

ISSN 2782-1900



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**

**ТОМ 4
ВЫПУСК**

**4
2023**

ИЗДАНИЕ
ЯРОСЛАВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ОТ ХИМИИ К ТЕХНОЛОГИИ ШАГ ЗА ШАГОМ

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 4
Выпуск 4

Ярославль 2023

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ОТ ХИМИИ К ТЕХНОЛОГИИ ШАГ ЗА ШАГОМ»

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор:	Д.Б. БЕРЕЗИН (акад. РАЕН, д-р хим. наук, проф., г. Иваново)
Заместитель главного редактора:	И.Г. АБРАМОВ (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль)
Ответственный секретарь:	О.С. ГОРЯЧЕВА (канд. хим. наук, доц., г. Ярославль)
Редакционная коллегия:	А.Н. БЛАЗНОВ (д-р техн. наук, доц., г. Бийск) Н.А. БРАГИНА (д-р хим. наук, доц., г. Москва) Н.Е. ГАЛАНИН (д-р хим. наук, доц., г. Иваново) Н.В. ДВОРЕЦКИЙ (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль) А.А. ИЛЬИН (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль) Е.А. ИНДЕЙКИН (канд. хим. наук, проф., г. Ярославль) М.К. ИСЛЯЙКИН (член-корр. РАЕН, д-р хим. наук, проф., г. Иваново) А.Б. КАПРАНОВА (д-р физ.-мат. наук, проф., г. Ярославль), М.В. КЛЮЕВ (д-р хим. наук, проф., г. Иваново) А.В. КОЛОБОВ (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль) А.Д. КОТОВ (д-р техн. наук, проф., г. Ярославль) Е.Р. КОФАНОВ (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль) Н.Н. КРУК (д-р физ.-мат. наук, доц., г. Минск, Республика Беларусь) Е.А. КУРГАНОВА (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль) А.В. КУСТОВ (д-р хим. наук, г. Иваново). А.Е. ЛЕБЕДЕВ (д-р техн. наук, доц., г. Ярославль) В.Е. МАЙЗЛИШ (д-р хим. наук, проф., г. Иваново) Т.Е. НИКИФОРОВА (д-р хим. наук, доц., г. Иваново) Н.А. ПОЛИТАЕВА (академик МАНЭБ, д-р техн. наук, проф., г. Санкт-Петербург) П.Б. РАЗГОВОРОВ (д-р техн. наук, проф., г. Ярославль) С.М. САФАРМАМАДОВ (д-р хим. наук, проф., г. Душанбе, Республика Таджикистан) М.Е. СОЛОВЬЕВ (д-р физ.-мат. наук, проф., г. Ярославль), А.В. ТАРАСОВ (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль) М.Ю. ТАРШИС (д-р техн. наук, доц., г. Ярославль) С.И. ФИЛИМОНОВ (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль)
Редакторы:	М.А. Канакотина, В.Б. Доронина, О.А. Юрасова О.С. Полагина
Английский перевод:	Л.А. Тюкина
Компьютерная вёрстка:	А.С. Фролов
Корректор:	О.А. Юрасова
Учредитель и адрес редакции:	ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет» 150023, Россия, г. Ярославль, Московский проспект, 88
http:	chemintech.ru
ISSN	2782-1900
Зарегистрирован:	ЭЛ № ФС 77 – 80088; 31.12.2020
Периодичность:	4 раза в год
Форма:	цифровое издание
Подписка и распространение:	свободный доступ
Представитель редакции:	Абрамов Игорь Геннадьевич Телефон +7 (4852) 443547; abramovig@ystu.ru
Представитель технической поддержки:	Фролов Александр Сергеевич frolovas@ystu.ru

PUBLISHED BY
YAROSLAVL STATE TECHNICAL UNIVERSITY

**FROM CHEMISTRY
TOWARDS TECHNOLOGY
STEP-BY-STEP**

SCIENTIFIC AND TECHNICAL JOURNAL

**Volume 4
Issue 4**

Yaroslavl 2023

SCIENTIFIC AND TECHNICAL JOURNAL FROM CHEMISTRY TOWARDS TECHNOLOGY STEP-BY-STEP

EDITORIAL OFFICE

Editor in chief:	D.B. BEREZIN (Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Ivanovo)
Deputy Editor in Chief:	I.G. ABRAMOV (Doctor of Chemical Sciences, Professor, Yaroslavl)
Executive Secretary:	O.S. GORJACHEVA (Candidate of Chemical Sc., Associate Prof., Yaroslavl)
Editorial Team:	A.N. BLAZNOV (Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Biysk) N.A. BRAGINA (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Moscow) N.V. DVORETSKY (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl) S.I. FILIMONOV (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl) N.E. GALANIN (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Ivanovo) A.A. ILYIN (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl) E.A. INDEYKIN (Candidate of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl) M.K. ISLYAYKIN (Corresponding member of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo) A.B. KAPRANOVA (Doctor of Physics and Mathematics, Prof., Yaroslavl) M.V. KLYUEV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo) E.R. KOFANOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl) A.V. KOLOBOV (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl) A.D. KOTOV (Doctor of Technical Sciences, Prof., Yaroslavl) N.N. KRUK (Doctor of Physics and Mathematics, Associate Professor, Minsk, Republic of Belarus) E.A. KURGANOVA (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl) A.V. KUSTOV (Doctor of Chemical Sciences, Ivanovo) A.E. LEBEDEV (Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl) V.E. MAIZLISH (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo) T.E. NIKIFOROVA (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Ivanovo) N.A. POLITAYEVA (Academician of the International Academy of Ecology and Life Protection Sciences (MANEB), Doctor of Technical Sciences, Prof., St. Petersburg) P.B. RAZGOVOROV (Doctor of Technical Sciences, Prof., Yaroslavl) S.M. SAFARMAMADOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Dushanbe, Republic of Tajikistan) M.E. SOLOVIEV (Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Prof., Yaroslavl) A.V. TARASOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl) M.Yu. TARSHIS (Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)
Editors:	M.A. Kanakotina, V.B. Doronina, O.A. Yurasova, O.S. Polagina
English translation:	L.A. Tyukina
Computer layout:	A.S. Frolov
Proofreader:	O.A. Yurasova
Founder; editorial office address:	Yaroslavl State Technical University 150023, Yaroslavl, Moskovsky ave., 88
http:	chemintech.ru
ISSN	2782-1900
Registered:	ЭЛ № ФС 77 – 80088; 31.12.2020
Frequency:	4 issues a year
Form:	online edition
Subscription and distribution:	free access
Editorial Representative:	Igor G. Abramov +7 (4852) 443547; abramovig@ystu.ru
Technical Support Representative:	Aleksandr S. Frolov frolovas@ystu.ru



СОДЕРЖАНИЕ / TABLE OF CONTENTS

- 8 *О. А. Мазурин, В. А. Шакурн, Т. Н. Нестерова, С. В. Востриков, Е. А. Курганова, Г. Н. Кошель, А. С. Фролов, В. С. Кабанова, Е. И. Баёв*
Получение 4-изопропил-орто-ксилола
- 19 *М. Е. Соловьёв, В. В. Макарьин*
Моделирование структуры и концентрационных характеристик водно-спиртовых растворов
- 29 *С. В. Варгасова, А. Е. Терешко*
Разработка водно-дисперсионного лакокрасочного материала для создания декоративного эффекта по технологии «мытый бетон»
- 36 *Г. Е. Кричевский, О. И. Одинцова, С. В. Королёв*
Модификация свойств волокнистых материалов с использованием нанотехнологий
- 52 *В. В. Бухалин, В. Л. Баклагин, И. Г. Абрамов*
Синтез замещённых 2,2'- и 4,4'-бифенилдиолов с использованием реакции окислительного сочетания
- 60 *С. А. Ивановский, И. И. Яичков, А. А. Шетнев, М. К. Корсаков*
Разработка методики хроматографического разделения и установление профиля примесей для 5-(5-трифторметил-изоксазол-3-ил)фуран-2-сульфонамида – лекарственного кандидата для лечения глаукомы
- 68 *Д. Р. Каримов*
Раскрытие экзоцикла форбинов слабыми O-нуклеофилами. Изучение и оптимизация путей синтеза свободного хлорина e_6
- 82 *Л. И. Савина, А. А. Соколов*
Синтез N-замещённых гетероциклов в герметичном реакторе Monowave 50



СОДЕРЖАНИЕ / TABLE OF CONTENTS

- O. A. Mazurin, V. A. Shakun, T. N. Nesterova, S. V. Vostrikov, E. A. Kurganova,
89 G. N. Koshelev, A. S. Frolov, V. S. Kabanova, E. I. Bajov
Case study on 4-Isopropyl-*ortho*-xylene production
- 100 M. E. Soloviev, V. V. Makaryin
Modelling of structure and concentration characteristics of water-alcohol solutions
- S. V. Vargasova, A. E. Tereshko
110 Development of water-dispersion paint and varnish material for creating a decorative effect using "the washed concrete" technology
- G. E. Krichevsky, O. I. Odintsova, S. V. Korolev
116 Modification of fibre materials properties with the use of nanotechnologies
- V. V. Bukhalin, V. L. Baklagin, I. G. Abramov
131 Synthesis of substituted 2,2'- and 4,4'-biphenyldiols using oxidative coupling reaction
- S. A. Ivanovsky, I. I. Yaichkov, A. A. Shetnev, M. K. Korsakov
138 Development of the chromatographic separation methodology and impurity profiling of 5-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)furan-2-sulfonamide, a drug candidate for the glaucoma treatment
- D. R. Karimov
145 Opening of forbinexocycle by weak O-nucleophiles. Study and optimisation of free chlorine e_6 synthesis methods
- L. I. Savina, A. A. Sokolov
158 Synthesis of N-substituted heterocycles in a sealed Monowave 50 reactor



ПОЛУЧЕНИЕ 4-ИЗОПРОПИЛ-орто-КСИЛОЛА

О. А. Мазурин¹, В. А. Шакун², Т. Н. Нестерова², С. В. Востриков²,
Е. А. Курганова³, Г. Н. Кошель³, А. С. Фролов³, В. С. Кабанова³, Е. И. Баёв³

Олег Анатольевич Мазурин, ведущий инженер; Владимир Андреевич Шакун, канд. хим. наук, доцент; Татьяна Николаевна Нестерова, канд. хим. наук, профессор; Сергей Владимирович Востриков, канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник; Екатерина Анатольевна Курганова, д-р хим. наук, профессор; Георгий Николаевич Кошель, д-р хим. наук, профессор; Александр Сергеевич Фролов, канд. хим. наук, доцент; Виктория Сергеевна Кабанова, ассистент; Егор Игоревич Баёв, аспирант

¹Компания «Honeywell Process Solutions», Москва, Россия

²Самарский государственный технический университет, Самара, Россия, shakyh@mail.ru

³Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, kurganovaea@ystu.ru

Ключевые слова:
алкилирование,
переалкилирование,
пропилен,
сульфокатиониты,
о-ксилол

Аннотация. Экспериментально изучена реакция алкилирования о-ксилола пропиленом в условиях кинетического контроля с последующим переалкилированием в условиях термодинамического контроля. Произведен анализ продуктов реакции алкилирования, полученных в кинетическом режиме, а также кинетический анализ и термодинамический анализ процесса переалкилирования. Рассмотрены реакции миграции метильных групп при переалкилировании, дан кинетический анализ этих реакций. Установлено, что оптимальным методом получения 4-изопропил-о-ксилола является проведение процесса в две стадии. Первая представляет собой жидкофазное алкилирование о-ксилола в условиях кинетического контроля при 353 К. Вторая стадия - жидкофазное переалкилирование полученной реакционной массы алкилирования до достижения термодинамического равновесия в диапазоне температур 303-353 К в условиях, обеспечивающих минимальную миграцию метильных групп, то есть при минимальном времени контакта и соотношении алкил-/арил- < 0,5 в продуктах реакции.

Для цитирования:

Мазурин О.А., Шакун В.А., Нестерова Т.Н., Востриков С.В., Курганова Е.А., Кошель Г.Н., Фролов А.С., Кабанова В.С., Баёв Е.И. Получение 4-изопропил-орто-ксилола // От химии к технологии шаг за шагом. 2023. Т. 4, вып. 4. С. 8-18. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Введение

Реакция алкилирования по Фриделю-Крафтсу – один из важнейших химических методов для производства алкилароматических углеводородов (УВ), которые широко используются для получения стабилизаторов, присадок к топливам, фармацевтических препаратов, сельскохозяйственных химикатов.



Наиболее распространенным крупнотоннажным процессом, основанным на данном методе, является получение алкилароматических УВ (изопропилбензолы, изопропилтолуолы, циклогексилбензол), необходимых для получения соответствующих фенолов и кетонов гидропероксидным методом [1].

Закономерностям получения изопропилароматических УВ алкилированием, катализируемым кислотами Льюиса и Бренстеда в гомогенных или гетерогенных условиях, посвящено много публикаций, анализ ряда из них проведен нами в статье [2]. Однако из всех известных технологических процессов получения алкилароматических углеводородов процесс получения изопропилксилолов на сегодняшний день является одним из наименее изученных.

По указанной выше причине данная работа посвящена частному случаю получения изопропилксилолов – процессу алкилирования *o*-ксилола пропиленом. С одной стороны, это обусловлено теоретическим интересом, поскольку появляется возможность изучить весь комплекс превращений, протекающих при алкилировании ксилолов по Фриделю-Крафтсу. С другой стороны, результаты исследования обладают важным прикладным значением, так как открывают путь получения интермедиата 3,4-ксиленола через 4-изопропил-*o*-ксилол (4-ИПОК). 3,4-Ксиленол широко используется для производства различных пестицидов, например, 3,4-диметилфенил-*N*-метилкарбамата [3], а также, наравне с другими ксиленолами, для производства триксилилфосфатов – компонентов огнестойких масел [4].

Сложность процесса алкилирования *o*-ксилола пропиленом и переалкилирования изопропил-*o*-ксилолов заключается в том, что помимо основных реакций миграции изопропильной группы в ксилолах также возможны реакции миграции метильной группы.

В авторском свидетельстве [5] обсуждается способ алкилирования *n*-ксилола пропиленом и изопропиловым спиртом в присутствии серной кислоты и $\text{BF}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$. Результаты работы показывают, что на $\text{BF}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$ получается равновесная смесь, состоящая на 56% из 1,4-диметил-2,5-диизопропилбензола. Единственным побочным продуктом, по данным авторов, является 1,4-диметил-2-изопропилбензол. Образование производных *o*-, *m*-ксилолов и полиметилбензолов не описано.

В статье [6] приведены данные по алкилированию *o*-ксилола пропиленом на катионите КУ-2 и хлориде алюминия. Показано, что в присутствии хлорида алюминия имеет место миграция метильных групп, однако из полученных данных не следует выводов о достижении равновесия в системе изопропил-*o*-ксилолов, а также не обсуждаются практические способы подавления нежелательной миграции метильных групп.

В работе [7] изучена изомеризация моно- и диизопропилпроизводных *o*-ксилола, однако отсутствуют данные о переалкилировании ди-изопропил-*o*-ксилолов на *o*-ксилол. Также в этой работе не рассматривается возможность миграции метильных групп.

В работах [8-9] описано алкилирование *o*-ксилола изопропанолом в присутствии различных твердых катализаторов. Авторами сообщается о достижении высокого выхода 4-ИПОК, в работе [9], кроме того, показана возможность образования в условиях



эксперимента изопропилтолуолов и триметилбензолов. Но в данных исследованиях, по-видимому, не было достигнуто химическое равновесие, соответственно, данные по равновесным составам изомерных изопропил-*o*-ксилолов отсутствуют.

В авторском свидетельстве [10] описан способ получения 4-ИПОК алкилированием *o*-ксилола пропиленом в присутствии катализатора $\text{AlCl}_3\text{-CH}_3\text{NO}_2$. Сведения о составе реакционных масс не позволяют сделать однозначный вывод о том, достигнуто ли химическое равновесие в системе, а также отсутствуют данные о побочных реакциях миграции метильных групп.

При этом одной из основных задач, требующих решения, при алкилировании *o*-ксилола пропиленом является подбор таких условий процесса, при которых миграция метильных групп сведена к минимуму. Несоблюдение этого ограничения неизбежно приводит к образованию в реакционной массе не только изопропилтолуолов и полиметилбензолов, но и, что гораздо хуже, изопропил-*m*- и *n*-ксилолов.

Изопропил-*m*- и *n*-ксилолы имеют близкие температуры кипения к целевому 4-ИПОК, соответственно, их наличие в реакционной массе может существенно снизить рентабельность технологии из-за включения в нее сложного блока выделения целевого продукта.

По обозначенным выше причинам целью работы является решение принципиальных вопросов предельно селективного получения 4-изопропил-*o*-ксилола из доступного нефтехимического сырья – *o*-ксилола и пропилена.

Основная часть

В качестве исходных веществ в работе были использованы: *o*-ксилол, чистотой не менее 99,5% мас. по данным газожидкостной хроматографии (ГЖХ); пропилен – промышленный образец с содержанием основного вещества 99,5% мас. производства АО «Новокуйбышевская нефтехимическая компания (ННК)»; алюминий хлористый технический безводный с содержанием основного вещества 99,5% мас. производства ОАО «Каустик»; сульфокатионит Amberlyst 36 Dry производства Dow Chemical, который перед проведением экспериментов проходил процедуру осушки от влаги путём термостатирования при 378 К до постоянной массы.

Исследования по равновесному превращению изопропил-*o*-ксилолов проводили следующим образом:

1. Получали неравновесную смесь изопропил-*o*-ксилолов путем алкилирования *o*-ксилола пропиленом в присутствии 5% мас. катионита Amberlyst 36 Dry при температуре 353 К и времени контакта 0,2-1,5 ч. Реакцию проводили в металлическом термостатируемом реакторе ($V = 500 \text{ см}^3$) при давлении, обеспечивающем нахождение реагентов в жидком состоянии. В данных условиях конверсия пропилена составляла 100%.

2. Полученную смесь подвергали переалкилированию в присутствии 1-3% мас. катализаторного комплекса на основе безводного AlCl_3 при температурах 303–333 К до установления равновесного состава в реакционной массе.



Химическое равновесие изомеризации в системе изопропил-*o*-ксилолов изучали при атмосферном давлении в жидкой фазе в стеклянном реакторе изотермического типа ($V = 20 \text{ см}^3$) при интенсивном перемешивании (300 rpm) в присутствии катализаторного комплекса на основе AlCl_3 . Постоянство температуры обеспечивали циркуляцией теплоносителя в рубашке реактора. Состав варьировали в диапазоне мольных соотношений «изопропил-/арил-», составляющем 0,2–1,8. Отбор проб производили из верхнего углеводородного слоя после выключения двигателя мешалки и полного осаждения каталитического комплекса. Пробы обрабатывали 10%-ным раствором едкого натра и водой для дезактивации растворенного катализатора.

Основной метод анализа реакционных смесей – ГЖХ. Анализ выполнен на приборе «Кристалл 2000 М» с программно-аппаратным комплексом «Хроматек-Аналитик», оснащенном пламенно-ионизационным детектором, делителем потока газа-носителя и кварцевой капиллярной колонкой (60 м × 0,25 мм) с привитой неподвижной фазой SE-30. В качестве газа-носителя использовали гелий. Давление газа-носителя на входе в колонку составляло 42,5 кПа. Температура испарителя 473 К, детектора – 503 К. В качестве внутреннего стандарта использовали *n*-бутанол. Температурный режим анализа обеспечивал полное разделение всех компонентов реакционной массы.

Идентификация всех компонентов смесей включала постановку специального химического эксперимента и хромато-масс-спектрометрический анализ, который был выполнен на газовом хроматографе Agilent 6850, оснащенном капиллярной колонкой Agilent 19091S-433E (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм) с неподвижной фазой (5% дифенилполисилоксана + 95% диметилполисилоксана) и масс-селективным детектором Agilent 5975C VL MSD при ионизирующем напряжении 70 eV.

Процесс получения 4-ИПОК осуществляли в две стадии. На первой производилось алкилирование *o*-ксилола пропиленом в условиях кинетического контроля, на второй – изомеризация реакционной массы алкилирования до достижения жидкофазного равновесия в системе «*o*-ксилол—изопропил-*o*-ксилолы».

*Алкилирование *o*-ксилола пропиленом на сульфокатионите Amberlyst 36 Dry*

Задачей, решаемой на стадии алкилирования, было максимально селективное получение изопропил-*o*-ксилолов. Для того чтобы не допустить миграции метильных групп в ароматическом ядре алкилирование необходимо производить на протонных катализаторах, позволяющих осуществлять процесс в кинетической области. В настоящее время наиболее перспективными из таких катализаторов являются макропористые сульфокатиониты, таких марок как Amberlyst, Lewatit, Tulsion, Purolite и другие.

В работе [11] нами было установлено, что катализатор Amberlyst 36 Dry позволяет с высокой селективностью получать смеси цимолов с преобладанием пара- и орто-изомеров. Поэтому для алкилирования *o*-ксилола также был выбран данный катализатор.

Алкилирование выполняли при температуре 353 К; времени контакта 0–120 мин, в диапазоне соотношений «изопропил-/арил-» для продуктов алкилирования 0,02–1,0 моль/моль. На этапе алкилирования рассматривались следующие последовательно-параллельные превращения:



- o -ксилол + пропилен \rightarrow 4-изопропил- o -ксилол (4-ИПОК) (1)
 o -ксилол + пропилен \rightarrow 3-изопропил- o -ксилол (3-ИПОК) (2)
4-ИПОК + пропилен \rightarrow 4,5-ди-изопропил- o -ксилол (4,5-ДИПОК) (3)
4-ИПОК + пропилен \rightarrow 3,5-ди-изопропил- o -ксилол (3,5-ДИПОК) (4)
3-ИПОК + пропилен \rightarrow 3,5-ди-изопропил- o -ксилол (3,5-ДИПОК) (5)

С точки зрения статистики, вероятности образования продуктов по реакциям (1) и (2) равны. Также с равной вероятностью будут протекать реакции (3), (4) и (5). Таким образом, теоретически, в ожидаемом составе реакционной массы алкилирования должен преобладать 3-ИПОК, так как 4-ИПОК расходуется по двум реакциям: (3) и (4), а 3,5-ДИПОК должен двукратно преобладать над 4,5-ДИПОК.

Однако результаты эксперимента свидетельствуют о том, что в реакционной массе преобладающим изомером является 4-ИПОК, в то время как продукт его дальнейшего алкилирования (4,5-ДИПОК) существенно уступает количеству 3,5-ДИПОК (в шесть раз при мольном отношении пропилен/ o -ксилол, равном 0,8). Данные о соотношениях концентраций обсуждаемых продуктов представлены на рис. 1 и 2.

Предположительно, что такое компонентное распределение состава реакционной массы объясняется различием в соотношении констант скорости для двух параллельных реакций – алкилирования 4-ИПОК и алкилирования 3-ИПОК – возникающим из-за наличия стерического затруднения расположенных рядом изопропильных групп при образовании 4,5-ДИПОК.

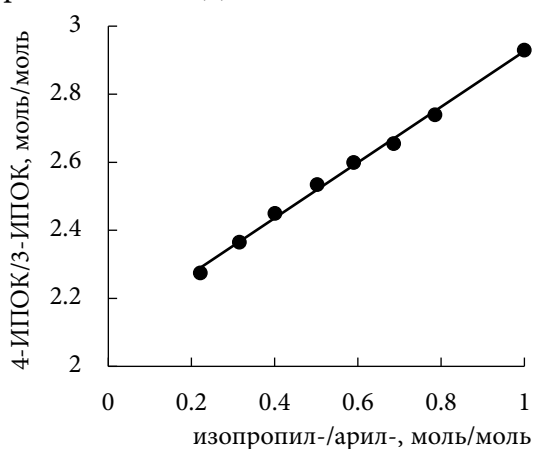


Рис. 1. Соотношение концентраций моно-ИПОК при алкилировании o -ксилола пропиленом на сульфокатионите «Amberlyst 36 Dry» при 353 К

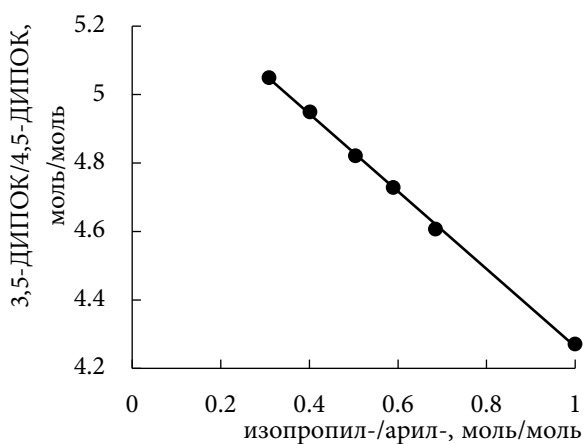


Рис. 2. Соотношение концентраций ди-ИПОК при алкилировании o -ксилола пропиленом на сульфокатионите «Amberlyst 36 Dry» при 353 К

В результате эксперимента было выявлено, что процесс алкилирования имеет 100% селективность по сумме изопропил- o -ксилолов (рис. 3). Установлено, что в группе монозамещенных o -ксилолов образуются два изомера: 4-ИПОК и 3-ИПОК. Их максимальные концентрации в реакционной массе достигаются при мольном соотношении пропилен/ o -ксилол, равном 1. Для 4-ИПОК – концентрация составила 35,7% мол., для 3-ИПОК – 12,4% мол. В группе дизамещенных o -ксилолов также образуются два изомера – 4,5-ДИПОК и 3,5-ДИПОК, с концентрациями 4,1% мол. И 17,5% мол. соответственно.

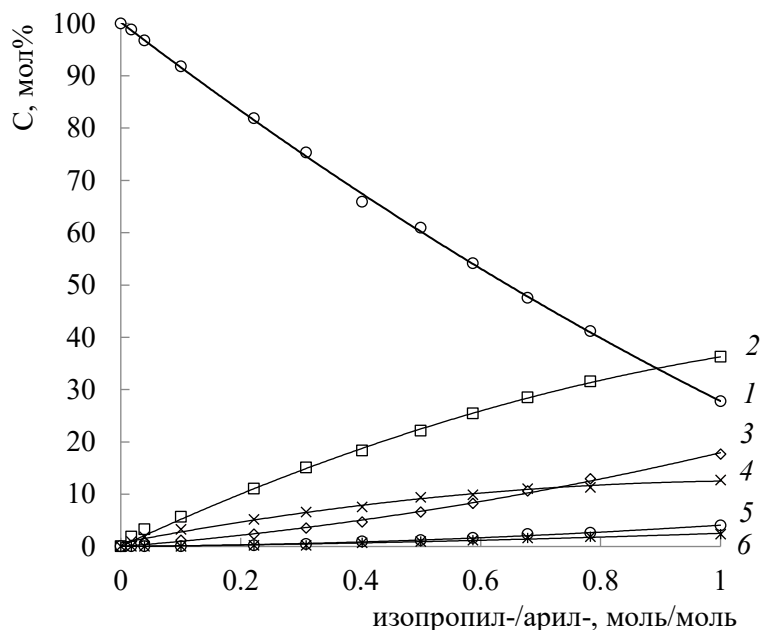
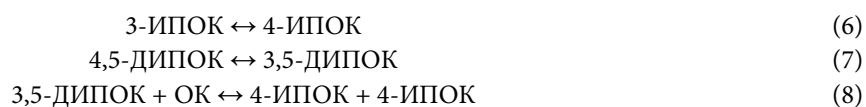


Рис. 3. Состав реакционной массы алкилирования *o*-ксилола пропиленом на сульфокатионите «Amberlyst 36 Dry» при 353 К: 1 – *o*-ксилол; 2 – 4-ИПОК; 3 – 3,5-ДИПОК; 4 – 3-ИПОК; 5 – 4,5-ДИПОК; 6 – ТРИИПОК

Изомеризация и переалкилирование реакционной массы алкилирования o-ксилола пропиленом. Термодинамический анализ изомеризации и переалкилирования

Система «*o*-ксилол – изопропил-*o*-ксилолы» была представлена пятью компонентами. Для описания равновесия выбраны три независимые реакции:



Результаты исследования равновесия, полученные нами, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты исследования равновесия реакций (6), (7) и (8)^a

<i>T</i> , К	<i>t_n</i> , мин	<i>t_{равн}</i> , мин	Алкил/Арил, моль/моль	Содержание AlCl ₃ , % мас.	<i>K_x</i>	<i>t_{0,05S}</i>
3-ИПОК ↔ 4-ИПОК (6)						
303	400	1200	0,07	1,6	119	4,75
303	300	1500	0,08	1,8	163	8,88
303	360	900	0,18	2,1	116	6,47
303	900	1700	1,01	2,3	132	3,30
318	360	600	0,27	1,6	107	1,35
318	480	1200	1,81	1,9	103	0,37
318	540	1200	0,77	2,3	108	0,26
333	180	420	0,06	1,8	81,5	1,68
333	180	600	0,24	2,5	101	1,11
333	180	660	0,30	1,5	97,7	1,41
333	180	660	0,63	2,4	93,6	1,19
333	180	600	0,43	2,2	92,9	0,20
333	210	720	0,82	2,1	99,5	1,26
333	180	540	1,02	1,8	96,2	1,45
333	240	660	1,27	2,0	100,0	1,20
333	150	720	1,39	2,2	92,0	0,85



T, K	$t_n, \text{МИН}$	$t_{\text{равн}}, \text{МИН}$	Алкил/Арил, моль/моль	Содержание $\text{AlCl}_3, \% \text{ мас.}$	K_x	$t_{0,05S}$
353	60	300	0,39	2,3	81,1	1,57
353	45	600	0,98	6,7	76,8	0,38
373 ^b		65			70,0	16,74
393 ^b		50			34,3	4,38
413 ^b		38			31,0	6,46
4,5-ДИПОК ↔ 3,5-ДИПОК (7)						
303	900	1700	1,01	2,3	6,65	0,04
303	900	2700	1,00	2,3	6,78	0,07
318	480	1200	1,81	1,9	6,48	0,08
318	540	1200	0,77	2,3	6,71	0,05
333	180	600	0,43	2,2	7,59	0,16
333	210	720	0,82	2,1	5,71	0,13
333	180	540	1,02	1,8	6,70	0,08
333	240	660	1,27	2,0	7,81	0,21
333	150	720	1,39	2,2	7,44	0,18
353	45	600	0,98	6,7	6,64	0,05
353 ^b					6,5	0,3
373 ^b		65			5,59	0,55
393 ^b		50			5,50	0,46
413 ^b		38			5,90	0,53
3,5-ДИПОК + ОК ↔ 4-ИПОК + 4-ИПОК (8)						
303	900	1700	1,01	2,3	318	7,78
318	360	600	0,27	1,6	275	13,76
318	480	1200	1,81	1,9	230	4,23
318	540	1200	0,77	2,3	255	3,89
333	180	660	0,30	1,5	197	4,45
333	180	660	0,63	2,4	206	9,26
333	180	600	0,43	2,2	203	4,49
333	210	720	0,82	2,1	194	5,35
333	180	540	1,02	1,8	218	4,82
333	240	660	1,27	2,0	210	4,55
333	150	720	1,39	2,2	204	4,36
353	60	300	0,39	2,3	173	6,61
353	45	600	0,98	6,7	179	2,59

^a Обозначения: t_n – время достижения системой равновесия; $t_{\text{равн}}$ – время изучения системы в условиях равновесия; K_x – отношение равновесных концентраций продуктов реакций в мольных долях к равновесным концентрациям исходных веществ; $t_{0,05S}$ – доверительный интервал для уровня значимости 0,05;

^b [12].

В табл. 2 приведены энтальпийные и энтропийные эффекты реакций (6), (7) и (8), полученные линейной аппроксимацией констант равновесия ($\ln K_x$) как функции обратной температуры $10^3/T$.

Таблица 2. Энтальпийные ($\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$) и энтропийные ($\text{Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{К}^{-1}$) характеристики изученных реакций в жидкой фазе

№ реакции	$T_n - T_k$	$\Delta_r H_T^0(l)$	$t_{0,05S}$	$\Delta_r S_T^0(l)$	$t_{0,05S}$
6	303–413	-12,6	2,6	-0,6	7,9
7	303–413	-1,8	1,3	10,1	3,9
8	303–353	-10,5	1,2	13,0	3,6



Значения газофазных констант равновесия (K_p) рассчитаны в приближении применимости закона Рауля как:

$$K_p = K_x (PP_{vp(\text{прод})}/PP_{vp(\text{исх})}),$$

где $P_{vp(\text{исх})}$ – давление насыщенного пара исходных реагентов; $P_{vp(\text{прод})}$ – давление насыщенного пара продуктов реакции. Давления насыщенного пара для всех компонентов вычислены методом Амброуза–Уолтона.

В табл. 3 даны энтальпийные и энтропийные эффекты реакций (6)–(8), полученные линейной аппроксимацией констант равновесия ($\ln K_p$) как функции обратной температуры $10^3/T$.

Таблица 3. Энтальпийные ($\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$) и энтропийные ($\text{Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{К}^{-1}$) характеристики изученных реакций в газовой фазе

№ реакции	$T_n - T_k$	$\Delta_r H_T^0(g)$	$t_{0,05}S$	$\Delta_r S_T^0(g)$	$t_{0,05}S$
6	303–413	-13,2	2,6	-1,0	7,7
7	303–413	-1,8	1,4	9,6	4,0
8	303–353	-8,7	1,1	14,8	3,4

Из представленных данных видно, что реакция (7) характеризуется неожиданно низкой энтальпией, несмотря на *орто*-эффект двух изопропильных групп в 4,5-ДИПОК. Однако, как можно видеть из данных таблицы 3, для реакции (6) «тройной» энтальпийный эффект *Ме–Ме–изопропил-* в 3-ИПОК составляет весьма значительную величину в $13,2 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$. Следует полагать, что для реакции (7) он будет находиться на таком же уровне, что приведет к взаимной компенсации *орто*-эффектов.

