, что в момент начала кристаллизации происходит выделение из нефти чрезвычайно мелких кристалликов наиболее высокоплавкого парафина, к тому же обычно присутствующего в жидкости в минимальных количествах. При этом удается зарегистрировать не начало фазового перехода, а какой-то промежуточный момент процесса кристаллизации, зависящий от чувствительности прибора.

Для определения температуры начала кристаллизации парафина используют визуальный, ультразвуковой, фотометрический, вискозиметрический, диэлькометрический и калориметрический методы ²⁻⁴. Визуальный метод позволяет с помощью микроскопа следить за процессом кристаллизации. Ультразвуковой метод ненадежен, т.к. при облучении изменяется процесс кристаллизации и температура перехода (так, увеличение частоты колебаний ультразвука ускоряет кристаллизацию). Вискозиметрический метод применим только при достаточно большом содержании парафина. Фотометрический метод позволяет определить температуру начала кристаллизации парафина только прозрачных растворов. Метод определения температуры помутнения по ГОСТ 5066-91 ⁵ применим только для прозрачных жидкостей и не позволяет определить количество кристаллов парафина в растворе (помутнение может происходить при выпадении ничтожного количества высокоплавкого парафина). Диэлькометрический метод основан на изменении диэлектрической проницаемости, зависящей как от состава, так и от агрегатного состояния вещества и применим для достаточно концентрированных растворов парафина ³. Метод «холодного стержня» позволяет моделировать процесс образования твердых отложений на поверхности, это наиболее прямой и наглядный метод моделирования образования парафиновых отложений. Прогресс в развитии калориметрических методов анализа и развитие метода дифференциально-сканирующей

калориметрии (ДСК) ⁶ сделал возможным их использование для исследования процессов выделения твердых парафинов из растворов.

Выпадение парафина осложняет транспорт и использование газового конденсата. Один из путей решения проблемы заключается в депарафинизации технологических потоков. Одновременно можно получать ценный продукт – технический парафин без асфальтенов и смол. Целями исследования были оценка возможности депарафинирования Ачимовского конденсата, а также применение метода ДСК для исследования процессов образования твердого парафина и определения его концентрации.

Экспериментальная часть

Образцы исходных конденсатов были предоставлены ООО «Газпром добыча Ямбург» (г. Новый Уренгой). Исследование проводили ДСК калориметром фирмы Меттлер-Толедо марки DSC 823/400 с разрешением в 0.04 мкВт. Охлаждение в измерительной ячейке осуществляли жидким азотом. Основные измерения были проведены в закрытых тиглях, предотвращающих испарение компонентов газового конденсата. Условия измерения ДСК приведены в табл. 1.

Моделирование охлаждения конденсата. Образец (объемом около 100 мл) ачимовского газового конденсата в закрытом сосуде охлаждали в жидкостном криостате до 0 °С или минус 15 °С, выдерживали при этой температуре не менее 1 часа, затем, переносили в предварительно охлажденную фильтровальную ячейку и еще термостатировали при выбранной температуре не менее 0,5 часа. Фильтровальная ячейка представляла собой стеклянный реактор с краном внизу и охлаждаемой рубашкой. В качестве фильтра использовали минеральную вату, которую помещали в низ реактора. После завершения охлаждения кран открывали и сливали фильтрат в приемник. Фильтрацию ускоряли действием ручной груши (парафин забивал фильтр и под действием силы тяжести фильтрация практически не шла). Были получены фильтраты ачимовского конденсата: первый – из охлажденного до 0 °С конденсата, и второй – из охлажденного до минус 15 °С конденсата. Получить фильтрат из конденсата, охлажденного до минус 20 °С, не удалось, т.к. конденсат терял текучесть, превращаясь в мазеподобную дисперсную систему, и профильтровать его не удалось.

Исследование влияния температуры на реологические свойства фильтратов ачимовского конденсата проводили с помощью ротационного вискозиметра «Реостресс-600» (фирма Хааке).

Условия проведения ДСК анализа образцов ачимовского конденсата
(скорость изменения температуры 10 °С/мин)

Номер образца/ измерения	Программа изменения температуры		
	Шаг 1	Шаг 2	Шаг 3
1*; 2-1**; 2-2; 5	нагрев от 25 до 70 °С	охлаждение от 70 до минус 100 °С	нагрев от минус 80 до 70 °С
4-1	-	охлаждение от 25 до минус 100 °С	нагрев от минус 100 до 25 °С
4-2	нагрев от 25 до 70 °С	охлаждение от 70 до минус 80 °С	нагрев от минус 80 до 70 °С
4-3	нагрев от 25 до 70 °С	охлаждение от 70 до минус 100 °С	нагрев от минус 80 до 70 °С
6-1; 6-2; 6-3	нагрев от 25 до 70 °С	охлаждение от 70 до минус 100 °С	нагрев от минус 80 до 70 °С

Таблица 2

Влияние низкотемпературной обработки ачимовского конденсата (образец №6) на образование парафинов при охлаждении и их плавление при нагреве

Образец	Температура помутнения, °С	Температуры °С, определенные методом ДСК				Вискозиметрический метод, °С
		Температура начала выделения парафина (начало пика 2), °С	Максимум на кривой ДСК при кристаллизации парафина (пик 2), °С	Температура начала расплавления парафина при нагреве (пик 3), °С	Максимум на кривой ДСК при плавлении парафина (пик 3), °С	
Исходный конденсат	19	11.92	-3.86	17.57	-1.98	10.9
Фильтрат при 0 °С	0	-3.58	-5.27	3.79	-0.22	1.2
Фильтрат при минус 15 °С	-15	-18.43	-19.97	-12.49	-22.52	?-14.2

Примечания: * – валанжинский конденсат (проба 1), измерение проведено в открытом тигле;

** – пробы 2–6 были ачимовского конденсата, их исследовала в закрытых тиглях

Исследуемый образец помещали в измерительную ячейку вискозиметра, прогревали до 30 °С и перемешивали измерительным ротором. Измерение вязкости проводили при скорости сдвига 300 с⁻¹ по ступенчатой программе изменения температуры с шагом около 0.5 °С через каждые 300 с, после чего прибор переходил к следующей температурной ступени. После достижения минимума температуры (около минус 14 °С) по аналогичной температурной программе температуру ступенчато поднимали до 30 °С.

Результаты и их обсуждение

Влияние низкотемпературной обработки на начало кристаллизации парафина в фильтратах ачимовского конденсата. Результаты эксперимента (табл. 2) демонстрируют явное снижение температуры помутнения при низкотемпературной обработке, что указывает на удаление из конденсата части парафинов. При этом температура помутнения и температура обработки газового конденсата совпадают.

Исследование фильтратов и исходного ачимовского конденсата методом ДСК. Эксперимент

проводили по описанной методике. Пример типичной ДСК-граммы исходного ачимовского конденсата приведен на рис. 1. Результаты ДСК приведены в табл. 3. Тот факт, что низкотемпературная обработка мало повлияла на вид и положение пика 1 на кривых ДСК ачимовского конденсата, позволяет его атрибутировать как тепловой эффект конденсации паров в измерительном тигле.

Основное влияние низкотемпературная обработка оказывает на положение пиков 2 и 3 на кривых ДСК, с помощью которых можно определить температуры начала кристаллизации парафина и его полного расплавления, а также тепловые эффекты для оценки концентрации. Видно (табл. 3), что в результате низкотемпературной обработки конденсата происходит снижение температуры начала кристаллизации парафина при охлаждении и его полного расплавления при нагреве, а также уменьшаются температуры, при которых наблюдаются максимумы пиков кристаллизации парафина. Низкотемпературная обработка ачимовского конденсата позволяет снизить содержание парафинов в конденсате и тем облегчить его транспортировку.

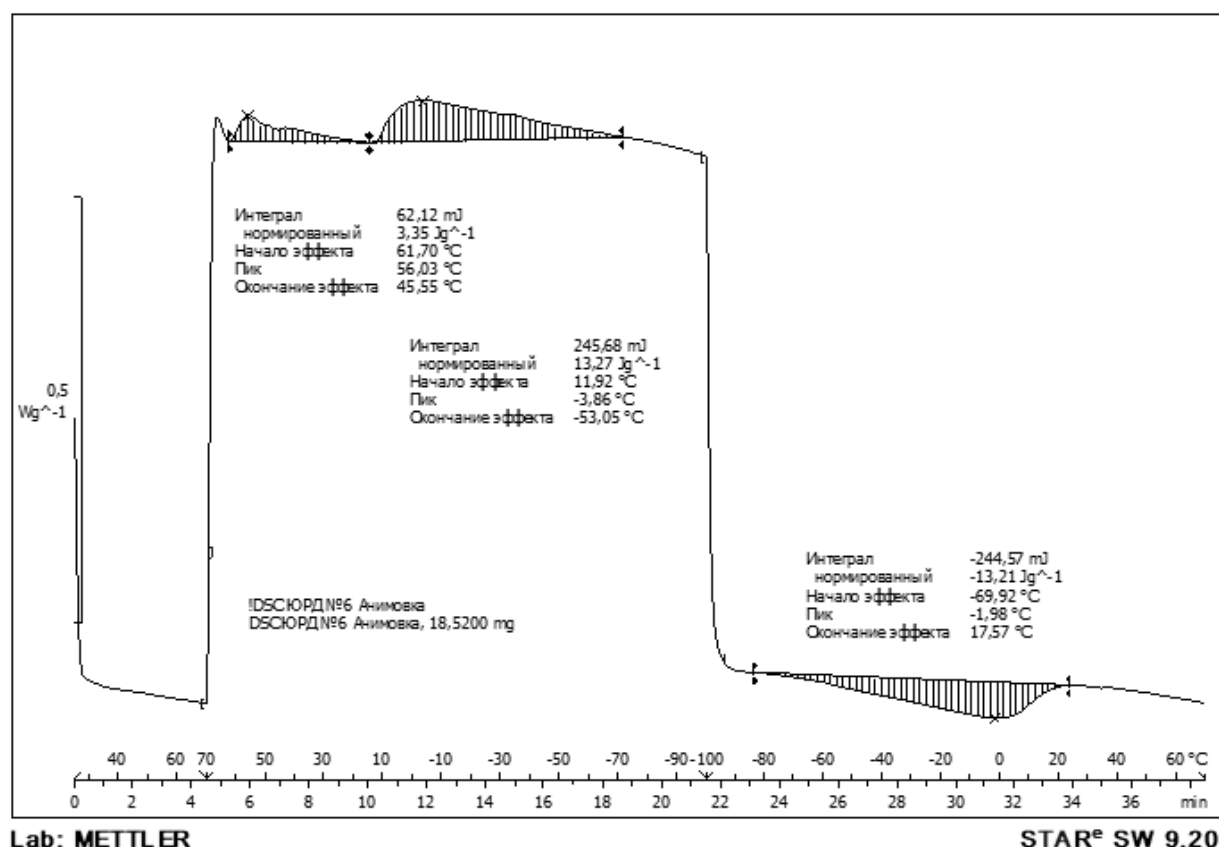


Рис. 1. ДСК-грамма ачимовского конденсата (образец 6, измерение 1). Пики: 1 – конденсация паров; 2 – выпадение парафина; 3 – плавление парафина

Таблица 3

Результаты интегрирования ДТА-грамм образцов газового конденсата

Тип конденсата	Но- мер изме- рения	Пик 1 (нагрев)			Пик 2 (охлаждение)			Пик 3 (нагрев)			Концентрация парафина, %	
		$T_{\text{макс}},$ °C	$T_{\text{н}}/T_{\text{к}},$ °C	$\Delta H_1,$ Дж/г	$T_{\text{макс}},$ °C	$T_{\text{н}}/T_{\text{к}},$ °C	$\Delta H_1,$ Дж/г	$T_{\text{макс}},$ °C	$T_{\text{н}}/T_{\text{к}},$ °C	$\Delta H_1,$ Дж/г	C_2	C_3
Валанжинский	1	37.74	46.31/ 25.74	+1.84	-55.56	-38.80/- 99.91	-5.83	-53.77	-89.72/ 55.7	+23.05	0	0
Ачимовский	2-1	44.20	44.20/ 35.69	+1.09	-3.34	9.72/- 61.58	+13.20	-1.49	-70.86/ 18.35	-13.21	6.6	6.6
	2-2	43.37	43.37/ 33.72	+1.24	-4.51	9.64/- 56.97	+13.02	-1.33	-65.30/ 18.26	-13.09	6.5	6.5
	5	40.06	40.06/ 23.48	+1.84	-7.32	10.04/- 43.09	+11.43	-2.68	-64.05/ 17.50	-11.46	5.7	5.7
	4-2	54.75	54.75/ 34.33	+4.45	-4.99	10.55/- 48.19	+10.30	-2.68	-52.01/ 17.55	-10.30	4.6	4.6
	4-3	51.24	51.24/ 54.24	+2.53	-4.99	10.23/- 49.37	+9.13	-2.01	-47.47/ 17.48	-9.13	4.6	4.6
	4-1	-	-	-	-2.06	12.33/- 47.14	+9.13	-3.44	-3.70/ 18.40	-9.13	5.3	5.2
	6-1	56.03	61.70/ 45.55	+3.35	-3.86	13.27/- 53.05	+13.27	-1.98	-69.92/ 17.57	-13.21	6.6	5.1
Средние значения для Ачимовского конденсата											5.7±2.0	5.7±0.7
Фильтрат 1, охлажденный до 0 °C	6-2	53.63	60.75/ 35.57	+4.40	-5.27	-3.58/- 23.97	+13.02	-6.22	54.17/3. 79	-13.00	6.51	6.5
Фильтрат 2, охлажденный до минус 15 °C	6-3	53.79	61.03/ 39.98	4.56	-19.97	-18.43/- 26.24	+10.30	-22.52	-61.14/- 12.49	-10.29	5.15	5.1

Примечания: $T_{\text{макс}}$ – температура максимума пика, $T_{\text{н}}-T_{\text{к}}$ – интервал интегрирования пиков, начальная и конечная температура интегрирования; ΔH_1 , ΔH_2 и ΔH_3 , соответственно, нормированные пики 1, 2 и 3.

Уменьшение тепловых эффектов (табл. 3) показывает, что в результате низкотемпературной обработки происходит уменьшение содержания парафиновых углеводородов в конденсате. Однако, снижение ΔH_2 (С2) и ΔH_3 (С3) относительно небольшое, что показывает вовлечение в процесс осаждения парафинов части компонентов маточных растворов.

Оценка содержания парафина в образцах ачимовского газового конденсата методом ДСК. Оценить количество парафинов в конденсате можно по энтальпии (теплоте) фазового перехода определяемой современными приборами ДСК. Интегрирование кривой ДСК позволяет получать площадь пиков, которая пропорциональна теплоте, выделившейся (или поглощенной) при фазовом переходе. Одновременно можно определить начало генерирования теплоты фазового перехода, т.е. достаточно точно оценить начало парафинообразования и узнать интервал температур, в котором образуется основное количество твердого парафина. Это важно, как для определения технологии выделения парафина из тяжелого углеводородного сырья (конденсата), так и для оценки его ресурса, и в целях борьбы с отложением парафина на технологическом оборудовании.

Тепловые эффекты парафиноотложения зависят состава парафина и маточного раствора ⁷ и обычно равны 150–250 Дж/г, однако в случае каждого конкретного технологического потока можно ожидать постоянства состава и свойств парафина. Главное в ДСК - возможность быстрого определения количества парафина и встраивания метода анализа в технологический процесс (подобно ГЖХ в химической промышленности). При необходимости метод (по месту) может калиброваться по результатам анализа по ГОСТ 11851-85 ¹. Пример применения современного высокочувствительного ДСК описан ниже.

Кроме изменения состава на результат термического анализа ДСК может накладываться переход одной твердой модификации парафина в другую при изменении температуры. Кристаллы парафина (как хорошо заметно в опытах «холодного стержня») захватывают (адсорбируют) компоненты маточного растворителя, при этом возможны эндотермичные тепловые процессы плавления парафина и растреклования жидкости. Надежность определения теплового эффекта выделения парафина зависит от правильности выбора начала и конца интервала интегрирования на кривых ДСК (подбирается экспериментально) и проведением базовой линии (линии сравнения), чего добиваются отработкой методики измерения при использовании в качестве жидкости сравне-

ния депарафинированного конденсата и модельных смесей. Нижеприведенный пример носит полуквалификационный, предварительный характер и приведен только для иллюстрации принципиальных возможностей метода ДСК.

При оценке концентрации (количества выделившегося парафина) использовали среднее значения удельной теплоты плавления парафина (200 Дж/г) и пики ДСК-граммы ачимовского конденсата (пик **2** – образование парафина, энтальпия ΔH_2 , пик **3** – плавление парафина, энтальпия ΔH_3 , в табл. 3). Оценка дала среднее содержание парафина в ачимовском конденсате, равное 5.7%. Ясно, что проведенная оценка является приближенной и завышенной по сравнению с ГОСТ 11851-85 ¹, т.к. в методике ¹ используется меньшая степень охлаждения образца, чем нижний предел интегрирования при определении площадей пика на кривой ДСК (табл. 3). Но следует отметить экспрессность методики ДСК по сравнению с методом определения парафина и возможность ее встраивания в технологический процесс.

Исследования фильтратов ачимовского конденсата вискозиметрическим методом проводили по вышеописанной методике. Исследовали только этап охлаждения фильтратов газового конденсата, как наиболее информативный. Результаты экспериментов приведены на рис. 2, 3.

Исследование фильтрата **1** Ачимовского конденсата при 0 °С показало, что эффективная вязкость постепенно увеличивается по мере снижения температуры от 30 до 1.2 °С. Рост вязкости в данном температурном интервале происходил с постоянной скоростью 6.6·10⁻² мПа·с/°С. В температурном интервале от 1.2 до минус 0.7 °С происходит увеличение скорости изменения вязкости с 6.6·10⁻² мПа·с/°С до 4.04 мПа·с/°С (среднее значение), т.е. в 61 раз, что указывает на выпадение парафина. При температуре ниже минус 0.7 °С скорость изменения вязкости постоянна, что, по-видимому, связано с завершением основного процесса кристаллизации парафина. По сравнению с необработанным Ачимовским конденсатом в фильтрате **1** начало кристаллизации парафина происходит при более низкой температуре.

Скорость роста вязкости в фильтрате **1** после начала кристаллизации парафина намного выше (рис. 2), иногда даже выше, чем в исходном конденсате. Это указывает на образование из легкоплавкого парафина большего числа частиц с участием компонентов маточного раствора или на их структурирование.

У фильтрата, полученного при минус 15 °С из Ачимовского конденсата (фильтрат **2**) на кривых зависимости вязкости и скорости изменения

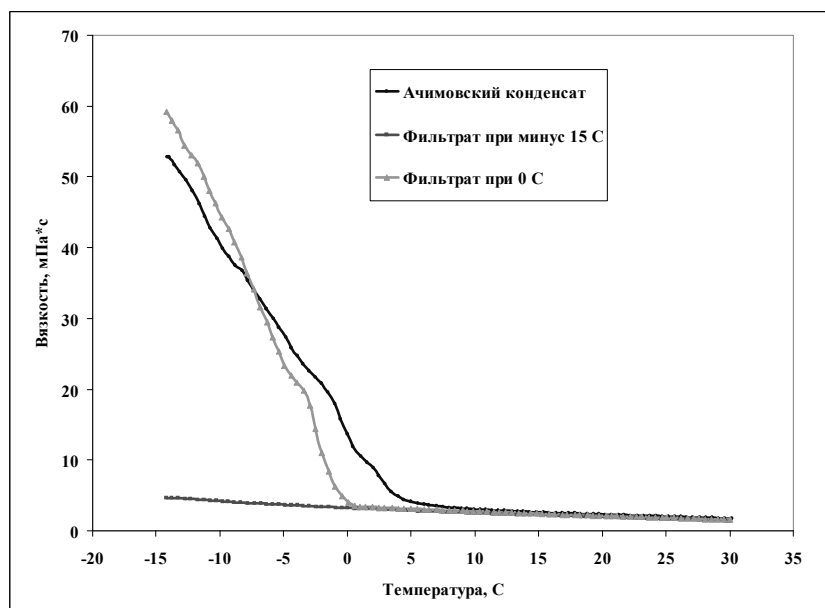


Рис. 2. Влияние низкотемпературной обработки Ачимовского конденсата на зависимость вязкости от температуры

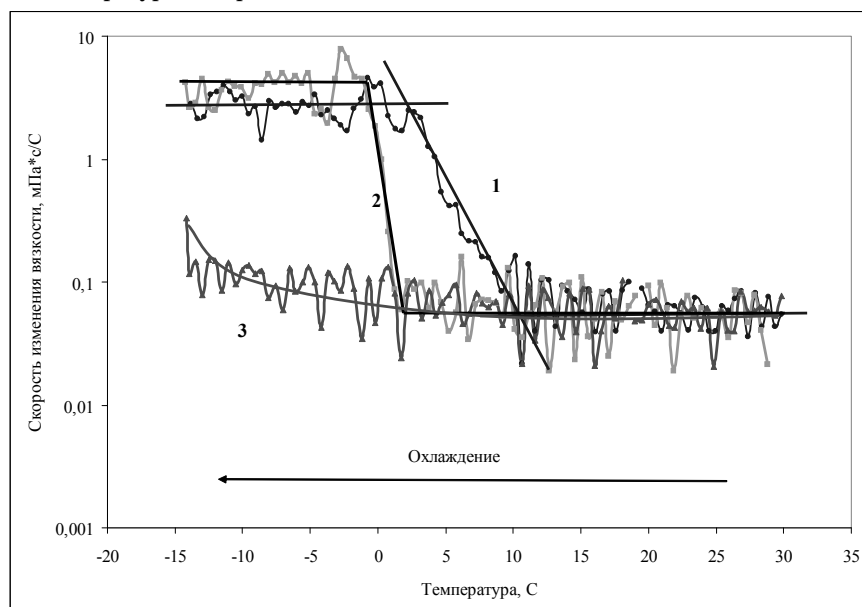


Рис. 3. Влияние низкотемпературной обработки Ачимовского конденсата на зависимость скорости изменения вязкости от температуры: 1 – исходный ачимовский конденсат; 2 – фильтрат при 0 °C; 3 – фильтрат при минус 15 °C

вязкости от температуры нет изломов и перегибов в температурном интервале от 30 до минус 14 °C (рис. 3). Но перегиб будет наблюдаться при более глубоком охлаждении системы (что видно из последней точки на реологической кривой). В температурном интервале от 30 до 0 °C наблюдается постоянная скорость изменения температуры, равная в среднем $6.2 \cdot 10^{-2}$ мПа·с/°C.

Данные рис. 2, 3 и табл. 3 показывают, что низкотемпературная обработка Ачимовского конденсата позволяет снизить температуру выпадения

кристаллов парафина при охлаждении. При этом количество парафинов, определяемых ДСК, уменьшается незначительно (табл. 3). Причина этого заключается в том, что при низких температурах из Ачимовского конденсата выделяется дополнительное количество парафина, не образующегося при более высоких температурах.

Предварительная кристаллизация парафина из газового конденсата является эффективным способом борьбы с парафиноотложением при транспорте тяжелых технологических потоков.

Литература

1. ГОСТ 11851-85. Нефть. Метод определения парафина. – М.: Стандартинформ, 2006. Электронный ресурс: <https://docs.cntd.ru/document/1200024284>.
2. Бешагина Е.В., Юдина Н.В., Лоскутова Ю.В. Кристаллизация парафина в присутствии поверхностно-активных веществ // Сетевое издание Нефтегазовое дело. – 2007. – №2. – С.26.
3. Фатыхов М.А., Багаутдинов Н.Я. Воздействие электромагнитного поля на процесс кристаллизации парафина // Сетевое издание Нефтегазовое дело. – 2007. – №1. – С.93
4. Казакова Л.П. Твердые углеводороды нефти. – М.: Химия, 1986. – 176 с.
5. ГОСТ5066-91 Топлива моторные. Методы определения температуры помутнения, начала кристаллизации и кристаллизации. – М: Издательство стандартов, 1992.
6. Сочевко Т.И., Лукашевич И.П. Связь фазового состояния со структурно-механическими свойствами твердых парафинов // Нефтепереработка и нефтехимия. – 1972. – №5. – С.21-23.
7. Доценко С.П., Марцинковский А.В., Данилин В.Н. Теплоаккумулирующие свойства n-парафинов, жирных кислот и многокомпонентных систем на их основе // Физико-химический анализ свойств многокомпонентных систем. – 2003. – №1. – 12 с.