Состав равновесной смеси для системы «*о*-ксилол – изопропил-*о*-ксилолы» (рис. 4) был рассчитан решением системы из пяти уравнений с пятью неизвестными (три уравнения – выражения для констант равновесия реакций (6)–(8) с экспериментальными значениями K_x и два уравнения материального баланса – по ароматическим ядрам и по изопропильным заместителям).

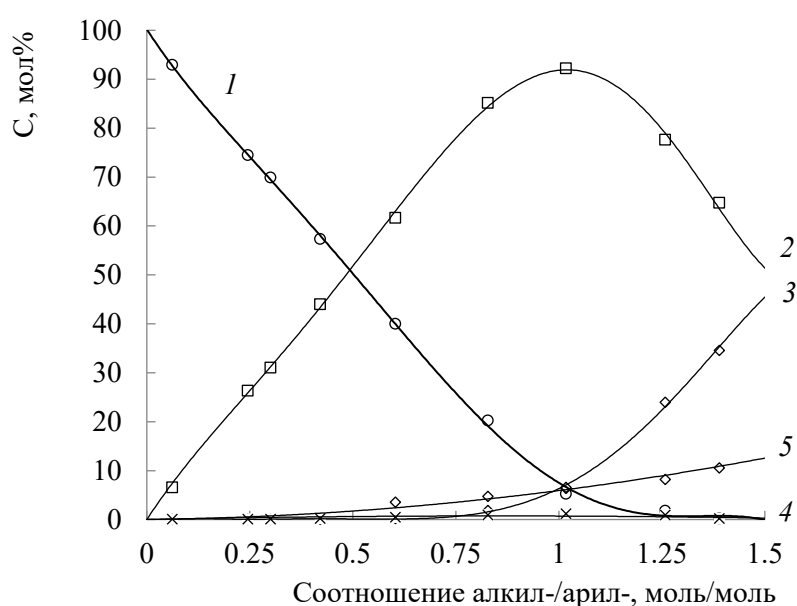


Рис. 4. Состав равновесной смеси в системе «*о*-ксилол + изопропил-*о*-ксилолы» при 333 К: 1 – *о*-ксилол; 2 – 4-ИПОК; 3 – 3,5-ДИПОК; 4 – 3-ИПОК; 5 – 4,5-ДИПОК



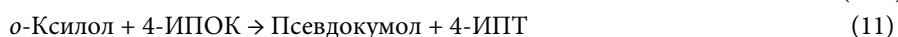
Расчет равновесия выполняли при температурах 318, 333 и 353 К. В результате было установлено, что в условиях достижения системой жидкофазного равновесия при увеличении температуры изомеризации от 303 до 353 К концентрация целевого 4-ИПОК сокращается от 89 до 86% мол. при соотношении алкил-/арил- равном 1 моль/моль.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что процесс получения 4-ИПОК необходимо реализовывать в условиях достижения реакционной массой термодинамического равновесия в группе изопропил-*o*-ксилолов.

Кинетический анализ миграции метильной группы в процессе изомеризации изопропил-*o*-ксилолов

Основной целью анализа было установление путей образования 5-изопропил-*m*-ксилола (5-ИПМК), псевдокумола, 3-изопропилтолуола (3-ИПТ) и 4-изопропилтолуола (4-ИПТ) – побочных продуктов изомеризации реакционной массы алкилирования *o*-ксилола пропиленом.

Побочные продукты изомеризации получают по следующим реакциям:



Из всех побочных продуктов изомеризации самым трудноотделимым от 4-ИПОК является 5-ИПМК, так как нормальные температуры кипения этих соединений различаются всего на 7 К. По этой причине его появлению в реакционной массе изомеризации должно быть уделено повышенное внимание. 5-ИПМК имеет два пути накопления в реакционной массе. Первый – по реакции (9) при изомеризации положения метильной группы в 4-ИПОК, второй – по последовательным реакциям (10.1) и (10.2) через образование *m*-ксилола. От преобладания того или иного пути образования 5-ИПМК зависит глубина алкилирования *o*-ксилола пропиленом.

Анализ кинетических данных выполняли путём сопоставления составов реакционных масс изомеризации при температуре 333 К, соотношениях алкил-/арил- равных 0,24 и 0,63 моль/моль и количестве катализатора 2,5 и 2,4 % мас., соответственно. В результате было установлено, что 5-ИПМК преимущественно образуется по реакции изомеризации положения метильной группы из 4-ИПОК (реакция (9)). Об этом свидетельствует более высокая скорость его накопления в случае, когда изомеризации подвергается реакционная масса с бóльшим соотношением алкил-/арил- (моль/моль) (рис. 5). В то же время количества псевдокумола, 3-ИПТ и 4-ИПТ в момент достижения системой равновесия по группе изопропил-*o*-ксилолов незначительны и составляют 0,09, 0,04 и 0,01% мол. соответственно.

При более низком соотношении алкил-/арил-, равном 0,24 (моль/моль), после достижения равновесных концентраций в группе изопропил-*o*-ксилолов концентрация побочно образующихся псевдокумола, 3-ИПТ и 4-ИПТ выше.

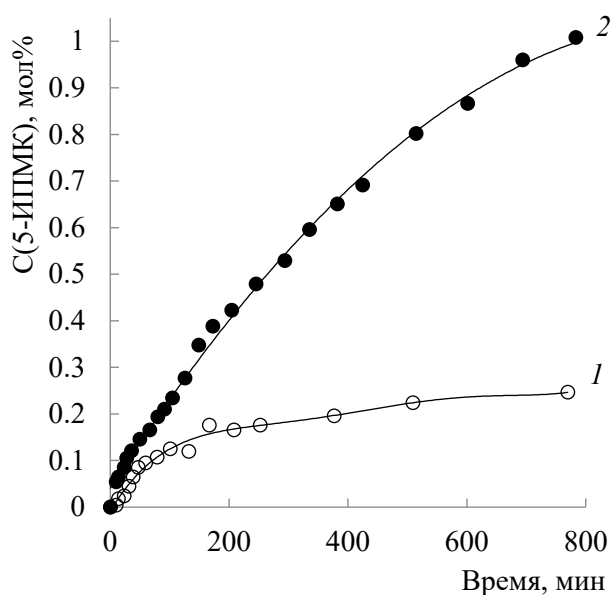


Рис. 5. Концентрация 5-ИПМК при изомеризации реакционной массы алкилирования *o*-ксилола пропиленом при 333 К: 1 – алкил-/арил- = 0,24; 2 – алкил-/арил- = 0,63

Таким образом, минимальное количество побочных продуктов будет достигаться при неглубоком алкилировании *o*-ксилола пропиленом (то есть при соблюдении соотношения алкил-/арил- $\leq 0,5$ моль/моль в продуктах реакции) и последующем проведении стадии изомеризации реакционной массы в условиях, обеспечивающих достижение равновесия в группе изопропил-*o*-ксилолов при малом времени контакта.

Выводы и рекомендации

В результате выполненного исследования установлено, что алкилирование *o*-ксилола пропиленом на сульфокатионите Amberlyst 36 Dry протекает в кинетической области со 100% селективностью по сумме изопропил-*o*-ксилолов. Тем не менее, обеспечить высокий выход целевого 4-ИПОК в данных условиях оказалось невозможно.

Показано, что для получения максимального выхода 4-ИПОК необходима стадия переалкилирования в условиях термодинамического равновесия.

При переалкилировании реакционных масс в присутствии каталитического комплекса на основе $AlCl_3$ изучены равновесные превращения изомерных изопропил-*o*-ксилолов. Даны термодинамические характеристики реакций переалкилирования. Также выполнен кинетический анализ реакций миграции метильных групп при катализе комплексом на основе $AlCl_3$. Показано, что условием минимального образования 5-ИПМК является время контакта, не превышающее времени выхода на равновесие системы «*o*-ксилол – изопропил-*o*-ксилолы», а также получение исходной реакционной массы алкилирования с низким соотношением алкил-/арил-.

В результате проведенного исследования были определены условия для селективного получения 4-ИПОК:

1. Первая стадия процесса представляет собой жидкофазное алкилирование *o*-ксилола в условиях кинетического контроля при минимальной температуре



из рабочего диапазона сульфокатионита, которая для большинства катализаторов этого типа составляет 353 К;

2. На второй стадии должно быть выполнено жидкофазное переалкилирование реакционной массы алкилирования до достижения термодинамического равновесия в диапазоне температур 303-353 К в условиях, обеспечивающих минимальную миграцию метильных групп, то есть при минимальном времени контакта и соотношении алкил-/арил- < 0,5.

Полученные в работе результаты могут служить основой для более подробного изучения условий непрерывного двухстадийного процесса получения 4-ИПОК (температуры, давления, объемной скорости подачи сырья, особенностей исполнения реакторов алкилирования и переалкилирования) с целью дальнейшей разработки технологии производства указанного продукта.

Список источников

1. Курганова Е.А., Фролов А.С., Кошель Г.Н., Кабанова В.С. Изучение реакции окисления циклогексилбензола в присутствии растворителей // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, вып. 1. С. 21-27. DOI: 10.52957/27821900_2022_01_21. URL: https://doi.org/10.52957/27821900_2022_01_21
2. Нестерова Т.Н., Кошель Г.Н., Румянцева Ю.Б., Курганова Е.А., Востриков С.В., Шакун В.А. Цимолы 1. Современное состояние процессов получения цимолов // *Вестник МИТХТ*. 2012. Т. 7, № 4. С. 49-53.
3. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р., Пылова Т.Н. Справочник по пестицидам. М.: Химия, 1985. С. 180-181.
4. Патент № 2028299 РФ. Способ получения триарилфосфатов / **Войтюк Л.П., Ермилина Н.И., Осипова О.В., Суворова А.В., Сурков С.Ю.** Опубл. 1995.
5. Патент № 195436 РФ. Способ получения 1,4-диметил-2,5-диизопропилбензола / **Бабин Е.П., Гах И.Г., Гах Л.** Опубл. 1967.
6. **Красных Е.Л., Нестерова Т.Н., Рощупкина И.Ю., Пимерзин А.А.** Роль энтальпийного и энтропийного факторов в равновесии изомеризации изопропилбензолов, толуолов и ксилолов // *Известия вузов. Серия: химия и химическая технология*. 1999. Т. 42, № 3. С. 51-56.
7. **Нестерова Т.Н., Пимерзин А.А., Красных Е.Л.** Роль энтальпийного и энтропийного факторов в равновесии изомеризации изопропил- и циклогексилбензолов // *Журнал прикладной химии*. 1999. Т. 72, № 4. С. 1779-1785.
8. **Patra C.R., Kumar R.** Isopropylation of Xylenes Catalyzed by Ultrastable Zeolite Y (USY) and Some Other Solid Acid Catalysts // *Journal of Catalysis*. 2002. Vol. 212, no. 2. P. 216-224. URL: <https://doi.org/10.1006/jcat.2002.3776>.
9. **Yadav G.D., Kamble S.B.** Alkylation of Xylenes with Isopropyl Alcohol over Acidic Clay Supported Catalysts: Efficacy of 20% w/w Cs_{2.5}H_{0.5}PW₁₂O₄₀/K-10 Clay // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2009. Vol. 48, no. 21. P. 9383-9393. URL: <https://doi.org/10.1021/ie800737v>
10. Patent 5300717 US. Process for the preparation of dixyllylpropane / **Rohrscheid Fr.** Publ. 1994.
11. **Востриков С.В., Нестерова Т.Н., Кошель Г.Н., Румянцева Ю.Б., Шакун В.А., Курганова Е.А.** Цимолы 2. Алкилирование толуола на сульфокатионите Amberlyst 36 Dry // *Вестник МИТХТ*. 2012. Т. 7, № 5. С. 65-68.
12. **Исаков Я.И., Миначев Х.М., Калинин В.П., Исакова Т.А.** Селективное алкилирование ксилолов спиртами на цеолитных катализаторах // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 1996. № 12. С. 2912-2917. URL: <https://doi.org/10.1007/BF01430639>.

Поступила в редакцию 03.11.2023

Одобрена после рецензирования 22.11.23

Принята к опубликованию 29.11.23



МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И КОНЦЕНТРАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ВОДНО-СПИРТОВЫХ РАСТВОРОВ

М. Е. Соловьев, В. В. Макарьин

Михаил Евгеньевич Соловьев, д-р физ.-мат. наук, профессор; Валерий Владимирович Макарьин, канд. техн. наук, доцент
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, soloviev56@gmail.com, vfak@yandex.ru

Ключевые слова:
водно-спиртовые растворы, концентрационные характеристики, квантово-химические расчеты, метод функционала плотности, межмолекулярные взаимодействия, избыточный мольный объем, полиномы Лежандра

Аннотация. Водно-спиртовые растворы находят широкое применение в самых различных областях: в фармацевтике, пищевой промышленности, технике. Исследование их физико-химических свойств имеет длительную историю. Тем не менее, в силу сложности данных систем, интерес к их исследованиям не ослабевает и в настоящее время и стимулируется развитием биохимии в плане изучения и защиты окружающей среды, глобального изменения климата, возобновляемых энергетических ресурсов и космохимии. Целью настоящей работы явилось квантово-химическое исследование кластеров воды с молекулами метилового и этилового спирта, а также моделирование концентрационных зависимостей избыточного мольного объема раствора этилового спирта в воде при различных температурах. На основании квантово-химических расчетов парных и смешанных комплексов воды с метанолом и этанолом с учетом сольватационных эффектов показано, что в жидкости, в отличие от состояния идеального газа, образование комплексов будет термодинамически выгодным, а в смеси в равновесии будут находиться как индивидуальные сольватированные молекулы спирта, так и комплексы. Отмечено относительное различие в свободных энергиях сольватации парных и смешанных комплексов метанола и этанола. Предложена методика вычисления избыточного мольного объема в смесях вода-спирт путем аппроксимации экспериментальных зависимостей полиномами Лежандра девятой степени. Результаты расчета показали высокую точность, при этом зависимости рассчитанных коэффициентов полиномов Лежандра от температуры могут быть описаны непрерывными функциями.

Для цитирования:

Соловьев М.Е., Макарьин В.В. Моделирование структуры и концентрационных характеристик водно-спиртовых растворов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 3. С. 19-28. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Введение

Изучение физико-химических свойств водно-спиртовых растворов имеет полутора-вековую историю, если считать с систематических работ Д. И. Менделеева [1]. Тем не менее интерес к этим объектам не ослабевает. Экспериментальные исследования избыточных термодинамических функций смешения водных растворов спиртов,



выполненные в конце двадцатого века [2-5], показали существенные аномалии в их свойствах, обусловленные изменением ассоциативной структуры раствора с его концентрацией вследствие наличия сильных водородных связей между компонентами, с одной стороны, и дифильного характера молекул спирта, с другой. Как показано в работе [6], простая модель ассоциативного равновесия не позволяет описать концентрационную зависимость контракции объема водно-спиртового раствора и для количественного описания данной кривой требуется введение дополнительных поправок. Авторы работы [7] на основании измерений плотности и калориметрии концентрированных водных растворов разных спиртов сделали вывод, что в области высоких концентраций спирта его молекулы образуют кластеры, в которых гидроксильные группы направлены во внешнюю область, где они взаимодействуют с молекулами воды.

Однако для того, чтобы более детально судить о структуре растворов, термодинамических данных недостаточно и необходимо дополнять их более тонкими физико-химическими методами и компьютерным моделированием. Так, в работе [8] метод лазерной интерферометрии был применен для изучения структуры водно-спиртовых кластеров в приповерхностных слоях. На основе проведенных исследований показаны возможные механизмы перехода фрактально-кластерных структур воды при взаимодействии с этанолом в пространственные клатраты. Авторы работы [9] с использованием методов терагерцевой спектроскопии и импульсного ЯМР с градиентом магнитного поля показали, что существуют три различающихся концентрации водно-спиртового раствора, при которых ассоциативная структура раствора критическим образом изменяется.

Метод молекулярной динамики использовался для расчета теплоемкости водно-спиртовых смесей [10-11], моделирования межмолекулярных взаимодействий и ассоциативных структур [12-13] и диэлектрической проницаемости [14]. Вместе с тем эмпирические потенциальные функции силового поля, которые применяются в классической молекулярной динамике, не дают адекватного описания геометрической структуры и энергетических параметров межмолекулярных комплексов и для этих целей необходимо использование квантово-химических методов. Примеры использования квантово-химических расчетов для этих целей имеются в работах [15-17].

На практике наиболее распространенным методом изучения водно-спиртовых растворов является измерение плотности. В силу того, что водные растворы этилового спирта широко применяются в пищевой промышленности и фармацевтике издательством стандартов РФ опубликованы подробные таблицы плотности водно-спиртовых растворов при разных температурах и концентрациях [18]. На основе концентрационных зависимостей плотности вычисляются зависимости контракции объема, которые используются в теоретических расчетах. Важной аномалией водно-спиртовых растворов является наличие особых точек на концентрационных зависимостях контракции, в которых кривые, построенные для разных температур, пересекаются [19-20]. На основании данных по светорассеянию показано, что возникновение особых точек зависит от ориентационных корреляций в воде и обусловлено образованием и разрушением водородных связей [21].

Целью настоящей работы явилось квантово-химическое исследование молекулярных комплексов воды и метилового и этилового спиртов и анализ концентрационных зависимостей избыточного мольного объема водных растворов этанола.



Основная часть

В работе [17] методом функционала плотности было проведено квантово-химическое моделирование геометрии и энергетических характеристик, а также выполнен расчет термодинамических функций в состоянии идеального газа, кластеров воды с метанолом и этанолом для различного числа атомов воды. Установлено, что энергия образования кластеров (binding energies) растет практически линейно с увеличением числа атомов воды в кластере. Это говорит о том, что энергия водородных связей, приходящаяся на пару атомов, практически не зависит от числа атомов в кластере. Несмотря на то, что образование кластеров энергетически выгодно (происходит с уменьшением электронной энергии с коррекцией на энергию нулевых колебаний), расчет изменений свободной энергии показывает, что в стандартных условиях в состоянии идеального газа изменение свободной энергии Гиббса при реакции образования кластеров положительно. То есть в газовой фазе при нормальной и повышенных температурах кластеры не должны существовать. Тем не менее приведенные во введении статьи сведения показывают, что для водно-спиртовых растворов характерна ассоциативная структура, а следовательно, кластеры существуют в жидкой фазе. Очевидно, что в стабилизации кластеров в жидкой фазе существенную роль играют эффекты сольватации (гидратации в рассматриваемом случае). В этой связи в настоящей работе были проведены квантово-химические расчеты водно-спиртовых кластеров с учетом эффектов сольватации.

В качестве объектов исследования были рассмотрены бинарные кластеры молекул воды, метанола и этанола и смешанные кластеры вода-спирт. Расчет полных электронных энергий и термодинамических функций участвующих в реакциях соединений производили квантово-химическим методом функционала плотности [22, 23] с различными гибридными функционалами с использованием программного комплекса ORCA [24, 25]. При расчете проводилась оптимизация геометрии исходных соединений и продуктов реакций, в результате чего были найдены конформации с минимальной потенциальной энергией. Наличие минимумов контролировали по отсутствию отрицательных собственных значений матрицы Гессе в критических точках. В данных конформациях рассчитывались полная электронная энергия соединения и энергия сольватации с использованием неявной модели сольватации C-PCM [26]. Расчет свободной энергии Гиббса при различных температурах производился на основании колебательного анализа [27].

Поскольку выбор функционала плотности при проведении расчетов методом DFT не является однозначным [28], были проведены предварительные тестовые расчеты с целью выбора функционала, адекватного решаемой задаче. Пример таких расчетов приведен в табл. 1. Как видно, при расчете энергий гидратации популярный гибридный функционал B3LYP/6-311G** в данной задаче подходит лучше по сравнению с более высокоразрешенными функционалами, несмотря на то что уступает им при расчете энергий атомизации [28]. Данный функционал был использован в работе [31]. Тем не менее в дальнейшем при расчетах нами был выбран гибридный функционал TPSS/6-311G**, поскольку при его использовании средняя относительная ошибка для всех соединений оказалась несколько меньше.



Таблица 1. Свободные энергии гидратации (в кДж/моль), рассчитанные в модели C-PCM с использованием различных функционалов для трех соединений, а также соответствующие экспериментальные значения

Метод	H ₂ O	CH ₃ OH	H ₃ O ⁺
B3LYP/6-311G**	-30,22	-21,36	-378,13
M0/62X/6-311G**	-31,39	-23,18	-379,94
wB97X-D3/6-311G**	-31,08	-22,92	-379,94
SAM-B3LYP/6-311G**	-31,08	-22,92	-379,67
TPSS/6-311G**	-29,58	-21,21	-380,16
B2PLYP/6-311G**	-30,49	-22,23	-380,54
Эксперимент [29, 30]	-26,36	-21,34	-432,63

Хотя метод C-PCM несколько уступает в точности расчета энергий сольватации методу SMD [32], также реализованному в пакете ORCA, в рассматриваемой задаче он является более удобным, так как в нем не требуются экспериментально определяемые физико-химические параметры растворителя, меняющиеся при его концентрации, такие как поверхностное натяжение, индексы кислотности и основности. В случае модели C-PCM варьируемым параметром является только диэлектрическая постоянная, которая при изменении концентрации раствора достаточно хорошо аппроксимируется по аддитивной схеме.

В табл. 2 и 3 приведены вычисленные энергии сольватации индивидуальных молекул метанола и этанола, а также их парных комплексов и комплексов с водой при различных температурах и двух мольных долях растворителя (вода): $X_1 = 1$ (бесконечное разбавление) и $X_1 = 0,5$ (равные мольные доли). С увеличением мольной доли спирта энергия сольватации несколько уменьшается вследствие уменьшения диэлектрической постоянной. Повышение температуры, хотя и не слишком сильно, но по-разному влияет на свободную энергию сольватации индивидуальных молекул и комплексов: увеличивает абсолютную величину ΔG_{solv} для индивидуальных молекул метанола и смешанных комплексов с водой и уменьшает для парных комплексов метанола. В случае этанола увеличение абсолютной величины ΔG_{solv} наблюдается только для индивидуальных молекул, а для парных и смешанных комплексов наблюдается ее уменьшение.

Важно отметить, что как в случае метанола, так и этанола, свободная энергия сольватации по абсолютной величине больше для комплексов (особенно для смешанных) по сравнению с ее величиной для индивидуальных молекул. Поэтому в жидкости, в отличие от состояния идеального газа, образование комплексов будет термодинамически выгодным, а в смеси в равновесии будут находиться как индивидуальные сольватированные молекулы спирта, так и комплексы. Также можно отметить относительное различие в свободных энергиях сольватации парных и смешанных комплексов метанола и этанола. В случае метанола парных комплексов должно быть в растворе меньше, чем смешанных и индивидуальных молекул, тогда как для этанола парных комплексов должно быть больше, чем индивидуальных молекул, что свидетельствует в пользу того, что этанол должен быть более ассоциированной жидкостью по сравнению с метанолом, что представляется вполне очевидным.

**Таблица 2.** Свободные энергии сольватации молекул и комплексов метанола и метанола с водой при различных температурах и мольных долях растворителя

Молекула / ассоциат	T, К	ΔG_{solv} , кДж/моль	
		$X_1 = 1$	$X_1 = 0,5$
CH ₃ OH	273,15	-21,59	-21,48
CH ₃ OH	283,15	-21,59	-21,48
CH ₃ OH	293,15	-21,60	-21,49
CH ₃ OH	303,15	-21,61	-21,50
CH ₃ OH	313,15	-21,62	-21,51
CH ₃ OH_H ₂ O	273,15	-44,13	-43,96
CH ₃ OH_H ₂ O	283,15	-44,13	-43,97
CH ₃ OH_H ₂ O	293,15	-44,13	-43,97
CH ₃ OH_H ₂ O	303,15	-44,14	-43,98
CH ₃ OH_H ₂ O	313,15	-44,14	-43,99
CH ₃ OH_CH ₃ OH	273,15	-17,88	-20,23
CH ₃ OH_CH ₃ OH	283,15	-17,75	-20,20
CH ₃ OH_CH ₃ OH	293,15	-17,62	-20,16
CH ₃ OH_CH ₃ OH	303,15	-17,49	-20,13
CH ₃ OH_CH ₃ OH	313,15	-17,36	-20,10

Таблица 3. Свободные энергии сольватации молекул и комплексов этанола и этанола с водой при различных температурах и мольных долях растворителя

Молекула / ассоциат	T, К	ΔG_{solv} , кДж/моль	
		$X_1 = 1$	$X_1 = 0,5$
C ₂ H ₅ OH	273,15	-21,77	-21,57
C ₂ H ₅ OH	283,15	-21,78	-21,58
C ₂ H ₅ OH	293,15	-21,80	-21,59
C ₂ H ₅ OH	303,15	-21,81	-21,60
C ₂ H ₅ OH	313,15	-21,82	-21,62
C ₂ H ₅ OH_H ₂ O	273,15	-41,22	-40,81
C ₂ H ₅ OH_H ₂ O	283,15	-41,21	-40,79
C ₂ H ₅ OH_H ₂ O	293,15	-41,19	-40,78
C ₂ H ₅ OH_H ₂ O	303,15	-41,18	-40,76
C ₂ H ₅ OH_H ₂ O	313,15	-41,16	-40,74
C ₂ H ₅ OH_C ₂ H ₅ OH	273,15	-31,13	-32,17
C ₂ H ₅ OH_C ₂ H ₅ OH	283,15	-31,08	-32,13
C ₂ H ₅ OH_C ₂ H ₅ OH	293,15	-31,02	-32,10
C ₂ H ₅ OH_C ₂ H ₅ OH	303,15	-30,95	-32,06
C ₂ H ₅ OH_C ₂ H ₅ OH	313,15	-30,89	-32,02

Геометрическая структура комплексов метанола и этанола с водой при вычислениях с учетом сольватации аналогична таковой, полученной в работе [17] при расчетах в состоянии идеального газа, что свидетельствует о том, что характер водородных связей принципиально не изменяется.



Таким образом, квантово-химический расчет доказывает существование кластеров, образуемых молекулами спирта и воды в водно-спиртовых растворах, а также позволяет описать их структуру. Вместе с тем такие расчеты не позволяют получить количественных зависимостей термодинамических функций от состава раствора в силу ограничений на размер модели из-за недостатка вычислительных ресурсов.

Рассмотренные комплексы с водородными связями являются причиной неидеального поведения раствора в смысле отклонения от аддитивности термодинамических функций. Приведенная выше в таблицах свободная энергия сольватации может являться примером такого отклонения. Математически отклонение от аддитивного поведения в зависимостях термодинамических функций от мольной доли компонентов может быть представлено в виде абсолютного отклонения (избыточные термодинамические функции) или относительного, примером которого является контракция объема [19-21]. В настоящей работе на основе данных по плотности растворов этанола в воде, приведенных в таблицах [18], рассчитаны зависимости избыточного мольного объема компонентов от состава смеси и предложены аппроксимирующие функции для этих зависимостей. Избыточный мольный объем смеси двух компонентов характеризует отклонение раствора от идеального и рассчитывается по формуле

$$V_E = (V - V_1^0 n_1 - V_2^0 n_2) / (n_1 + n_2), \quad (1)$$

где V - экспериментально измеренный объем смеси, содержащей n_1 молей воды и n_2 молей спирта; V_1^0 и V_2^0 - мольные объемы спирта и воды соответственно.

Зависимость избыточного мольного объема смеси от термодинамических параметров (температуры и давления) может быть рассчитана из объема смеси на основе вириального разложения для уравнения состояния. Однако следует заметить, что многочлен вириального разложения не является набором ортогональных функций. Поэтому коэффициенты вириального разложения, вычисляемые методом наименьших квадратов на основании экспериментальных данных, оказываются скоррелированными, и их не удастся аппроксимировать непрерывными функциями от состава смеси. В этом можно убедиться из анализа коэффициентов вириального разложения уравнения состояния водно-спиртовых смесей, приведенных в [33]. Более рациональным является аппроксимация зависимости избыточного мольного объема от мольных долей компонентов с помощью ортогональных полиномов. Например, в работе [34] зависимость избыточной свободной энергии Гиббса от состава смесей этанол-вода аппроксимировали полиномами Лежандра шестого порядка. Наши расчеты показали, что для качественной аппроксимации зависимости избыточного мольного объема от состава смеси этанол-вода полиномов шестого порядка недостаточно. Поэтому в настоящей работе для описания данной зависимости был использован полином Лежандра девятого порядка.

Обозначив мольную долю спирта посредством x , зависимости $V_E(x)$ можно представить в виде

$$V_E(x) = \sum_{i=0}^9 a_i(T) L_i(x), \quad (2)$$

где $L_i(x)$ - полиномы Лежандра (3); $a_i(T)$ - зависимости коэффициентов полиномов от температуры, которые в настоящей работе также аппроксимировались полиномами Лежандра четвертого порядка. Таким образом, для аппроксимации зависимостей



избыточного мольного объема от состава смеси и температуры было вычислено 50 коэффициентов (по 5 коэффициентов для каждой зависимости $a_i(T)$, $i = 0, \dots, 9$).

$$\begin{aligned}L_0 &= 1; \\L_1 &= x; \\L_2 &= (3x^2 - 1)/2; \\L_3 &= (5x^3 - 3x)/2; \\L_4 &= (35x^4 - 30x^2 + 3)/8; \\L_5 &= (63x^5 - 70x^3 + 15x)/8; \\L_6 &= 231/16 x^6 - 315/16 x^4 + 105/16 x^2 - 5/16; \\L_7 &= 429/16 x^7 - 693/16 x^5 + 315/16 x^3 - 35/16 x; \\L_8 &= 6435/128 x^8 - 3003/32 x^6 + 3465/64 x^4 - 315/32 x^2 + 35/128; \\L_9 &= 12155/128 x^9 - 6435/32 x^7 + 9009/64 x^5 - 1155/32 x^3 + 315/128 x.\end{aligned}\tag{3}$$

Как видно на рис. 1, функции (2) очень хорошо аппроксимируют экспериментальные данные, в том числе и вблизи особой точки (рис. 2), в которой температурные зависимости имеют инверсию. Максимальное абсолютное отклонение расчетных и экспериментальных значений не превысило $0,006 \text{ см}^3/\text{моль}$ при всех изученных температурах.

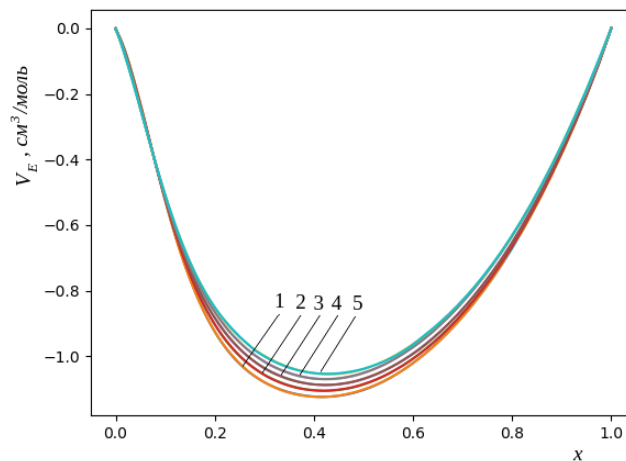


Рис. 1. Зависимости избыточного мольного объема в смеси вода-этанол (экспериментальные и расчетные кривые неразличимы), температура, °С: 1 – 15; 2 – 20; 3 – 25; 4 – 30; 5 – 35

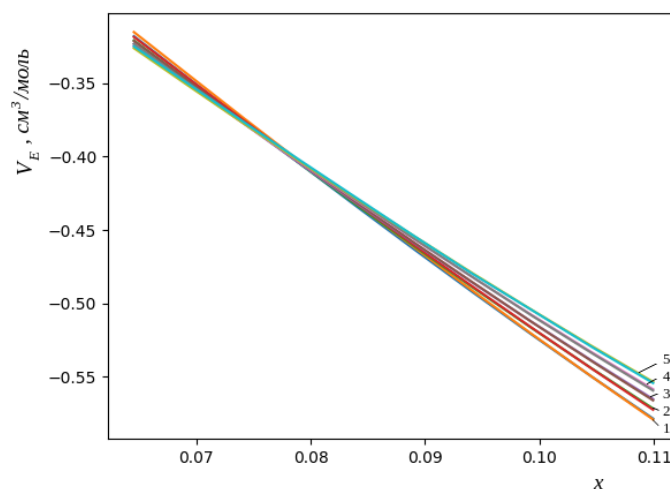


Рис. 2. Зависимости избыточного мольного объема в смеси вода-этанол вблизи особой точки. Обозначение кривых, как на рис. 1

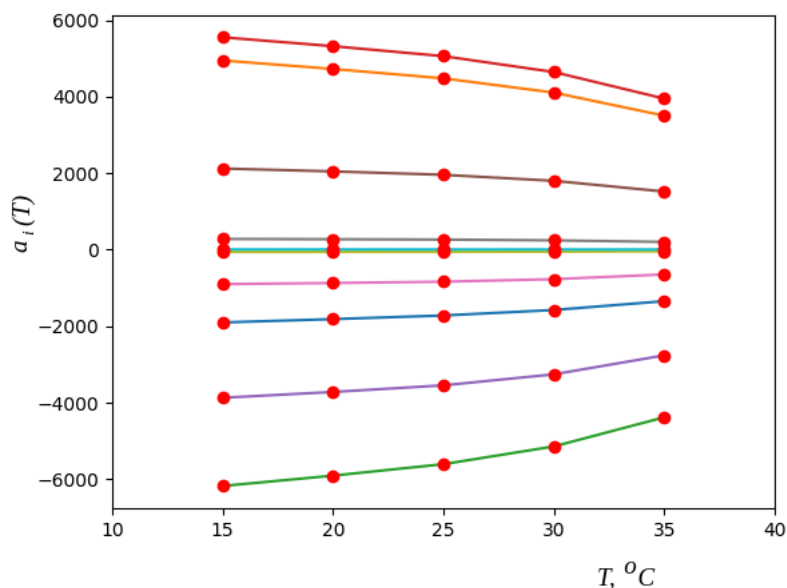


Рис. 3. Зависимости коэффициентов Лежандра функций $a_i(T)$ от температуры

Как видно из рис. 3, температурные зависимости коэффициентов Лежандра хорошо описываются монотонными функциями. Это позволяет практически использовать модель (2) для расчета мольного объема смесей вода-этанол при различных концентрациях и температурах.