References

1. GOST 11851-85. *Metod opredeleniya parafina* [Oil. Method of paraffin determination]. Moscow, Standartinform Publ., 2006.
2. Beschagina E.V., Yudina N.V., Loskutova Yu.V. *Kristallizatsiya parafina v prisutstvi poverkhnostno-aktivnykh veshchestv* [Crystallization of paraffin in the presence of surfactants]. *Neftegazovoe delo* [Oil and gas business], 2007, no.2, p.26.
3. Fatykhov M.A., Bagautdinov N.Ya. *Vozdeystviye elektromagnitnogo polya na protsess kristallizatsii parafina* [Effect of an electromagnetic field on the paraffin crystallization process]. *Neftegazovoe delo* [Oil and gas business], 2007, no.1, p.93.
4. Kazakova L.P. *Tverdyye uglevodorody nefiti* [Solid hydrocarbons of oil]. Moscow, Khimiya Publ., 1986, 176 p.
5. GOST 5066-91 *Topliva motornyye. Metody opredeleniya temperatury pomutneniya, nachala kristallizatsii i kristallizatsii* [Motor fuels. Methods for determining the cloud point, the beginning of crystallization and crystallization]. Moscow, Standards Publishing House, 1992.
6. Sochevko T.I., Lukashevich I.P. *Svyaz' fazovogo sostoyaniya so strukturno-mekhanicheskimi svoystvami tverdykh parafinov* [Connection of the phase state with the structural and mechanical properties of solid paraffins]. *Neftepererabotka i neftekhimiya* [Oil refining and petrochemistry], 1972, no.5, pp.21-23.
7. Dotsenko S.P., Martsinkovsky A.V., Danilin V.N. *Teploakkumuliruyushchiye svoystva n-parafinov, zhirnykh kislot i mnogokomponentnykh sistem na ikh osnove* [Heat storage properties of n-paraffins, fatty acids and multicomponent systems based on them]. *Fiziko-khimicheskiy analiz svoystv mnogokomponentnykh sistem* [Physico-chemical analysis of the properties of multicomponent systems], 2003, no.1, 12 p.

И. Н. Куляшова (к.т.н., доц.), А. Д. Бадикова (д.т.н., проф., зав. каф.),
А. Р. Сафина (асп.)

МОДИФИЦИРОВАНИЕ ЛИГНОСУЛЬФОНАТА НАТРИЯ СИНТЕЗИРОВАННЫМ ОЛИГОМЕРОМ НА ОСНОВЕ АКРИЛАМИДА И ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра физической и органической химии
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: irina-0472@yandex.ru

I. N. Kulyashova, A. D. Badikova, A. R. Safina

MODIFICATION OF SODIUM LIGNOSULFONATE WITH A SYNTHETIZED OLIGOMER BASED ON ACRYLAMIDE AND CITRIC ACID

Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: irina-0472@yandex.ru

Целью данной работы явилось получение синтезированного модификатора путем поликонденсации акриламида и лимонной кислоты с последующим созданием композиции с лигносульфонатом натрия. В ходе проведения синтеза варьировались соотношения компонентов исходных веществ, температурный и временной режим. Определение соотношений основных исходных компонентов синтезированного модификатора подтверждено методом математического моделирования с использованием программного комплекса *STATISTICA 12*. При получении композиции на основе лигносульфоната натрия и синтезированного модификатора соотношение компонентов составило 50:50 % мас. (по абсолютно сухому веществу). Эффективность полученного реагента оценивалась значением поверхностного натяжения водного раствора исследуемых образцов с различной концентрацией. Исследована возможность применения полученного модифицированного лигносульфоната натрия в качестве реагента для регулирования параметров буровой промывочной жидкости.

Ключевые слова: акриламид; глинистый раствор; лигносульфонат натрия; лимонная кислота; математическое моделирование; модифицирование; поверхностное натяжение; показатель фильтрации; реологические свойства; синтезированный олигомер; условная вязкость.

The purpose of this work was to obtain a synthesized modifier by polycondensation of acrylamide and citric acid, followed by the creation of a composition with sodium lignosulfonate. During the synthesis, the ratios of the components of the starting substances, the temperature and time regime varied. The determination of the ratios of the main initial components of the synthesized modifier is confirmed by the method of mathematical modeling using the *STATISTICA 12* software package. When obtaining a composition based on sodium lignosulfonate and a synthesized modifier, the ratio of components was 50:50 % by weight (for absolutely dry matter). The effectiveness of the obtained reagent was evaluated by the value of the surface tension of the aqueous solution of the samples under study with different concentrations. The possibility of using the obtained modified sodium lignosulfonate as a reagent for regulating the parameters of the drilling washing liquid is investigated.

Key words: acrylamide; citric acid; clay solution; conditional viscosity; filtration index; mathematical modeling; modification; rheological properties; sodium lignosulfonate, surface tension, synthesized oligomer.

Дата поступления 14.01.22

Значительную роль при строительстве нефтяных скважин оказывают применяемые буровые растворы. От состава и свойств промывочного агента и правильности управления его качеством зависит успешность буровых работ, которая заключается в предупреждении геологических осложнений, отсутствии аварийных ситуаций и сохранения продуктивных характеристик коллектора ¹.

В настоящее время востребованными и широко применяемыми химическими соединениями, входящими в состав большинства промывочных жидкостей и эффективно улучшающих их качество, являются реагенты на основе лигносульфоната натрия – побочного продукта целлюлозного производства, образующиеся в процессе сульфитной варки древесины с водными растворами сернистой кислоты и ее солей ².

Лигносульфонаты натрия представляют собой разветвленные полиароматические полиэлектролиты, растворимые в воде и обладающие поверхностно-активными свойствами ³.

Имея в своем составе разнообразные функциональные группы (гидроксильные и эфирные группы облегчают адсорбцию лигносульфоната на поверхности глины посредством водородных связей, карбоксильные и сульфоновые группы повышают коллоидную стабильность, солеустойчивость и термическую стабильность), лигносульфонаты натрия могут быть использованы в качестве основы реагентов, вводимых в состав буровых растворов для нефтяных скважин в качестве разжижителей, загустителей, стабилизаторов глины, агентов для контроля потерь жидкости и т.д. ⁴.

Для получения реагента, способного эффективно снижать показатели условной вязкости и фильтрации бурового раствора, лигносульфонат натрия подвергается различным способам модификации, в том числе введением в состав дополнительных соединений ^{5,6}.

В последние годы все больший интерес привлекают к себе водорастворимые олигомеры на основе оксикислот. Соединения, получаемые поликонденсацией оксикислоты с акриламидом, находят широкое применение в биотехнологии ⁷ и могут быть использованы в качестве дополнительного функционального соединения для модифицирования лигносульфоната натрия.

В этой связи, целью данной работы явилось разработка способа модифицирования лигносульфоната натрия синтезированным олигомером на основе акриламида и лимонной кислоты для получения эффективного реагента регулирующего параметры бурового раствора.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования были выбраны: лигносульфонат натрия СТО 8418-022-2010 (производитель ОАО «Сясьский ЦБК») с массовой долей сухих веществ 50%; кислота лимонная моногидрат пищевая ГОСТ 908-2004 с массовой долей лимонной кислоты моногидрата 99.5%; акриламид – бесцветные кристаллы растворимые в воде – 216 г/100 мл, температура плавления 82–86 °С; формалин технический ГОСТ 1625-2016 с массовой долей формальдегида 36.5%; гидрохинон (парадиоксибензол) ГОСТ 19627-74 с массовой долей гидрохинона 99.0%.

Получение синтезированного модификатора (АА-ЛК) осуществляли на лабораторной установке периодического действия (рис. 1).

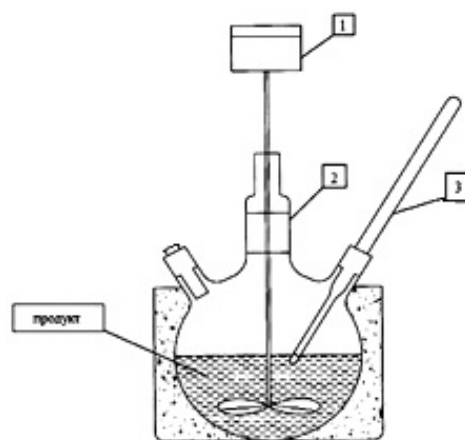


Рис. 1. Лабораторная установка синтеза: АА-ЛК1 – механическая мешалка; 2 – круглодонная трехгорлая колба; 3 – термометр

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и термометром, помещали 14.2 г акриламида, 0.003 г гидрохинона, 12 мл формалина. Затем добавляли 38.4 г лимонной кислоты. Синтез проводили при постоянном перемешивании, поддерживая температуру 90 °С. Продолжительность реакции составляла 3 ч ⁸.

В реакционную массу синтезированного модификатора (АА-ЛК) порционно, при периодическом перемешивании, добавляли 55 г 50%-ного водного раствора лигносульфоната натрия (в пересчете на а.с.в). Соотношение исходных компонентов, по массе абсолютно сухих веществ составляет 1:1. Реакционную массу выдерживали при постоянном перемешивании, поддерживая температуру 60 °С в течение 2 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный продукт представлял собой однородную темноокрашенную массу, которую высушивали сначала при температуре 70–80 °С, а затем до постоянной массы в сушильном шкафу.

Математическое планирование эксперимента проводилось с использованием программного комплекса *STATISTICA 12*^{9,10}. Изучалась зависимость показателя фильтрации от соотношения основных исходных компонентов. В качестве отклика рассматривался показатель фильтрации глинистого раствора при введении синтезированного модификатора.

Измерение поверхностного натяжения исследуемых образцов проведено сталагмометрическим методом.

Основные показатели параметров буровых растворов до и после введения исследуемых образцов определялись согласно РД 39-00147001-773-2004 «Методика контроля параметров буровых растворов».

Результаты и их обсуждение

В ходе лабораторных испытаний варьировались следующие параметры: масса акриламида, вводимая в реакционную среду варьировалась от 7.1 до 14.2 г; масса лимонной кислоты от 38.4 до 76.8 г, объем формалина от 3 до 12 мл; температура от 60 до 90 °С; время от 1 до 3 ч.

Оптимальным режимом и соотношением основных исходных компонентов при проведении синтеза получения модификатора на основе акриламида и лимонной кислоты является: 14.2 г (0.2 моль) акриламида, 12 мл (0.4 моль) формалина и 38.4 г (0.2 моль) лимонной кислоты при температуре 90 °С и продолжительности 3 ч. Процесс модификации проводили при введении в реакционную массу 55 г синтезированного модификатора лигносульфоната натрия (ЛС-Na), температуре 60 °С и продолжительности процесса 2 ч (табл. 1).

Определение оптимальных соотношений основных компонентов синтеза – акриламида и лимонной кислоты подтверждено методом математическим моделированием с использованием программного комплекса *STATISTICA 12*. В качестве отклика рассматривали показатель фильтрации глинистого раствора при введении 1% мас. навески синтезированного олигомера.

Исследование графиков зависимостей показало, что оптимальным соотношением (количество вещества) исходных компонентов при проведении синтеза с целью получения эффективного реагента-понижителя фильтрации достигается при эквимолярном соотношении акриламида и лимонной кислоты (рис. 2).

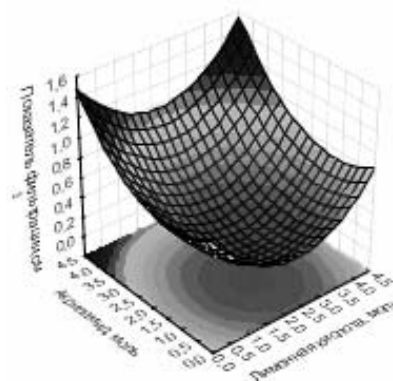


Рис. 2. Зависимость показателя фильтрации от соотношения количества вещества акриламида и лимонной кислоты

Способность исследуемых образцов синтезированного модификатора снижать значение поверхностного натяжения водного раствора оценивалось методом счета капель на сталагмометре СТ-1. Поверхностная активность характеризует

Таблица 1

Влияние соотношений исходных компонентов и режимов процесса

Условия проведения процесса							Характеристика реагента		
№ п/п	ЛСТ, г	АА, г	ЛС-Na, г	СН ₂ O, моль	T, °С	Время, ч	Растворимость в воде	УВ, с	ПФ см ³ /30 мин
1	-	14.2	38.4	3	90	3	осадок	43	17
2	-	14.2	38.4	12	90	3	раств	28	9
3	-	14.2	38.4	6	90	3	раств	32	10
4	-	14.2	38.4	12	90	1	раств	46	12
5	-	14.2	38.4	12	60	3	нераст	52	18
6	-	14.2	76.8	12	90	3	раств	25	16
7	-	7.1	38.4	12	90	3	раств	42	8
8	60	14.2	38.4	12	60	2	раств	22	6

Примечание.

1. АА – акриламид, ЛК – лимонная кислота; ЛС-Na – лигносульфонат натрия, УВ – условная вязкость, ПФ – показатель фильтрации.

2. Параметры исходного глинистого раствора (ПБМВ): УВ – 60 с, ПФ – 18 см³/30 мин.

свойства реагента способствовать снижению вязкости глинистого раствора.

На рис. 3 представлена кривая зависимости величины поверхностного натяжения от концентрации раствора для исходных веществ: акриламида (АА), лимонной кислоты (ЛК) и модификатора на их основе (ЛК+АА).

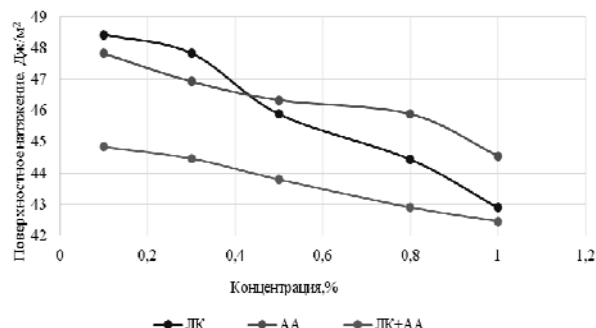


Рис. 3. Зависимость поверхностного натяжения исследуемых образцов от концентрации раствора

На основании результатов, представленных на рис. 3, можно сделать вывод, что синтезированный модификатор характеризуется наименьшим значением поверхностного натяжения – 42.5 Дж/м² относительно лимонной кислоты (ЛК) – 42.9 Дж/м² и акриламида (АА) – 44.6 Дж/м².

Низкие значения поверхностного натяжения достигаются при всех концентрациях исследуемых растворов.

Результаты определенных параметров условной вязкости исследуемых образцов представлены на рис. 4.

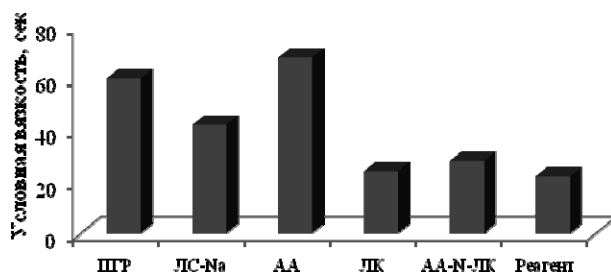


Рис. 4. Сравнительные показатели условной вязкости исходных компонентов, синтезированного модификатора и реагента

Из рис. 4, видно, что при введении 1% мас. навески в глинистый раствор наиболее эффективно снижает показатель условной вязкости (до 22 с) разработанный реагент комплексного действия (Реагент) относительно исходного глинистого раствора (ИГР) – 60 с и образцов исходных

компонентов: лигносульфоната натрия (ЛС-На) – 42 с, лимонной кислоты (ЛК) – 24 с, синтезированного модификатора (АА-Н-ЛК) – 28 с.

Результаты показателя фильтрации глинистого раствора при введении 1% мас. навески исследуемых образцов представлены на рис. 5. Показано, что при введении 1% мас. навески в глинистый раствор наиболее эффективно снижает показатель фильтрации (до 6 см³/30 мин) разработанный реагент комплексного действия (Реагент) относительно исходного глинистого раствора (ИГР) – 20 см³/30 мин и образцов исходных компонентов: лигносульфоната натрия (ЛС-На) – 18 см³/30 мин, лимонной кислоты (ЛК) – 29 см³/30 мин, акриламида (АА) – 10 см³/30 мин, синтезированного модификатора (АА-ЛК) – 9 см³/30 мин.

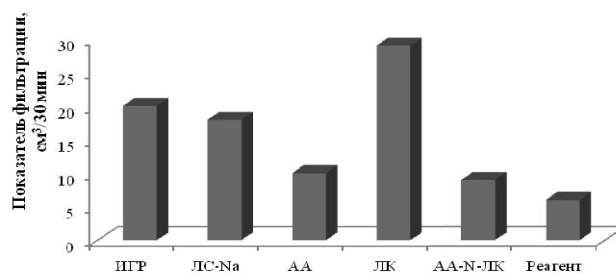


Рис. 5. Сравнительные показатели фильтрации исходных компонентов, синтезированного мономера и реагента

Таким образом, оптимальными технологическими параметрами процесса синтеза модификатора и соотношения исходных компонентов являются: 14.2 г (0.2 моль) акриламида, 12 мл (0.4 моль) формалина и 38.4 г (0.2 моль) лимонной кислоты при температуре 90 °С и продолжительности 3 ч. Оптимальные соотношения основных компонентов синтеза: акриламида и лимонной кислоты подтверждены методом математического моделирования с использованием программного комплекса STATISTICA 12. Синтезированный модификатор эффективно снижает поверхностное натяжение до 42.5 Дж/м² относительно лимонной кислоты (ЛК) – 42.9 Дж/м² и акриламида (АА) – 44.6 Дж/м². Исследования полученного модифицированного лигносульфонатного реагента до и после введения в буровой раствор показало, что реагент комплексного действия эффективно снижает показатели условной вязкости и фильтрации относительно исходных компонентов и синтезированного модификатора.

Литература

1. Гаврилов Б.М. Лигно-полимерные реагенты для буровых растворов. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2004. – 398 с.
2. Вахрушев Л.П. Химические реагенты для обработки буровых растворов и задачи, связанные с повышением их качества. – М: ВНИИОЭНГ, 1981. – 84 с.
3. Badikova A.D., Kulyashova I.N., Fedina R.A., Kudasheva F.Kh., Tsadkin M.A., Mortikov E.S. Modification of neutral sulfite liquors with production of lignosulfonate drilling reagents // *Chemistry and Technology of Fuels and Oils*. – 2017. – V.52, №6. – Pp.656-662.
4. Федина Р.А., Бадикова А.Д., Мустафин А.Г., Удалова Е.А., Куляшова И.Н., Дубовцев Д.А. Исследование молекулярно-массового распределения в лигносульфонатных буровых реагентах методами ВЭЖХ // *Баш. хим. ж.* – 2019. – Т.26, №1. – С.62-69.
5. Сидоров Н.А., Вахрушев Л.П., Сибирко И.А., Шишкова Г.В. Полимерные буровые растворы // *Техника и технология бурения скважин*. – 1998. – №18. – С.36-39.
6. Боголицын К.Г., Аксенов А.С., Паламарчук И.А., Бойцова Т.А. Модификация лигносульфонатов и оценка возможности их комплексообразования с хитозаном // *Известия высших учебных заведений. Лесной журнал*. – 2012. – №1(325). – С.80-87.
7. Гуломова И.Б., Мухамедиев М.Г. Мономеры и полимеры на основе природных оксикислот и акриламида // *Universum: Химия и биология*. – 2017. – №2(32). – С.36-39.
8. Куляшова И.Н., Сафина А.Р., Бадикова А.Д. Получение мономера на основе акриламида и лимонной кислоты // *Матер. XIV Междунар. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы науки и техники-2021»*. – Уфа: Изд-во УГНТУ, 2021. – С.300-301.
9. Косых А.В. Использование пакета прикладных программ «STATISTICA» для оптимизации технологии производства ячеистых бетонов с комплексной добавкой // *Системы. Методы. Технологии*. – 2013. – №2. – С.132-136.
10. Боровиков В.П. *STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере*. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.

References

1. Gavrilov B.M. *Ligno-polimernye reagenty dlya burovyykh rastvorov* [Ligno-polymer reagents for drilling fluids]. Krasnodar, Prosveshchenie-YUG Publ., 2004, 398 p.
2. Vakhrushev L.P. *Khimicheskie reagenty dlya obrabotki burovyykh rastvorov i zadachi, svyazannye s povysheniem ikh kachestva* [Chemical reagents for the treatment of drilling fluids and tasks associated with improving their quality]. Moscow, VNIIOENG Publ., 1981, 84 p.
3. Badikova A.D., Kulyashova I.N., Fedina R.A., Kudasheva F.Kh., Tsadkin M.A., Mortikov E.S. [Modification of neutral sulfite liquors with production of lignosulfonate drilling reagents]. *Chemistry and Technology of Fuels and Oils*, 2017, vol.52, no.6, pp. 656-662.
4. Fedina R.A., Badikova A.D., Mustafin A.G., Udalova E.A., Kulyashova I.N., Dubovtsev D.A. *Issledovanie molekulyarno-massovogo raspredeleniya v lignosulfonatnykh burovyykh reagentakh metodami VEZhKh* [Investigation of molecular weight distribution in lignosulfonate drilling reagents by HPLC]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2019, vol.26, no.1, pp.62-69.
5. Sidorov N.A., Vakhrushev L.P., Sibirko I.A., Shishkova G.V. *Polimernyye burovyye rastvory* [Polymer drilling fluids]. *Tekhnika i tekhnologiya bureniya skvazhin* [Technique and technology of well drilling], 1998, no.18, pp.36-39.
6. Bogolitsyn K.G., Aksenov A.S., Palamarchuk I.A., Boytsova T.A. *Modifikatsiya lignosul'fonatov i otsenka vozmozhnosti ikh kompleksobrazovaniya s khitozanom* [Modification of lignosulfonates and assessment of the possibility of their complex formation with chitosan]. *Lesnoy Zhurnal* [Russian Forestry Journal], 2012, no.1(325), pp.80-87.
7. Gulomova I.B., Mukhamediyev M.G. *Monomery i polimery na osnove prirodnnykh oksikislot i akrilamida* [Monomers and polymers based on natural hydroxy acids and acrylamide]. *Universum: Khimiya i biologiya* [Universum: Chemistry and Biology], 2017, no.2(32), pp.36-39.
8. Kulyashova I.N., Safina A.R., Badikova A.D. *Polucheniye monomera na osnove akrilamida i limonnoy kisloty* [Obtaining a monomer based on acrylamide and citric acid]. *Mater. XIV Mezhdunar. nauchno-prakt. konf. «Aktual'nye problemy nauki i tekhniki-2021»* [Proc. of the XIV Int. sci. and pract. conf. «Actual problems of science and technology-2021»]. Ufa, USPTU Publ., 2021, pp.300-301.
9. Kosyh A.V. *Ispol'zovaniye paketa prikladnykh programm «STATISTICA» dlya optimizatsii tekhnologii proizvodstva yacheistykh betonov s kompleksnoy dobavkoy* [Using the application software package «STATISTICA» to optimize the production technology of cellular concrete with a complex additive]. *Sistemy. Metody. Tekhnologii* [Systems. Methods. Technology], 2013, no.2, pp. 132-136.
10. Borovikov V.P. *STATISTICA. Iskustvo analiza dannykh na komp'yutere* [STATISTICA. The art of data analysis on a computer]. Saint Petersburg, Piter Publ., 2003, 688 p.

М. Ю. Долломатов (д.х.н., проф.) ^{1,2}, О. С. Коледин (асп.) ¹, Э. А. Ковалева (к.т.н., доц.) ¹,
Р. А. Федина (к.т.н., асс.) ¹, Р. В. Гарипов (магистрант) ¹, М. Р. Валеев (магистрант) ¹

МОДЕЛЬ QSPR ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕМПЕРАТУР ВСПЫШКИ ОДНОАТОМНЫХ НАСЫЩЕННЫХ СПИРТОВ ПО ТОПОЛОГИЧЕСКИМ ХАРАКТЕРИСТИКАМ МОЛЕКУЛ

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра «Технология нефти и газа»; кафедра «Информационные технологии и прикладная математика»
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: o.s.koledin@yandex.ru

² Башкирский государственный университет,
кафедра «Физическая электроника и нанофизика»
450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32; e-mail: dolomatov@gmail.com

M. Yu. Dolomatov ^{1,2}, O. S. Koledin ¹, E. A. Kovaleva ¹, R. A. Fedina ¹, R. V. Garipov ¹, M. R. Valeev ¹

THE QSPR MODEL FOR PREDICTING FLASH TEMPERATURES OF SINGLE-ATOM SATURATED ALCOHOLS BASED ON THE TOPOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MOLECULES

¹ Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: o.s.koledin@yandex.ru

² Bashkir State University
32, Zaki Validi, 450076, Ufa, Russia; e-mail: dolomatov@gmail.com

Для прогноза температур вспышки одноатомных насыщенных спиртов предложена нелинейная многомерная регрессионная модель *Quantitative Structure–Property Relationship (QSPR)*. Объектами исследования стали 25 спиртов, отбор в базовую и тестовую выборки сделан случайным образом с использованием компьютерной базы данных физико-химических свойств. Модель связывает с температурами вспышки набор дескрипторов – топологических характеристик их молекулярных графов: сумму квадратов собственных значений матрицы смежности и число электронов, влияющие на температуры вспышки и отражающие основные структурно-химические факторы, такие как энергетические параметры молекул, учет атомов водорода. Адекватность моделей подтверждена статистической обработкой данных, так коэффициент детерминации модели равен 0.963. Для характеристики качества модели QSPR был вычислен коэффициент множественной корреляции $r = 0.981$, что подтверждает сильную связь предложенных топологических характеристик молекул спиртов с их температурами вспышки. Модель адекватно описывает температуры вспышки спиртов линейного и разветвленного строения и может быть использована для прогноза.