Выводы и рекомендации

Квантово-химические расчеты парных и смешанных комплексов воды с метанолом и этанолом с учетом сольватационных эффектов доказывают, что в жидкости, в отличие от состояния идеального газа, образование комплексов будет термодинамически выгодным, а в смеси в равновесии будут находиться как индивидуальные сольватированные молекулы спирта, так и комплексы. На основании вычисленных значений свободной энергии Гиббса могут быть рассчитаны константы равновесия для различных комплексов и определены их относительные концентрации.

Отмечается относительное различие в свободных энергиях сольватации парных и смешанных комплексов метанола и этанола. В случае метанола парных комплексов должно быть в растворе меньше, чем смешанных и индивидуальных молекул, тогда как для этанола парных комплексов должно быть больше.

Предложенная методика вычисления избыточного мольного объема в смесях вода-спирт путем аппроксимации экспериментальных зависимостей полиномами Лежандра девятой степени показывает высокую точность, а зависимости рассчитанных коэффициентов полиномов от температуры могут быть описаны непрерывными функциями. Это позволяет рекомендовать предложенную математическую модель для практических расчетов мольного объема, а также плотности растворов спирта для разных концентраций и температур.



Список источников

1. Менделеев Д.И. Растворы. М.: Изд-во АН СССР, 1956. 1163 с.
2. Lama R.F., Lu B.C.-Y. Excess Thermodynamic Properties of Aqueous Alcohol Solutions // *Journal of chemical and engineering data*. 1965. Vol. 10, no. 3. P. 216-219. URL: <https://doi.org/10.1021/jc60026a003>
3. Benson G.C., Kiyohara O. Thermodynamics of aqueous mixtures of nonelectrolytes. I. excess volumes of water-n-alcohol mixtures at several temperatures // *Journal of Solution Chemistry*. 1980. Vol. 9, no. 10. P. 791-804. URL: <https://doi.org/10.1007/BF00646798>
4. Benson G.C., D'Arcy P.I., Kiyohara O. Thermodynamics of aqueous mixtures of nonelectrolytes ii. isobaric heat capacities of water-n-alcohol mixtures at 25 °C // *Journal of Solution Chemistry*. 1980. Vol. 9, no. 12. P. 931-938. URL: <https://doi.org/10.1007/BF00646404>
5. Kiyohara O., Benson G.C. Thermodynamics of aqueous mixtures of nonelectrolytes. III. Compressibilities and isochoric heat capacities of water-n-alcohol mixtures at 25°C // *Journal of Solution Chemistry*. 1981. Vol. 10, no. 4. P. 281-290. URL: <https://doi.org/10.1007/BF00645017>
6. Roux A. H., Desnoyers J.E. Association models for alcohol-water mixtures // *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)*. 1987. Vol. 98, no. 5-6. P. 435-451. URL: <https://doi.org/10.1007/BF02861539>
7. Liltorp K, Westh P., Koga Y. Thermodynamic properties of water in the water-poor region of binary water + alcohol mixtures // *Can. J. Chem.* 2005. Vol. 83. P. 420-429. URL: <https://doi.org/10.1139/V05-050>
8. Shostka V.I., Shostka N.V. Metastable states of the fractal-cluster structure of alcohol-containing aqueous solutions // *Journal of Physics: Conference Series*. 2019. Vol. 1400, no. 6. ID 066036. URL: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1400/6/066036>
9. Li R., D'Agostino C., McGregor J., Mantle M. D., Zeitler J.A., Gladden L. F. Mesoscopic Structuring and Dynamics of Alcohol/Water Solutions Probed by Terahertz Time-Domain Spectroscopy and Pulsed Field Gradient Nuclear Magnetic Resonance // *J. Phys. Chem. B*. 2014. Vol. 118. P.10156-10166. URL: <https://doi.org/10.1021/jp502799x>
10. Носков С.Ю., Киселев М.Г., Колкер А.М. Изучение аномального поведения теплоемкости в смеси метанол-вода методом молекулярной динамики // *Журнал структурной химии*. 1999. Т. 40, №2. С. 304-313.
11. Stephenson S.K., Offeman R.D., Robertson G.H., Orts W.J. Ethanol and water capacities of alcohols: A molecular dynamics study // *Chemical Engineering Science*. 2006. Vol. 61, iss. 17. P. 5834-5840. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ces.2006.05.004>
12. Zhong Y., Warren G.L., Patel S. Thermodynamic and structural properties of methanol-water solutions using non-additive interaction models // *J. Comput. Chem.* 2008. Vol. 29, iss. 7. P. 1142-1152. URL: <https://doi.org/10.1002/jcc.20877>
13. Kholmurodov K., Dushanov E., Yasuoka K., et. al. Molecular dynamics simulation of the interaction of ethanol-water mixture with a Pt surface // *Natural Science*. 2011. Vol. 3, № 12. P. 1011-1021. URL: <http://dx.doi.org/10.4236/ns.2011.312126>
14. Дубовкина И.А. Моделирование процессов гидратации и структурирования этанола в условиях обработки ДИВЭ // *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*. 2012. Т. 6/6 (60). С. 50-52.
15. Gereben O., Pusztai L. Investigation of the structure of ethanol-water mixtures by molecular dynamics simulation I: analyses concerning the hydrogen-bonded pairs // *The Journal of Physical Chemistry B*. 2015. Vol. 119(7). P. 3070-3084. URL: <https://doi.org/10.1021/jp510490y>
16. Cardona J., Sweatman M.B., Lue L. Molecular Dynamics Investigation of the Influence of the Hydrogen Bond Networks in Ethanol/Water Mixtures on Dielectric Spectra // *The Journal of Physical Chemistry B*. 2018. Vol. 122(4). P. 1505-1515. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b12220>
17. Монахова Ю.Б., Муштакова С.П. Квантово-химическое изучение системы вода-одноатомные спирты // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Сер. Химия, биология, экология*. 2006. Т. 6, вып. 1/2. С. 14-18.
18. Гиричева Н.И., Ищенко А.А., Юсупов В.И., Баграташвили В.Н., Гиричев Г.В. Структура и энергетика метановых гидратов // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2014. Т. 57, № 9. С. 3-9.



19. **Pal J., Patla A., Subramanian R.** Thermodynamic properties of forming methanol-water and ethanol-water clusters at various temperatures and pressures and implications for atmospheric chemistry: A DFT study // *Chemosphere*. 2021. Vol. 272. ID 129846. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129846>
20. Таблицы для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах. М.: Изд-во стандартов, 1999. 142 с.
21. **Gotsul'skii V.Ya., Malomuzh N.P., Chechko V.E.** Features of the Temperature and concentration dependences of the contraction of aqueous solutions of ethanol // *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 2013. Vol. 87, no. 10. P. 1638–1644. URL: <https://doi.org/10.1134/S0036024413100087>
22. **Chechko V.E., Gotsulsky V.Ya., Malomuzh M.P.** Peculiar points in the phase diagram of the water-alcohol solutions // *Condensed Matter Physics*. 2013. Vol. 16, no. 2. P. 23006. URL: <https://doi.org/10.5488/CMP.16.23006>
23. **Булавин Л.А., Гоцульский В. Я., Маломуж Н.П., Чечко В.Е.** Релаксационные и равновесные свойства разбавленных водных растворов спиртов // *Известия Академии наук. Сер. химическая*. 2016. № 4. С. 851–876.
24. **Hohenberg P., Kohn W.** Inhomogeneous Electron Gas // *Phys. Rev.* 1964. Vol. 136. 3B. P. B864–B871. URL: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
25. **Kohn W., Sham L.J.** Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects // *Phys. Rev.* 1965. Vol. 140. 4A. P. A1133–A1138. URL: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>
26. **Neese F.** The ORCA program system // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2012. Vol. 2, iss. 1. P. 73–78. URL: <https://doi.org/10.1002/wcms.81>
27. **Neese F., Wennmohs F., Hansen A., Becker U.** Efficient, approximate and parallel Hartree–Fock and hybrid DFT calculations. A “chain-of-spheres” algorithm for the Hartree–Fock exchange // *Chemical Physics*. 2008. Vol. 356, iss. 1–3. P. 98–109. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2008.10.036>
28. **Barone V., Cossi M.** Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model // *J. Phys. Chem. A*. 1998. Vol. 102, no. 11. P. 1995–2001. URL: <https://doi.org/10.1021/jp9716997>
29. Quantum-Mechanical Prediction of Thermochemical Data. Ed. Jerzy Cioslowski. New York: Kluwer Academic Publishers. 2002. 247 p. URL: <https://doi.org/10.1007/0-306-47632-0>
30. **Perdew J.P., Schmidt K.** Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy // *AIP Conf. Proc.* 2001. 577. 1–20 p. URL: <https://doi.org/10.1063/1.1390175>
31. **Ben-Naim A., Marcus Y.** Solvation thermodynamics of nonionic solutes // *J. Chem. Phys.* 1984. Vol. 81. P. 2016–2027. <https://doi.org/10.1063/1.447824>
32. **Palascak M.W., Shields G.C.** Accurate Experimental Values for the Free Energies of Hydration of H⁺, OH⁻, and H₃O⁺ // *J. Phys. Chem. A* 2004. Vol. 108, no. 16. P. 3692–3694 URL: <https://doi.org/10.1021/jp049914o>
33. **Варваркин С.В., Соловьев М.Е., Герасимова Н.П.** Квантово-химическое исследование реакции карбоксилирования 4-аминофенола, 4-ацетиламинофенола и их солей в синтезе 5-аминосалициловой кислоты // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, № 3. С. 27–33. URL: https://doi.org/10.52957/27821900_2022_03_27
34. **Marenich A.V., Cramer C.J., Truhlar D.G.** Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions // *J. Chem. Phys. B*. 2009. Vol. 113. P. 6378–6396. URL: <https://doi.org/10.1021/jp810292n>
35. **Карабекова Б.К., Базаев Э.А., Базаев А.Р.** Термодинамические свойства систем вода-алифатический спирт в широком диапазоне параметров состояния // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2015. Т. 10, № 1. С. 35–60.
36. **Kolbe B., Gmehling J.** Thermodynamic properties of ethanol + water II. potentials and limits of G_c models // *Fluid Phase Equilibria*. 1985. Vol. 23, iss. 2–3. P. 227–242. URL: [https://doi.org/10.1016/0378-3812\(85\)90008-1](https://doi.org/10.1016/0378-3812(85)90008-1)

Поступила в редакцию 07.09.2023

Одобрена после рецензирования 18.09.2023

Принята к опубликованию 25.09.2023



РАЗРАБОТКА ВОДНО-ДИСПЕРСИОННОГО ЛАКОКРАСОЧНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ДЕКОРАТИВНОГО ЭФФЕКТА ПО ТЕХНОЛОГИИ «МЫТЫЙ БЕТОН»

С. В. Варгасова¹, А. Е. Терешко²

Светлана Викторовна Варгасова, магистр, Анастасия Евгеньевна Терешко, канд. хим. наук, доцент

¹ООО НПО «Ликом», Ярославль, Россия, svetvargasova@yandex.ru

²Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, tereshkoe@ystu.ru

Ключевые слова: водно-дисперсионная краска, ингибитор твердения бетона, реологические характеристики, «мытый бетон», лимонная кислота, глюконат натрия, степень проникновения

Аннотация. Отработана рецептура водно-дисперсионного лакокрасочного материала, содержащего ингибитор твердения бетона. Исследованы реологические характеристики водной фазы, пигментной пасты, краски. Найдена корреляция степени проникновения от количества ингибитора. Сделан выбор ингибитора твердения бетона.

Для цитирования:

Варгасова С.В., Терешко А.Е. Разработка водно-дисперсионного лакокрасочного материала для создания декоративного эффекта по технологии «мытый бетон» // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 4. С. 29-35. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Введение

В настоящее время все большее распространение получила технология изготовления бетонных изделий «мытый бетон». Она позволяет получать изделия особого декоративного эффекта, который необычен и феноменален. С помощью данной технологии можно получать уникальные фактуры, у которых не будет аналогов.

Для придания поверхности бетонных изделий декоративных свойств при формировании изделий используются ингибиторы твердения бетона [1-7], которыми обрабатывается поверхность изделия. Далее неотвержденный поверхностный слой смывается с изделия, и поверхность изделия имеет фактуру наполнителя, который был добавлен в цементную смесь.

На сегодняшний день выпускаются специальные краски, содержащие ингибиторы твердения бетона. Но такие материалы высокого качества только импортного производства и в настоящее время на лакокрасочном рынке РФ их нет. Также эти краски являются органоразбавляемыми, что негативно сказывается на экологии, и требуют специального растворителя для смывки с формы.



Основная часть

Целью данного исследования является разработка методики и рецептуры получения водно-дисперсионного материала, используемого для создания декоративного эффекта по технологии «мытый бетон». Поскольку сейчас отсутствуют импортное сырье и материалы, вопрос необходимости создания отечественной краски из доступного сырья стоит очень остро.

В качестве ингибиторов твердения бетона использовались лимонная кислота (ГОСТ 908-2004) и глюконат натрия (ТУ 6-09-3508-80).

Для получения дисперсионной среды использовали ионогенные и неионогенные диспергаторы: натрасол, триполифосфат натрия (ГОСТ 31638-2012), силиконсодержащий пеногаситель, диэтиленгликоль (ГОСТ 10136-2019) и воду дистиллированную [8-10].

Пигментную пасту с наполнением 70% получали смешением пигмента (диоксид титана (ГОСТ 9808-84) и наполнителя (карбонат кальция (ГОСТ 4530-76) с водной фазой, последующем диспергированием в лабораторном диссольтвере Homoge (Польша) объемом 250 см³, снабженном дисковой мешалкой диаметром 40 мм с максимальной частотой вращения 230 с⁻¹. Для получения краски пигментную пасту совмещали с полимерной дисперсией ПВА (ТУ 2385-002-18341150-98).

Ингибиторы твердения бетона добавлялись в готовую краску.

Таблица 1. Соотношение компонентов водной фазы

Вещество	Массовая доля, %
Вода	95,42
Триполифосфат натрия	0,76
Силиконсодержащий пеногаситель	0,19
Диэтиленгликоль	3,05
Натрасол	0,38

Поскольку водно-дисперсионные системы при добавлении в них электролитов могут терять агрегативную устойчивость [11-14], нами были проведены исследования реологических свойств полученных материалов и их компонентов.

Для водной фазы, полученной по рецептуре из таблицы 1, проведены реологические исследования (рис. 1).

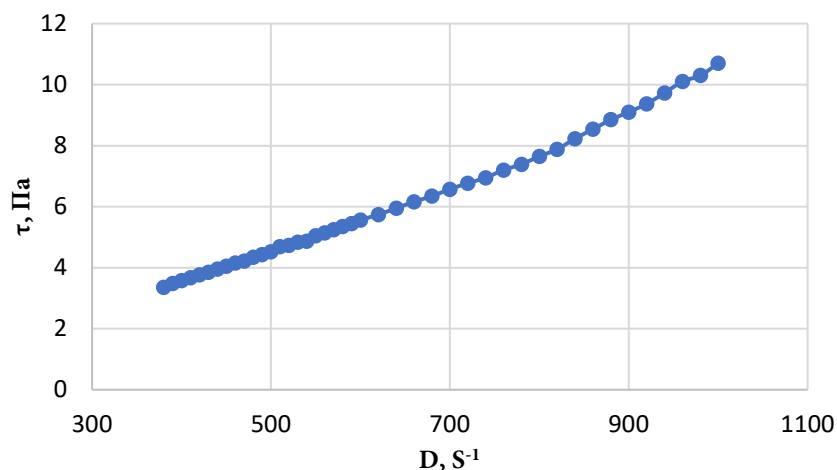


Рис. 1. Зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига для водной фазы



Как видно из графика на рис. 1 для полученной водной фазы наблюдается возрастание напряжения сдвига от скорости сдвига. Данные графиков на рис. 2 свидетельствуют об уменьшении вязкости и возрастании напряжения сдвига от скорости сдвига, что характерно для тиксотропного характера течения, обусловленного, по всей вероятности, синергизмом использованных ПАВ для получения пигментной пасты.

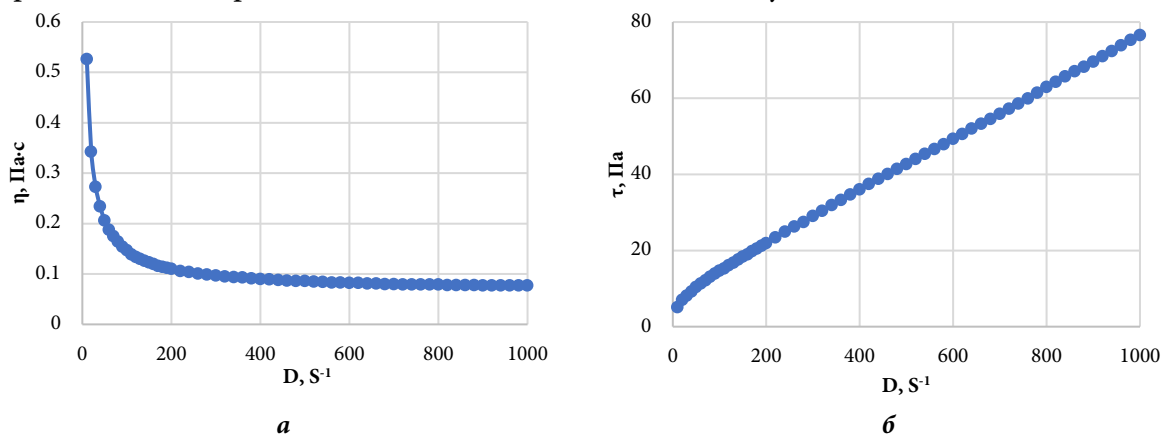


Рис. 2. Реологические свойства пигментной пасты: *а* – зависимость вязкости от скорости сдвига; *б* – зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига

Аналогичные реологические свойства наблюдаются и для водной дисперсии ПВА (рис. 3), что обусловлено возникновением обратимых структур в результате поляризации ионных атмосфер дисперсных частиц при ориентирующем воздействии потока.

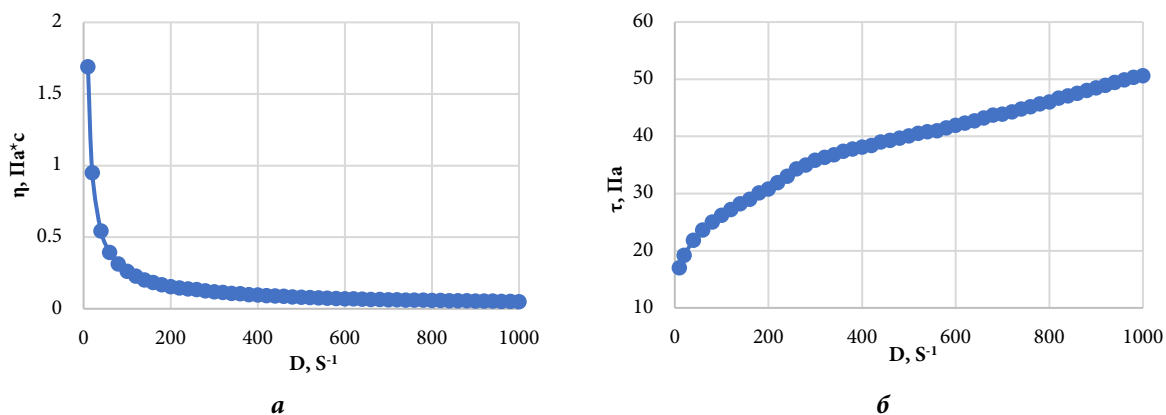


Рис. 3. Реологические свойства дисперсии ПВА: *а* – зависимость вязкости от скорости сдвига; *б* – зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига

Реологические свойства полученной краски (рис. 4) на основе дисперсии ПВА аналогичны свойствам самой дисперсии, что свидетельствует о термодинамической совместимости компонентов дисперсии и пигментной пасты.

Результаты исследования влияния глюконата натрия на реологические свойства полученной краски представлены на рис. 5.

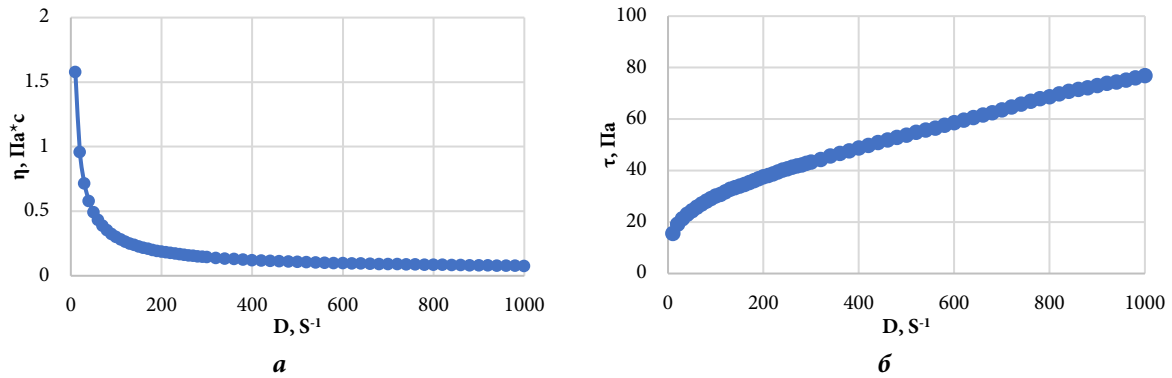


Рис. 4. Реологические свойства краски на основе дисперсии ПВА: а – зависимость вязкости от скорости сдвига; б – зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига

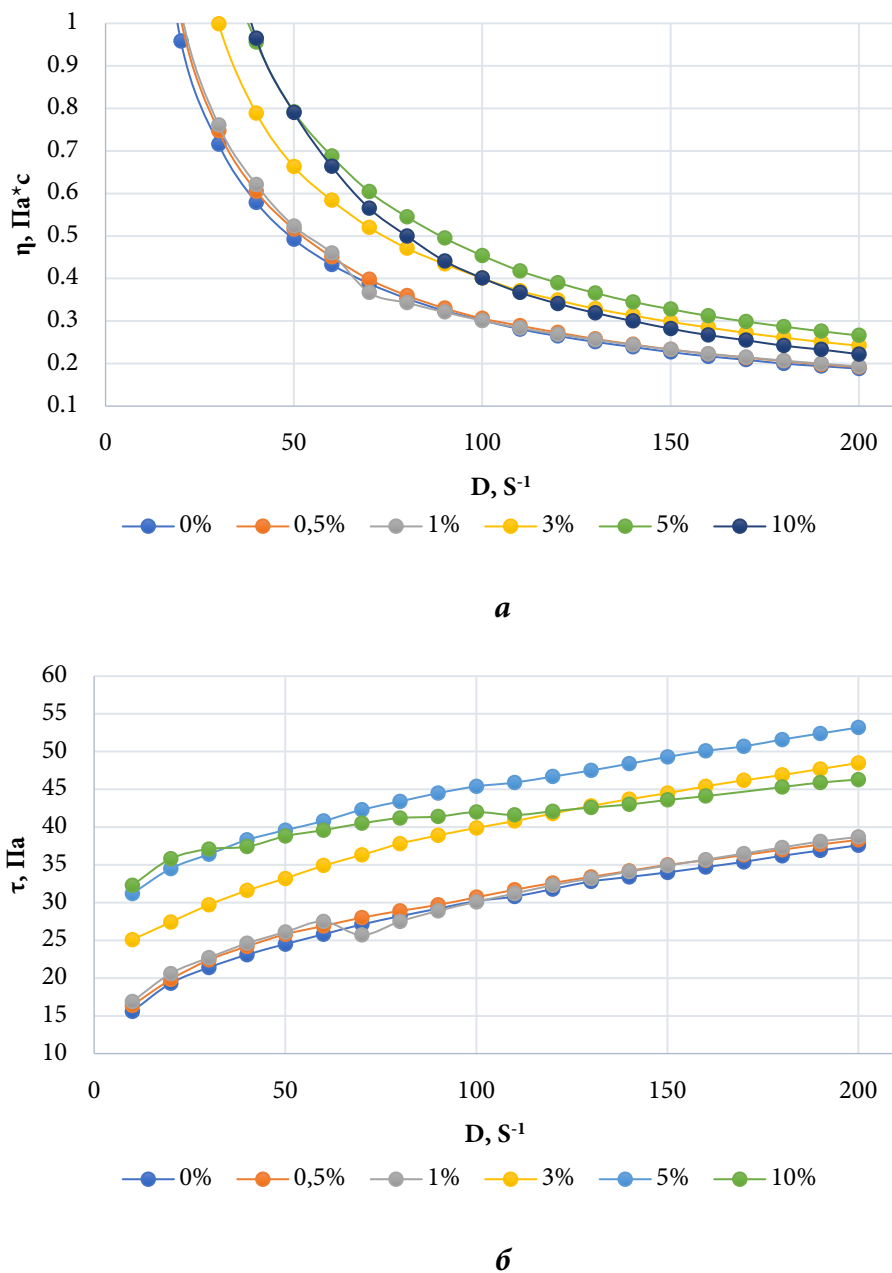


Рис. 5. Реологические свойства краски с разным содержанием глюконата натрия: а – зависимость вязкости от скорости сдвига; б – зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига



Как видно из данных рис. 5, при содержании глюконата натрия до 1% мас. реологические свойства краски практически не изменяются. При введении в состав краски 3% мас. и более глюконата натрия наблюдается незначительное увеличение вязкости и напряжения сдвига для краски при невысоких скоростях сдвига (до 100 c^{-1}). Таким образом можно заключить, что введение до 10% мас. глюконата натрия в состав водно-дисперсионной краски на основе ПВА не вызывает снижение агрегативной устойчивости системы.

Результаты исследования зависимости степени проникновения ингибитора твердения бетона от его содержания в краске при формировании бетонных изделий представлены на рис. 6-7. Содержание ингибитора в краске варьировалось в пределах 0,5–10% мас.

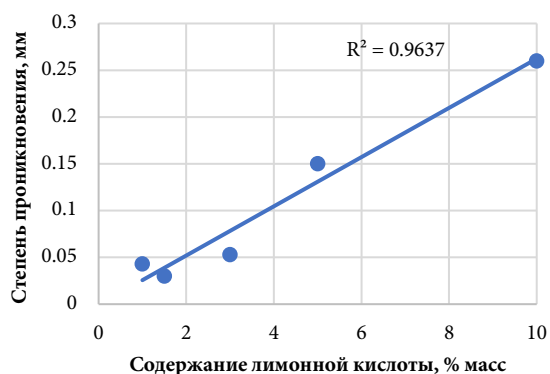


Рис. 6. График зависимости степени проникновения от содержания лимонной кислоты в краске

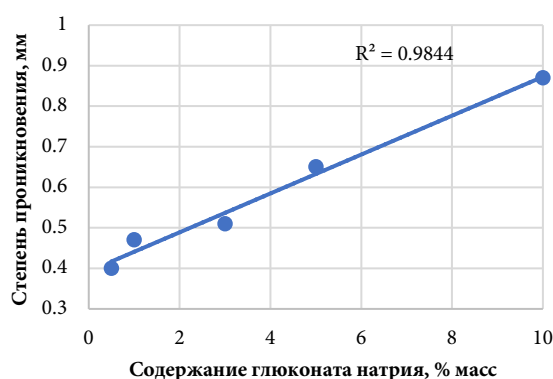


Рис. 7. График зависимости степени проникновения от содержания глюконата в краске

Степень проникновения ингибитора из краски в бетонное изделие определяли по убыли массы бетонного образца.

Как показывают данные на рис. 6, 7, полученные зависимости имеют линейный характер с высоким коэффициентом корреляции (R^2). Получены математические уравнения:

для краски, содержащей лимонную кислоту $y = 0,0263x - 0,0006$;

для краски, содержащей глюконат натрия $y = 0,0480x + 0,3929$.

Данные уравнения позволяют с высокой точностью прогнозировать степень проникновения при составлении рецептур красок для ТМБ.

Кроме того, была рассмотрена возможность создания цветного лакокрасочного материала. Цвет краски может служить маркировкой для обозначения степени проникновения ингибитора твердения бетона. То есть краска с различным содержанием ингибитора отличается цветом. С этой целью рассмотрена возможность использования готовых колеровочных паст на водной основе (рис. 8). В качестве колеров были использованы следующие материалы: колер Palizh 29 – ультрамарин; колорант LUXENS – салатный; колер-паста PARADE № 201 – охра, № 204 – черный, № 207 – солнце, № 209 – алый, № 215 – вишневый. Колер вводился в краску от 5 до 20% мас. Все материалы показали хорошую совместимость с краской. Причем установлено, что цветная колеровочная паста не оказывает влияния на глубину проникновения.



а



б

Рис. 8. Примеры окрашенного материала для ТМБ: а – материал нанесен на поверхность изделия; б – краска в таре

Таким образом, в результате проведенных исследований показана эффективность использования лимонной кислоты и глюконата натрия в качестве ингибиторов твердения бетона, разработана рецептура получения агрегативно устойчивой водно-дисперсионной краски для технологии «мытый бетон» из доступного на сырьевом рынке РФ сырья, установлена зависимость степени проникновения ингибитора в бетонное изделие от содержания его в краске, разработан ассортимент цветных красок, отличающихся проникающей способностью.

Список источников

1. Патент № 2721049 РФ. Холодный бетон / **Зуброд Р., Герхардт Марк.** Оpubл. 2020.
2. Патент № 2528330 РФ. Комплексная добавка для бетонов / **Вовк А.И., Ковалев А.Ф., Шамсутдинов И.З.** Оpubл. 2014.
3. Патент № 2777502 РФ. Композиция, регулирующая схватывание цементирующих систем / **Грасль Х., Денглер Й., Шёбель А., Пулькин М., Альбрехт Г.** Оpubл. 2022.
4. Патент № 2408551 РФ. Добавка для гипсовых вяжущих, сухих строительных смесей, растворов и бетонов на их основе / **Долгорев В.А.** Оpubл. 2011.
5. Patent WO 2010020857 A3. Method for retarding the setting of the surface of a concrete using ester-based concrete surface retarders / **Vincent D., Dananche E., Quern R., Chun B.** Publ. 2009.
6. Patent CN 105924592A. Viscosity-reduction type polycarboxylate water reducer and preparation method thereof / **Ye Zi, Zhaoyang Liu, Wei Wu, Yongmei Wang, Longfei Wang, Xufei Liu, Shuqiang Dong.** Publ. 2016.
7. Patent WO 2010020857. Method for retarding the setting of the surface of a concrete using ester-based concrete surface retarders / **Vincent D., Dananche E., Quern R., Chun B.** Publ. 2010.
8. **Яковлев А.Д.** Химия и технология лакокрасочных покрытий: учеб. для вузов. 3-е изд., перераб. СПб.: ХИМИЗДАТ, 2008. 448 с.
9. **Воронина Ю.А., Крылова Ю.А., Терешко А.Е.** Разработка рецептуры водной фазы для нетоксичных красок // *От химии к технологии шаг за шагом.* 2023. Т. 4, вып. 2. С. 29-34. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>
10. **Dierker M., Schafer H.** Surfactants from oleic, erucic and petroselinic acid: Synthesis and properties // *European Journal of Lipid Science and Technology.* 2010. Vol. 112, no. 1. P. 122. DOI: 10.1002/EJLT.200900126.
11. **Толмачев И.А., Петренко Н.А.** Водно-дисперсионные краски. М.: Пейнт-Медиа, 2015. 106 с.



12. **Kosaric N., Sukan F.** Biosurfactants: Production and Utilization-Processes, Technologies, and Economics // *CRC Press*. 2014. P. 153. DOI: 10.1201/B17599.
13. **Хайлен В.** Добавки для водорастворимых ЛКМ. М.: Пейнт-Медиа, 2011. 176 с.
14. **Мюллер Б., Пот У.** Лакокрасочные материалы и покрытия. Принципы составления рецептур. М.: Пейнт-Медиа, 2007. 237 с.