A nonlinear multivariate *Quantitative Structure–Property Relationship (QSPR)* regression model is proposed for predicting flash temperatures of single-atom saturated alcohols. The objects of the study were 25 alcohols, the selection in the base and test samples was made randomly using a computer database of physical and chemical properties. The model relates to flash temperatures a set of descriptors – topological characteristics of their molecular graphs: the sum of squares of the adjacency matrix eigenvalues and the number of electrons, which affect flash temperatures and reflect basic structural and chemical factors, such as energy parameters of molecules, hydrogen atom accounting. The adequacy of the models is confirmed by statistical data processing, so the coefficient of determination of the model is 0.963. To characterize the quality of the QSPR model, the multiple correlation coefficient $r = 0.981$ was calculated, which confirms the strong relationship of the proposed topological characteristics of alcohol molecules with their flash temperatures. The model adequately describes the flash temperatures of alcohols of linear and branched structure and can be used to predict the flash temperatures.

Дата поступления 16.01.22

Ключевые слова: модель QSPR; спирты; температура вспышки; топологические индексы; число электронов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №20-38-90085 «Прогнозирование физико-химических свойств углеводородных и гетероатомных компонентов нефтяных систем и моторных топлив».

Как известно, температура вспышки является важным показателем в теории горения и взрыва и характеризует способность вещества к воспламенению. Это наименьшая температура, при которой образующиеся над поверхностью вещества пары способны воспламениться в атмосферной среде от внешнего источника тепла без перехода в процесс адиабатического горения¹⁻³.

В настоящее время для нахождения температуры вспышки наиболее часто применяется лабораторный метод определения в открытом тигле, в России регламентируется межгосударственным стандартом ГОСТ 4333-2014 (ISO 2592:2000), на территории США стандартом ASTM D92-18. На точность метода оказывают влияние множество факторов, такие как атмосферное давление и влажность воздуха, чистота образца и др.⁴.

Известны более простые расчетные методы оценки температур вспышки на основе информации о строении молекул веществ, использующие модели, связывающие температуру вспышки со структурно-химическими характеристиками соединений. В числе распространенных моделей наиболее известны модели групповых инкрементов, например⁵ и модели структура-свойство *Quantitative Structure-Property Relationship (QSPR)*⁶⁻⁸. Кроме того, известна модель⁷, использующая величину теплоты сгорания вещества и количество атомов углерода в нем для прогнозирования температуры вспышки веществ.

В гомологических рядах углеводородов температура вспышки изменяется нелинейно с увеличением числа углеродных атомов в молекуле, и это представляет сложность при использовании линейных моделей прогнозирования.

Цель данной работы – разработка адекватной многофакторной нелинейной QSPR модели прогнозирования температур вспышек для различных одноатомных насыщенных спиртов.

Для построения полумпирической феноменологической модели QSPR предположено использовать топологические дескрипторы, которые косвенно отражают энергетические характеристики молекулярных графов, учитывающих

Key-words: alcohols; flash point; QSPR model; topological indices; the number of electron.

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of the scientific project No.20-38-90085 «Prediction of the physicochemical properties of hydrocarbon and heteroatomic components of petroleum systems and motor fuels».

только атомы углерода, а также дескрипторы, учитывающие все атомы молекулы путем введения числа электронов для гетероатомных соединений.

Экспериментальная часть

Для построения обучающей выборки выбраны 25 одноатомных алифатических нормальных и алкилзамещенных спиртов по которым имеется надежная информация. Информация, по температурам вспышки выбиралась из базы данных и справочной литературы^{9, 10}. Отбор спиртов в базовую (экспериментальную, обучающую) и тестовую (контрольную) выборки проводился случайным образом.

В качестве энергетических хюккелевских характеристик молекул используем сумму квадратов собственных значений топологической матрицы. Известно, что это матрица характеризует хюккелевский спектр молекулярного графа, примененный ранее для прогнозирования термодинамических свойств углеводородов^{11, 12-15}.

$$L = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i^2 \quad (1)$$

Для того чтобы учесть влияние атомов (вес всех вершин в молекулярном графе) введем физический дескриптор – число электронов для гетероатомных соединений¹⁶.

$$N = 6x + 7y + 8z + n + 16q, \quad (2)$$

где x – число атомов углерода;
 y – число атомов азота;
 z – число атомов кислорода;
 n – число атомов водорода;
 q – число атомов серы.

N – полное число электронов, равное числу протонов в молекуле¹⁶.

В табл. 1 приведены соответствующие суммы квадратов собственных значений топологической матрицы (L) и число электронов (N) для исследуемого ряда 25 спиртов.

Таблица 1
**Значения топологических индексов
для спиртов (25 веществ)**

Соединение	Брутто-формула	N_e	L
Метанол	CH_4O	18	5.28
Этанол	C_2H_6O	26	7.28
<i>n</i> -Пропанол	C_3H_8O	34	9.28
<i>n</i> -Бутанол	$C_4H_{10}O$	42	11.28
<i>n</i> -Пентанол	$C_5H_{12}O$	50	13.28
<i>n</i> -Гексанол	$C_6H_{14}O$	58	15.28
<i>n</i> -Гептанол	$C_7H_{16}O$	66	17.28
<i>n</i> -Октанол	$C_8H_{18}O$	74	19.28
<i>n</i> -Нонанол	$C_9H_{20}O$	82	21.28
<i>n</i> -Деканол	$C_{10}H_{22}O$	90	23.28
<i>n</i> -Ундеканол	$C_{11}H_{24}O$	98	25.28
<i>n</i> -Додеканол	$C_{12}H_{26}O$	106	27.28
<i>n</i> -Тридеканол	$C_{13}H_{28}O$	114	29.28
<i>n</i> -Тетрадеканол	$C_{14}H_{30}O$	122	31.28
<i>n</i> -Пентадеканол	$C_{15}H_{32}O$	130	33.28
<i>n</i> -Гексадеканол	$C_{16}H_{34}O$	138	35.28
<i>n</i> -Октадеканол	$C_{18}H_{38}O$	154	39.28
<i>n</i> -Нонадеканол	$C_{19}H_{40}O$	162	41.28
2-Метил-1-пропанол	$C_4H_{10}O$	42	11.28
2-Пентанол	$C_5H_{12}O$	50	13.28
3-Пентанол	$C_5H_{12}O$	50	13.28
2-Метил-1-бутанол	$C_5H_{12}O$	50	13.28
2-Этил-1-бутанол	$C_6H_{14}O$	58	15.28
2-Гексанол	$C_6H_{14}O$	58	15.28
2-Метил-1-пентанол	$C_6H_{14}O$	58	15.28
3,3-Диметил-1-бутанол	$C_6H_{14}O$	58	15.28
4-Метил-2-пентанол	$C_6H_{14}O$	58	15.28
2-Гептанол	$C_7H_{16}O$	66	17.28
2,3,4-Триметил-1-пентанол	$C_8H_{18}O$	74	19.28
2,2,4-Триметил-1-пентанол	$C_8H_{18}O$	74	19.28

$$T_{всп} = f(N, L) \quad (3)$$

Предположим, что в гомологическом ряду органических соединений при переходе от одного соединения к другому температура вспышки изменяется незначительно, тогда разлагая (3) в ряд Маклорена в окрестностях точки (0,0) имеем [17, 18]:

$$T_{всп} = f(N, L) = f_0 + N \frac{\partial f_0}{\partial N} + L \frac{\partial f_0}{\partial L} + \frac{N^2}{2} \frac{\partial^2 f_0}{\partial N^2} + \frac{L^2}{2} \frac{\partial^2 f_0}{\partial L^2} + NL \frac{\partial^2 f_0}{\partial N \partial L} + x_2(N, L) \quad (4)$$

где $T_{всп}$ – температура вспышки;
 $x_2(N, L)$ – остаточный член.

Перепишем (4) в регрессионном виде

$$T_{всп} = a_0 + a_1 \cdot N + a_2 \cdot L + a_3 \cdot N^2 + a_4 \cdot L^2 + a_5 \cdot NL \quad (5)$$

где a_i , ($i=0, \dots, 5$) – коэффициенты модели QSPR, полученные методом наименьших квадратов.

Расчеты, проведенные простым методом наименьших квадратов, значения и влияние независимых величин (топологических индексов) на изменение температуры вспышки приведены в табл. 2.

Таблица 2
**Коэффициенты модели (5), стандартная
ошибка и *t*-статистика
для расчета температуры вспышки**

a_n	a_n, K	Стандартная ошибка	<i>t</i> -Статистика
a_0	$-1.12834 \cdot 10^{13}$	$2.89987 \cdot 10^{13}$	-0.389101409
a_1	$-3.22515 \cdot 10^{12}$	$1.44871 \cdot 10^{13}$	-0.222622699
a_2	0	0	65535
a_3	$1.2543 \cdot 10^{11}$	$2.10199 \cdot 10^{12}$	0.05967213
A_4	$1.85461 \cdot 10^{13}$	$4.76639 \cdot 10^{13}$	0.389101409
A_5	$-5.13824 \cdot 10^{12}$	$8.96697 \cdot 10^{12}$	-0.573018701

В ходе оценки значимости коэффициентов регрессии методом наименьших квадратов было получено, что коэффициенты a_1 и a_2 незначимы.

С учетом значимых коэффициентов регрессии модель QSPR имеет вид (6):

$$T_{всп} = a_0 + a_1 \cdot N^2 + a_2 \cdot NL + a_3 \cdot L^2 \quad (6)$$

где $T_{всп}$ – температура вспышки, К;
 L – сумма квадратов собственных значений матрицы смежности;
 N – число электронов;
 a_n ($n = 0, \dots, 3$) – коэффициенты модели, полученные методом наименьших квадратов, К.

Рассмотрим аналитическое выражение (6). Значения и влияние независимых величин (топологических индексов) на изменение температуры вспышки приведены в табл. 3.

Таблица 3
**Коэффициенты модели (6), стандартная
ошибка и *t*-статистика
для расчета температуры вспышки**

a_n	a_n, K	Стандартная ошибка	<i>t</i> -Статистика
a_0	271.8652	21.47348	12.66051
a_1	-0.17002	0.60872	-0.2793
a_2	-6.2947	22.75816	-0.27659
a_3	10.87778	38.95776	0.27922

В табл. 4 приведено сравнение справочных и рассчитанных значений температуры вспышки спиртов, а также относительная погрешность.

**Сравнение справочных и расчетных значений
температуры вспышки спиртов (базовая выборка)**

Соединение	Формула	$T_{сп}, K$	$T_{расч}, K$	$\Delta_{отн}, \%$	$\Delta_{абс}, K$
Метанол	CH_4O	283.7	283.3	0.15	0.4
Этанол	C_2H_6O	286.5	289.2	0.93	2.7
<i>n</i> -Пропанол	C_3H_8O	298.2	296.7	0.49	1.5
<i>n</i> -Бутанол	$C_4H_{10}O$	310.5	302.0	2.75	8.5
<i>n</i> -Пентанол	$C_5H_{12}O$	322.2	310.9	3.51	11.3
<i>n</i> -Гексанол	$C_6H_{14}O$	314.2	320.8	2.10	6.6
<i>n</i> -Гептанол	$C_7H_{16}O$	346.2	331.5	4.24	14.7
<i>n</i> -Октанол	$C_8H_{18}O$	354.2	342.9	3.20	11.3
<i>n</i> -Нонанол	$C_9H_{20}O$	353.2	354.7	0.43	1.5
<i>n</i> -Деканол	$C_{10}H_{22}O$	377.6	366.9	2.83	10.7
<i>n</i> -Ундеканол	$C_{11}H_{24}O$	386.2	379.3	1.80	6.9
<i>n</i> -Додеканол	$C_{12}H_{26}O$	400	391.6	2.09	8.4
<i>n</i> -Тридеканол	$C_{13}H_{28}O$	389.2	403.9	3.78	14.7
<i>n</i> -Тетрадеканол	$C_{14}H_{30}O$	418.2	415.9	0.56	2.3
<i>n</i> -Пентадеканол	$C_{15}H_{32}O$	429	427.4	0.38	1.6
<i>n</i> -Гексадеканол	$C_{16}H_{34}O$	443	438.3	1.06	4.7
<i>n</i> -Октадеканол	$C_{18}H_{38}O$	458.2	457.7	0.12	0.5
<i>n</i> -Нонадеканол	$C_{19}H_{40}O$	464	465.8	0.39	1.8
2-Метил-1-пропанол	$C_4H_{10}O$	303.2	302.0	0.41	1.2
2-Пентанол	$C_5H_{12}O$	313.7	310.9	0.89	2.8
3-Пентанол	$C_5H_{12}O$	313.2	310.9	0.73	2.3
2-Метил-1-бутанол	$C_5H_{12}O$	303.2	310.9	2.54	7.7
2-Этил-1-бутанол	$C_6H_{14}O$	330.2	320.8	2.85	9.4
2-Гексанол	$C_6H_{14}O$	314	320.8	2.17	6.8
2-Метил-1-пентанол	$C_6H_{14}O$	318.2	320.8	0.82	2.6

Обсуждение результатов

Для того чтобы определить, с какой степенью точности регрессионное уравнение (6) аппроксимирует исходные данные, нами был вычислен коэффициент детерминации $R_2 = 0.963$. Можно утверждать, что модель в целом адекватно позволяет прогнозировать температуру вспышки. Для характеристики качества модели *QSPR* был вычислен коэффициент множественной корреляции $r = 0.981$, подтверждающий сильную связь предложенных топологических характеристик молекул спиртов с их температурой вспышки. Для оценки статистической достоверности модели *QSPR* использовали корреляционную поправку (среднеквадратическую ошибку коэффициента корреляции):

$$S_r = \sqrt{\frac{1 - R^2}{n - 2}}, \quad (7)$$

где S_r – корреляционная поправка;
 r – коэффициент множественной корреляции;
 n – число исследуемых соединений.