Поступила в редакцию 10.11.2023

Одобрена после рецензирования 22.11.2023

Принята к опубликованию 29.11.2023



МОДИФИКАЦИЯ СВОЙСТВ ВОЛОКНИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОТЕХНОЛОГИЙ

Г. Е. Кричевский¹, О. И. Одинцова², С. В. Королёв³

Герман Евсеевич Кричевский, д-р техн. наук, проф., Ольга Ивановна Одинцова, д-р техн. наук, проф., Сергей Васильевич Королёв, канд. техн. наук

¹ООО «НПО Текстильпрогресс Инженерной академии наук», Москва, Россия, gek20003@gmail.com

²Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия, odolga@yandex.ru,

³ООО «Объединение «Специальный текстиль», Шуя, Россия, smart-textile@mail.ru

Ключевые слова:

наночастицы, наночастицы серебра, микрокапсулы, полиэлектролиты, функциональные вещества, акарицидно-репеллентные вещества, ароматические вещества

Аннотация. В современной мировой экономике нанотехнологии играют важную роль, «работая», как правило, совместно с другими конвергентными (нан-, био-, инфо-, когнитивными) технологиями. Связь эта приводит к эффекту синергии, то есть к нелинейному развитию инноваций. Впечатляет динамика роста произведённой мировой продукции по нанотехнологиям. Мировой рынок нанотехнологий в 2021 году составил 85 млрд долларов, в 2024 году (план) составит 140 млрд долларов. Прогноз на 2030 год – 288 млрд долларов. Особое место в нанотехнологиях занимает производство наночастиц различной природы и их использование в разных отраслях индустрии, областях науки и техники. Как сама нанотехнология, так и производство, и применение наночастиц являются междисциплинарными и межотраслевыми. Их пользователями, заказчиками являются развитые отрасли индустрии, в том числе текстильная промышленность. Применяют наночастицы металлов, как в форме коллоидных растворов, так и в составе микрокапсул, содержащих в ядре функциональные вещества различной природы. Рассмотрены некоторые методы получения наночастиц металлов и синтеза микрокапсул. Приведены технологии применения микрокапсул для функционализации текстиля.

Для цитирования:

Кричевский Г.Е., Одинцова О.И., Королёв С.В. Модификация свойств волокнистых материалов с использованием нанотехнологий // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 4. С. 36-51. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

С первых же лет появления нанотехнологий (начало XXI века) в реальной экономике одним из главных объектов её практического приложения стала мировая текстильная промышленность. Ниже приведём очень яркую статистику мирового производства нанотекстиля (широкое понятие – текстиль, произведённый с использованием нанотехнологий) в долларах США. Как можно видеть из приведённых цифр, использование нанотехнологий в производстве текстиля во всех его формах растёт



и преимущественно в областях технического и армейского текстиля. И это понятно, поскольку в этих областях использования текстиля серьёзно возросли требования и по объёмам, и по материалам с новыми свойствами, которые могут обеспечить нанотехнологии. Мировое производство и потребление всех видов текстиля в 2018 году – 780 млрд долларов.

Страны основные экспортёры текстиля в 2018 году в млрд долларов [1]:

Китай – 257,8;	Гонконг – 21,3;
Индия – 37,2;	Испания – 18,6;
Бангладеш – 36,8;	Франция – 15,7;
Германия – 35,8;	Бельгия – 15;
Италия – 35,1;	Южная Корея – 13;
Вьетнам – 34;	Пакистан – 13;
Турция – 26,8;	Россия – нет данных.
США – 25,8;	

Нанотехнологии и текстиль

Мировое производство всех видов текстиля по нанотехнологиям [2]:

2016 год – 77,3 млрд долларов, 2022 год – 295 млрд долларов

Мировое производство тканей по нанотехнологиям:

2016 год – 50,5 млрд долларов, 2022 год – 101 млрд долларов.

Мировое производство домашнего текстиля по нанотехнологиям:

2016 год – 6 млрд долларов, 2022 год – 36 млрд долларов.

Мировое производство армейского текстиля по нанотехнологиям:

2016 год – 390 млн долларов, 2022 год – 1,6 млрд долларов.

Мировое производство медицинского текстиля по нанотехнологиям:

2016 год – 40 млн долларов, 2022 год – 1,2 млрд долларов.

Мировое производство спортивного текстиля по нанотехнологиям:

2016 год – 85 млн долларов, 2022 год – 170 млн долларов.

Мировое производство технического текстиля по нанотехнологиям:

2016 год – 20 млрд долларов, 2022 год – 155 млрд долларов.

Доля разных видов мирового текстиля, произведённого по нанотехнологиям в процентах:

Ткани – 10,73%;	Медицинский текстиль – 21,82%;
Домашний текстиль – 36,59%;	Спортивный текстиль – 13,5%;
Армейский текстиль – 29,29%	Технический текстиль – 45,1%.

Нанотехнологии и текстиль

Использование нанотехнологий для производства текстиля реализуются по нескольким направлениям [3,4]:

– производство наночастиц с целью придания текстилю специальных свойств;



- производство волокон специального назначения с помощью нанотехнологий и наночастиц;
- использование нанотехнологий и наночастиц для придания текстилю специальных свойств;
- разработка нано- и микроконтейнеров для функционализации текстильных материалов.

Производство наночастиц и их использование для придания текстилю специальных свойств

По стоимости мировое производство наночастиц разного вида составило в 2021 г. 2,4 млрд долларов, план на 2030 г. – 6,4 млрд долларов. Наночастицы – это наноразмерные объекты (1–100 нм), обладающие комплексом ценных свойств, которые определяются их размерами и формой. Наночастицы по своим физическим, химическим, физико-химическим, биологическим свойствам отличаются от материалов того же химического строения в микро- и макроформах.

Новые свойства наночастиц связаны с их малыми размерами, что приводит к очень большой поверхности наноматериала, его механической прочности, способности наночастиц преодолевать физиологические барьеры, проявлять уникальные биоцидные, оптико-колористические, электрические, магнитные, квантовые, каталитические свойства. Все свойства наночастиц, которыми они обладают, они эстафетно, в большей или меньшей степени, передают субстратам, в которые они объёмно или поверхностно включены [2].

Методы производства наночастиц

В природе возникают и рукотворно создаются наночастицы по двум схемам:

- «сверху-вниз» путём дробления массивного материала различными физическими методами (вакуум, лазер, возгонка и др.);
- «снизу-вверх» путём ассоциации атомов или молекул в ассоциаты наноразмерного масштаба.

Вторая схема характерна для образования различных наноструктур в природе и близка к явлениям коллоидной химии. Она часто реализуется и рукотворно по природоподобным нанотехнологиям [5].

Производство и использование в производстве текстиля наночастиц благородных и тяжёлых металлов

Среди всех видов наночастиц особое место занимают наночастицы благородных (Ag, Au, Pt) и тяжёлых металлов (Fe, Cu, Zn, Ti и др.).

Наночастицы этих металлов дополнительно ко всем положительным свойствам всех наночастиц проявляют очень высокие биоцидные (антимикробные, антивирусные) свойства широкого спектра действия и проявляют квантовые эффекты – приобретают окраску в широком диапазоне спектра в зависимости от размера и формы частиц.



Наночастицы благородных и тяжёлых металлов так же, как и наночастицы других видов, можно производить химическими, физическими дорогостоящими и сложными методами, а также «зелеными» – экологически чистыми способами (рис. 1).



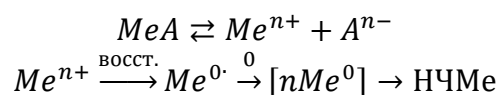
Рис. 1. Классификация способов синтеза наночастиц металлов [6]

Наночастицы серебра можно получить посредством восстановления из водных растворов нитрата серебра под действием таких восстановителей, как оксалат натрия, двуокись тиомочевины, дитионит натрия, диальдегид щавелевой кислоты (глиоксаль) или природные соединения - глюкоза, аскорбиновая кислота, танины [7].

Стабилизировать коллоидные растворы наносеребра предлагают растворами полиэлектролитов [8]: полидиаллилдиметиламмоний хлорида, полигуанидина, акриловых сополимеров, альгината натрия и других. Минимальный размер синтезированных частиц серебра характерен для систем глиоксаль-полигуанидин и составляет 2–4 нм. Антибактериальные свойства текстильных материалов, обработанных такими гидрозолями серебра, определенные по методу дисков, характеризуют зоной задержки роста бактерий, которая составляет 14–19 мм по отношению к *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, 3–7 мм по отношению к *Candida albicans* [9]. Предложенные составы предназначены для обработки медицинского белья, а также защитных масок.

Для создания перевязочных средств использован оригинальный, экологичный, природоподобный биосинтез с помощью биополимеров – полисахаридов [10].

Полисахариды в силу своего химического строения (наличие в большом количестве функциональных гидроксильных, полуацетальных групп) способны восстанавливать катионы солей металлов (прекурсоры) до нуль-валентного атомарного состояния, которые далее ассоциируют до наноразмерных образований наночастиц металлов:





Биополимер (полисахарид) в форме гидрогеля выполняет одновременно три функции:

1. Биореактор – платформа, в которой происходит реакция восстановления катионов металлов до атомарного нейтрального состояния, ассоциация атомов до наноразмерных образований (наночастицы металлов).

2. Биовосстановитель, обладающий функциональными группами, способными к redox реакциям. Восстанавливают катионы до нейтральных атомов, сами окисляясь.

3. Коллоидные стабилизаторы образовавшейся нанодисперсии.

В качестве биовосстановителей катионов металлов могут выступать и полисахариды, и белки природных волокон. В этом случае формируются наночастицы металлов непосредственно на текстиле из природных целлюлозных и белковых волокон.

Полученные биосинтезом наночастицы металлов могут быть использованы для производства медицинского и антимикробного текстиля и в других областях науки и техники: в очистке воды и воздуха, в органическом катализе, в сельском хозяйстве, в упаковочных материалах нового поколения, в современной оптике.

Использование нанотехнологий и наночастиц в производстве нового поколения волокон со специальными свойствами [11].

Производство волокон наноразмерных по диаметру.

В основу этой технологии положен принцип диспергирования (расщепления) струи вязкого раствора или расплава волокнообразующего полимера под давлением, проходящего через постоянное электрическое поле. Образующиеся струйки полимера формируются в нановолокна. Принципиально таким методом, который называется электроспиннингом (электроформование), можно производить нановолокна из всех волокнообразующих природных [12] и синтетических полимеров [13]. Главные перевести эти полимеры в вязкий раствор или расплав.

Ряд фирм выпускает оборудование, на котором можно производить нановолокна различной химической природы [14].

Нановолокна используются в качестве платформы в восстановительной медицине в форме нетканых материалов, в ранозаживляющих аппликациях [15, 16], в производстве фильтрационных (жидкость, газ) материалов [17]. Особую эффективность такие материалы демонстрируют при очистке жидкости и воздуха от патогенных вредных микроорганизмов и вирусов.

Наполнение при производстве химических волокон наночастицами с целью придания им специальных свойств [18].

Если вводить наночастицы различной природы и с различными свойствами в вязкие растворы или расплавы перед стадией их прохождения через фильеры прядильных машин, то наночастицы «эстафетно» передадут свои свойства нанонаполненному волокну. Сформируется композитное волокно с основным веществом волокнообразующего полимера и наполнителя – наночастицами. Это объёмное распределение наночастиц в волокне.



Таким образом, волокнам можно придавать повышенную прочность, биоцидность [19], магнитные, электрические, фотоактивные, супергидрофобные [20], огнезащитные [21, 22] и другие свойства. В этой технологии производства волокон возникают проблемы с прохождением композиции через фильеры прядильной машины.

Можно реализовывать обработку наночастиц на более поздней стадии производства химических волокон, а именно на стадии замасливания, вводя в состав замасливателя наночастицы. В этом случае наночастицы будут откладываться на поверхности волокон и потребуются обеспечить их высокую адгезию к волокну для перманентности эффекта.

Использование нанотехнологий и наночастиц непосредственно в отделочном производстве с целью придания текстилю специальных свойств.

Нанотехнологии и наночастицы широко используются в производстве текстиля непосредственно на отделочных фабриках. Это происходит преимущественно на стадии заключительной отделки (аппретирование).

Основные свойства, которые придают текстилю с помощью нанотехнологий и наночастиц в заключительной отделке: антимикробные, защита от УФ, огнезащитность, водоотталкивание, грязеотталкивание, самоочищающие, лечебные свойства.

Антимикробная отделка придаётся главным образом с помощью наночастиц серебра и меди по разным нанотехнологиям (наносят готовые наночастицы на текстиль и фиксируют, синтезируют наночастицы непосредственно на текстиле).

– Защита от УФ разрушения с помощью наночастиц двуокиси титана и оксида цинка, обладающих высокой фотоактивностью [23].

– Придание мягкости текстилю с помощью наноэмульсий [24].

– Водоотталкивающие и маслоотталкивающие свойства с помощью наногидрофобизаторов и наномаслофобизаторов [25].

Микрокапсулирование функциональных веществ для отделки текстильных материалов.

Создание нано- и микроконтейнеров для капсулирования функциональных веществ – значимая тенденция развития наукоемких нанотехнологий. Микроинкапсуляция – это процесс заключения функционального вещества в оболочку, которая защищает его от испарения, загрязнения и влияния других воздействий окружающей среды, позволяя веществу высвобождаться пролонгированным образом [26, 27]. Выделяют отдельным разделом микрокапсулирование текстильных вспомогательных веществ.

Существуют различные методы микрокапсулирования [28-33]. Для формирования микрокапсул используют физические [34, 35], химические [36-39] и физико-химические способы [40, 41].

Примером физических методов, применяемых для микрокапсулирования эфирных масел, является распылительная сушка [42]. Для формирования архитектуры



оболочки капсулы используют камедь акации, хитозан и др. [43]. Распространенным методом капсулирования гидрофобных препаратов в водонерастворимые полимеры является метод эмульгирования и удаления растворителя [44-48].

К физико-химическим способам можно отнести простую [49-50] и сложную коацервацию [51, 52], а также метод молекулярного включения [53]. В этих способах оболочкоформирующими полимерами являются крахмал, хитозан, камедь акации, желатин и гуммиарабик. Материал ядра – масла и красители. Для молекулярного включения применяют чаще всего β -циклодекстрин.

Химические методы получения микрокапсул состоят в синтезе архитектуры оболочки капсулы вокруг ядра в результате полимеризации или поликонденсации оболочкоформирующих веществ.

Одним из первых предложенных химических методов синтеза микрокапсул является процесс полимеризации *in situ*, который до сегодняшнего дня не потерял свою актуальность [54]. Он включает такие процессы, как эмульсионная, суспензионная, осажденная или дисперсионная полимеризация и межфазная поликонденсация [39]. В этом случае прямая полимеризация происходит на поверхности твердой частицы или капли, то есть протекает на границе раздела жидкость-жидкость, твердое тело-жидкость, жидкость-газ или твердое тело-газ с формированием архитектуры оболочки капсулы.

Полимеризация *in situ* происходит в эмульсиях типа «масло в воде», что позволяет образовывать микрокапсулы с гидрофобным ядром, несмешивающимся с водой. В результате получают сферические, резервуарообразные микрокапсулы с гладкими, прозрачными, прочными и чувствительными к давлению оболочками. Данный метод является наиболее простым. Образование эмульсий может быть ускорено различными физическими воздействиями, например, действием ультразвука [55].

В 1959 году впервые был открыт метод межфазной полимеризации в качестве альтернативы высокотемпературной методике полимеризации в расплаве при низком давлении. При микрокапсулировании методом межфазной полимеризации один из мономеров растворяется в водной фазе, а другой – в органическом липофильном растворителе. Оба мономера реагируют на границе раздела капель с образованием полимерной мембраны – оболочки микрокапсулы. Материал ядра может быть гидрофобным или гидрофильным. Для синтеза оболочки таким методом применяют четыре основных типа полимеров: полиамиды (реакция диаминов и хлоридов двухосновных кислот), полиуретаны (реакция диизоцианатов с диолами), полимочевины (реакция диаминов с диизоцианатами) и полиэферы (реакция между хлоридами двухосновных кислот и диолами). Формирование архитектуры полимерной оболочки на границе раздела включает сложные механизмы, которые еще не до конца изучены.

Основные методы межфазной полимеризации включают работу со следующими системами: жидкость-твердое тело, жидкость-жидкость или жидкость-в-жидкость (эмульсии), мономеры могут содержать как одну, так и обе жидкие фазы. Технология имеет такой важный недостаток, как неравновесность процесса, что усложняет управление и влияет на ход протекания реакции.



К химическим методам также относится синтез полиэлектролитных нанокapsул: метод «Layer-by-layer» – электростатическая самосборка, который был предложен учеными Института Макса Планка в 1998 году [56]. Впервые метод «Layer-by-layer» (LbL) использован для формирования монослойных ультратонких полимерных пленок на макроскопической подложке. В 1966 году авторами работы [57] было предложено применять для сборки пленок поочередную адсорбцию. В 1991 году Decher с соавторами рассмотрели метод получения полиэлектролитных пленок, заключающийся на поочередной адсорбции поликатионов и полианионов на подложке [58].

В 1998 году технология была успешно перенесена на поверхностную наноинженерию ядерных частиц микронных и субмикронных размеров путем попеременного воздействия полиэлектролитов, имеющих противоположенные заряды [59]. Несмотря на то, что основной движущей силой LbL осаждения являются электростатические взаимодействия, синтезируются полиэлектролитные капсулы также на основе ковалентных [60-61], дисперсионных [62], гость-хозяин взаимодействий [63], которые проявляют уникальные свойства.

Полиэлектролитные оболочки можно формировать как на коллоидных частицах, так и на темплатах. Это могут быть неорганические или органические частицы размером от 20 нм до десятков микрон, микро- и нанокристаллы лекарства или красителя, уплотненная ДНК, белковые агрегаты и биологические клетки [64]. В качестве темплатов используют карбонаты кальция [65] и марганца, фосфат кальция [66], частицы оксида кремния [67], микрочастицы полимеров, например, на основе меламинаформальдегидной смолы [68].

На темплатах формируется оболочка капсулы различной архитектуры, которая обусловлена свойствами противоположно заряженных полиэлектролитов, условиями формирования и количеством слоев. Варьируя условия синтеза оболочки: pH, ионную силу и природу полиэлектролитов, их концентрацию, плотность заряда цепи полимера и молекулярный вес, можно синтезировать оболочки с разной толщиной и морфологией. В процессах капсулирования применяют природные (полисахариды, хитозан, камеди) и синтетические полиэлектролиты (полидиметилдиаллиламмоний хлорид, полиакриловая кислота, полистиролсульфонат, полиаллиламин и др.). Их выбор зависит прежде всего от назначения капсулируемого вещества. Для медицинских целей применяют природные биосовместимые полимеры [69], для технических – синтетические [70].

После того, как оболочка полностью сформирована, темплат удаляют чаще всего посредством растворения веществами, природа которых определяется химическими свойствами частицы. При использовании разлагаемых темплатов ядра могут быть удалены не только путем растворения, но и посредством разложения при помощи подходящих физико-химических средств, изменения pH, термической обработки. Слабо сшитые частицы меламинаформальдегида (МФ) первоначально использовали наиболее интенсивно в качестве матриц для изготовления полых полиэлектролитных капсул. Однако они растворяются при низком pH или в смешивающихся с водой органических растворителях, например, таких как диметилсульфоксид. Неполное удаление МФ олигомеров, образующихся во время растворения, и их биологическая



опасность сильно ограничили применимость этих ядер [71] Биоразлагаемые полимерные микрочастицы, например, сополимеры полимолочной кислоты, легко преодолевают недостатки МФ, но создают другие ограничения, такие как полидисперсность и склонность к агрегации [72]. Традиционные неорганические ядра, такие как оксиды кремния, можно полностью растворить, но для этого используют опасную плавиковую кислоту [73].

Показано, что даже биологические клетки, например, красные кровяные тельца в качестве матриц для сборки LbL, не очень подходят, так как удаление ядра происходит при использовании сильных окислителей [74]. Каждый из этих рассмотренных темплатов имеет свои ограничения по применению и не очень подходит для технологии LbL.

Наиболее экологичен карбонат кальция, который считается безопасным материалом для введения в биологическую систему. Доказано, что он полностью удаляется без каких-либо остаточных элементов в полиэлектролитных капсулах [73].

При использовании частиц CaCO_3 в качестве разлагаемых темплатов для сборки многослойных полиэлектролитов с помощью метода LbL, последующее удаление темплата происходит под действием уксусной кислоты или хелатирующего агента, что приводит к полному удалению карбоната кальция из ядра [75].

Для растворения карбоната кальция чаще используют этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) [76]. Освобождающийся объем заполняют функциональным веществом. Такая методика капсулирования подходит для водорастворимых функциональных веществ – белков, биологически активных соединений и лекарственных препаратов [77].

В процессе формирования капсул на коллоидных частицах в качестве функциональных веществ применяют ароматные эфирные масла [78], жирорастворимые витамины [79] и лекарственные вещества [80] и репелленты [81].

Авторы работы [82] приводят следующую классификацию применения микрокапсул для функционализации текстильных материалов и изделий (рис. 2). Возможности применения микрокапсулированных текстильных вспомогательных веществ достаточно широки: от материалов, характеризующихся одной простой функцией, до придания тканям полифункциональных свойств.

Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами (клещевые трансмиссивные инфекции – КТИ), являются серьезной проблемой здравоохранения в связи с широким распространением на территории России и в мире, массовостью заболеваний, этиологическим многообразием, высокой частотой микстформ, тяжестью течения и исходов, увеличением числа антропоургических очагов в пригородах и на территории городов. В силу ряда причин, способы популяционной или индивидуальной защиты, предохраняющие человека от контакта с переносчиками, и, следовательно, от любой передающейся ими инфекции, применяют недостаточно широко [83-85].

Предупредить опасное заболевание можно путем использования нескольких профилактических мероприятий: проведение противоклещевых обработок опасных участков на эндемичных территориях, вакцинация населения против клещевого вирусного энцефалита (КВЭ), проведение экстренной иммунопрофилактики лицам, пострадавшим от присасывания клещей, применение средств защиты от клещей [86].

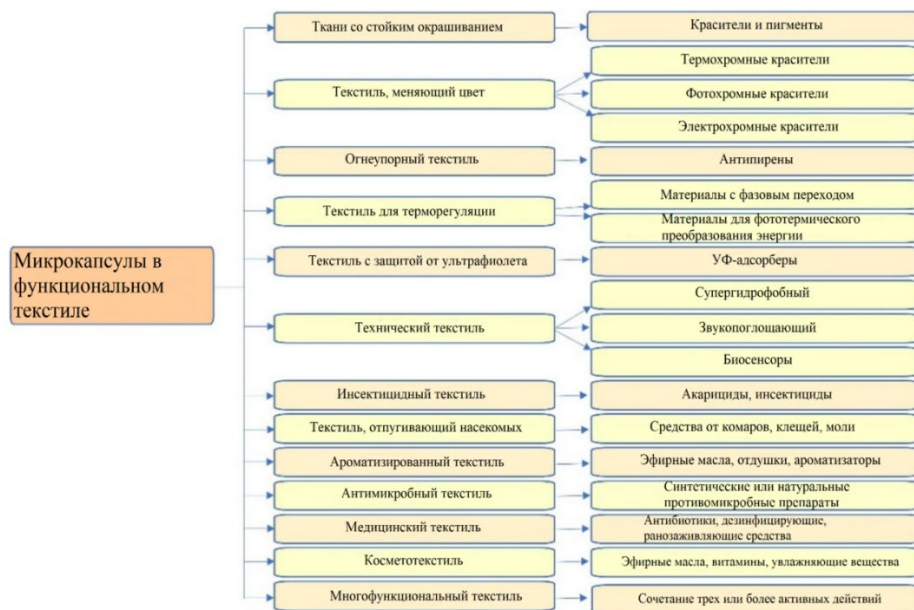


Рис. 2. Применение микрокапсул для функционализации текстиля [82]

Разработана технология капсулирования акарицидно-репеллентных препаратов. В ядро капсулы включен альфациперметрин, растворенный в нетоксичном масляном растворителе. Архитектура оболочки капсулы выполнена из полидиметилдиаллиламмоний хлорида и акрилового сополимера акриловой, метакриловой и малеиновой кислот и их солей. Получена устойчивая дисперсия микрокапсулированного акарицидно-репеллентного препарата с размером частиц от 30 до 300 нм в зависимости от количества слоев в составе оболочки [87]. Обработанные таким препаратом костюмы («Барьер-Инсекто У») испытаны в условиях природного очага вирусного клещевого энцефалита в природных биотопах Иркутской области и Ханты-Мансийского автономного округа. Они обеспечивают высокую защиту от клещей-переносчиков (коэффициент защитного действия (КЗД) от клещей = 98,2%) [88, 89].

Для ароматизации текстильных материалов применяют микрокапсулы с включением в ядро эфирных масел или ароматизаторов иной природы. Такие микрокапсулированные препараты способны постепенно высвобождать активные ингредиенты через проницаемые оболочки [90]. В случае, если оболочка сформирована методом межфазной полимеризации, выделение душистого вещества происходит в результате механического воздействия, например, при трении в процессе носки изделия. Важную роль для создания перманентной ароматной отделки играет метод иммобилизации наполненных капсул на текстильном материале [91-93].

Большая часть ароматических веществ обладает несколькими полезными свойствами, включая лечебные, фармацевтические и антимикробные [94]. Ароматы цитруса, лаванды, розы или ванили, инкапсулированные в ткань, приводят к хорошему самочувствию и имеют важное психологическое и эмоциональное значение для человека, а высокий седативный эффект оказывает масло мяты и лимона, лаванда и розмарин способствуют выздоровлению человека от гриппа. Применение натуральных капсулированных масел, иммобилизованных на текстильный материал, полезно для здоровья человека и характеризуется минимальным отрицательным действием [95]. Ароматерапевтический вид отделки предложен для постельного белья, спортивной



одежды, носок, женских текстильных аксессуаров. Среди альтернативных подходов к лечению заболеваний ароматерапия является наиболее известным и широко используемым методом [96].

Особый интерес представляют текстильные материалы, содержащие вещества с изменяемым фазовым состоянием, способные проявлять терморегулирующие свойства в определенном диапазоне температур. Один из наиболее актуальных способов придания текстилю терморегулирующих свойств – нанесение специальных покрытий на поверхность волокон или изделий, в основе которых лежит применение состава, содержащего микрокапсулы, включающие вещества, которые обладают способностью к фазовому переходу [97].

К ним относят парафиновые воски и углеводороды с линейной цепочкой, которые обладают способностью аккумулировать тепло и способны к фазовому переходу при температурах, близких к температуре человеческого тела. Кроме того, некоторые органические масла природного происхождения, а также жирные кислоты являются не только веществами, способными к сохранению и выделению тепла в определенных условиях, но и обладают множеством других полезных свойств. Эти преимущества делают их эффективными для получения микрокапсул на их основе и применения для придания текстильным материалам терморегулирующих свойств [98, 99].

Предложено для капсулирования использовать кокосовое масло, которое обладает способностью к фазовому переходу. Данное вещество является доступным и недорогим, безопасным для кожных покровов, безвредным для окружающей среды, что делает его выгодным для внедрения в ядро микрокапсулы [100, 101].

Для получения текстильных материалов с долгосрочным терморегулирующим эффектом, устойчивым к стиркам и другим химико-физическим воздействиям, важным моментом в процессе микрокапсулирования является правильный выбор оболочкоформирующих компонентов. Следует подобрать вещества, которые обеспечат высокую прочность оболочки, чтобы предотвратить преждевременный выход активного вещества из капсулы на текстильный материал, который может привести к снижению технических результатов отделки. Предложено применение мочевины и низкоформальдегидных предконденсатов терморезистивных смол (Отексид Д-2, Отексид НФ), выступающих также в качестве стабилизаторов микрокапсул. Подобраны кислые катализаторы, обеспечивающие более полное протекание реакции формирования оболочки (уксусная кислота, хлорид магния 6-водный). Опробованы вспомогательные стабилизаторы для получаемых микрокапсул: ПВС и салициловая кислота, которые наиболее широко известны в производстве препаратов медицинского назначения. Для эмульгирования кокосового масла использован Твин 80, применяющийся в биомедицинских разработках и косметологии [102, 103].

Существует несколько методов нанесения микрокапсул на текстильные материалы. Одним из наиболее распространенных способов является внедрение капсул в волокно в процессе электропрядения. Более доступны в отделочном производстве два способа иммобилизации микрокапсул на текстильный материал: посредством пропитки в получаемых дисперсиях или методом печати. Эффективны составы пропиточной и печатной композиций с включением микрокапсул на основе акрилового загустителя и связующего Рузина-14И [104, 105]. Данные способы нанесения просты в осуществлении и являются экономически выгодными.



Заключение

Нанотехнологии и наночастицы, а также нано- и микрокапсулы широко используются в мировой практике производства волокон, текстиля и изделий из них специального назначения. Принципы нанотехнологий позволяют производить текстиль и изделия из него со специальными свойствами для разных областей использования: домашний текстиль, одежда, армейское обмундирование, медицинский текстиль, спортивный текстиль, технический текстиль и др.

Список источников

1. **Tanveer H.** Nanotechnology applications in textiles // *World textile & clothing trade*. 2018. Vol. 1. P. 1-3.
2. **Кричевский Г.Е.** Основы нанотехнологий. М.: Грин Принт, 2022. 720 с.
3. **Кричевский Г.Е.** Нано-, био-, химические технологии и производство нового поколения волокон, текстиля и одежды. М.: Известия, 2011. 528 с.
4. **Кричевский Г.Е.** НБИКС-технологии для Мира и Войны. М.: Ламберт, 2017. 634 с.
5. **Pham V.P.** XXI Century Nanostructured Materials // *Physics, Chemistry, Classification, and Emerging Applications in Industry, Biomedicine, and Agriculture*. 2022. 388 p. DOI: 10.5772/intechopen.94802. URL: <https://directory.doabooks.org/handle/20.500.12854/90255>
6. **Schröfel A., Kratoshova G., Prokop A.** Biosynthesis of metal nanoparticles and their application in intracellular delivery. Fundamental biomedical technologies // *Journal of Nanotechnology*. The Netherlands: Dordrecht, 2014. P. 373–409. DOI: 10.1007/978-94-007-1248-5_14.
7. **Дмитриева А. Д., Кузьменко В.А., Одинцова (Петрова) Л.С., Одинцова О.И.** Синтез и использование наночастиц серебра для придания текстильным материалам бактерицидных свойств // *Российский химический журнал*. 2015. № 2. С. 58.
8. **Петрова Л.С., Липина А.А., Зайцева А.О., Одинцова О.И.** Использование наночастиц серебра для придания текстильным материалам бактерицидных свойств // *Изв. вузов. Технология текстильной промышленности*. 2018. № 6. С. 81-85.
9. **Одинцова О.И., Антонова А.С., Козлова О.В.** Применение наночастиц серебра для модификации свойств текстильных материалов // *Вестник технологического университета Таджикистана*. 2019. № 37. С. 19-22.
10. **Кричевский Г.Е.** Зеленые и природоподобные технологии - основа устойчивого развития для будущих поколений. М.: Грин Принт, 2019. 416 с.
11. **Кричевский Г.Е.** Нановолокна // *Большая российская энциклопедия: научно-образовательный портал*. – URL: <https://bigenc.ru/c/nanovolokna-6dde58/?v=8309628> (дата публикации: 05.09.2023).
12. **Venugopal J, Ramakrishna S.** Applications of polymer nanofibers in biomedicine and biotechnology // *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2005. Vol. 125, no. 3. P. 147-157. DOI: 10.1385/ABAB:125:3:147.
13. **Huang Z., Zhang Y., Kotaki M., Ramakrishna S.** A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites // *Composites Science and Technology*. 2003. Vol. 63, no. 15. P. 2223-2253. DOI: 10.1016/S0266-3538(03)00178-7.
14. **Pham P.V.** XXI Century Nanostructured Materials - Physics, Chemistry, Classification, and Emerging Applications in Industry, Biomedicine, and Agriculture. Publisher: IntechOpen, 2022. P. 388. DOI: 10.5772/intechopen.94802.
15. **Zeng J., Xu X., Chen X., Liang Q., Bian X., Yang L., Jing X.** Biodegradable electrospun fibers for drug delivery // *Control Release*. 2003. Vol. 92, no. 3. P. 227-231. DOI: 10.1016/S0168-3659(03)00372-9.
16. **Yu H., Jiao Z., Hu H., Lu G., Ye J., Bi Y.** Fabrication of Ag₃PO₄-PAN composite nanofibers for photocatalytic applications // *Crystengcomm*. 2013. Vol. 15, no. 7. P. 4802-4805. DOI: 10.1039/c3ce00073g.
17. **Botes M., Cloete T.E.** The potential of nanofibers and nanobiocides in water purification // *Critical Reviews in Microbiology*. 2010. Vol. 36, no. 1. P. 68-81. DOI: 10.3109/10408410903397332.
18. **Rivero P.J., Urrutia A., Goicoechea J., Arregui F.J.** Nanomaterials for Functional Textiles and Fibers // *Nanoscale Research Letters*. 2015. Vol. 10, no. 1. P. 501. DOI: 10.1186/s11671-015-1195-6.
19. **Gerber L.C., Mohn D., Fortunato G., Astasov-Frauenhoffer M., Imfeld T., Waltimo T., Zehnder M., Stark W.J.** Incorporation of reactive silver-tricalcium phosphate nanoparticles into polyamide 6 allows



- preparation of self-disinfecting fibers // *Polymer Engineering and Science*. 2011. Vol. 51, no. 1. P. 71–77. DOI: 10.1002/pen.21779.
20. **Gao Q., Zhu Q., Guo Y., Yang C.Q.** Formation of highly hydrophobic surfaces on cotton and polyester fabrics using silica sol nanoparticles and nonfluorinated alkylsilane // *Industrial and Engineering Chemistry Research*. 2009. Vol. 48, no. 22. P. 9797–9803. DOI: 10.1021/ie9005518.
 21. **El-Hady M.M.A., Farouk A., Sharaf S.** Flame retardancy and UV protection of cotton based, fabrics using nano ZnO and polycarboxylic acids // *Carbohydrate Polymers*. 2012. Vol. 92, no. 1. P. 400–406. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.08.085.
 22. **Apaydin K., Laachachi A., Ball V., Jimenez M., Bourbigot S., Ruch D.** Layer-by-layer deposition of a TiO₂-filled intumescent coating and its effect on the flame retardancy of polyamide and polyester fabrics // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2021. Vol. 469. P. 1–10. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2014.12.021.
 23. **Ерзунов, К.А., Одинцова О.И., Трегубов А.В., Ильичева М.Д., Липина А.А.** Получение наноразмерных цинксодержащих полифункциональных покрытий на текстильных материалах // *Известия вузов. Химия и хим. технология*. 2023. № 9. С. 89–95.
 24. **Venkatraman P.D., Sayed U., Parte S., Korgaonkar S.** Development of Advanced Textile Finishes Using Nano-Emulsions from Herbal Extracts for Organic Cotton Fabrics // *Coatings*. 2021. Vol. 11, no. 8. P. 939. DOI: 10.3390/coatings11080939
 25. **Camlibel N.O., Mete G., Aksit A., Kutlu B., Çelik E.** Water- and Oil-Repellency Properties of Cotton Fabric Treated with Silane, Zr, Ti based Nanosols // *International Journal of Textile Science*. Vol. 4, no. 4. P. 84–96. DOI: 10.5923/j.textile.20150404.03
 26. **Кролевец А.А., Тырсин Ю.А., Быковская Е.Е.** Применение нано- и микрокапсулирования в фармацевтике и пищевой промышленности // *Вестник Российской академии естественных наук*. 2006. № 1. С. 77–84.
 27. **Ghosh S.K.** Functional Coatings by Polymer Microencapsulation // *Wiley VCH*. 2006. Vol. 1, no. 1. P. 378.
 28. **Valle J.A.B., Valle R.D.C.S.C., Bierhalz A.C.K., Bezerra F.M., Hernandez A.L., Lis Arias M.J.** Chitosan Microcapsules: Methods of The Production and Use in the Textile Finishing // *Applied Polymer Science*. 2020. Vol. 138, no. 1. P. 1. DOI: 10.1002/app.50482.
 29. **Bah M.G., Bilal H.M., Wang J.** Fabrication and Application of Complex Microcapsules: A Review // *Soft Matter*. 2020. Vol. 16, no. 3. P. 570–590. DOI: 10.1039/c9sm01634a.
 30. **Ozkan G., Franco P., De Marco I., Xiao J., Capanoglu E.** A Review of Microencapsulation Methods for food Antioxidants: Principles, Advantages, Drawbacks and Applications // *Food Chemistry*. 2018. Vol. 272, no. 1. P. 494–506. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.07.205
 31. **Suganya V., Anuradha V.** Microencapsulation and Nanoencapsulation: A Review // *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017. Vol. 9, no. 3. P. 233–239. DOI: 10.25258/IJPCR.V9I3.8324.
 32. **Kaushik P., Dowling K., Barrow C.J., Adhikari B.** Microencapsulation of Omega–3 Fatty Acids: A Review of Microencapsulation and Characterization Methods // *Journal of Functional Foods*. 2014. Vol. 19, no. 1. P. 868–881. DOI: 10.1016/j.jff.2014.06.029.
 33. **Jamekhorshid A., Sadrameli S.M., Farid M.** A Review of Microencapsulation Methods of Phase Change Materials (PCMs) as a Thermal Energy Storage (TES) Medium // *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2014. Vol. 31, no. 1. P. 531–542. DOI: 10.1016/j.rser.2013.12.033.
 34. **Silva P.T.** Microencapsulation: concepts, mechanisms, methods and some applications in food technology // *Ciência Rural*. 2014. Vol. 44, no. 7. P. 1304–1311. DOI: 10.1590/0103-8478cr20130971
 35. **Salaün F.** Microencapsulation technology for smart textile coatings // *Active Coatings for Smart Textiles*. 2016. P. 179–220. DOI: 10.1016/B978-0-08-100263-6.00009-5.
 36. **Pate K.R., Mukesh J., Tarak Mehta J.** Microencapsulation: Review on Novel Approaches // *International Journal of Pharmacy & Technology*. 2011. Vol. 3, no. 1. P. 894–911.
 37. **Suganya V., Anuradha V.** Microencapsulation and nanoencapsulation: a review // *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017. Vol. 9, no. 3. P. 233–239. DOI: 10.25258/ijpcr.v9i3.8324.
 38. **Gurny R., Peppas N.A., Harrington D.D., Banker G.S.** Development of biodegradable and injectable latices for controlled release of potent drugs // *Drug development and industrial pharmacy*. 2008. Vol. 7, no. 1. P. 1–25. DOI: 10.3109/03639048109055684.
 39. **Jain N.K.** Controlled and novel drug delivery. CBS: Publishers & distributors, 1997. P. 236–237.
 40. **Gibbs F., Kermasha S., Alli I., Mulligan C.N.** Encapsulation in the food industry: a review // *International journal of food sciences and nutrition*. 1999. Vol. 50, no. 3. P. 213–224. DOI: 10.1080/096374899101256.