В нашем случае $n = 30$, $r = 0.981$, получаем

$$S_r = 0.032 \text{ и } \left| \frac{R}{S_r} \right| = \left| \frac{0.9}{0.032} \right| = 28.1 \text{ для температуры}$$

вспышки, следовательно, связь нельзя считать случайной и линия регрессии проходит через центр облака исходных точек.

Статистическим показателем, позволяющим судить об адекватности прогнозируемых значений, об их соответствии справочным данным, является стандартная ошибка регрессии, определяемая по формуле

$$S_{regression} = \sqrt{\frac{\sum (q_{calc.} - q_{ref.})^2}{n - k - 1}}, \quad (8)$$

где $q_{ref.}$ – справочное значение температуры вспышки;
 $q_{calc.}$ – расчетное (полученное в результате прогноза) значение переменной;
 n – число наблюдений (спиртов);
 k – число членов уравнения регрессии.

В нашем случае $S_{regression} = 9.44$ ед.

Небольшое значение стандартной ошибки регрессии по сравнению со значениями зависимой переменной подтверждает адекватность предложенной модели (6).

В табл. 5 приведена тестовая выборка сравнение справочных и расчетных значений темпера-

**Сравнение справочных и расчетных значений
температуры вспышки спиртов (тестовая выборка)**

Соединение	Формула	$T_{всп}, K$	$T_{расч}, K$	$\Delta_{отн}, \%$	$\Delta_{абс}, K$
2-Октанол	$C_8H_{18}O$	358	342.9	4.23	15.1
2-Этил-1-гексанол	$C_8H_{18}O$	350.2	342.9	2.09	7.3
Изооктанол	$C_8H_{18}O$	346	342.9	0.91	3.1
3-Метил-3-гептанол	$C_8H_{18}O$	327.2	342.9	4.79	15.7
5-Метил-3-гептанол	$C_8H_{18}O$	327.2	342.9	4.79	15.7
2,6-Диметил-4-гептанол	$C_9H_{20}O$	355	354.7	0.08	0.3
8-Метил-1-нонанол	$C_{10}H_{22}O$	377.2	366.9	2.73	10.3
2-Додеканол	$C_{12}H_{26}O$	395	391.6	0.85	3.4
6-Додеканол	$C_{12}H_{26}O$	373	391.6	5.00	18.6
4-Метил-2-пентанол	$C_6H_{14}O$	314.2	320.8	2.10	6.6
2-Гептанол	$C_7H_{16}O$	332.2	331.5	0.21	0.7
2,3,4-Триметил-1-пентанол	$C_8H_{18}O$	333.2	342.9	2.90	9.7
2,2,4-Триметил-1-пентанол	$C_8H_{18}O$	333.2	342.9	2.90	9.7

тур вспышки спиртов не входящих в базовый ряд. Как видно из таблицы, относительная ошибка колеблется в интервале $0.08 \leq \Delta_{отн} \leq 5\%$. Это означает, что модель (6) позволяет осуществлять прогноз температур вспышки ряда спиртов.

Адекватность моделей подтверждена статистической обработкой данных, так коэффициент

детерминации модели равен 0.963. Максимальная относительная ошибка для тестовой выборки температур вспышек составляет 5%. Предложенные зависимости могут быть использованы при проведении инженерных и научных прогнозов температур вспышек различных спиртов.

Литература

1. Фролов С. М. Быстрый переход горения в детонацию // Химическая физика. 2008. Т. 27. № 6. С. 32-46.
2. Шленский О.Ф., Сиренко В.С., Егорова Е.А. Режимы горения материалов. – М.: Машиностроение, 2011. – 220 с.
3. Баум Ф.А., Станюкович К.П., Шехтер Б.И. Физика взрыва. – М.: Физматгиз, 1999. – 264 с.
4. Фролов С. М. Наука о горении и проблемы современной энергетики // Российский химический журнал. – 2008. – Т.52, №6. – С.129-133.
5. Батов Д.В., Сторонкина О.Е., Мочалова Т.А., Модификация аддитивно-группового метода для описания показателей пожарной опасности предельных углеводородов: температур вспышки и самовоспламенения, энтальпии испарения // Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. – 2017. – №5. – С.21-28.
6. Баскин И.И., Маджидов Т.И., Варнек А.А. Введение в хемеоинформатику. Моделирование структура–свойство. – Казань: Изд-во Казанского ун-та, 2015. – 302 с.
7. Suhani J. Patel, Dedy Ng, M. Sam Mannan QSPR Flash Point Prediction of Solvents Using Topological Indices for Application in Computer Aided Molecular Design. // Ind. Eng. Chem. Res. – 2010. – V.49, №15. – Pp.8282-8287.
8. Смирнов В.В., Алексеев С.Г., Барбин Н.М. Прогнозирование температуры вспышки диалкиламинов // Журнал Сибирского федерального университета. – 2016. – №9. – С.68-77.
9. Свид. РФ 3201862459 (опубл. 2018). Свидетельство об официальной регистрации базы данных для

References

1. Frolov S.M. [Fast deflagration-to-detonation transition]. *Russian Journal of Physical Chemistry B*, 2008, vol.2, no.3, pp.442-455.
2. Shlensky O.F., Sirenko V.S., Egorova E.A. *Rezhimy gorennya materialov* [Combustion modes of materials]. Moscow, Mashinostroenie Publ., 2011, 220 p.
3. Baum F.A., Stanyukovich K.P., Shekhter B.I. *Fizika vzryva* [Explosion physics]. Moscow, Fizmatgiz Publ., 1999, 264 p.
4. Frolov. S. M. *Nauka o gorenii i problemy sovremennoy energetiki* [Combustion Science and Problems of Modern Energetics]. *Rossiyskiy khimicheskii zhurnal* [Russian Chemical Journal], 2009, vol.52, no.6, pp.129-133.
5. Batov D.V., Storonkina O.E., Mochalova T.A., *Modifikatsiya additivno-gruppovogo metoda dlya opisaniya pokazateley pozhar'noy opasnosti predel'nykh uglevododov: temperatur vspyshki i samovosplamneniya, ental'pii ispareniya* [Modification of the additive-group method for describing the indicators of fire hazard of saturated hydrocarbons: flash and autoignition temperatures, enthalpy of vaporization]. *Pozharovzryvoopasnost' veshchestv i materialov* [Fire and Explosion Hazard of Substances and Materials], 2017, no.5, pp.21-286.
6. Baskin I.I., Majidov T.I., Varnek A.A. *Vvedeniye v khemeoinformatiku. Modelirovaniye struktura–svoystvo* [Introduction to chemeoinformatics. Modeling structure–property]. Kazan, Publishing House of Kazan University, 2015, 302 p.
7. Suhani J. Patel, Dedy Ng, and M. Sam Mannan [QSPR Flash Point Prediction of Solvents Using Topological Indices for Application in Computer Aided Molecular Design]. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2010, vol.49, no.15, pp.8282-8287.

- ЭВМ. База данных физико-химических свойств органических соединений.
10. Баратов А.Н., Корольченко А.Я., Кравчук Г.Н. и др. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов и средства их тушения. – М.: Химия, 1990. – 496 с.
11. Цветкович Д., Дуб М., Захс Х. Спектры графов. Теория и применение. – Киев: Наукова думка, 1984. – 384 с.
12. Долوماتов М.Ю., Аубекеров Т.М., Вагапова Э.В., Ахтямова К.Р., Кузнецов Е.А. Взаимосвязь теплоемкости и топологических характеристик соединений в ряду замещенных аренов // Журнал физической химии. – 2019. – Т.93, №2. – С.170-175.
13. Долوماتов М.Ю., Аубекеров Т.М., Коледин О.С., Ахтямова К.Р., Вагапова Э.В., Ковалева Э.А. Дескриптор модели структура-свойство для расчета критической температуры фазового перехода жидкость–пар с топологическими характеристиками молекул алкенов // Журнал физической химии. – 2019. – Т.93, №12. – С.1804-1809.
14. Долوماتов М.Ю., Аубекеров Т.М., Коледин О.С., Ахтямова К.Р., Вагапова Э.В., Ковалева Э.А. Корреляция структура–свойство для расчета критических давлений фазовых переходов жидкость–пар по топологическим характеристикам молекул алкенов // Журнал физической химии. – 2020. – Т.94, №10. – С.1445-1449.
15. Долوماتов М.Ю., Аубекеров Т.М. Взаимосвязь стандартной энтальпии и энтропии образования и топологических характеристик структуры предельных углеводородов // Журнал физической химии. – 2018. Т. 92. №3 С. 355-361.
16. Долوماتов М.Ю., Ковалева Э.А., Коледин О.С. Двухфакторная модель QSPR для прогноза октановых чисел алканов по топологическим дескрипторам и числу электронов в молекуле // Баш. хим. ж. – 2020. – Т.27, №1. – С.56-60.
17. Долوماتов М.Ю., Коледин О.С., Ковалева Э.А., Арсланбекова С.А., Прогноз октановых чисел замещенных алканов по топологическим характеристикам молекул // Бутлеровские сообщения. – 2019. – Т.59, №7. – С.69-75.
18. Долوماتов М.Ю., Коледин О.С., Ковалева Э.А., Аубекеров Т.М. Прогнозирование физико-химических свойств компонентов углеводородных систем с применением топологических дескрипторов. – Казань: Издательство ООО «Инновационно-издательский дом «Бутлеровское наследие», 2021. – 164 с.
8. Smirnov V.V., Alekseev S.G., Barbin N.M. *Prognozirovaniye temperatury vspyshki dialkilaminov* [Flash Point Prediction of Dialkylamines]. *Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta* [Journal of the Siberian Federal University], 2016, no.9, pp.68-77.
9. Certificate RF no. 201862459 (publ. 2018). Certificate of official registration of the database for computers. Database of physical and chemical properties of organic compounds.
10. Baraton A. N., Korolchenko A. Ya., Kravchuk G. N. et al. *Pozharovzryvoopasnost' veshchestv i materialov i sredstva ikh tusheniya* [Fire and explosion hazard of substances and materials and their extinguishing agents]. Moscow, Khimiya Publ., 1990, 496 p.
11. Tsvetkovich D., Dub M., Zakhs Kh. *Spektry grafov. Teoriya i primeneniye* [Spectra of Graphs. Theory and application]. Kiev, Naukova dumka Publ., 1984, 384 p.
12. Dolomatov M.Yu., Aubekero T.M., Vagapova E.V., Akhtyamova K.R., Kuznetsov E.A. *Vzaimosvyaz' teployemkosti i topologicheskikh kharakteristik soyedineniy v ryadu zameshchennykh arenov* [Relationship between heat capacity and topological characteristics of compounds in a series of substituted arenes] *Zhurnal fizicheskoy khimii* [Journal of Physical Chemistry], 2019, vol.93, no.2, pp.170-175.
13. Dolomatov M.Y., Aubekero T.M., Koledin O.S., Akhtyamova K.R., Vagapova E.V., Kovaleva E.A. [Descriptor of a structure-property model for calculating the critical temperature of a liquid-vapor phase transition with the topological characteristics of alkene molecules]. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2019, vol.93, no.12, pp.2388-2393.
14. Dolomatov M.Y., Aubekero T.M., Kovaleva E.A., Akhtyamova K.R., Vagapova E.V., Koledin O.S. [Structure–property correlation for calculating the critical pressures of liquid–vapor phase transitions from the topological characteristics of alkene molecules]. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2020, vol.94, no.10, pp.1966-1970.
15. Dolomatov M.Y., Aubekero T.M. [Relationship between standard enthalpies/entropies of formation and topological structural characteristics for saturated hydrocarbons]. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2018, vol.92, no.3, pp.401-406.
16. Dolomatov M.Yu., Kovaleva E.A., Koledin O.S. *Dvukhfaktornaya model' QSPR dlya prognoza oktanovykh chisel alkanov po topologicheskim deskriptoram i chislu elektronov v molekule* [A two-factor QSPR model for predicting the octane numbers of alkanes from topological descriptors and the number of electrons in a molecule]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2020, vol.27, no.1, pp.56-60.
17. Dolomatov M. Yu., Koledin O. S., Kovaleva E. A., Arslanbekova S. A. *Prognoz oktanovykh chisel zameshchennykh alkanov po topologicheskim kharakteristikam molekul* [Prediction of octane numbers of substituted alkanes from the topological characteristics of molecules]. *Butlerovskie soobshcheniya* [Butlerov Communications], 2019, vol.59, №7, pp.69-75.
18. Dolomatov M.Yu., Koledin O.S., Kovaleva E.A., Aubekero T.M. *Prognozirovaniye fiziko-khimicheskikh svoystv komponentov uglevodorodnykh sistem s primeneniye topologicheskikh deskriptorov* [Prediction of physicochemical properties of components of hydrocarbon systems using topological descriptors]. – Kazan': Butlerovskoye naslediye Publ., 2021, 164p.