41. **Yang L., Paulson A.T.** Effects of lipids on mechanical and moisture barrier properties of edible gellan film // *Food research international*. Vol. 33, no. 7. P. 571-578. DOI: 10.1016/S0963-9969(00)00093-4.
42. **Yingngam B., Kacha W., Rungsevijitprapa W., Sudta P., Prasitpuriprecha C., Brantner A.** Response Surface Optimization of Spray-Dried Citronella Oil Microcapsules with Reduced Volatility and Irritation for Cosmetic Textile Uses // *Powder Technology*. 2019. Vol. 355. P. 372-385. DOI: 10.1016/j.powtec.2019.07.065.
43. **Yang Z., Zeng Z., Xiao Z., Ji H.** Preparation and Controllable Release of Chitosan/Vanillin Microcapsules and their Application to Cotton Fabric // *Flavour and Fragrance Journal*. 2014. Vol. 29, no. 2. P. 114-120. DOI: 10.1002/ffj.3186.
44. Patent № US6932984B1 USA. Method of microencapsulation / **Babtsov V., Shahirj Yu., Kvitnitsky E.** Publ. 2005.
45. **Jyothi N.V.N., Prasanna P.M., Sakarkar S.N., Prabha K.S., Ramaiah P.S., Srawan G.Y.** Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency // *Journal of Microencapsulation*. 2010. Vol. 27, no.3. P. 187-197. DOI: 10.3109/02652040903131301.
46. **Matijević I., Bischof S., Pušić T.** Cosmetic preparations on textiles: Cosmetotextiles // *Tekstil: časopis za tekstilnu i odjevnu tehnologiju*. 2016. Vol. 65, no. 1-2. URI: <https://hrcak.srce.hr/166358>.
47. **Abbaspoor S., Ashrafi A., Salehi M.** Synthesis and characterization of ethyl cellulose micro/nanocapsules using solvent evaporation method // *Colloid and Polymer Science*. 2018. Vol. 296, no. 3. P. 1509-1514. DOI: 10.1007/s00396-018-4371-2.
48. **Teeka P., Chaiyasat A., Chaiyasat P.** Preparation of Poly (methyl methacrylate) Microcapsule with Encapsulated Jasmine Oil // *Energy Procedia*. 2014. Vol. 56, no. 1. P. 181-186. DOI: 10.1016/j.egypro.2014.07.147.
49. **Podgornik B., Starešinič M.** Microencapsulation Technology and Applications in Added-Value Functional Textiles // *Journal Physical Sciences Reviews*. 2016. Vol. 1, no. 1. P. 80-103. DOI: 10.1515/psr-2015-0003.
50. **Starešinič M., Šumiga B., Boh B.** Microencapsulation for Textile Applications and Use of SEM Image Analysis for Visualisation of Microcapsules // *Tekstilec*. 2011. Vol. 54, no. 4-6. P. 80-103. URL: <https://eposlink.com/ru/catalog/library/elibrary/book/56011/publication/150413/>
51. **Boh B., Knez E., Starešinič M.** Microcapsules in Textile Industry // *Microcapsule Patents and Products*. 2006. Vol. 6, no. 1. P. 235-269.
52. **Saraç E.G., Öner E., Kahraman M.V.** Microencapsulated Organic Coconut Oil as a Natural Phase Change Material for Thermo-Regulating Cellulosic Fabrics // *Cellulose*. 2018. Vol. 26, no. 1. P. 8939-8950.
53. **Rani S., Goel A.** Microencapsulation Technology in Textiles: A Review Study // *Pharma Innovation Journal*. 2011. Vol. 10, no. 1. P. 660-663.
54. **Gurny R., Peppas N.A., Harrington D.D., Banker G.S.** Development of biodegradable and injectable latices for controlled release of potent drugs // *Drug development and industrial pharmacy*. 1981. Vol. 7, no. 1. P. 1-25.
55. **Меньшутина Н.В.** Технологии инкапсуляции // *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2014. Т. 1, № 5. P. 30-33.
56. **Donath E.** Novel hollow polymer shells by colloid-templated assembly of polyelectrolytes // *Angewandte Chemie International Edition*. 1998. Vol. 37, no. 16. P. 2201-2205.
57. **Sukhorukov G.B.** Layer-by-layer self assembly of polyelectrolytes on colloidal particles // *Colloids and Surfaces A: physicochemical and engineering aspects*. 1998. Vol. 137, no 1-3. P. 253-266. DOI: 10.1016/S0927-7757(98)00213-1.
58. **Decher G., Hong J.D.** Build up of ultrathin multilayer films by a self-assembly process, 1 consecutive adsorption of anionic and cationic bipolar amphiphiles on charged surfaces // *Makromolekulare Chemie*. 1991. Vol. 46, no. 1. P. 321-327. DOI: 10.1002/masy.19910460145.
59. **Antipov A.A., Sukhorukov G.B., Donath E.** Sustained release properties of polyelectrolyte multilayer capsules // *The Journal of Physical Chemistry. B*. 2001. Vol. 105, no. 12. P. 2281-2284. DOI: 10.1021/jp002184+
60. **Chen J., Huang L., Ying L., Luo G., Zhao X., Cao W.** Self-assembly ultrathin films based on diazoresins // *Langmuir*. 1999. Vol. 15, no.1. P. 7208-7212. DOI: 10.1016/S0379-6779(02)00200-X.
61. **Kharlampieva E., Kozlovskaya V., Sukhishvil S.A.** Layer-by-layer hydrogen-bonded polymer films: from fundamentals to applications // *Advanced Materials*. 2009. Vol. 21, no.1. P. 3053-3065.
62. **Mauser T., Déjугnat C., G.B. Sukhorukov G.B.** Balance of hydrophobic and electrostatic forces in the pH response of weak polyelectrolyte capsules // *The Journal of Physical Chemistry B*. 2006. Vol. 110. P. 20246-20253.
63. **Ikeda A., Hatano T., Shinkai S., Akiyama T., Yamada S.** Efficient photocurrent generation in novel self-assembled multilayers comprised of fullerene- cationic homooxalix arene inclusion complex and anionic porphyrin polymer // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. Vol. 123, no. 20. P. 4855-4856.



64. **Guzmán E.** Layer-by-Layer polyelectrolyte assemblies for encapsulation and release of active compounds // *Advances in colloid and interface science*. 2017. Vol. 249. P. 290-307.
65. **Wang W., Zhao Y., Yan B.-B., Dong L., Lu Y., Yu S.-H.** Calcium carbonate-doxorubicin silica-indocyanine green nanospheres with photo-triggered drug delivery enhance cell killing in drug-resistant breast cancer cells // *Nano Research*. 2018. Vol. 11. P. 3385–3395. DOI: 10.1007/s12274-017-1950-3.
66. **Chesneau C., Larue L., Belbekhouche S.** (2023). Design of Tailor-Made Biopolymer-Based Capsules for Biological Application by Combining Porous Particles and Polysaccharide Assembly // *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15, no. 6. P. 1718-1730. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061718.
67. **Song Z., Liu Y., Shi J., Ma T., Zhang Z., Ma H., Cao S.** Hydroxyapatite/mesoporous silica coated gold nanorods with improved degradability as a multi-responsive drug delivery platform // *Materials Science and Engineering*. 2018. Vol. 83. P. 90–98.
68. **Geest D., Jonas A.M., Demeester J.** Glucose Responsive Polyelectrolyte Capsules // *Langmuir*. 2006. Vol. 22. P. 5070-5074
69. **Одинцова О.И., Румянцев Е.В., Смирнова А.С., Петрова Л.С., Румянцева В.Е.** Микрокапсулирование биологически активных веществ с использованием биосовместимых полиэлектролитов // *Известия вузов. Технология текстильной промышленности*. 2021. Т. 391, № 1. С. 60-65. DOI: 10.47367/0021-3497_2021_1_60.
70. **Кузьменко В.А., Одинцова О.И., Русанова А.И.** Свойства синтетических полиэлектролитов и перспективы их применения для отделки текстильных материалов // *Журнал прикладной химии*. 2014. Т. 87, № 9. С. 1193-1203
71. **Gao C.Y.** The decomposition process of melamine formaldehyde cores: the key step in the fabrication of ultrathin polyelectrolyte multilayer capsule // *Macromolecular Materials and Engineering*. 2001. Vol. 286, no. 6. P. 355-361
72. **Shenoy D. B.** Layer-by-layer engineering of biocompatible, decomposable core – shell structures // *Biomacromolecules*. 2003. Vol. 4, no. 2. P. 265-272.
73. **Antipov A.A.** Carbonate microparticles for hollow polyelectrolyte capsules fabrication // *Colloids and surfaces A: physicochemical and engineering aspects*. 2003. Vol. 224, no. 1-3. P. 175-183.
74. **Moysa S.** Polyelectrolyte multilayer capsules templated on biological cells: core oxidation influences layer chemistry // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2001. Vol. 183. P. 27-40
75. **Volodkin D.V.** Matrix polyelectrolyte microcapsules: new system for macromolecule encapsulation // *Langmuir* 2004. Vol. 20, no. 8. P. 3398-3406.
76. **Xiang L.** Influence of chemical additives on the formation of super-fine calcium carbonate // *Powder Technology*. 2002. Vol. 126, no. 2. P. 129-133.
77. **Petrova L.S., Kozlova O.V., Vladimirtseva E.L., Smirnova S.V., Lipina A.A., Odintsova O.I.** Development of Multifunctional Coating of Textile Materials Using Silver Microencapsulated Compositions // *Coatings*. 2021. Vol. 1, no. 11. P. 159. DOI: 10.3390/coatings11020159.
78. **Одинцова О.И., Петрова Л.С., Козлова О.В.** Микрокапсулирование биологически активных веществ и их использование для функционализации текстильных материалов // *Известия вузов. Технология текстильной промышленности*. 2018. Т. 1, № 4. P. 85-89.
79. **Albahrani A.A., Greaves R.F.** Fat-soluble vitamins: clinical indications and current challenges for chromatographic measurement // *The Clinical Biochemist Reviews*. 2016. Vol. 37, no. 1. P. 27-47.
80. **Wijekoon M.M. J.O.** Recent advances in encapsulation of fat-soluble vitamins using polysaccharides, proteins, and lipids: a review on delivery systems, formulation, and industrial applications // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023. P. 124539.
81. **Одинцова О.И., Прохорова А.А., Владимирцева Е.Л., Петрова Л.С.** Использование метода микроэмульсионного капсулирования для придания текстильным материалам акарицидных свойств // *Известия вузов. Технология текстильной промышленности* 2017. Т. 367, № 1. С. 332-336.
82. **Podgornik B., Šandrić S., Kert M.** Microencapsulation for Functional Textile Coatings with Emphasis on Biodegradability – A Systematic Review // *Coatings*. Vol. 11, no. 11. P. 1371. DOI: 10.3390/coatings11111371.
83. **Debboun M., Strickman D.** Insect repellents and associated personal protection for a reduction in human disease // *Medical and Veterinary Entomology*. 2013. Vol. 27, no. 1. P. 1-9.
84. **Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е.** Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi* // *Инфекционные болезни*. 2012. Т. 10, № 4. С. 41-44.
85. **Одинцова О.И., Липина А.А.** Перспективные препараты для акарицидно-репеллентной отделки текстильных материалов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, № 1. С. 58-49. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1>



86. Утенкова Е.О., Савиных Н.А. Клещевой энцефалит в России и Европе // *Медицинский альманах*. 2021. Т. 67, № 2. P. 13-21.
87. Липина А.А., Одинцова О.И., Антонова А.С., Носкова Ю.В. Оценка нанодисперсного состояния и агрегативной устойчивости экспериментальных образцов инкапсулированных акарицидно-репеллентных веществ // *Известия вузов. Технология текстильной промышленности*. 2019. Т. 383, № 5. С. 130-135.
88. Королев С.В., Одинцова О.И., Липина А.А., Чернова Е.Н., Королев Д.С. Разработка технологии акарицидно-репеллентной отделки текстильных материалов и ее успешное внедрение в производство инновационного предприятия «Объединение «СПЕЦИАЛЬНЫЙ ТЕКСТИЛЬ» // *Известия вузов. Технология текстильной промышленности*. 2019. Т. 384, № 6. С. 55-61
89. Патент № 2625432 РФ. Одежда для защиты человека от кровососущих клещей и летающих кровососущих насекомых / Королев Д.С., Королев С.В., Козлова О.В. и др. Оpubл. 2016.
90. Кузьменко В.А., Русанова А.И., Малышева К.А., Одинцова О.И. Современное состояние и перспективы развития ароматной отделки текстильных материалов // *Химия растительного сырья*. 2015. № 1. С. 15-27.
91. Mertgenç C., Enginar H., Yilmaz H. Microencapsulation of Fragrance with Polyurethane – Urea and Application on Different Fabrics // *Iran. J. Sci. Technol. Trans. A Sci*. 2021. Vol. 45. P. 1–11.
92. Wang S., Zhang W., Chen Y., Zhang S., Wang W. The Aromatic Properties of Polyurea–Encapsulated Lavender Oil Microcapsule and their Application in Cotton Fabric // *J. Nanosci. Nanotechnol*. 2019. Vol. 19. P. 4147–4153.
93. Кузьменко В.А., Русанова А.И., Малышева К.А., Одинцова О.И. Применение синтетических полиэлектролитов для иммобилизации душистых веществ на текстильных материалах методом «LAYER-BY-LAYER» // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2014. № 57. С. 100-102.
94. Reichling J. Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties— an overview // *Complementary Medicine Research*. 2009. Vol. 16, no. 2. P. 79-90.
95. Teli M.D., Mallick A., Patil G. Healing touch of textiles: II aroma therapy. *AsianDyer* 2014. Vol. 11. No. 3 P. 45.
96. Mondal S. Phase change materials for smart textiles – An overview // *Applied thermal engineering*. 2008. Vol. 28, no. 11–12. P. 1536–1550.
97. Anson R. Microencapsulation: For enhanced textile performance // *Performance Apparel Markets*. 2005. Vol. 12. P. 21–39.
98. Sarier N. The manufacture of microencapsulated phase change materials suitable for the design of thermally enhanced // *Thermochimica acta*. 2007. Vol. 452, no. 2. P. 149–160.
99. Özönür Y. Microencapsulation of coco fatty acid mixture for thermal energy storage with phase change material // *International Journal of Energy Research*. 2006. Vol. 30, no. 10. P. 741–749.
100. Chang Z. Review on the preparation and performance of paraffin-based phase change microcapsules for heat // *Journal of Energy Storage*. 2022. Vol. 46. P. 103840.
101. Marina A. Chemical properties of virgin coconut oil // *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 2009. Vol. 86. P. 301–307.
102. Liu X., Sheng X., Lee J.K., Kessler M.R. Synthesis and Characterization of Melamine-Urea-Formaldehyde Microcapsules Containing ENB-Based Self-Healing Agents // *Macromolecular Materials Engineering*. 2009. Vol. 294. P. 389–395.
103. Раскутин А.Е., Хрульков А.В., Язвенко Л.Н. Полимерное пленочное покрытие для конструкций из ПКМ (обзор) // *Научно-технический журнал "Труды ВИАМ"*. 2017. № 2(50). URL: <http://www.viam-works.ru>
104. Карцева Ю.Е., Зимнуров А.Р., Козлова О.В. Отечественные композиции для текстильной пигментной печати // *Физика волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы (SMARTEX)*. 2020. №. 1. С. 291-293.
105. Ерзунов К.А. Получение наноразмерных цинксодержащих полифункциональных покрытий на текстильных материалах // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2023. №. 9. С. 89-95.

Поступила в редакцию 25.10.2023

Одобрена после рецензирования 03.11.2023

Принята к опубликованию 14.11.2023



СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ 2,2'- И 4,4'-БИФЕНИЛДИОЛОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ

В. В. Бухалин, В. Л. Баклагин, И. Г. Абрамов

Владимир Владимирович Бухалин, студент; Вячеслав Леонидович Баклагин, аспирант;
Игорь Геннадьевич Абрамов, д-р хим. наук, профессор
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, abramovig@ystu.ru

Ключевые слова:

2,4-, и 2,6-дизамещенные фенолы,
феррицианид калия, гексагидрат
хлорида железа (III), бисфенолы,
замещённые 2,2'- и 4,4'-бифенилдиолы

Аннотация. На основе реакции окислительного сочетания разработаны методы синтеза не описанных в литературе замещённых 2,2'- и 4,4'-бифенилдиолов. Показаны возможности применения и ограничения метода при использовании феррицианида калия и гексагидрата хлорида железа (III).

Для цитирования:

Бухалин В.В., Баклагин В.Л., Абрамов И.Г. Синтез замещённых 2,2'- и 4,4'-бифенилдиолов с использованием реакции окислительного сочетания // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 4. С 52-59. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Введение

Бисфенолы находят широкое применение в качестве мономеров для полиимидов, полиамидов, полиэфиров, поликарбонатов, эпоксидных смол и покрытий [1, 2], в связи с чем разработка методов синтеза новых бисфенолов является актуальной задачей.

Одним из экономически целесообразных способов получения бисфенолов является реакция окислительной димеризации, известная специалистам уже длительное время. В литературе описаны различные варианты синтеза бисфенолов с использованием гипохлорита натрия [3], ди-*трет*-бутилпероксида [4], пероксида водорода в присутствии пероксидазы [5], кислорода в присутствии тетрафенилпорфирина кобальта (II) или его производных [6], комплексов меди с аминами [7] и т.д. Известно также, что $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ являются эффективными, дешевыми и широко используемыми реагентами для окислительной димеризации фенолов [8-10]. Использование данных одноэлектронных окислителей часто позволяет достичь высоких выходов целевых продуктов и может быть пригодным для крупнотоннажного синтеза [11,12].

Основная часть

С целью получения известных, но труднодоступных и новых, не описанных в литературе, бисфенолов нами предлагаются два варианта проведения реакции



окислительного сочетания фенолов с использованием феррицианида калия $K_3[Fe(CN)_6]$ и гексагидрата хлорида железа (III) $FeCl_3 \cdot 6H_2O$.

В обоих вариантах в качестве субстратов были использованы фенолы **1a-g**, содержащие во 2 и 4 положениях бензольного кольца заместители, препятствующие протеканию реакции окислительного сочетания, и поэтому единственным доступным реакционным центром фактически являлся атом углерода в положении 6 бензольного кольца, что согласуется с результатами, опубликованными в работе [14]. Реакцию проводили при комнатной температуре по схеме, представленной на рис. 1.

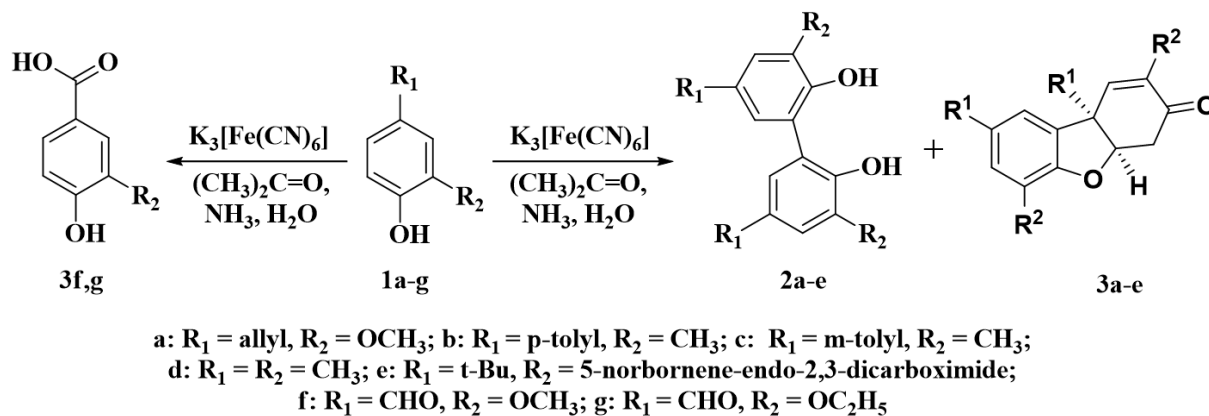


Рис. 1. Схема реакции окислительного сочетания 2,4-дизамещенных фенолов, протекавшая под действием феррицианида калия в щелочной среде

Ввиду малой растворимости в воде исходных фенолов и целевых продуктов реакцию проводили в смеси ацетон-вода в присутствии аммиака. Именно в этих условиях феррицианид калия ещё был растворим и проявлял максимальную активность, а добавление к реакционной смеси ацетона способствовало лучшей растворимости исходных субстратов и образующихся целевых соединений, а также протеканию указанной реакции в гомофазной среде без нагревания.

Поэтому, учитывая все вышеназванные ограничения, окислитель к реакционной смеси добавляли небольшими порциями, дожидаясь пока образовавшийся в ходе реакции ферроцианид $K_4[Fe(CN)_6]$, ввиду малой растворимости в водном ацетоне, не выпадет из реакционной массы.

За ходом реакции следили методом ТСХ. По окончании реакции выпавший осадок ферроцианида калия и побочных продуктов отфильтровывали, фильтрат подкисляли соляной кислотой до $pH=1$.

К сожалению, и в этом случае в результате протекания побочных реакций происходило образование воскообразной массы желтого цвета, полностью идентифицировать которую не удалось. По результатам наших исследований, согласующихся с литературными данными, эта воскообразная масса включает в себя побочные продукты окисления, преимущественно дигидродибензофураноны **3a-e**, а также незначительные количества исходных фенолов **1a-e** [15, 16].

Провести в указанных условиях окислительное сочетание ванилина **1f** и этилванилина **1g** с использованием феррицианида калия не удалось. Это объясняется тем, что феррицианид калия в щелочной среде способен окислять ароматические



альдегиды до соответствующих карбоновых кислот **3f-g**, что делает невозможным его использование для окислительного сочетания ванилина **1f** и этилванилина **1g**, содержащих формильную группу [13].

Окислительное сочетание ванилина **1f** и этилванилина **1g** до соответствующих бисфенолов **2f,g** удалось успешно осуществить при использовании в качестве окислителя гексагидрата хлорида железа (III) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (рис. 2).

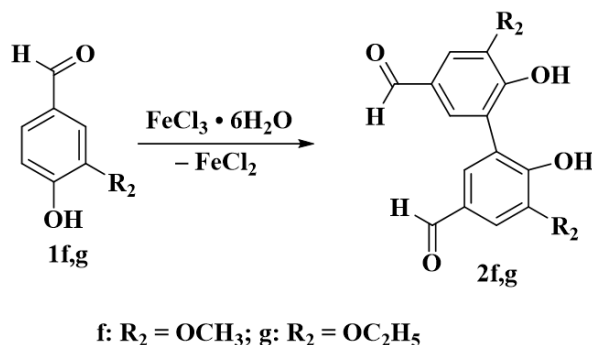


Рис. 2. Схема реакции окислительного сочетания 2,4-дизамещенных фенолов, протекавшая под действием хлорида железа (III) в водном растворе

Наилучшие результаты были достигнуты при нагревании исходных фенолов **1f,g** в водном растворе хлорида железа (III) при температуре 60–70 °С в течение нескольких часов. По окончании реакции выпавший из реакционной среды продукт отфильтровывали, промывали горячей водой для удаления непрореагировавшего фенола и затем растворяли в водном растворе щелочи. Выпавшие гидроксиды железа (II) и (III) отфильтровывали, а фильтрат подкисляли HCl до $\text{pH}=1$.

Провести окислительную димеризацию 2,6-дизамещенных фенолов **5a,b** в присутствии феррицианида калия нам также не удалось. По-видимому, в выбранных условиях происходило образование хиноловых эфиров **I**, которые далее быстро перегруппировывались в соответствующие 4-гидроксифенилоксины **II** и в ходе дальнейшего окисления получались соответствующие полифениленовые эфиры **III** [12] (рис. 3).

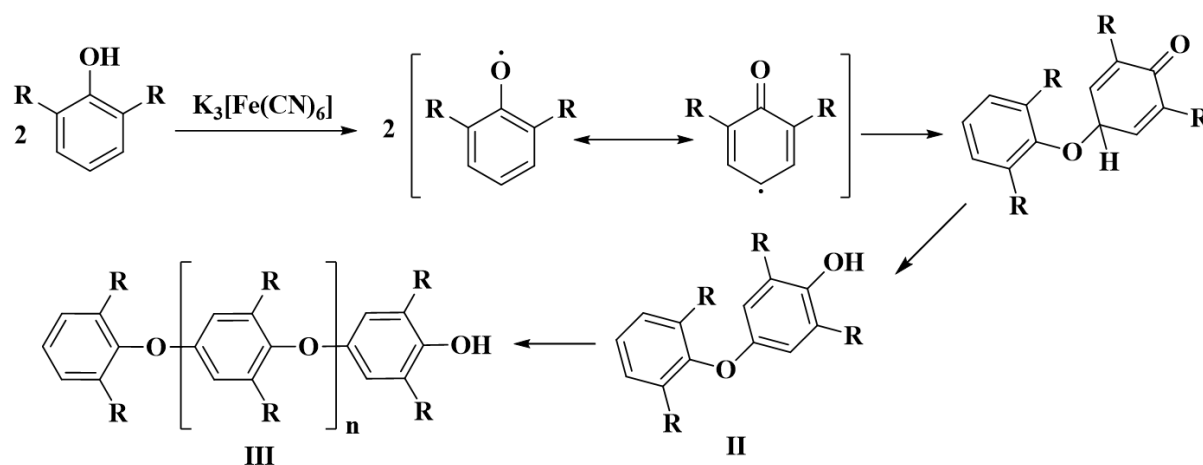


Рис. 3. Схема побочных реакций, протекавших при окислительном сочетании 2,6-дизамещенных фенолов в присутствии феррицианида калия



В связи с этим для синтеза бифенил-4,4'-диолов **5a,b** в качестве окислителя был использован гексагидрат хлорида железа (III) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (рис. 4).

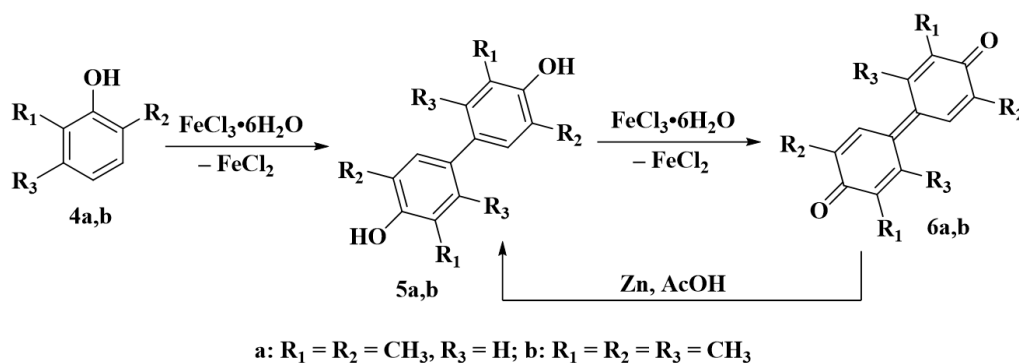


Рис. 4. Схема реакции окислительного сочетания 2,6-дизамещенных фенолов

Нами установлено, что проведение окислительного сочетания 2,6-дизамещенных фенолов **4a,b** в присутствии 3-кратного избытка хлорида железа (III) позволяет достичь значительно больших выходов побочных (в нашем случае промежуточных) дифенохинонов **6a,b**, чем при использовании 0,5 моль $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ на 1 моль фенола, как предложено в работе [14]. Это объясняется тем, что при избытке окислителя образовавшиеся в выбранных условиях бисфенолы **5a,b** окислялись дальше и переходили в термодинамически устойчивую хиноидную форму **6a,b**. Последующее восстановление карбонильной функции, протекавшее при обработке выделенных дифенохинонов **6a,b** цинком в уксусной кислоте с высоким выходом, приводило к получению целевых замещённых бифенил-4,4'-диолов **5a,b**.

Полученные замещённые 2,2'-бифенилдиолы перспективны для получения не описанных в литературе новых гетероциклических систем, а на основе замещённых 4,4'-бифенилдиолов возможно получение полиэфиримидов с новыми свойствами.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали на ИК-Фурье спектрометре «PerkinElmerRX-1» с длиной волны 700–4000 cm^{-1} (KBr).

Спектры ^1H ЯМР регистрировали на приборе «BrukerDRX-400» для растворов образцов в ДМСО- d_6 при 30 °С. В качестве эталона для отсчета химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в протонных спектрах ($\delta_{\text{H}} 2.50$).

Фенолы **1a-d,f,g** и окислители коммерчески доступные. Фенол **1e** был получен конденсацией эндикового ангидрида с коммерчески доступным 2-амино-4-*трет*-бутилфенолом по известной методике [17].