К. А. Муллабаев (асп.), С. К. Чуракова (д.т.н., проф.), А. Р. Валеев (асп.)

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОЦЕНКИ РАВНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФАЗ В НАСАДОЧНЫХ ЭКСТРАКТОРАХ СРЕДСТВАМИ CFD-СИСТЕМ

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра нефтехимии и химической технологии
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: kamil200995@gmail.com

K. A. Mullabaev, S. K. Churakova, A. R. Valeev

DEVELOPMENT OF METHODS FOR ASSESSING THE UNIFORMITY OF PHASE DISTRIBUTION IN PACKED EXTRACTORS USING CFD SYSTEMS

Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: kamil200995@gmail.com

Рассмотрены некоторые варианты конструкций перераспределителей жидкости в насадочных экстракторах, а также методы оценки эффективности распределения фаз. Показано, что на текущий момент информация по расчетным методам оценки распределения потоков практически отсутствует. В связи с этим разработан и предложен ряд методов оценки равномерности распределения сплошной и дисперсной фаз в экстракционных колоннах средствами CFD-систем, позволяющий выполнить сравнительный анализ эффективности различных вариантов перераспределительных устройств, а также провести оптимизацию конструктивных решений.

Ключевые слова: CFD-анализ; доля обратного тока; оптимизация; отверстие; перераспределительная тарелка; проектирование; распределение потоков; стакан; функция эффективности распределения; экстракционная колонна.

Обеспечение равномерности распределения потоков в экстракторах колонного типа является одним из основных факторов, предопределяющих эффективность дальнейшего контакта фаз друг с другом ¹. Равномерное распределение потоков по всему сечению аппарата способствует увеличению эффективной площади контакта взаимодействующих фаз, а также выравниванию среднего времени пребывания локальных струй. Особенно сильное влияние эффективности изначального распределения наблюдается в противоточных насадочных экстракторах с достаточно большой вы-

Some design options for liquid redistributors in packed extractors are considered, as well as methods for evaluating the efficiency of phase distribution. It is shown that now there is practically no information on the calculation methods for estimating the distribution of flows. In this regard, a number of methods have been developed and proposed for evaluating the uniformity of the distribution of continuous and dispersed phases in extraction columns by means of CFD-systems, which allows to perform a comparative analysis of the effectiveness of various options for redistribution devices, as well as to optimize design solutions.

Key words: backflow fraction, CFD-analysis, design, distribution efficiency function, extraction column, flow distribution, hole, optimization, overflow pipe, redistribution plate.

сотой насадочных слоев, где зачастую могут возникать пристеночные эффекты.

Наиболее распространенными типами внутренних устройств, предназначенными для распределения сплошной и дисперсной фаз по сечению аппарата, являются перераспределительные тарелки ². В зависимости от типа применяемой насадки, диаметра аппарата, а также соотношения плотностей сплошной и дисперсной фаз, конструктивное оформление перераспределительных тарелок может существенно отличаться. На рис. 1 представлена одна из возможных конфигураций перераспределителей жидкости, предназначенных для диспергирования тяжелой фазы ³. Более

Дата поступления 18.12.21

легкая сплошная фаза движется вверх, проходя через стаканы на тарелке. Капли тяжелой дисперсной фазы, двигаясь вниз, образуют над плотным тарелки слой, и далее проходят вниз через отверстия на полотне, равномерно распределяясь под полотном перед насадкой.

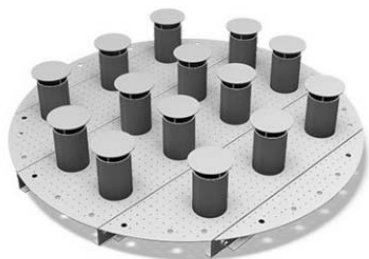


Рис. 1. Перераспределитель жидкости для диспергирования тяжелой фазы компании Koch-Glitsch

Нужно отметить, что на некоторых моделях перераспределителей жидкости присутствует шляпка над стаканом. В некоторых случаях также можно наблюдать переточные стаканы, частично выходящие под полотно тарелки. Сравнительный анализ и выбор наиболее оптимальной конструкции среди столь большого множества вариантов является трудоемкой, но необходимой задачей.

До недавнего времени единственным методом оценки распределения потоков являлся метод, основанный на построении функции отклика, который позволял определить распределение времени пребывания локальных струй в аппарате⁴. Суть этих методов состоит в введении в ядро потока специального вещества-индикатора, концентрацию которого определяют на выходе из аппарата различными методами⁵. Основной недостаток такого метода – необходимость проведения серий экспериментов с компонентами модельной системы. Кроме того, поскольку метод предусматривает ввод трассера, то возникает необходимость в его своевременном удалении из модельных компонентов.

С нарастанием вычислительных мощностей и развитием вычислительной гидродинамики методы CFD-анализа все чаще применяются при изучении движения жидкостей и газов в аппаратах химической промышленности, дополняя существовавшие ранее эмпирические методы. Тем не менее, на данный момент информация по расчетным методам оценки распределения потоков практически отсутствует. В практических задачах при исследовании равномерности распределения потоков зачастую ограничиваются лишь иллюстрациями с полями скоростей, получаемыми в визуализаторе после проведения гидродинамического расчета в CFD-среде. Среди методов численной оценки равномерности распределения можно

выделить метод, основанный на вычислении коэффициента неравномерности распределения, вычисляемый по формуле⁶:

$$M_f = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{U_i - U_0}{U_0} \right)^2}$$

где U_i – скорость потока в i -ой ячейке расчетной области в рассматриваемом сечении S ;

U_0 – поверхностная скорость потока;

n – общее число ячеек.

Идеальному распределению соответствует $M_f = 0$, а абсолютно хаотичному $M_f = +\infty$ (такое возможно при интенсивном перемешивании потока внутри аппарата при минимальной фиктивной скорости). Такой разброс значений функции M_f не очень удобен в плане представления результатов. Кроме того, данная величина не имеет физического смысла, а является лишь статистической функцией.

Целью исследования является создание методики оценки эффективности распределения фаз в насадочных экстракционных колоннах средствами CFD-анализа, позволяющая рационально оценить эффективность работы перераспределительного устройства.

Методология расчетного исследования

Изучение эффективности распределения жидкостей на перераспределительных тарелках осуществлялось при помощи методов CFD-анализа, а также с применением CAD-систем⁷. В программе SolidWorks были построены 3D-модели перераспределительных тарелок с различными конфигурациями (рис. 2).

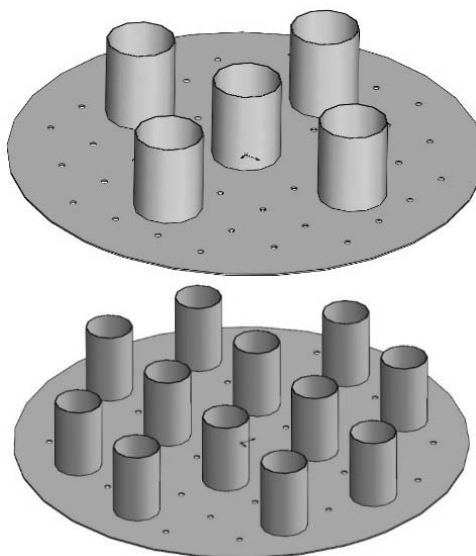


Рис. 2. Некоторые конфигурации перераспределительных тарелок (12 стаканов и 5 стаканов)

Расчет проводился в среде *ANSYS CFX* в стационарной постановке. Основные расчетные параметры модели представлены в работе ⁷. В качестве результатов численного моделирования были получены данные о скорости потоков сплошной и дисперсной фаз в каждой точке расчетной области.

Метод оценки равномерности распределения сплошной фазы основывался на следующих положениях:

- идеальное распределение соответствует такому гипотетическому гидродинамическому состоянию P , при котором величина вектора скорости сплошной фазы $U_c(x, y, z)$ в каждой точке одинакова. Для рассматриваемого поперечного сечения аппарата $S_{xy}(z)$ можно рассматривать равенство векторов Z -составляющей скорости $U_z(x, y)$ (аксиальная составляющая, возникающая при движении потока снизу вверх).

- неравномерность распределения скорости движения потока $U_z(x, y)$ приводит к возникновению обратных токов. Доля обратного тока через заданное сечение аппарата $S_{xy}(z)$ по отношению к прямому току (*backflow fraction, BFF*) характеризует неравномерность распределения потока в выбранном сечении аппарата.

Зная значение Z -составляющей скорости $U_z(x, y)$ в каждой точке рассматриваемого сечения S_{xy} , результирующее значение потока вещества через сечение S_{xy} определяется как двойной интеграл Z -составляющей скорости $U_z(x, y)$ по поверхности S_{xy} :

$$\bar{M} = \iint_{S_{xy}} \rho U_z dS.$$

Применительно к процессам жидкостной экстракции в докритической области жидкости можно считать несжимающимися, т.е. $\rho(x, y, z, t) = \text{const}$:

$$\bar{M} = \rho \iint_{S_{xy}} U_z dS.$$

Результирующий расход через сечение является разностью потоков, движущихся в прямом и обратном направлении относительно основной части потока:

$$\bar{M} = M_{front} - M_{back}.$$

Гипотетическое изменение обратного тока на прямой соответствует новому полю скоростей $|U_z|(x, y)$. Для такого гипотетического поля результирующий поток определяется следующим образом:

$$M_{hyp} = \rho \iint_{S_{xy}} |U_z| dS = M_{front} + M_{back}.$$

Сопоставив величины $\bar{M}$ и M_{hyp} и взяв их полуразность, можно определить величину обратного тока M_{back} :

$$\begin{aligned} \frac{1}{2}(M_{hyp} - \bar{M}) &= \frac{1}{2}[(M_{front} + M_{back}) - (M_{front} - M_{back})] = \\ &= M_{back} = \frac{1}{2} \rho \left(\iint_{S_{xy}} |U_z| dS - \iint_{S_{xy}} U_z dS \right). \end{aligned}$$

Долю обратного тока предлагается определить относительно гипотетического потока M_{hyp} , а не результирующего $\bar{M}$, поскольку последний может принимать нулевые и отрицательные значения (при $M_{back} > M_{front}$). При данном подходе значение *BFF* находится в пределах от 0 до 1. Таким образом, величина *BFF* определяется как

$$BFF = \frac{\rho \left(\iint_{S_{xy}} |U_z| dS - \iint_{S_{xy}} U_z dS \right)}{2 \rho \iint_{S_{xy}} |U_z| dS} = \frac{\iint_{S_{xy}} |U_z| dS - \iint_{S_{xy}} U_z dS}{2 \iint_{S_{xy}} |U_z| dS}.$$

Наряду с величиной *BFF* для оценки равномерности распределения потоков предлагается усовершенствовать существующую функцию неравномерности распределения M_f , упомянутую ранее. Сначала вычисляется среднее значение Z -составляющей скорости $\bar{U}_z$ в сечении S_{xy} :

$$\bar{U}_z = \frac{1}{n} \sum_{S_{xy}} U_z$$

Далее вычисляется среднеквадратическое отклонение и относительное отклонение σ_U или коэффициент вариации величины скорости U_z :

$$\begin{aligned} \sigma_U &= \sqrt{\frac{1}{n} (U_z - \bar{U}_z)^2}; \\ v_U &= \frac{\sigma_U}{|\bar{U}_z|}. \end{aligned}$$

Коэффициент вариации v_U является полным аналогом функции неравномерности распределения M_f и также может принимать значения $[0; +\infty)$.

Предлагается ввести функцию эффективности распределения Φ , которая удовлетворяет следующим условиям:

- 1) $\Phi = 0$ при $v = +\infty$ (хаотичное распределение);
- 2) $\Phi = 1$ при $v = 0$ (идеальное распределение);
- 3) $\partial \Phi / \partial v < 0 \quad \forall \quad v \in [0; +\infty)$.

Наиболее подходящей оказалась обратная функция вида:

$$\Phi(v) = \frac{1}{1+v}.$$

Пограничное значение $\Phi(v)=0.5$ функция принимает при $v=1$. Значения функции $\Phi(v) > 0.5$ отвечают приемлемому распределению, а $\Phi(v) < 0.5$ – неравномерному распределению.

Для сплошной фазы функция эффективности распределения запишется в виде:

$$\Phi(v_U) = \frac{1}{1+v_U}.$$

Распределение капель дисперсной фазы предлагается оценивать аналогичным способом исходя из среднеквадратичного отклонения величины объемной доли дисперсной фазы σ_φ как показано в работе ⁸. Обладая расчетными данными об объемной доле дисперсной фазы в каждой точке расчетной области, среднеквадратичное отклонение σ_φ можно вычислить по формуле:

$$\sigma_\varphi = \sqrt{\frac{1}{S_{XY}} \iint_{S_{XY}} (\varphi - \bar{\varphi})^2 dS};$$

$$\bar{\varphi} = \frac{1}{S_{XY}} \iint_{S_{XY}} \varphi dS.$$

где φ – значение объемной доли дисперсной фазы в данной точке рассматриваемого сечения S_{XY} ;

$\bar{\varphi}$ – среднее значение объемной доли дисперсной фазы в сечении S_{XY} .

Функция эффективности распределения для капель дисперсной фазы $\Phi(v_\varphi)$ запишется в виде:

$$\Phi(v_\varphi) = \frac{1}{1+v_\varphi}, \quad \text{где} \quad v_\varphi = \sigma_\varphi / \bar{\varphi}.$$

Для сравнительной оценки эффективности распределения потоков в *CFD*-среде просчитаются поля скоростей фаз и объемной доли дисперсной фазы. Далее высчитываются % обратного тока сплошной фазы *BFF*, а также функции эффективности распределения $\Phi(v_U)$ и $\Phi(v_\varphi)$. Меньшие значения величин *BFF* и большие значения $\Phi(v_U)$ и $\Phi(v_\varphi)$ соответствуют лучшему распределению сплошной и дисперсной фаз в аппарате.

Обсуждение результатов

На рис. 3 представлены векторные поля скоростей сплошной фазы для перераспределительных устройств с 12 и 5 стаканами (3D-модели устройств показаны на рис. 2).

В табл. 1 представлены основные конструктивные размеры перераспределительных тарелок, а также показатели эффективности распределения фаз для соответствующих внутренних устройств.

Как видно из табл. 1, при использовании для распределения фаз тарелки с 5 стаканами, обратное перемешивание под тарелкой снижается (доля обратного тока ниже на 7.7% по сравнению с использованием тарелки с 12 стаканами). Также растут функции эффективности распределения, как для сплошной, так и для дисперсной фаз, что делает вариант тарелки с 5 стаканами более эффективным. Нужно отметить, что представленные выше результаты относятся лишь к двум конструкциям, показанным на рис. 2, и не могут быть использованы в качестве рекомендаций для проектирования. Для разработки комплекса технических решений по проектированию перераспределительных устройств необходимо провести оптимизацию конструктива. Данный этап подразумевает расчет ряда перераспределителей с различной геометрией при различных жидкостных нагрузках, вычисление функций эффективности распределения $\Phi(v_U)$ и $\Phi(v_\varphi)$ и % обратного тока сплошной фазы *BFF* для каждой просчитанной геометрии и выбор наиболее оптимальной конструкции на основе полученных результатов.

Таким образом, в результате проведенного исследования были предложены численные методы оценки равномерности распределения сплошной и дисперсной фаз в аппарате методами *CFD*-анализа, включающие в себя вышеописанные функции, которые позволяют выполнить сравнительный анализ эффективности различных вариантов перераспределительных устройств, а также провести оптимизацию конструктивных решений. Это позволит наиболее рационально спроектировать перераспределители, обеспечивающие максимальную эффективность контакта фаз, что увеличит эффективность аппарата в целом.

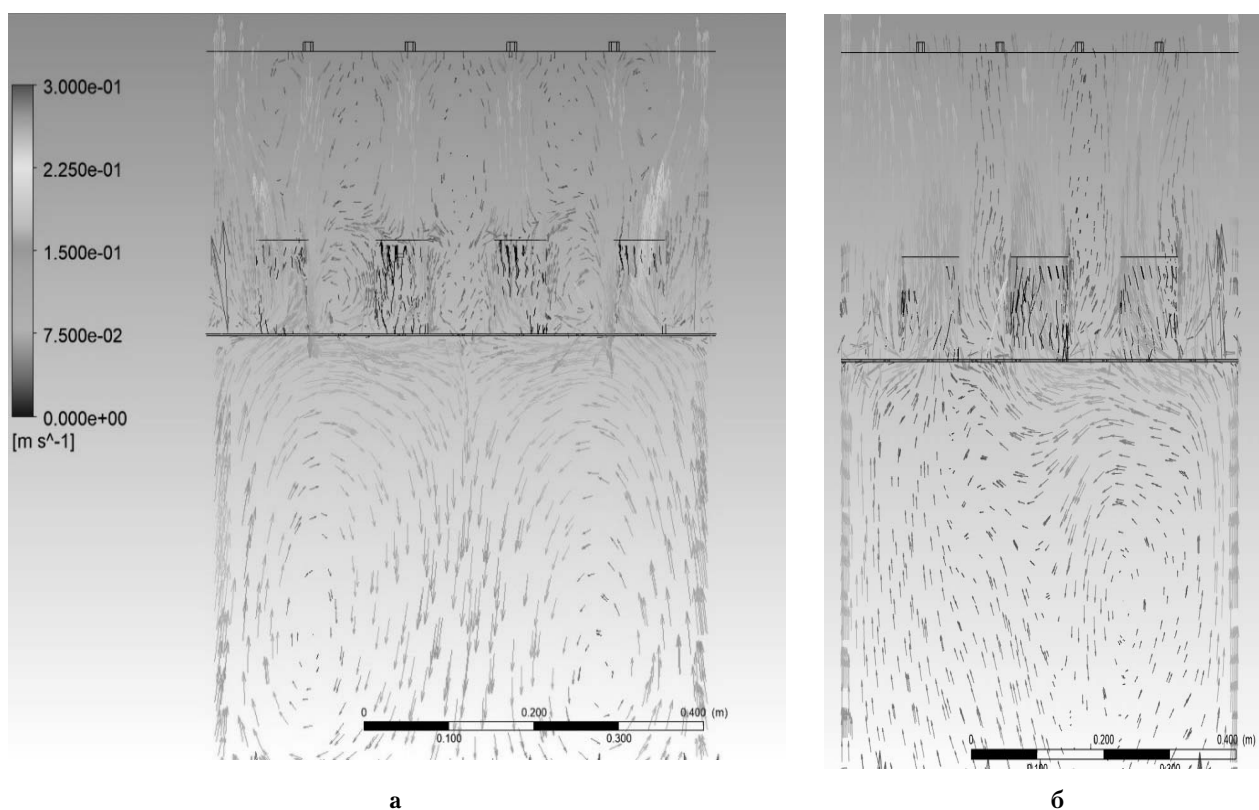


Рис. 3. Векторные поля скоростей сплошной фазы (сплошная фаза движется снизу вверх): а – перераспределитель с 12 стаканами; б – перераспределитель с 5 стаканами

Таблица 1

Основные конструктивные размеры перераспределительных тарелок и показатели эффективности распределения фаз

Показатель	Тарелка с 12 стаканами	Тарелка с 5 стаканами
Конструктивные параметры:		
Диаметр тарелки D , мм	600	600
Диаметр отверстий d_o , мм	8	8
Число отверстий N_o	33	40
Диаметр стаканов d_c , мм	60	85
Число стаканов N_c	12	5
Высота стакана над полотном h_c , мм	100	100
Расчетные скорости сплошной и дисперсной фаз:		
Скорость дисперсной фазы в отверстиях ω_o , м/с	0.22	0.18
Скорость сплошной фазы в стаканах ω_c , м/с	0.08	0.10
Показатели распределения фаз:		
BFF для сплошной фазы (300 мм под полотном)	0.446	0.369
BFF для сплошной фазы (200 мм над полотном)	0.403	0.401
$\Phi(v_L)$ для сплошной фазы (300 мм под полотном)	0.09	0.19
$\Phi(v_L)$ для сплошной фазы (200 мм над полотном)	0.13	0.14
$\Phi(v_L)$ для дисперсной фазы (300 мм под полотном)	0.52	0.56

Литература

1. Леонтьев В.С. Инновации в области разработки высокоинтенсивных массообменных устройств для модернизации ректификационных комплексов // Электронный журнал «Нефтегазовое дело». – 2012. – №1. – С.178-186.
2. Чуракова С.К. Классификация контактных устройств с точки зрения организации контакта фаз // Баш. хим. ж. – 2011. – Т.18, №2. – С.39-44.
3. Koch-Glitsch. Liquid distributors (metal) [Электронный ресурс]: каталог внутренних устройств колонного оборудования. – Электрон. данные. – Режим доступа: <https://koch-glitsch.com/products/packing-and-internals?productcategory=packing-and-internals&categoryname=m-Liquid-Distributors>. (доступ 30.11.2021).
4. Александров И.А. Массопередача при ректификации и абсорбции многокомпонентных смесей. – Л.: Химия, 1975. – 319 с.
5. Самойлов Н.А. Моделирование в химической технологии и расчет реакторов. – Уфа: изд-во УГНТУ, 2005. – 224 с.
6. Haghshenasfard M., Zivdar M., Rahimi R., Esfahany M.N. CFD Simulation of Gas Distribution Performance of Gas Inlet Systems in Packed Columns // Chemical Engineering & Technology. – 2007. – V.30, №9. – Pp.1176-1180.
7. Захарова Д.Н., Вильданов Ф.Ш., Ахметов Р.Ф., Рахимов Т.Х., Чуракова С.К. CFD-анализ ситчатой тарелки // Баш. хим. ж. – 2019. – Т.26, №2. – С.121-126.
8. Nielsen R.B., Rogers J., Bullin J.A., Duewall K.J. Treat LPGs with Amines // Proc. of 74th Annual GPA Convention «Design Consideration for Sweetening LPG's with Amines». – 1995. – Pp.49-59.

References

1. Leont'ev V.S. *Innovatsii v oblasti razrabotki vysokointensivnykh massoobmennyykh ustroystv dlya modernizatsii rektifikatsionnykh kompleksov* [Innovations in the field of development high-intensity mass-transfer devices for retrofit of rectifying complexes], *Elektronnyi zhurnal «Neftegazovoe delo»* [Electronic Journal Oil and Gas Business], 2012, no.1, pp.178-186.
2. Churakova S.K. *Klassifikatsiya kontaktnykh ustroystv s tochki zreniya organizatsii kontakta faz* [Classification of contacting devices from the point of view of the organization of contact of phases]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2011, vol.18, no.2, pp.39-44.
3. Koch-Glitsch. Liquid distributors (metal). Column equipment internals. Available at: <https://koch-glitsch.com/products/packing-and-internals?productcategory=packing-and-internals&categoryname=m-Liquid-Distributors>. (accessed 30.11.2021).
4. Aleksandrov I.A. *Massoperedacha pri rektifikatsii i absorptsii mnogokomponentnykh smesey* [Mass transfer in rectification and absorption of multicomponent mixtures]. Leningrad, Khimiya Publ., 1975, 319 p.
5. Samoylov N.A. *Modelirovanie v khimicheskoi tekhnologii i raschet reaktorov* [Chemical Modeling and Reactor Design]. Ufa, USPTU Publ., 2005, 224 p.
6. Haghshenasfard M., Zivdar M., Rahimi R., Esfahany M.N. [CFD Simulation of Gas Distribution Performance of Gas Inlet Systems in Packed Columns]. *Chemical Engineering & Technology*, 2007, vol.30, no.9, pp.1176-1180.
7. Zakharova D.N., Vildanov F.Sh., Akhmetov R.F., Rakhimov T.Kh., Churakova S.K. *CFD-analiz sitchatoi tarelki* [Sieve Tray CFD Analysis]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2019, vol.26, no.2, pp.121-126.
8. Nielsen R.B., Rogers J., Bullin J.A., Duewall K.J. [Treat LPGs with Amines]. Proc. of 74th Annual GPA Convention «Design Consideration for Sweetening LPG's with Amines», 1995, pp.49-59.