Окислительная димеризация 2,4-замещенных фенолов в присутствии $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (общая методика). В колбу, снабженную мешалкой, загружали 0,012 моль фенола, 15 мл воды, 35 мл ацетона и 45 мл аммиака. После растворения при интенсивном перемешивании к реакционной смеси прибавляли эквимолярное количество феррицианида калия порциями в течение 40 минут. Реакцию проводили при комнатной



температуре в течение 15 часов. За ходом реакции следили методом ТСХ. По окончании реакции содержимое колбы (ферроцианид калия и нерастворимые в щелочных условиях осадки) отфильтровывали, фильтрат подкисляли до pH 1. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали избытком воды и сушили на воздухе.

3,3'-диметокси-5,5'-ди(проп-2-ен-1-ил)дифенил-2,2'-диол (2a): Светло-бежевый порошок. Выход 50%, $T_{пл} = 145-147$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 3273 (ОН), 1637 (C=C), 1246 (ОСН₃). Найдено, %: С, 73.63; Н, 6.83. C₂₀H₂₂O₄. Рассчитано, %: С, 73.60; Н, 6.79. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м.д.: 3.26 (д, J=6.59 Гц, 4 Н, С(5, 5')СН₂), 3.67 (с, 6 Н, С(3, 3')ОСН₃), 4.96-5.11 (м, 4 Н, С(5, 5')=СН₂), 5.94 (ддт, J=16.98, 10.01, 6.78, 6.78 Гц, 2 Н, С(5, 5')=СН), 6.57 (с, 2Н, С(4, 4')Н), 6.61-6.63 (м, 2 Н, С(6, 6')Н).

4,4'',5,5''-тетраметил-1,1':3',1''':3'',1''''-кватерфенил-4',6''-диол (2b): Бежевый порошок с зеленоватым оттенком. Выход 74%. ИК (ν_{max} , KBr): 3519 (ОН), 1177 (C_{Ar}-ОН). Найдено, %: С, 86.04; Н, 6.83. C₂₈H₂₆O₂. Рассчитано, %: С, 85.25; Н, 6.64. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м.д.: 2.33 (с, 12 Н, С(4, 5', 4'', 5''')СН₃), 7.37 (д, 4 Н, J=7.03 Гц, С(3', 5', 3'', 5''')Н), 7.49 – 7.62 (м, 8 Н, С(2, 6, 2', 6', 2'', 4'', 2''', 6''')Н), 8.02 (с, 2 Н, ОН).

3,3''',5',5''-тетраметил-1,1':3',1''':3'',1''''-кватерфенил-4',6''-диол (2c): Масло зеленого цвета. Выход 20%. ИК (ν_{max} , KBr): 3515 (ОН), 1174 (C_{Ar}-ОН). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м.д.: 2.34 (с, 12 Н, С(3, 5', 3''', 5''')СН₃), 7.15 (м, 2Н, С(4, 4''')Н), 7.31 (т, J = 7.65 Гц, 2 Н, С(5, 5''')Н), 7.54 (м, 2 Н, С(6, 6''')Н), 7.59 (с, 2 Н, С(2, 2''')Н), 7.68 (с, 2 Н, С(6', 4''')Н), 7.72 (с, 2 Н, С(2', 2''')Н).

3,3',5,5'-тетраметилбифенил-2,2'-диол (2d): Бежевый порошок. Выход 83%. ИК (ν_{max} , KBr): 3280 (ОН), 1175 (C_{Ar}-ОН). Найдено, %: С, 79.39; Н, 7.33. C₁₆H₁₈O₂. Рассчитано, %: С, 79.31; Н, 7.49. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м.д.: 2.19 (с, 6 Н, С(3, 3')СН₃), 2.21 (с, 6 Н, С(5, 5')СН₃), 6.79 (с, 2 Н, С(4, 4')Н), 6.90 (с, 2 Н, С(6, 6')Н), 8.13 (с, 2 Н, С(2, 2')ОН).

2,2'-(5,5'-ди-трет-бутил-2,2'-дигидроксибифенил-3,3'-диил)бис(3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1,3-дион) (2e): Светло-бежевый порошок. Выход 28%. ИК (ν_{max} , KBr): 3472 (ОН), 1709 (C=O имид), 1181 (C_{Ar}-ОН). Найдено, %: С, 74,23; Н, 5,53; N, 4,65. C₃₈H₄₀N₂O₆. Рассчитано, %: С, 73,53; Н, 6,50; N, 4,51. ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м.д.: 1.38 (уш. с., 18 Н, С(5,5')*t*-Bu), 1.60 (м., 4 Н, С(4*, 7*)СН₂), 3,42 (м, 8 Н, С(3*a, 4*)Н), 6,20-6,30 (м, 4 Н, С(5*, 6*)Н), 6,95 (уш. с., 2 Н, С(1, 1')Н), 7,73 (уш. с., 2 Н, С(6, 6')Н), 8,24 (уш. с., 2 Н, С(6,9)Н).

Окислительная димеризация 2,4-замещенных фенолов в присутствии гексагидрата хлорида железа (III) FeCl₃·6H₂O (общая методика). В колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, загружали 0,024 моль фенола и 40 мл воды, нагревали реакционную массу до 60–70 °С и выдерживали её 15–20 минут до полного растворения фенола. После растворения при интенсивном перемешивании к реакционной смеси прибавляли 0,028 моль FeCl₃·6H₂O в твердом виде или в виде водного раствора. Реакционную массу интенсивно перемешивали при температуре 90-100 °С в течение 2–4,5 часов в зависимости от природы исходного фенола. За ходом реакции следили методом ТСХ. По окончании реакции содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали. Полученный осадок промывали



избытком горячей воды с целью растворения непрореагировавшего фенола, после чего продукт растворяли в концентрированном растворе NaOH, отфильтровывали от гидроксидов железа, фильтрат аккуратно подкисляли концентрированной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали избытком воды (3×50 см³). Выделенные целевые продукты **2f,g** сушили на воздухе.

6,6'-дигидрокси-5,5'-диэтоксифенил-3,3'-дикарбальдегид (2f): Коричневый порошок. Выход 52%. $T_{пл} = >300$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 3349 (ОН), 1680 (C=O), 1276, 1250, 1152 (C_{Ar}-OC₂H₅). Найдено, %: С, 66.03; Н, 5.83. C₁₈H₁₈O₆. Рассчитано, %: С, 65.45; Н, 5.49. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, J/Гц) δ , м.д.: 1.39 (т, J = 7.10 Гц, 6 Н, C(5, 5')CH₃), 4.10-4.33 (м, 4 Н, C(5, 5')CH₂), 7.79 (с, 2 Н, C(4, 4')H), 7.85 (с, 2 Н, C(2, 2')H), 10.00 (с, 2 Н, C(3, 3')CHO).

6,6'-дигидрокси-5,5'-диметоксифенил-3,3'-дикарбальдегид(2g): Коричневый порошок. Выход 54%. $T_{пл} = >300$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 3236 (ОН), 1670 (C=O), 1256, 1145 (C_{Ar}-OCH₃). Найдено, %: С, 63.89; Н, 4.83. C₁₆H₁₄O₆. Рассчитано, %: С, 63.57; Н, 4.67. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м.д.: 3.88 (с, 6 Н, C(5, 5')OCH₃), 7.61 (с, 2 Н, C(4, 4')H), 7.79 (с, 2 Н, C(4, 4')H), 7.91 (с, 2 Н, C(2, 2')H), 10.02 (с, 2 Н, C(3, 3')CHO).

Окислительная димеризация 2,6-дизамещенных фенолов в присутствии гексагидрата хлорида железа (III) FeCl₃·6H₂O (общая методика). В колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, загружали 0,024 моль тонко измельченного фенола, 40 мл воды и нагревали содержимое колбы до 40–80 °С в зависимости от природы фенола. Через 10–15 мин после частичного растворения фенола, при перемешивании к реакционной смеси приливали 0,065 моль FeCl₃·6H₂O ($\omega = 16\%$) и продолжали перемешивание при температуре 40–80 °С в течение 2,5 часов. За ходом реакции следили методом ТСХ. По окончании реакции содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали. Дифенохиноны **6a,b**, выделенные с выходами 77–84 %, сушили на воздухе.

Для получения целевых продуктов **5a,b** к суспендированным в горячей уксусной кислоте дифенохинонам добавляли трехкратный избыток цинковой пыли. Через час реакционную массу отфильтровывали от цинковой пыли, фильтрат выливали в 50 см³ воды и оставляли кристаллизоваться. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой (2×50 см³). Целевые продукты, полученные с выходами 26–39 % от теории, сушили на воздухе.

3,3',5,5'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диол (5a): Выход: 39%. ИК (ν_{max}) см⁻¹: 3368 (ОН), 1192 (Ar-ОН). Найдено, %: С, 80.10; Н, 8.33. C₁₆H₁₈O₂. Рассчитано, %: С, 79.31; Н, 7.49. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м.д.: 2.18 (с., 12 Н, C(3, 5, 3', 5')CH₃), 7.39 (с, 4 Н, C(2, 6, 2', 6')H).

2,2',3,3',5,5'-гексаметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диол (5b): Выход 26%. ИК (ν_{max}) см⁻¹: 3516 (ОН). Найдено, %: С, 78.90; Н, 9.44. C₁₈H₂₂O₂. Рассчитано, %: С, 79.96; Н, 8.20. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м.д.: 1.94 (с, 6 Н, C(2, 2')CH₃), 2.02-2.10 (м, 12 Н, C(3, 5, 3', 5')CH₃), 7.12 (с, 2 Н, C(6, 6')H).



3,3',5,5'-тетраметил-1,1'-би(циклогекса-2,5-диен-1-илиден)-4,4'-дион (6a): Выход 84%. ИК (ν_{\max}) cm^{-1} : 1636 (C=O). Найдено, %: C, 78.98; H, 6.84. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Рассчитано, %: C, 79.97; H, 6.71. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 1.90 (с, 12 H, C(3, 5, 3', 5') CH_3), 6.88 (с, 4 H, C(2, 2', 6, 6')H).

2,2',3,3',5,5'-гексаметил-1,1'-би(циклогекса-2,5-диен-1-илиден)-4,4'-дион (6b): Выход 77%. ИК (ν_{\max}) cm^{-1} : 1633 (C=O). Найдено, %: C, 78.91; H, 6.98. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Рассчитано, %: C, 80.56; H, 7.51. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 1.91 (с, 6 H, C(2,2') CH_3), 2.05-2.10 (м, 12 H, C(3, 5, 3', 5') CH_3), 6.78 (с, 2 H, C(6, 6')H).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. **Noszczyńska M., Piotrowska-Seget Z.** Bisphenols: Application, occurrence, safety, and biodegradation mediated by bacterial communities in wastewater treatment plants and rivers // *Chemosphere*. 2018. Vol. 201. P. 214-223. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.02.179.
2. **Abramov I.G., Baklagin V.L., Bukhalin V.V., Maizlish V.E., Rassolova A.E.** Synthesis of substituted aryloxyphthalonitriles based on 4-chlorophthalonitrile and 4,5-dichlorophthalonitrile // *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*. 2022. Vol. 3, no. 4. P. 102-109. DOI: 10.52957/27821900_2022_04_102. URL: <https://drive.google.com/file/d/15v8JMagCejF2eTqBXwPcRsW2GgtHGn4d/view>
3. **Neelamegam R., Palatnik M.T., Fraser-Rini J., Slifstein M., Abi-Dargham A., Easwaramoorthy B.** Dimerization of phenols and naphthols using an aqueous sodium hypochlorite // *Tetrahedron Lett.* 2010. Vol. 51, no 18. P. 2497-2499. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.02.173.
4. **Armstrong D.R., Cameron C., Nonhebel D.C., Perkins P.G.** Oxidative coupling of phenols. Part 10. The role of steric effects in the formation of C–O coupled products // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. 1983. Iss. 5. P. 587-589. DOI: 10.1039/P29830000587.
5. **Yusnidar Y., Budi A., Cahyana H.** Syntheses via phenolic oxidative coupling using crude peroxidase from *Brassica juncea* (L) Czern leaves and antioxidant evaluation of dimeric thymol // *Mediterr. J. Chem.* 2015. Vol. 3, no. 6. P. 1100-1110. DOI: 10.13171/mjc.3.6.2015.01.06.12.36.yusuf.
6. **Jiang Q., Sheng W., Tian M., Tang J., Guo C.** Cobalt(II)–Porphyrin-Catalyzed Aerobic Oxidation: Oxidative Coupling of Phenols // *Eur. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 2013. P.1861-1866. DOI: 10.1002/ejoc.201201595.
7. **Dekhici M., Villemin D., Bar N., Cheikh N.** Aerobic and Biomimetic Activation of C–H Bonds of Phenols Catalysed by Copper–Amine Complexes // *The 25th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*. 2021. DOI: 10.3390/ecsoc-25-11710.
8. **Haemin G., Daewoo L., Kwon-Young Ch., Han-Na K., Hoon R., Dai-Soo L., Byung-Gee K.** Development of High Performance Polyurethane Elastomers Using Vanillin-Based Green Polyol Chain Extender Originating from Lignocellulosic Biomass // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2017. Vol. 5, no. 6. P. 4582-4588. DOI: 10.1021/acssuschemeng.6b02960.
9. **Grzybowski M., Skonieczny K., Butenschön H., Gryko D.T.** Comparison of Oxidative Aromatic Coupling and the Scholl Reaction // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. Vol. 52. P. 9900-9930. DOI: 10.1002/anie.201210238.
10. **De Farias Dias A.** An improved high yield synthesis of dehydrodieugenol // *Phytochem.* 1988. Vol. 27, no. 9. P. 3008–3009. DOI: 10.1016/0031-9422(88)80715-5.
11. **Anita Y., Sundowo A., Dewi P.N.L., Filaila E., Mulyani H., Risdian Ch., Banjarnahor S., Hanafi M., Istyastono E.P.** Biotransformation of Eugenol to Dehydroeugenol Catalyzed by *Brassica juncea* Peroxidase and its Cytotoxicity Activities // *Procedia Chem.* 2015. Vol. 16. P. 265-271. DOI: 10.1016/j.proche.2015.12.049.
12. **Mihailović M.L., Čeković Ž.** Oxidation and reduction of phenols // *The Chemistry of The Hydroxyl Group*. 1971. Part 1, Chap.10. P. 505-592. DOI: 10.1002/9780470771259.ch10.
13. **Kalyani G.A., Jamunarani R., Pushparaj M.F.** Kinetics and Mechanistic Study of Oxidation of Ethyl Vanillin by Alkaline Hexacyanoferrate(III) // *Asian J. Chem.* 2015. Vol. 27, no. 7. P. 2583–2586. DOI: 10.14233/ajchem.2015.18366.



14. **Schmalzl K.J., Forsyth C.M., Evans P.D.** Evidence for the formation of chromium (III) diphenoquinone complexes during oxidation of guaiacol and 2,6-dimethoxyphenol with chromic acid // *Polym. Degrad. Stab.* 2003. Vol. 82, no. 3. P. 399-407. DOI: 10.1016/S0141-3910(03)00192-7.
15. **Haynes C.G.; Turner A.H.; Waters W.A.** The oxidation of monohydric phenols by alkaline ferricyanide // *J. Chem. Soc.* 1956. P. 2823-2831. DOI: 10.1039/JR9560002823.
16. **Sarkar S., Ghosh M.K., Kalek M.** Synthesis of Pummerer's ketone and its analogs by iodosobenzene-promoted oxidative phenolic coupling // *Tetrahedron Lett.* 2020. Vol. 61, no. 43. 152459. DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.152459.
17. **Kan Zh., Xinye Y., Yuting W., Yuqi L.** Thermally activated structural changes of a norbornene-benzoxazine-phthalonitrile thermosetting system: simple synthesis, self-catalyzed polymerization and outstanding flame retardancy // *ACS Appl. Polym. Mater.* 2019. Vol. 1, no. 10. P. 2713–2722. DOI: 10.1021/acsapm.9b00668.

Поступила в редакцию 13.10.2023

Одобрена после рецензирования 20.10.2023

Принята к опубликованию 31.10.2023



РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО РАЗДЕЛЕНИЯ И УСТАНОВЛЕНИЕ ПРОФИЛЯ ПРИМЕСЕЙ ДЛЯ 5-(5-ТРИФТОРМЕТИЛ-ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)ФУРАН-2-СУЛЬФОНАМИДА – ЛЕКАРСТВЕННОГО КАНДИДАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ

С. А. Ивановский, И. И. Яичков, А. А. Шетнев, М. К. Корсаков

Сергей Александрович Ивановский, канд. хим. наук, доцент, Илья Игоревич Яичков, канд. фарм. наук, научный сотрудник, Антон Андреевич Шетнев, канд. хим. наук, доцент, Михаил Константинович Корсаков, д-р хим. наук, профессор

Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия
s.ivanovskiy@yspu.org

Ключевые слова:
карбоангидраза,
глаукома, контроль
качества, профиль
примесей,
высокоэффективная
жидкостная
хроматография

Аннотация. Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты. Ранняя диагностика и эффективное лечение способны замедлить прогрессирующее заболевание и предотвратить необратимый распад зрительных функций. Известно, что изоформа карбоангидразы человека II является классической мишенью для лечения глаукомы. Нами была предложена молекула соединения 5-(5-трифторметил-изоксазол-3-ил)фуран-2-сульфонамида под проектным названием В016, которая показала высокую активность в тестах *in vitro* в качестве ингибитора карбоангидразы человека II. В настоящее время наш коллектив проводит разработку и доклинические исследования лекарственного препарата в форме глазных капель на основе данного соединения. Одним из этапов фармацевтических исследований является разработка методов контроля качества, как фармацевтической субстанции, так и готовой лекарственной формы. В ходе работ нами была разработана методика хроматографического разделения, которую можно использовать для контроля качества активной фармацевтической субстанции по показателям количественного определения. Так же был установлен профиль примесей, то есть установлена структура примесей, обнаруженных в продукте реакции получения соединения В016.

Для цитирования:

Ивановский С.А., Яичков И.И., Шетнев А.А., Корсаков М.К. Разработка методики хроматографического разделения и установление профиля примесей для 5-(5-трифторметил-изоксазол-3-ил)фуран-2-сульфонамида – лекарственного кандидата для лечения глаукомы // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 4. С. 60-67. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Введение

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты, причем ожидается повышение количества больных с 76,0 млн человек в 2020 г. до 111,8 млн в 2040 г. Ранняя диагностика и эффективное лечение способны замедлить прогрессирующее заболевание и предотвратить необратимый распад зрительных функций [1].



Известно, что изоформа карбоангидразы человека II (КАЧ II) является классической мишенью для лечения глаукомы [2-5].

В продолжение наших работ по созданию новых сульфонамидов [6-8] нами был предложен лекарственный кандидат на основе молекулы 5-(5-трифторметил-изоксазол-3-ил)фуран-2-сульфонамида под проектным названием В016, который показал высокую активность в тестах *in vitro* в качестве ингибитора КАЧ II [9-11]. В настоящее время наш коллектив проводит разработку и доклинические исследования лекарственного препарата для лечения глаукомы в форме глазных капель.

Одним из этапов фармацевтических исследований является разработка методов контроля качества, как фармацевтической субстанции, так и готовой лекарственной формы. Основным методом, используемым в контроле качества лекарственных средств, является хроматография. Поэтому разработка хроматографической методики, позволяющей разделить целевой продукт и все потенциально возможные примеси, является актуальной задачей. Не менее важной задачей является установление структуры примесей, обнаруженных при анализе образцов субстанции. Это позволяет оценить потенциальные токсические эффекты примесей, производить и аттестовывать стандартные образцы примесей, которые потом могут быть использованы в рутинном контроле качества как фармацевтической субстанции, так и готовой лекарственной формы.

Основная часть

Химический путь синтеза вещества В016 представлен на схеме рис. 1.

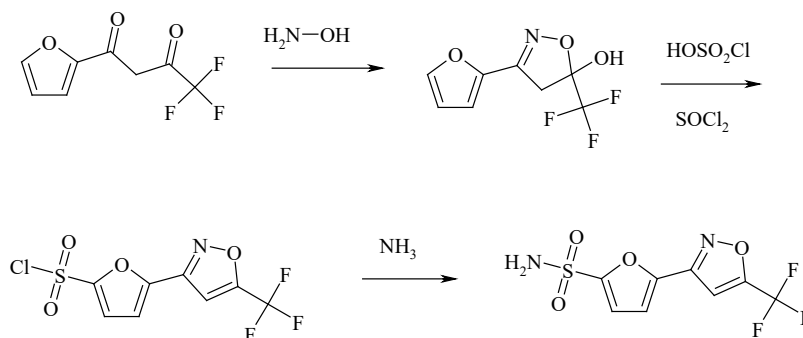


Рис. 1. Путь синтеза В016

Для разработки методики хроматографического разделения был использован образец, полученный на последней стадии без дополнительной очистки.

Для хроматографического разделения веществ, содержащихся в этом образце, нами была предложена методика, основные параметры которой приведены в экспериментальной части. Типичная хроматограмма приведена на рис. 2. Данная методика позволяет обеспечить приемлемые параметры разделения компонентов (разрешение между критическими пиками 3,25 и 2,99 соответственно).

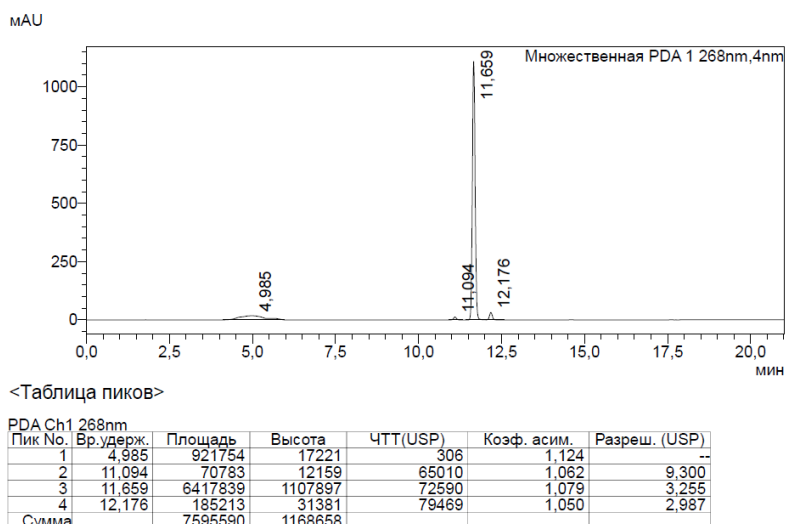


Рис. 2. Типичная хроматограмма продуктов реакции получения B016

Как видно из приведенной хроматограммы, кроме пика основного вещества присутствуют три дополнительных пика с временами удерживания соответственно 4,99 мин, 11,09 мин и 12,18 мин. Обозначим эти примеси соответственно как примесь А, примесь В и примесь С.

Для установления структуры примесей нами был использован метод LC/MS/MS.

На рис. 3. представлен масс-спектр примеси А на квадруполе Q1 и масс-спектр распада родительского молекулярного иона на квадруполе Q3.

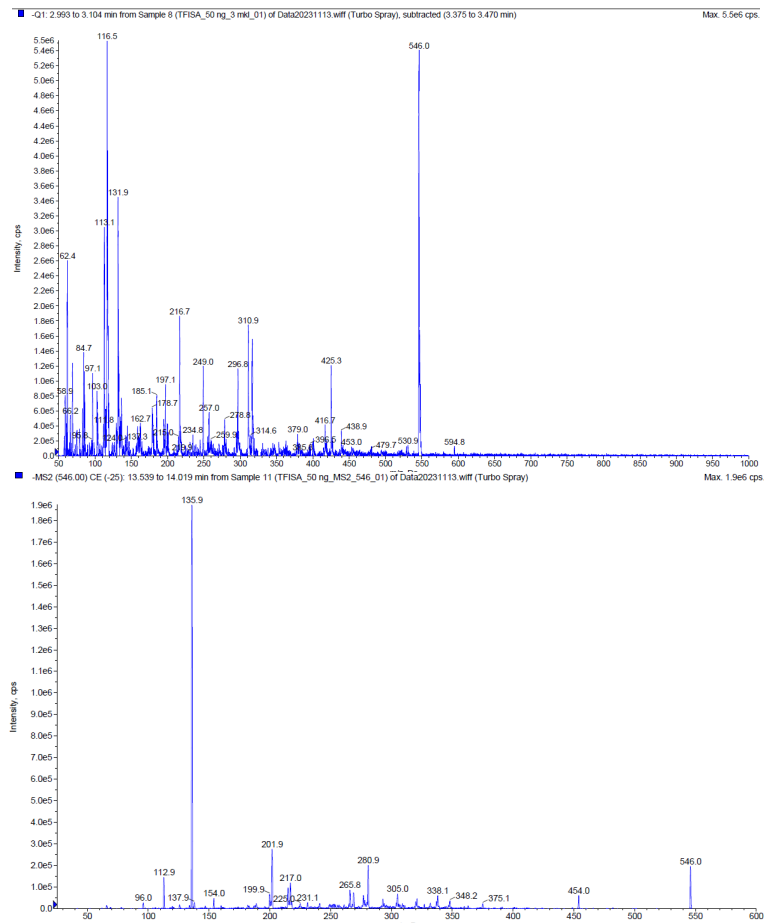


Рис. 3. Масс-спектры примеси А



Основной молекулярный ион $M/Z = 546$ соответствует структуре димера (см. рис. 3). Структуры молекулярных ионов, образующихся при распаде родительского иона, также представлены на рис. 4

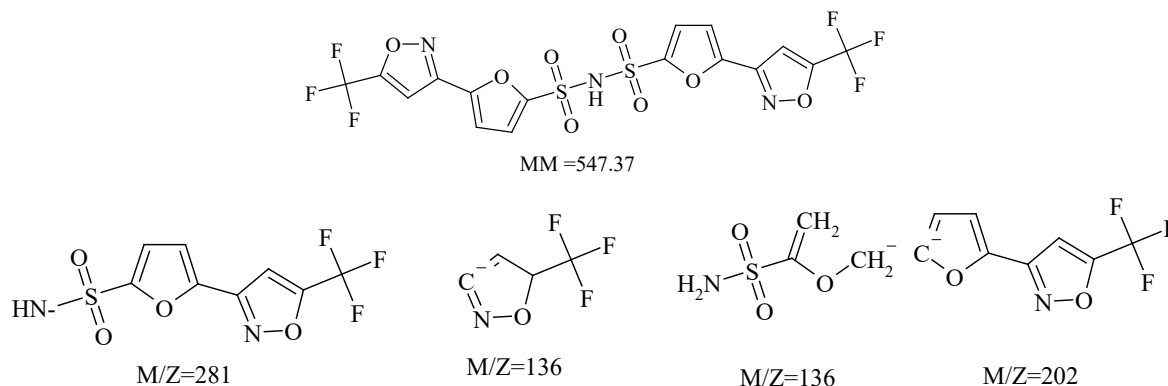


Рис. 4. Структура примеси А и структуры осколков, соответствующих пикам масс-спектра на Q3

Таким образом можно сделать вывод, что примесь А – это димер.

Примеси В и С по своим физико-химическим свойствам близки к основному веществу. Логично предположить, что это производные изомеров, образующихся при сульфохлорировании. И именно эти соединения (примесь В, В016 и примесь С) являются критическими парами при хроматографическом разделении смеси.

На рис. 5. представлен масс-спектр примеси В на квадруполе Q1 и масс-спектр распада родительского молекулярного иона на квадруполе Q3.

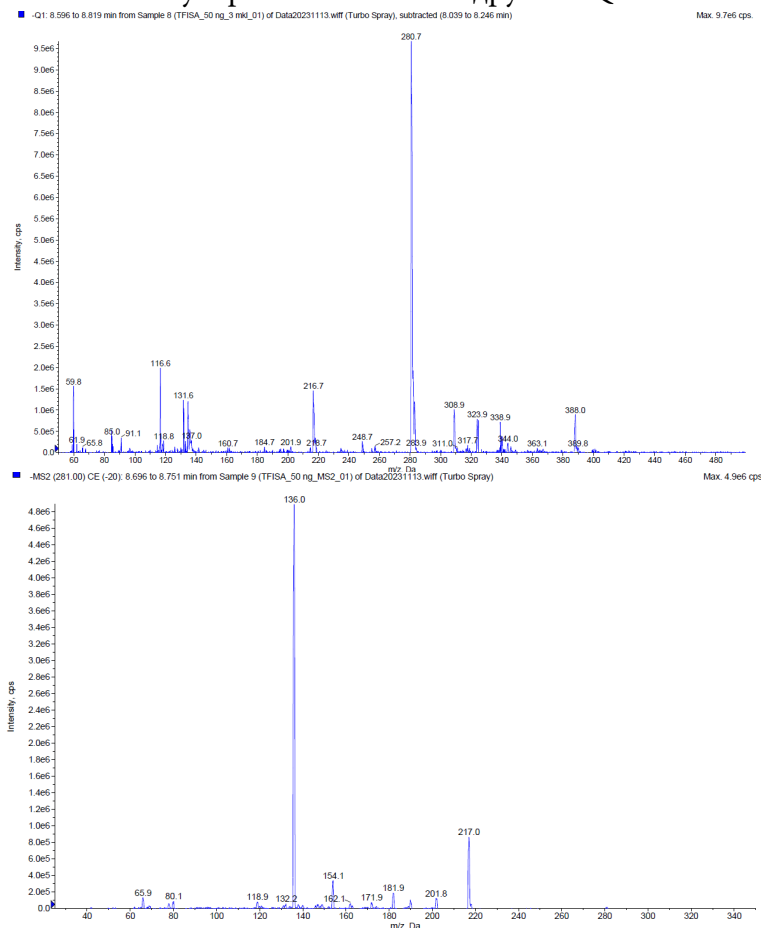


Рис. 5. Масс-спектры примеси В



Основной молекулярный ион $M/Z = 281$ соответствует структуре 2-(5-трифторметил-изоксазол-3-ил)фуран-3-сульфонамида (рис. 6). Структуры молекулярных ионов, образующихся при распаде родительского иона, также представлены на рис. 6

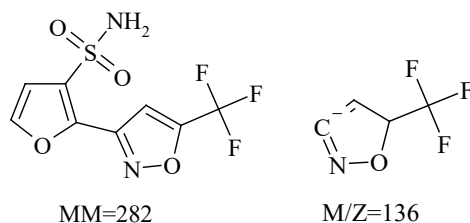


Рис. 6. Структура примеси В и структуры осколков, соответствующих пикам масс-спектра на Q3

Таким образом можно сделать вывод, что примесь В – это 2-(5-трифторметил-изоксазол-3-ил)фуран-3-сульфонамид.

На рис. 7 представлен масс-спектр примеси С на квадруполе Q1 и масс-спектр распада родительского молекулярного иона на квадруполе Q3.

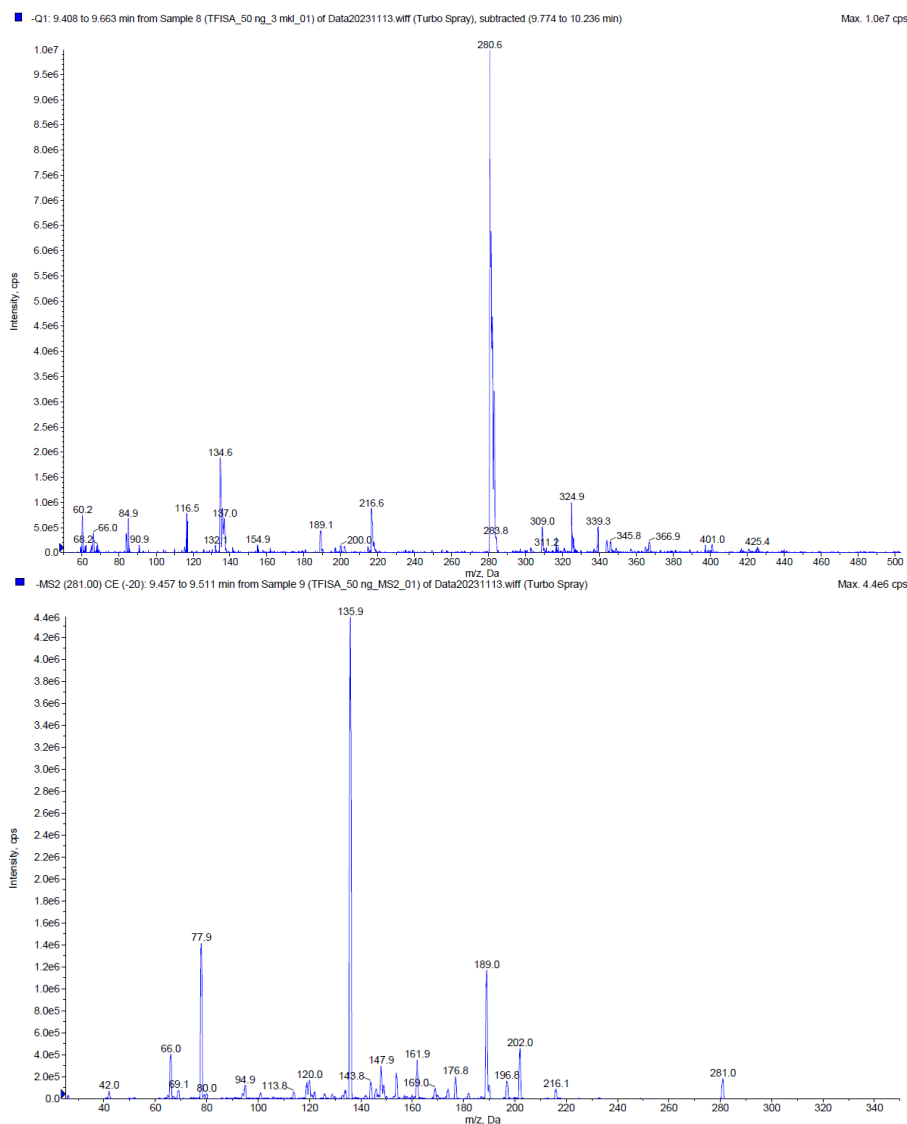


Рис. 7. Масс-спектры примеси С



Основной молекулярный ион $M/Z = 281$ соответствует структуре 5-(5-трифторметил-изоксазол-3-ил)фуран-3-сульфонамида (рис. 8). Структуры молекулярных ионов, образующихся при распаде родительского иона, также представлены на рис. 8

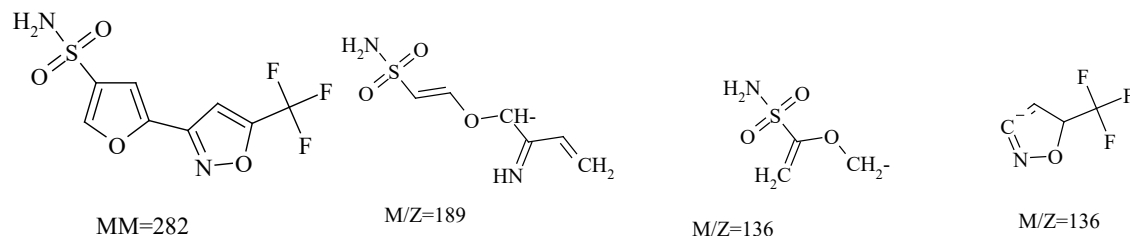


Рис. 8. Структура примеси С и структуры осколков, соответствующих пикам масс-спектра на Q3

Таким образом, можно сделать вывод, что примесь С – это 5-(5-трифторметил-изоксазол-3-ил)фуран-3-сульфонамид.

Экспериментальная часть

Реагенты и растворители («Aldrich», «Acros») являются коммерчески доступными и были использованы без предварительной очистки.

Хроматограммы получены на хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence.

Модельная смесь для хроматографии и образцы ЛС В016 получены по методике [5].

Методика проведения анализа ЛС В016. Растворитель: в коническую колбу с притертой пробкой помещают 140 мл ацетонитрила и 60 мл воды, раствор перемешивают, фильтруют и дегазируют.

Испытуемый раствор. Около 0,01 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в 3 мл растворителя, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм.

Хроматографические условия (табл. 1):

Колонка	Kinetex C18 5мкм 250x4,6мм или аналогичная;
Подвижная фаза А	вода деионизированная;
Подвижная фаза В	ацетонитрил;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Температура колонки	25 °С;
Детектор	спектрофотометрический, длина волны 268 нм;
Объем пробы	10 мкл

Таблица 1. Градиентная программа элюирования

Время, мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0	70	30
3	70	30
20	45	55
21	70	30



Идентификацию продуктов реакции проводили с помощью ВЭЖХ-МС/МС-системы, включающей в себя тандемный масс-спектрометрический детектор AB Sciex QTRAP5500 (AB Sciex LLC, США) и хроматограф Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies LLC, США), состоящий из насоса G1312B, автосемплера G1329B с термостатом G1330B, термостата колонок G1316A (управление прибором - программное обеспечение «Analyst 1.6.2» (AB Sciex LLC, США), обработка хроматограмм – программное обеспечение «MultiQuant 3.0.5» (AB Sciex LLC, США), прогнозирование метаболитов и создание MRM-методов идентификации метаболитов – программное обеспечение «LightSight» 2.3 (AB Sciex LLC, США)).

Таблица 2. Параметры масс-спектрометрического детектирования V016 и его метаболитов

Параметры	Значение
Способ ионизации	Электрораспылительная ионизация (ESI)
Напряжение электроспрея	+5500 В
Газовая завеса	30 psi (Азот)
CAD-газ (диссоциация, активированная соударением)	High (Азот)
Температура источника ионов	700 °C
Газ 1 (Нагревающий газ)	55 psi (Воздух)
Газ 2 (Газ-небулайзер)	55 psi (Воздух)

Выводы и рекомендации

Была разработана методика хроматографического разделения, которую можно использовать для контроля качества активной фармацевтической субстанции по показателям количественное определение и родственные примеси. Данная методика позволяет обеспечить приемлемые параметры разделения критических компонентов (разрешение между пиками примеси В и V016 и пиками V016 и примеси С 3,25 и 2,99 соответственно).

С помощью метода LC/MS/MS был установлен профиль примесей, то есть установлена структура примесей, обнаруженных в продукте реакции получения соединения V016.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства просвещения Российской Федерации № 073-00077-21-02 на выполнение научных исследований по теме «Разработка инновационного лекарственного средства для лечения открытоугольной глаукомы путем селективного ингибирования карбоангидразы II» (№ реестровой записи 730000Ф.99.1. БВ10АА00006).

Список источников

1. Schellack N., Schellack, G., Bezuidenhout, S. Glaucoma: A brief review // *SA Pharmaceutical Journal*. 2015. Vol. 82. P. 18-22. DOI: 10520/EJC174862.
2. Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1 // *Офтальмология*. 2020. Т. 17, № 3. С. 542-549. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3S-542-549.
3. Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 2 // *Офтальмология*. 2020. Т.17, № 4. С. 676-682. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-4-676-682.



4. **Scozzafava A., Mastrolorenzo C.T.** Supuran. Carbonic anhydrase inhibitors and activators and their use in therapy // *Expert Opin. Ther.* 2006. Vol. 16. P. 1627-1664. DOI: 10.1517/13543776.16.12.1627.
5. **Крылов, Е.Н., Вирзум Л.В.** Квантово-химический анализ взаимодействия алкиларилсульфонамидов с α -карбоангидразой h CA II // *Бутлеровские сообщения*. 2021. Т. 66, № 5. С. 11-23. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/21-66-5-11.
6. **Комшина Л.А., Мартазова В.В., Проскурина И.К., Корсаков М.К., Котов А.Д.** Синтез 3-арилизоксазолов и их сульфамидных производных // *Бутлеровские сообщения*. 2020. Т. 63, № 9. С. 10-18. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/20-63-9-10.
7. **Комшина Л.А., Васильева Е.А., Проскурина И.К., Котов А.Д., Корсаков М.К.** Региоселективность сульфониохлорирования 3-арил-5-N-ациламиноизоксазолов // *Бутлеровские сообщения*. 2021. Т. 67, № 8. С. 123-128. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/21-67-8-123
8. **Комшина Л.А., Васильева Е.А., Проскурина И.К., Блюмина М.В., Котов А.Д., Корсаков М.К.** Региоселективность сульфониохлорирования 1-арил-6-пиразол-1-ил-пиридазинов // *Бутлеровские сообщения*. 2022. Т. 69, № 2. С. 15-21. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-69-2-15
9. **Krasavin M., Korsakov M., Dorogov M., Tuccinardi T., Dedeoglu N., Supuran C.T.** Probing the «bipolar» nature of the carbonic anhydrase active site: Aromatic sulfonamides containing 1,3-oxazol-5-yl moiety as picomolar inhibitors of cytosolic CA I and CA II isoforms // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 101. P. 334-347. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.06.022
10. **Krasavin M., Korsakov M., Zvonaryova Z., Semyonychev E., Tuccinardi T., Kalinin S., Supuran C.T.** Human carbonic anhydrase inhibitory profile of mono- and bis-sulfonamides synthesized via a direct sulfochlorination of 3- and 4-(hetero)arylisoxazol-5-amine scaffolds // *Bioorg. Med. Chem.* 2017. Vol. 25, no. 6. P. 1914-1925. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.02.018.
11. Патент № 2607630 РФ. Ароматические производные сульфаниламидов ингибиторы карбоангидразы II (CA II), способы их получения и применения / **М.В. Дорогов, М.Ю. Красавин**. Опубл. 2017.

Поступила в редакцию 01.11.2023

Одобрена после рецензирования 15.11.2023

Принята к опубликованию 21.11.2023



РАСКРЫТИЕ ЭКЗОЦИКЛА ФОРБИНОВ СЛАБЫМИ О-НУКЛЕОФИЛАМИ. ИЗУЧЕНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПУТЕЙ СИНТЕЗА СВОБОДНОГО ХЛОРИНА e_6

Д. Р. Каримов

Дмитрий Рустамович Каримов, канд. хим. наук, доцент

Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия,
dmitriy.karimov@list.ru

Ключевые слова: форбины, О-нуклеофилы; размыкание экзоцикла, производные хлорина e_6 , фотосенсибилизаторы

Аннотация. В работе рассмотрены вопросы, касающиеся реакции размыкания (раскрытия) экзоцикла в молекулах форбинов (на примере метилфеофорбида a) при действии О-нуклеофилов – воды и спиртов. Показано, что даже такие относительно слабые нуклеофилы, как вода и спирты, способны в определённых условиях приводить к размыканию экзоцикла в молекуле метилфеофорбида a с образованием производных хлорина e_6 . Изучение данной реакции, помимо прочего, открывает новые синтетические пути к получению эфиров хлорина e_6 различной степени замещения, а в конечном итоге – и свободного хлорина e_6 в виде трикислоты, являющегося ценным фотосенсибилизатором для фотодинамической терапии (ФДТ) и исходным соединением для получения других фотосенсибилизаторов. Рассмотрены также возможные синтетические подходы к получению свободного хлорина e_6 .

Для цитирования:

Каримов Д.Р. Раскрытие экзоцикла форбинов слабыми О-нуклеофилами. Изучение и оптимизация путей синтеза свободного хлорина e_6 // От химии к технологии шаг за шагом. 2023. Т. 4, вып. 4. С. 68-81. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Введение

Даже в XXI в. некоторые проблемы медицины по-прежнему остаются актуальными и не решёнными окончательно. Это, в частности, вопросы борьбы с онкологическими заболеваниями, а также с резистентными к антибиотикам бактериальными инфекциями [1-8]. Данное обстоятельство предопределяет постоянные поиски новых эффективных и при этом максимально безопасных путей решения названных проблем [7]. Одним из наиболее перспективных методов, направленных на борьбу как с онкозаболеваниями, так и с патогенной бактериальной микрофлорой представляется фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод, связанный с использованием фотосенсибилизаторов (ФС) [7-10]. Фотосенсибилизатор – это обычно органический краситель, обладающий способностью избирательно накапливаться в тканях опухолей



либо в клетках бактерий и при облучении светом определённой длины волны этих тканей генерирующий активный (синглетный) кислород, который, в свою очередь, разрушает окружающие опухолевые ткани или органеллы бактериальной клетки [7]. Поскольку синглетный кислород образуется лишь в месте накопления фотосенсибилизатора при его лазерном облучении, здоровые ткани вокруг опухоли или очага бактериальной инфекции не затрагиваются [7]. Однако к фотосенсибилизаторам предъявляется ряд требований (одновременная водо- и жирорастворимость (амфифильность), способность поглощать кванты света в красной и ближней ИК-области спектра, эффективная генерация синглетного кислорода и других активных форм кислорода, тропность к опухолевым клеткам, низкая токсичность и фототоксичность, высокая скорость выведения из организма), и далеко не все из них удаётся реализовать посредством одного химического соединения. Таким образом, «идеального фотосенсибилизатора» не существует [7], что предопределяет постоянные поиски новых фотосенсибилизаторов – как природных, так и синтетических.

Хорошо зарекомендовавшими себя в качестве фотосенсибилизаторов соединениями показали полусинтетические производные природного хлорофилла – производные форбинов, а также амиды и эфиры хлорина e_6 (как в свободном виде, так и в виде конъюгатов с различными мономерными биомолекулами и биополимерами) [11-16]. Тем не менее, даже эти соединения всё же не удовлетворяют в полной мере всей совокупности требований к фотосенсибилизаторам, поэтому поиски новых путей их синтеза и модификации продолжаются. Нетривиальную задачу представляет собой и получение свободного хлорина e_6 в чистом виде по стандартным методикам – таким как щелочной гидролиз его эфиров или метилфеофорбида a , поскольку при этом образуется смесь соединений близкой структуры, которую необходимо подвергать разделению [17].

Исходным соединением для получения различных производных хлорина e_6 является метилфеофорбид a – продукт, получаемый из природного хлорофилла a в две стадии, первой из которых является деметаллирование (удаление иона магния при действии соляной кислоты), а второй – переэтерификация (замена остатка фитола на метильную группу в положении 17 при действии смеси метанол – серная кислота (5% об.)). Для того, чтобы из метилфеофорбида a получить производные хлорина e_6 , необходимо раскрыть форбиновый экзоцикл. Реакция размыкания экзоцикла представляет собой нуклеофильное замещение при карбонильном атоме углерода в положении 13(1) [18]. Склонность экзоцикла к раскрытию под действием нуклеофильных реагентов обусловлена, в первую очередь, снятием стерических напряжений (искажение валентных углов в экзоцикле и отталкивание близко расположенных объёмных заместителей в положениях 17 и 13(2)) в ходе реакции, а также особенностями механизма процесса (возможность делокализации отрицательного заряда в карбоанионе, образующемся при гетеролитическом разрыве связи 13(1)-C–13(2)-C) [16].

Реакция размыкания экзоцикла довольно хорошо изучена на примере взаимодействия метилфеофорбида a с аминами, выступающими в качестве



N-нуклеофилов [18, 19]. Известно, что значительное влияние на возможность протекания данной реакции оказывает пространственное строение амина (степень экранирования атома азота имеющимися при нём заместителями), а также электронное строение макроцикла (наличие электроноакцепторных заместителей гипотетически должно облегчать протекание реакции) [18]. При этом стерический фактор играет главенствующую роль и не может быть скомпенсирован электронным. Считается, что гладко вступают в реакцию первичные и вторичные алифатические амины, причём в случае вторичных аминов заместители при атоме азота не должны быть более объёмными, чем *n*-пропильная группа [18]. Особенностью проведения процесса является также использование больших избытков аминов (100–200-кратные). В то же время известны работы [20, 21], в которых описано раскрытие экзоцикла объёмными молекулами аминов при их минимальных избытках. Следует также отметить, что использование более жёстких условий при проведении реакции размыкания экзоцикла (кипячение в толуоле вместо комнатной температуры) приводит к изменению направления реакции, и происходит амидирование сложноэфирной группы экзоцикла без его раскрытия [18].

В литературе описано раскрытие экзоцикла в молекулах метилфеофорбида *a* и его производных также и O-нуклеофилами [22, 23], однако только весьма сильными (в частности, метилатом натрия). Считается, что щелочной гидролиз форбиновых производных препаративно нецелесообразен, поскольку приводит к образованию трудно разделяемой смеси свободного хлорина e_6 и его метиловых эфиров различной степени замещения [18]. Для целенаправленного получения триметилового эфира хлорина e_6 обычно используется обработка таких смесей диазометаном [22, 23], получение которого связано с определёнными трудностями (сравнительно малодоступные реактивы) и рисками (исходные вещества для синтеза – в частности, N-нитрозометилмочевина – являются канцерогенами, а сам диазометан ядовит и взрывоопасен). Триметиловый эфир хлорина e_6 может быть получен обработкой метилфеофорбида *a* метилатом натрия [22], а также образуется при действии раствора гидроксида калия в метаноле на метилфеофорбид *a* в пиридине [24] или тетрагидрофуране. Было найдено, что даже такой слабый нуклеофил, как вода, при взаимодействии с форбинами в определённых условиях способен образовывать продукты раскрытия экзоцикла, хотя и в следовых количествах. Феофорбид *a* также подвергается раскрытию экзоцикла при обработке гидроксидом калия в системе «ТГФ – метанол» при комнатной температуре с образованием 17-карбоксии-13,15-диметилового эфира хлорина e_6 .

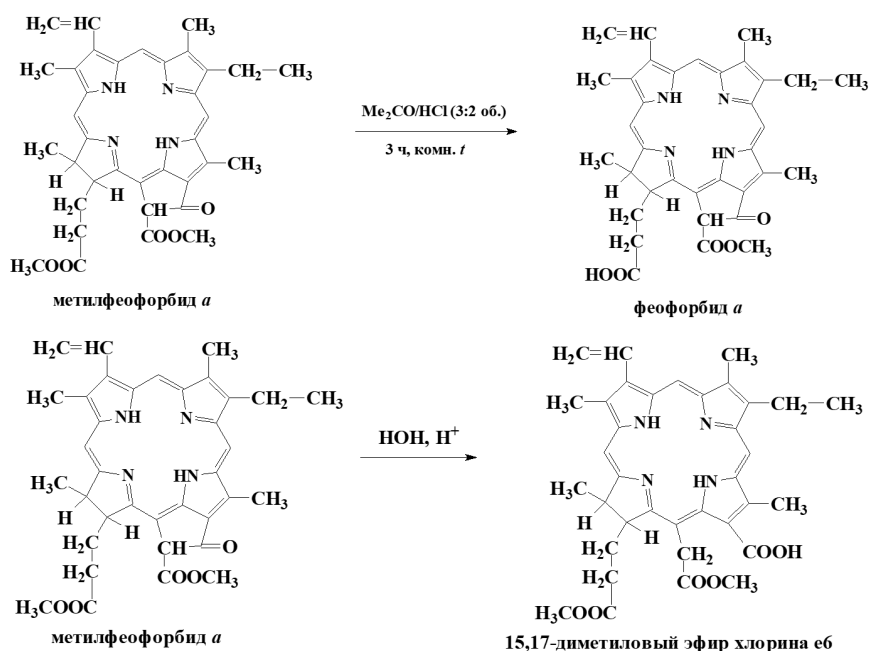
При обработке раствора метилфеофорбида *a* в ТГФ водным раствором гидроксида калия при кипячении происходит образование свободного хлорина e_6 наряду с другими продуктами. Одним из побочных продуктов является хлорин e_4 , представляющий собой продукт однократного декарбоксилирования хлорина e_6 по положению 15 макроцикла. Реакция декарбоксилирования хлорина e_6 описана в литературе [25], она протекает при нагревании хлорина e_6 в основных средах.



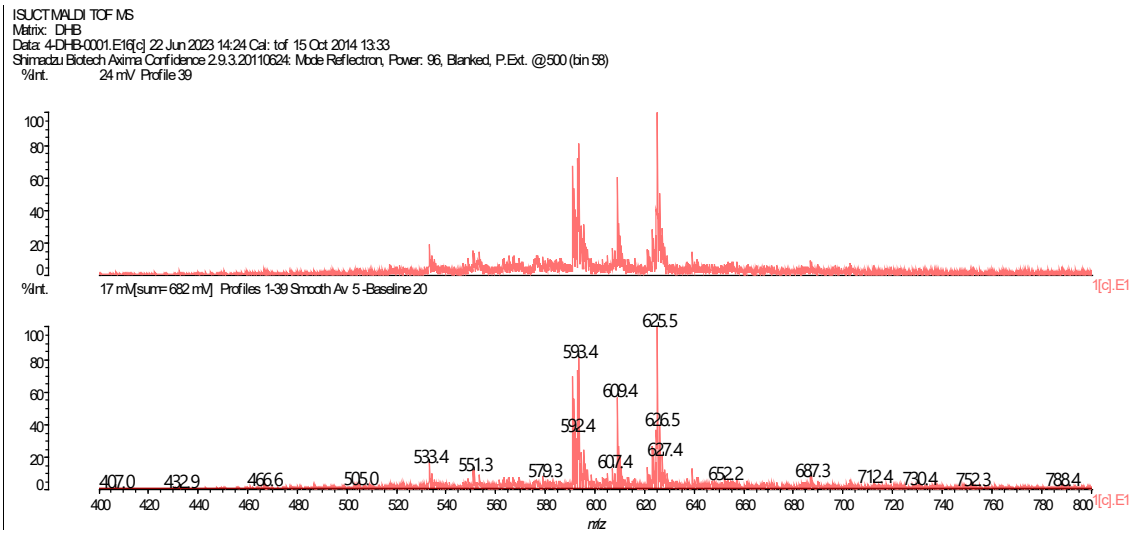
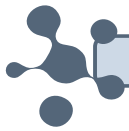
Экспериментальная часть

Метилфеофорбид *a* был получен в соответствии с [26]. Растворители были очищены в соответствии с общепринятыми методиками. Метанол был осушен путём перегонки над металлическим магнием, тетрагидрофуран и хлороформ были подвергнуты перегонке после выдерживания над гидроксидом калия и сульфатом натрия соответственно. Ацетон был подвергнут перегонке с дефлегматором. Гидроксид калия и соляная кислота использовались без предварительной подготовки. Масс-спектры регистрировались с помощью времяпролетного тандемного масс-спектрометра с матричной ионизацией (MALDI TOF) Axima Confidence (Shimadzu, Япония). В качестве матрицы использовались 2,5-дигидроксибензойная кислота (DHB) и α -циано-4-гидроксикоричная кислота (CHCA). Спектры ^1H ЯМР регистрировались на спектрометре Avance-500 (Bruker, Германия) с рабочей частотой 500 МГц при 293 К.

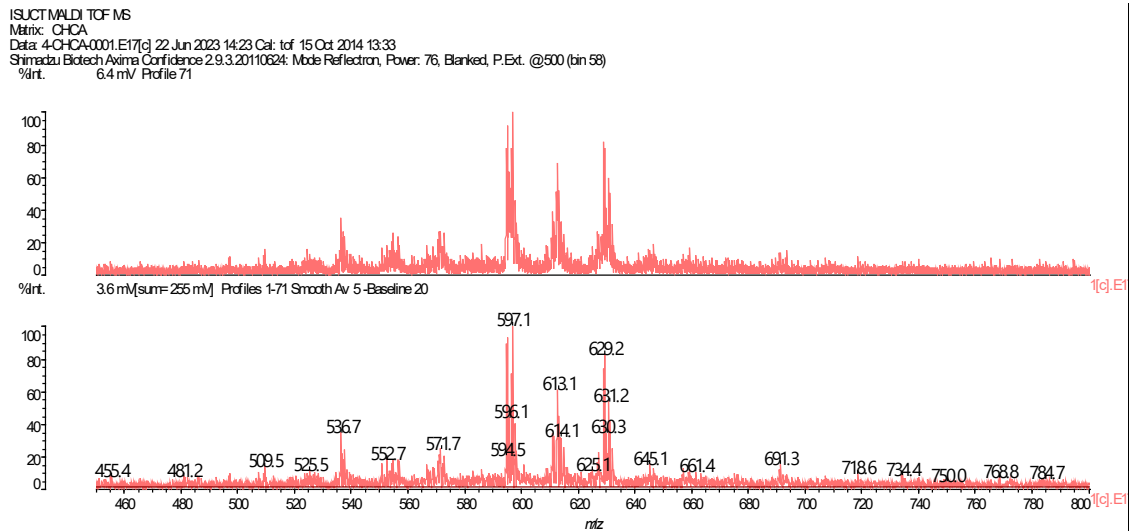
1. Изучение возможности протекания гидролиза метилфеофорбида *a* в кислой среде.



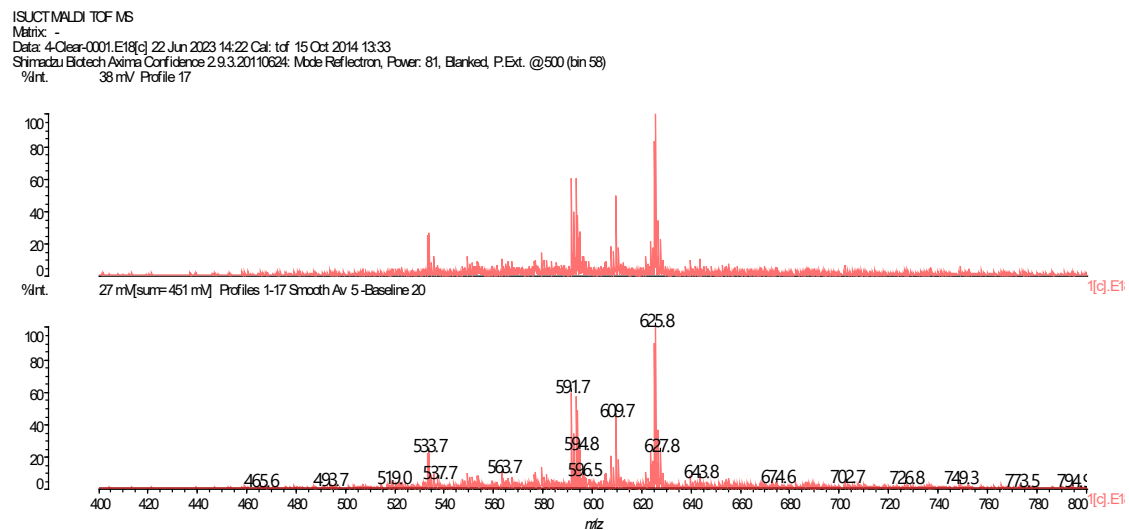
Метилфеофорбид *a* (200 мг, 0,329 ммоль) был растворён в 6 мл ацетона. К полученному раствору было добавлено 4 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционная смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего была проведена экстракция хлороформом с добавкой метанола и промывка органического слоя водой. ТСХ (силикагель, дихлорметан – метанол (10% об.)) реакционной смеси после экстракции демонстрирует, помимо основных зон (феофорбида *a* в качестве основного продукта и следов не вступившего в реакцию исходного метилфеофорбида *a*), также наличие трудноподвижной фракции зелёного цвета. Была проведена колоночная хроматография полученного продукта на силикагеле с использованием смесей хлороформ – метанол (2–20% об.) в качестве элюента. Фракция зелёного цвета сходила с колонки последней и вымывалась смесью хлороформ – метанол (20% об.). Данные масс-спектрометрии продемонстрировали, что данная фракция представляет собой смесь свободного хлорина *e*₆ и его метиловых эфиров разной степени замещения, однако преобладающим компонентом смеси является диметилловый эфир хлорина *e*₆ ($M = 625$) (рис. 1).



DHB



CHCA



Без матрицы

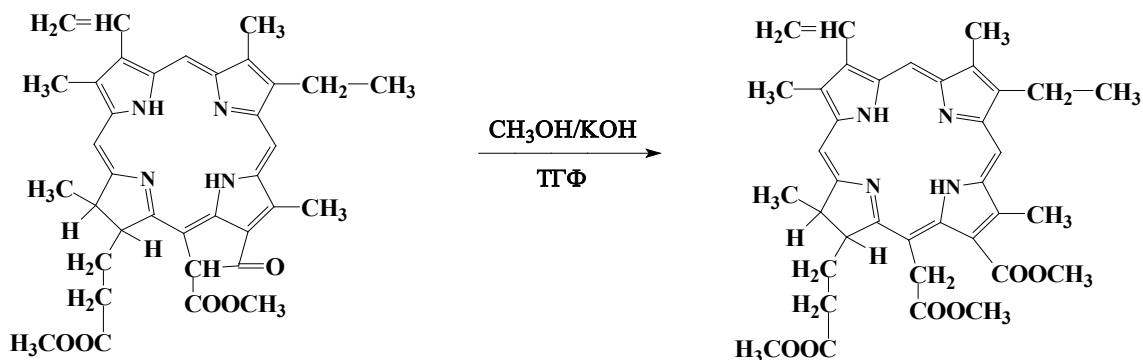
Рис. 1. Масс-спектры «зелёной фракции» на различных матрицах, а также без них



Логично предположить, что он представляет собой 15,17-диметиловый эфир хлорина e_6 со свободной карбоксильной группой в положении 13, по месту раскрытия экзоцикла, а раскрывающим экзоцикл агентом в таком случае является вода.

В смеси также присутствует монометиловый эфир хлорина e_6 ($M = 611$) (см. рис. 1), по-видимому, являющийся 15-монометиловым эфиром, поскольку 17- COOCH_3 -группа подвергается кислотному гидролизу легче, чем 15- COOCH_3 -группа, что следует из многочисленных экспериментальных данных по получению 17-монокарбоксильных производных 13-амидов 15-монометиловых эфиров хлорина e_6 , а также феофорбида, получаемого избирательным гидролизом 17- COOCH_3 -группы в молекуле метилфеофорбида до 17- COOH -группы с сохранением 15- COOCH_3 -фрагмента. Наконец, свободному хлорину e_6 соответствует сигнал 597, имеющийся в масс-спектрах (см. рис. 1).

2. Синтез 13,15,17-триметилового эфира хлорина e_6 .



Метилфеофорбид *a* (121,6 мг, 0,2 ммоль) был растворён в 6 мл тетрагидрофурана. Гидроксид калия (336 мг, 6 ммоль) был растворён в 12 мл метанола. Раствор гидроксида калия был добавлен к раствору метилфеофорбида *a*; притом реакционная смесь приобретала зелёную окраску. К реакционной смеси были добавлены хлороформ и вода; при этом происходило разделение на два слоя. Нижний окрашенный органический слой был отделён и промыт водой. Была проведена колоночная хроматография полученного неочищенного продукта на силикагеле с использованием смеси хлороформ – метанол (1% об.) в качестве элюента. Первая фракция (зелёного цвета) представляет собой целевой продукт, что подтверждается данными масс-спектрометрии ($M = 640$) (рис. 2) и ^1H -ЯМР.

13,15,17-Триметиловый эфир хлорина e_6 . Тёмно-зелёный порошок. Выход 89,6 мг (70%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 9,71 (с, 1H, 10-H), 9,58 (с, 1H, 5-H), 8,76 (с, 1H, 20-H), 8,08 (дд, 1H, 3(1)-H), 6,37 (дд, 1H, 3(2)-H-*транс*), 6,16 (дд, 1H, 3(2)-H-*цис*), 5,37 (д, 1H, 15(1)-CH), 5,26 (д, 1H, 15(1)-CH'), 4,47 (дд, 1H, 18-H), 4,42 (д, 1H, 17-H), 4,28 (с, 3H, 13- COOCH_3), 3,84 – 3,76 (наложение м + с, сумм. 5H, 8(1)- CH_2 , 15(3)- CH_3), 3,66 (с, 3H, 12(1)- CH_3), 3,60 (с, 3H, 17(4)- CH_3), 3,49 (с, 3H, 2(1)- CH_3), 3,32 (с, 3H, 7(1)- CH_3), 2,58 (м, 1H) и 2,22 (м, 2H): 17(1)- CH_2 , 17(2)- CH_2 ; 1,80–1,71 (наложение д + т + м, сумм. 7H, 8(2)- CH_3 , 18(1)- CH_3 , 17- CH_2), -1,28 (с, 1H, 21-NH), -1,44 (с, 1H, 23-NH).



ISUCTMALDI TOF MS
Matrix: DHB
Data: 1-DHB-0001.A19[c] 14 Jul 2023 12:31 Cal: tof 15 Oct 2014 13:33
Shimadzu Biotech Axima Confidence 2.9.3.20110624: Mode Reflectron, Power: 67, Blanked, P.Ext. @600 (bin 58)
%int. 86 mV Profile 21

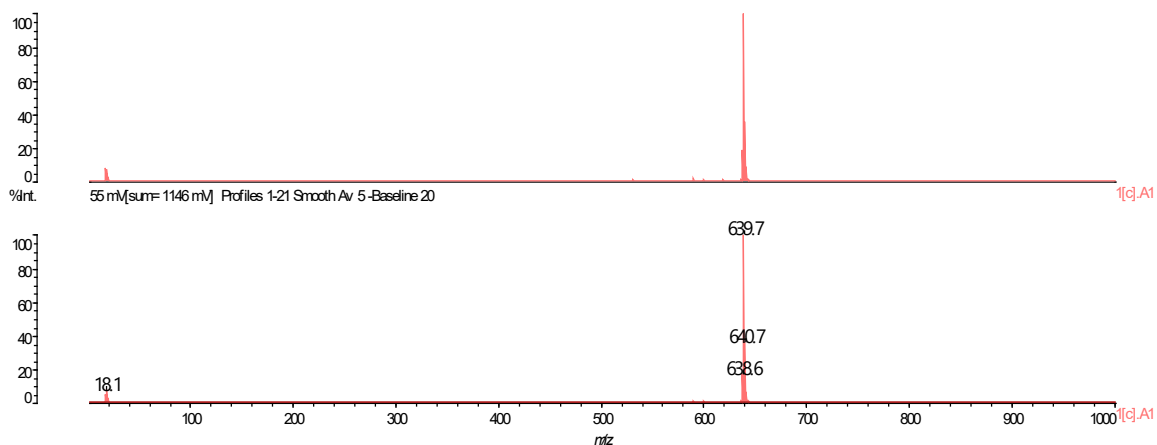


Рис. 2. Масс-спектр 13,15,17-триметилowego эфира хлорина e_6

Следует отметить, что в качестве побочных продуктов в следовых количествах образуются также моно- и диметилowy эфиры хлорина e_6 , что следует из данных масс-спектрометрии ($M = 612$ и 625 соответственно) (рис. 3). Они могут быть легко отделены хроматографически (вымываются с колонки лишь высокими концентрациями метанола вплоть до 100%).

ISUCTMALDI TOF MS
Matrix: DHB
Data: 3-DHB-0001.C19[c] 14 Jul 2023 12:34 Cal: tof 15 Oct 2014 13:33
Shimadzu Biotech Axima Confidence 2.9.3.20110624: Mode Reflectron, Power: 79, Blanked, P.Ext. @600 (bin 58)
%int. 20 mV Profile 19

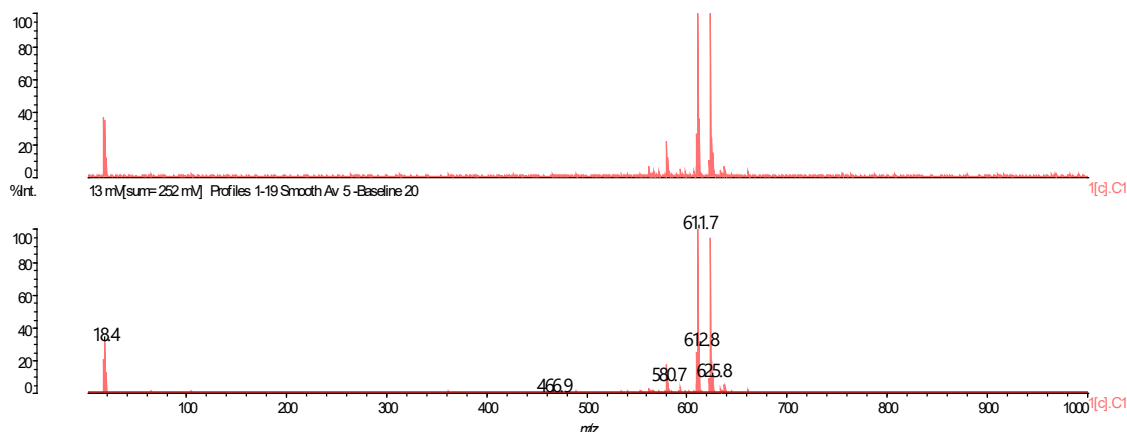
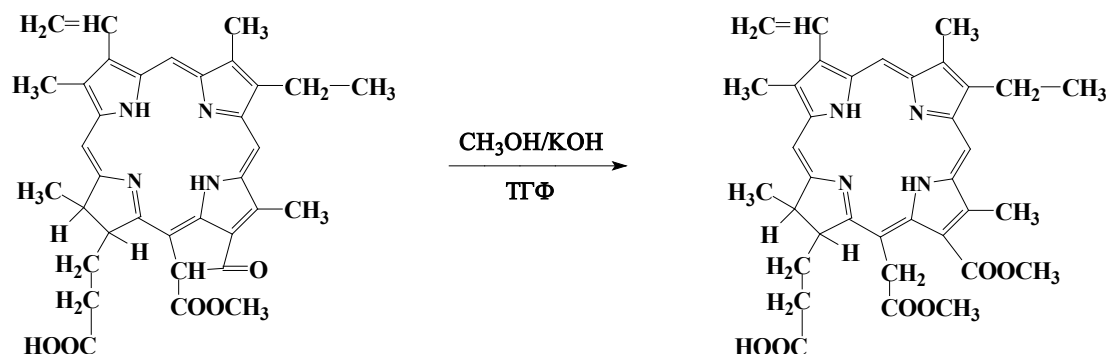


Рис. 3. Масс-спектр смеси моно- и диметилowego эфиров хлорина e_6

3. Синтез 17-карбокситетра-13,15-диметилowego эфира хлорина e_6 .





Феофорбид *a* (59,4 мг, 0,1 ммоль) был растворён в 4 мл тетрагидрофурана, гидроксид калия (145,9 мг, 2,6 ммоль) – в 6 мл метанола. Раствор щёлочи был добавлен к раствору феофорбида. Полученный результирующий раствор (зелёного цвета) был разбавлен водой и нейтрализован расчётным количеством разбавленной соляной кислоты (0,2 мл конц. HCl в 20 мл воды). При этом происходило выпадение окрашенного осадка, который был отфильтрован на бумажном фильтре, высушен при комнатной температуре и подвергнут колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси хлороформ – метанол (2% об.) в качестве элюента. Первая фракция зелёного цвета представляет собой целевой продукт, что подтверждается данными масс-спектрометрии $M = 626,1$ (рис. 4) и ^1H -ЯМР.

17-Карбокси-13,15-диметиловый эфир хлорина e_6 . Тёмно-зелёный порошок. Выход 21,1 мг (34%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 9,71 (с, 1H, 10-H), 9,58 (с, 1H, 5-H), 8,77 (с, 1H, 20-H), 8,08 (дд, 1H, 3(1)-H), 6,37 (дд, 1H, 3(2)-H-*транс*), 6,16 (дд, 1H, 3(2)-H-*цис*), 5,34 (д, 1H, 15(1)-CH), 5,28 (д, 1H, 15(1)-CH'), 4,46 (наложение д + дд, сумм. 2H, 18 H, 17-H), 4,26 (с, 3H, 13-COOC CH_3), 3,80 (кв., 2H, 8(1)-CH $_2$), 3,76 (с, 3H, 15(3)-CH $_3$), 3,59 (с, 3H, 12(1)-CH $_3$), 3,49 (с, 3H, 2(1)-CH $_3$), 3,31 (с, 3H, 7(1)-CH $_3$), 2,62 и 2,22 (оба – м, сумм. 4H, 17(1)-CH $_2$, 17(2)-CH $_2$), 1,77 (д, 3H, 8(2)-CH $_3$), 1,73 (т, 3H, 18(1)-CH $_3$), -1,45 (с, 1H, 23-NH).

ISUCTMALDI TOF MS
Matrix: DHB

Data: 2-DHB-0001.N16[c] 18 Aug 2023 16:22 Cal: tof 15 Oct 2014 13:33

Shimadzu Biotech Axima Confidence 2.9.3.20110624: Mode Reflectron, Power: 101, Blanked, P.Ext. @800 (bin 58)

%Int. 201 m/z Profile 44

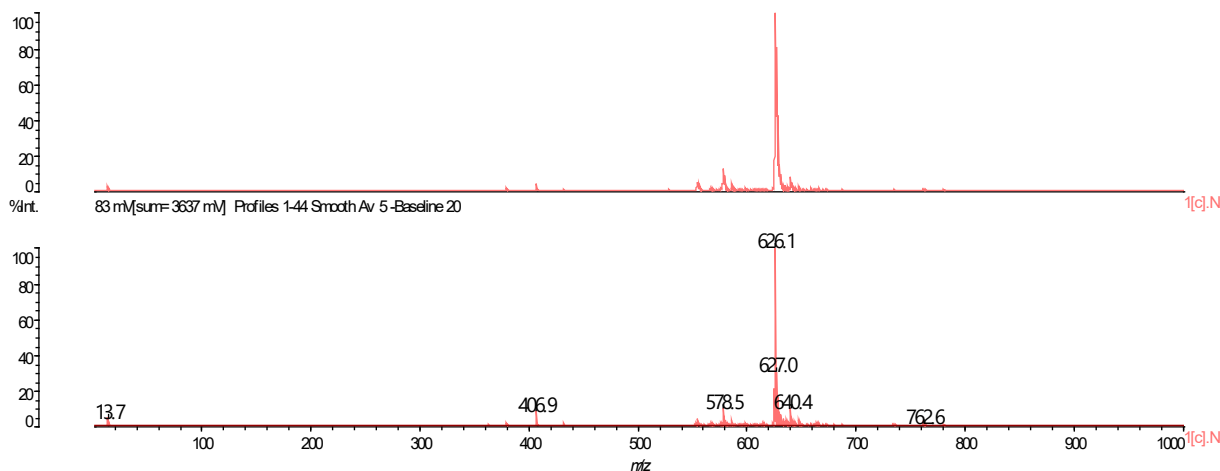


Рис. 4. Масс-спектр 17-карбокси-13,15-диметилового эфира хлорина e_6

В качестве побочного продукта образуется также монометиловый эфир хлорина e_6 ($M = 612$), вымываемый с колонки (совместно с остаточными количествами целевого продукта) смесью хлороформ – метанол (1:1 об.), что видно по данным масс-спектрометрии (рис. 5).



ISUCTMALDI TOF MS

Matrix: DHB

Data: 4-DHB-0001.P16[c] 18 Aug 2023 16:25 Cal: tof 15 Oct 2014 13:33

Shimadzu Biotech Axima Confidence 2.9.3.20110624: Mode Reflectron, Power: 95, Blanked, P.Ext. @800 (bin 58)

%Int. 23 mV Profile 32

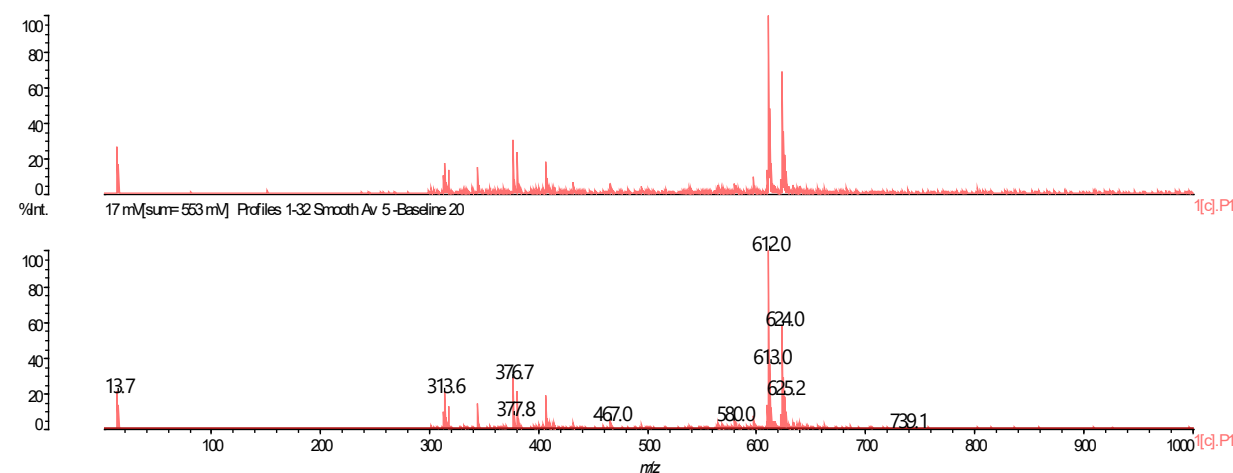
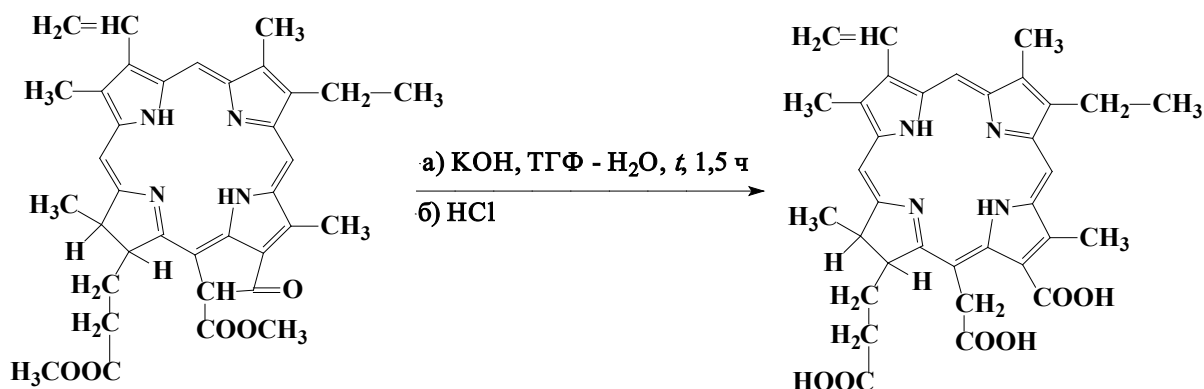
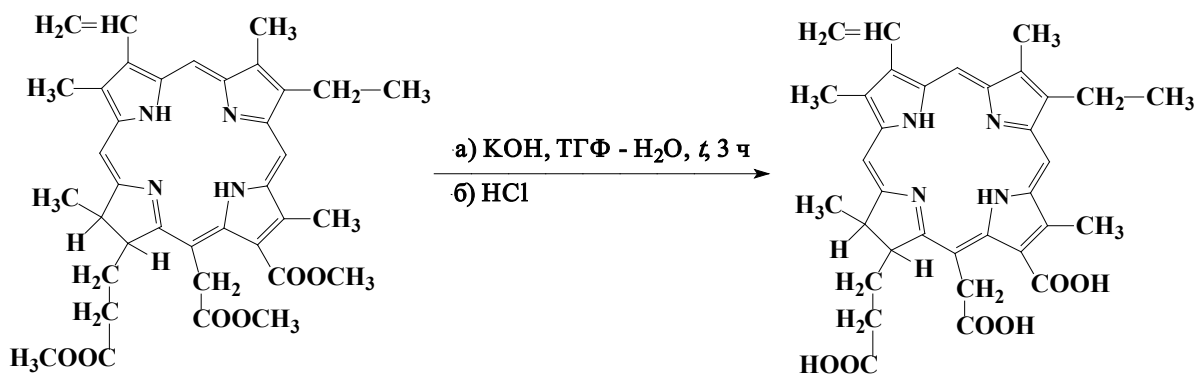


Рис. 5. Масс-спектр побочной фракции при синтезе 17-карбоксии-13,15-диметилхлорина e_6

4. Синтез хлорина e_6 из метилфеофорбида a .



Метилфеофорбид a (121,6 мг, 0,2 ммоль) был растворён в 10 мл тетрагидрофурана, гидроксид калия (3,36 г, 60 ммоль) – в 10 мл воды. Раствор щёлочи был добавлен к раствору макроциклического соединения. Реакционная смесь была подвергнута кипячению с обратным холодильником в течение 1,5 ч, по остывании разбавлена водой и нейтрализована разбавленной соляной кислотой (5 мл $\text{HCl}_{\text{конц.}}$ в 50 мл воды). Выпавший осадок был отфильтрован и высушен при комнатной температуре. Была проведена колоночная хроматография полученного продукта на силикагеле с использованием смесей «хлороформ – метанол» в качестве элюента. Хлорин e_6 элюируется с колонки в широком диапазоне концентраций метанола в хлороформе, но основное его количество вымывается смесью хлороформ – метанол 1:1 об. (при меньших концентрациях метанола вымываются преимущественно побочные продукты). Даже после проведения колоночной хроматографии хлорин e_6 всё же содержит некоторое количество примесей; выход такого «сырого» хлорина e_6 составил 29,9 мг (25%).

5. Синтез хлорина e_6 из 13,15,17-триметилового эфира хлорина e_6 .

13,15,17-Триметиловый эфир хлорина e_6 (192,0 мг, 0,3 ммоль) был растворён в 15 мл тетрагидрофурана, гидроксид калия (5,04 г, 90 ммоль) – в 15 мл воды. Раствор щёлочи был добавлен к раствору макроциклического соединения. Реакционная смесь была подвергнута кипячению с обратным холодильником в течение 3 ч, по остывании разбавлена водой и нейтрализована разбавленной соляной кислотой (7,5 мл HCl_{конц.} в 75 мл воды). Выпавший осадок был отфильтрован и высушен при комнатной температуре. Была проведена колоночная хроматография полученного продукта на силикагеле с использованием смесей «хлороформ – метанол» в качестве элюента. Основное количество хлорина e_6 было элюировано с колонки смесью хлороформ – метанол 1:1 об.; выход «сырого» хлорина составил 19,0 мг (10,6%).

Результаты и их обсуждение

Методика гидролиза сложноэфирной группы в положении 17 (в системе ацетон – соляная кислота 10:2 об., 24 ч перемешивания при комнатной температуре) первоначально использовалась для синтеза 17-монокарбоксыпроизводных 13-амидов 15-монометиловых эфиров хлорина e_6 из соответствующих 13-амидов 15,17-диметиловых эфиров хлорина e_6 [28]. Также известен модифицированный вариант этой методики – соотношение ацетон – соляная кислота 3:2 об., время перемешивания – 3 ч (при комнатной температуре) [29]. Оба варианта дают в качестве основного продукта именно 17-монокарбоксыпроизводные, не затрагивая 15-сложноэфирную группу и экзоцикл (в случае форбинов), что видно по данным ¹H-ЯМР. Однако увеличение времени проведения модифицированного варианта методики до 4 ч приводит к частичному раскрытию экзоцикла в молекуле метилфеофорбида *a* несмотря на то, что основным продуктом реакции всё же остаётся феофорбид *a*. Сам феофорбид *a* в схожих условиях (ацетон – соляная кислота 1:1 об., 5 ч перемешивания при комнатной температуре) также образует хлориновые производные в следовых количествах, однако, вопреки теоретическим ожиданиям, метилфеофорбид *a* вступает в реакцию по этому направлению несколько легче (хотя является более электрононасыщенным соединением по сравнению с собственно феофорбидом и содержит больше сложноэфирных групп).



Принципиальная возможность раскрытия форбинового экзоцикла даже таким слабым нуклеофилом, как вода, наводит на мысль о большей эффективности процесса при использовании более сильных нуклеофилов. Поэтому нами была предпринята попытка проведения раскрытия экзоцикла в молекуле метилфеофорбида *a* при помощи раствора щёлочи – гидроксида калия – в метаноле. При этом допускалась и возможность одновременного гидролиза сложноэфирных групп. Однако сам метилфеофорбид *a* в метаноле растворим очень плохо, поэтому в реакционную смесь для повышения растворимости был добавлен инертный по отношению к щелочам органический растворитель – тетрагидрофуран (ТГФ). При переходе метилфеофорбида *a* в раствор реакционная смесь приобретала ярко-зелёную окраску, что свидетельствовало о раскрытии экзоцикла. ТСХ продукта, выделенного экстракцией, демонстрировала в качестве основного продукта неполярную фракцию ярко-зелёного цвета,двигающуюся с фронтом растворителя уже при минимальных концентрациях метанола (0,5-1% об.) в смесях его с хлороформом, использовавшихся в качестве элюента. В случае даже монокарбокисильных производных полярность продукта должна была бы быть более высокой, что косвенно свидетельствовало в пользу образования триметилового эфира хлорина e_6 . Впоследствии образование триметилового эфира хлорина e_6 было подтверждено данными масс-спектрометрии и ^1H -ЯМР. В спектре ^1H -ЯМР продукта в CDCl_3 исчезает сигнал протона форбинового экзоцикла при 6,28 м.д. и появляется сигнал дополнительной метильной группы при 4,28 м.д. Гидролиз же сложноэфирных групп требует более жёстких условий (более значительные избытки щёлочи, наличие воды в растворе, повышенная температура), но осложняется протеканием побочных процессов (в частности, декарбокисилированием образующегося хлорина e_6).

Ожидалось, что 13,15,17-триметиловый эфир хлорина e_6 окажется наиболее удобным предшественником свободного хлорина e_6 (в виде трикислоты), поскольку содержит три очень близкие по химической активности сложноэфирные группы, которые должны подвергаться гидролизу в практически одинаковых условиях (в отличие от форбинов, содержащих различные реакционные центры – как минимум, экзоцикл и сложноэфирную группу). Однако на практике оказалось, что при большем времени проведения процесса гидролиза (3 ч по сравнению с 1,5 ч в случае метилфеофорбида *a*) триметиловый эфир хлорина e_6 даёт меньший выход целевого продукта (хлорина e_6) и большее количество побочных продуктов по сравнению с метилфеофорбидом *a*, что видно из данных масс-спектрометрии (рис. 6). Кроме того, хлорин e_6 даже после проведения колоночной хроматографии всё же содержит некоторое количество примесей и требует дополнительной очистки.

При использовании избытка NaNO_2 в смеси преобладает продукт с молекулярной массой, соответствующей изомерным NO_2 - или ONO -производным; при использовании стехиометрического количества нитрита в смеси остаётся значительное количество не вступившего в реакцию исходного амида, содержащего в качестве примеси продукты 20-замещения в макроцикле.

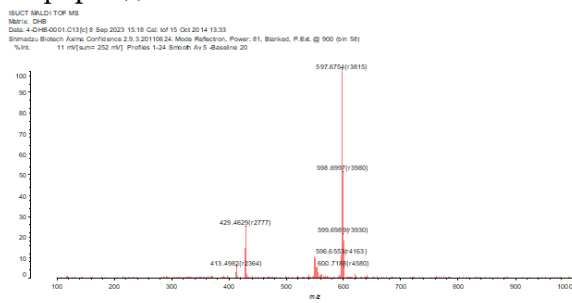
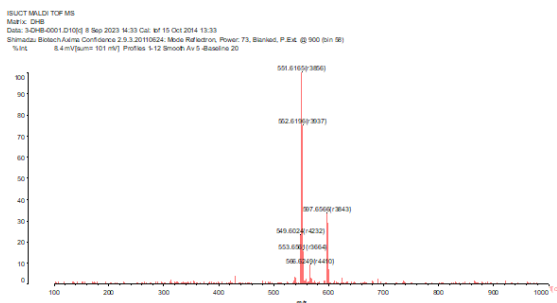
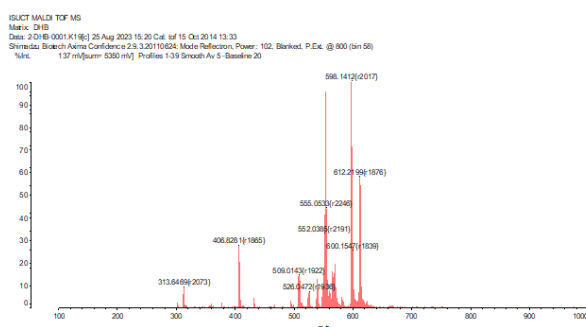
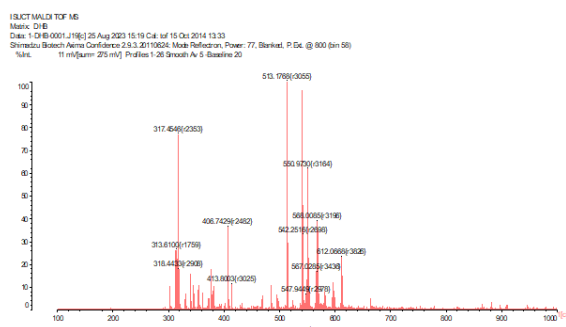
Фракция 1 (CHCl₃ – 20% об. MeOH)Фракция 2 (CHCl₃ – 50% об. MeOH)Метилфеофорбид *a*13,15,17-Триметилловый эфир хлорина *e*₆

Рис. 6. Масс-спектры основных фракций, полученных в ходе щелочного гидролиза метилфеофорбида *a* и 13,15,17-триметилового эфира хлорина *e*₆ гидроксидом калия в системе «тетрагидрофуран»

Последний вывод следует из данных спектроскопии ¹H-ЯМР: сигналы всех протонов, кроме 20-H, получают расщеплёнными, причём мажорные сигналы соответствуют исходному амиду хлорина *e*₆. Поскольку продукты 20-замещения не содержат протона в указанном положении макроцикла, то не дают сигнала в спектре ¹H-ЯМР.

Выводы

Было продемонстрировано, что форбиновый экзоцикл способен раскрываться не только сильными O- и N-нуклеофилами, но и такими относительно слабыми O-нуклеофилами, как спирты и даже вода. Изучены условия образования хлорина *e*₆ и его метиловых эфиров при обработке форбинов гидроксидом калия в различных условиях. Рассмотрены возможные альтернативные методы получения и очистки свободного хлорина *e*₆.

Список источников

1. **Миронов А.Ф.** Современное состояние химии фотосенсибилизаторов на основе природных порфиринов, хлоринов и бактериохлоринов // *Успехи химии порфиринов*. 2004. Т. 4. С. 271-289.
2. **Agostinis P., Berg K., Cengel K.A. et al.** Photodynamic therapy of cancer: an update // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61, no. 4. P. 250-281. DOI: 10.3322/caac.20114.
3. **Cabuy E.** Photodynamic therapy in cancer treatment. RCT summary for professionals // *Reliable cancer therapies. Energy-based therapies*. 2012. Vol. 3, no. 2. P. 1-54.
4. **Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В.** Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Изд-во науч. лит-ры, 2009. 204 с.



5. **Van Straten D., Mashayekhi V., De Bruijn H.S., Oliveira S., Robinson D.J.** Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions // *Cancers*. 2017. Vol. 9, no. 19. P. 1-54. DOI: 10.3390/cancers9020019.
6. **Bonnett R.** Chemical aspects of photodynamic therapy. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers, 2000. 324 p.
7. **Кустов А.В., Березин Д.Б., Стрельников А.И., Лапочкина Н.П.** Противоопухолевая и антимикробная фотодинамическая терапия: механизмы, мишени, клинико-лабораторные исследования: руководство / под науч. ред. проф. А.К. Гагуа. М.: Ларго, 2020. 108 с.
8. **Koifman O.I. et al.** Synthetic strategy of tetrapyrrolic photosensitizers for their practical application in photodynamic therapy // *Macroheterocycles*. 2022. Vol. 15, no. 4. P. 207-304. DOI: 10.6060/mhs224870k.
9. **Березин Д.Б., Каримов Д.Р., Кустов А.В.** Корролы и их производные: синтез, свойства, перспективы практического применения / под ред. О.И. Койфмана. М.: ЛЕНАНД, 2018. 304 с.
10. **Каримов Д.Р., Березин Д.Б., Томилова И.К.** Корролы как ароматические аналоги корриноидов и витамина B₁₂: синтез, структурные особенности и свойства макрогетероциклов, перспективы химии материалов на их основе // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2020. Т. 1, вып. 1. С. 9-55. DOI: 10.52957/27821900_2020_01_9. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2020tom1n1>
11. **Pandey S.K., Sajjad M., Chen Y., Zheng X., Yao R., Missert J.R., Batt C., Nabi H.A., Oseroff A.R., Pandey R.K.** Comparative Positron-Emission Tomography (PET) Imaging and Phototherapeutic Potential of ¹²⁴I- Labeled Methyl- 3-(1'-iodobenzoyloxyethyl)pyropheophorbide-*a* vs the Corresponding Glucose and Galactose Conjugates // *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52. P. 445-455. DOI: 10.1021/jm8012213.
12. **Zhang M., Zhang Z., Blessington D., Li H., Busch T.M., Madrak V., Miles J., Chance B., Glickson J.D., Zheng G.** Pyropheophorbide 2-Deoxyglucosamide: A New Photosensitizer Targeting Glucose Transporters // *Bioconjugate Chem.* 2003. Vol. 14. P. 709-714. DOI: 10.1021/bc034038n.
13. **Varchi G., Rapozzi V., Ragno D., Castoria G., Di Donato M., Pietra E.D., Benfenati V., Ferroni C., Guerrini A., Cesselli D., Saracino E.** Androgen receptor targeted conjugate for bimodal photodynamic therapy of prostate cancer in vitro // *Bioconjugate Chem.* 2015. Vol. 26, no. 8. P. 1662-1671. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00261.
14. **Tegos G.P., Anbe M., Yang Ch., Demidova T.N., Satti M., Mroz P., Janjua S., Gad F., Hamblin M.R.** Protease-Stable Polycationic Photosensitizer Conjugates between Polyethyleneimine and Chlorin(e6) for Broad-Spectrum Antimicrobial Photoinactivation // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006. Vol. 50, no. 4. P. 1402-1410. DOI: 10.1128/aac.50.4.1402-1410.2006.
15. **Hamblin M.R.** Antimicrobial photodynamic inactivation: a bright new technique to kill resistant microbes // *Current opinion in Microbiology*. 2016. Vol. 33. P. 67-73. DOI: 10.1016/j.mib.2016.06.008.
16. **Kustov A.V., Morshnev Ph. K., Kukushkina N.V., Smirnova N.L., Berezin D.B., Karimov D.R., Shukhto O.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Mal'shakova M.V., Zorin V.P., Zorina T.E.** Solvation, Cancer Cell Photoinactivation and the Interaction of Chlorin Photosensitizers with a Potential Passive Carrier Non-Ionic Surfactant Tween 80 // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 5294-5305. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms23105294>
17. **Hunninen P.H.** Chlorophylls. IV. Preparation and purification of some derivatives of chlorophylls *a* and *b* // *Acta Chem. Scand.* 1973. Vol. 27. P. 1771 - 1780.
18. **Белых Д.В.** Формирование связей С-О, С-S, С-N и С-С на периферии макроцикла фитохлоринов при их химической модификации: основные методы и синтетические применения // *Российский химический журнал*. 2017. Т. LXI, № 3. С. 69-109.
19. **Белых Д.В., Копылов Е.А., Груздев И.В., Кучин А.В.** Раскрытие экзоцикла метилфеофорбида а при действии аминов как одностадийный метод внедрения дополнительных фрагментов на периферию хлоринового макроцикла // *Журн. орг. химии*. 2010. Т. 46, № 4. С. 584-592.
20. **Nikolaeva I.A., Misharin A.Yu., Ponomarev G.V., Timofeev V.P., Tkachev Ya. V.** Chlorin e6-cholesterol conjugate and its copper complex. Simple synthesis and entrapping in phospholipid vesicles // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. P. 2872-2875. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.03.041.
21. **Gushchina O.I., Larkina E.A., Nikolskaya T.A., Mironov A.F.** Synthesis of amide derivatives of chlorin e₆ and investigation of their biological activity // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*. 2015. Vol. 153. P. 76-81. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2015.09.007.



22. **Hargus J.A., Fronczek F.R., Vicente M.G.H., Smith K.M.** Mono-(L)-aspartylchlorin- e_6 // *Photochemistry and Photobiology*. 2007. Vol. 83. P. 1006-1015. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00092.x.
23. **Jinadasa R.G.W., Hu X., Vicente M.G.H., Smith K.M.** Syntheses and cellular investigations of 17³-, 15²-, and 13¹-amino acid derivatives of chlorin e_6 // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. P. 7464-7476. DOI: 10.1021/jm2005139.
24. **Аскарлов К.А., Березин Б.Д., Евстигнеева Р.П. и др.** Порфирины: структура, свойства, синтез. М.: Наука, 1985. 333 с.
25. **Taima H., Okubo A., Yoshioka N., Inoue H.** Synthesis of cationic water-soluble esters of chlorin e_6 // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46. P. 4161–4164. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.04.069.
26. Патент 2490273 РФ. Способ получения метилфеофорбида (А) / **Койфман О.И., Пономарёв Г.В.** Оpubл. 2013.
27. **Макаров В.В.** Синтез и физико-химические характеристики тетрапиррольных макроциклов с полярными группами для антимикробной фотодинамической терапии: дис. ... канд. хим. наук. Иваново, 2023. 229 с.
28. **Тулаева Л.А., Белых Д.В., Яковлева Н.М., Селькова И.А., Рочева А.В., Кучин А.В.** Синтез и исследование производных хлорофилла, содержащих свободную карбоксильную группу // *Химия и химическая технология*. 2006. Т. 49, вып. 4. С. 82-87.
29. **Березин М.Б.** Сольватация хлорофилла и родственных соединений: дис. ... д-ра хим. наук. Иваново: ИХР РАН, 1993. 340 с.

Поступила в редакцию 27.10.2023

Одобрена после рецензирования 15.11.2023

Принята к опубликованию 21.11.2023



СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ В ГЕРМЕТИЧНОМ РЕАКТОРЕ MONOWAVE 50

Л. И. Савина¹, А. А. Соколов²

Луиза Ильинична Савина, магистрант, Александр Андреевич Соколов, канд. хим. наук, старший научный сотрудник

¹Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия

²Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия

e-mail: morose@mail.ru

Ключевые слова:

2-хлорнитробензол, 2,4-дихлор-1,5-динитробензол, азагетероциклы, реактор Monowave 50, ароматическое нуклеофильное замещение

Аннотация. Осуществлён процесс ароматического нуклеофильного замещения в 2-хлорнитробензоле и 2,4-дихлор-1,5-динитробензоле в реакторе для синтеза Monowave 50. Установлено ускорение реакций субстратов с азагетероциклическими соединениями (пиридином или индолом) в герметично закрытых сосудах.

Для цитирования:

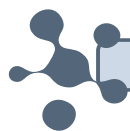
Савина Л.И., Соколов А.А. Синтез N-замещенных гетероциклов в герметичном реакторе Monowave 50 // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 4. С. 82-88. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Введение

Азотсодержащие гетероциклы являются полезными строительными блоками для получения биологически активных молекул. Так, ароматическое нуклеофильное замещение в 2-хлорнитробензоле атома галогена на азагетероциклические фрагменты с дальнейшей функционализацией приводит к продуктам, обладающим противовирусной [1], противораковой [2], противогрибковой активностью [3]. Аналогичные реакции S_NAr в 2,4-дихлор-1,5-динитробензоле позволяют получить вещества с ингибирующей протонную помпу (для подавления секреции желудочной кислоты) [4] активностью, противораковой [5], антибактериальной [6], противотуберкулезной [7-9], противовирусной [10], активирующей ионные каналы KCNQ (для лечения эпилепсии и ряда других заболеваний) активностью [11].

Одной из задач современной химии является сокращение времени синтеза необходимых веществ, что экономит время и увеличивает производительность синтеза. Одним из способов ускорения реакций S_NAr – это их проведение при наличии избыточного давления в реакционной среде [12-15].

Целью данной работы является разработка методики ароматического нуклеофильного замещения 2-хлорнитробензола и 2,4-дихлор-1,5-динитробензола с азотсодержащими гетероциклами в условиях герметично закрытого реактора-автоклава.



Основная часть

Для проведения реакций S_NAr использовали Monowave 50 (рис. 1). Это прочный и безопасный лабораторный реактор для синтеза в герметичных сосудах при температуре до 250 °С и давлении до 20 бар [16]. В реакторе используется кондуктивный нагрев герметичного стеклянного сосуда через нагревательную рубашку из нержавеющей стали и онлайн-мониторинг температуры и давления в дополнение к магнитному перемешиванию. Реактор позволяет провести синтез в несколько раз быстрее, чем традиционные установки с нагревательными пластинами и мешалками.

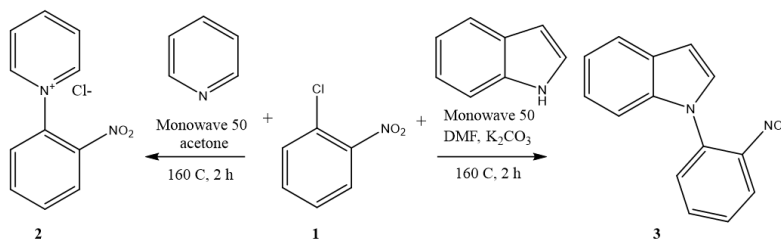
В качестве модельного нуклеофила использовали пиридин. Этот азагетероциклический фрагмент часто встречается в синтезируемых соединениях [17-18], а образующиеся соли пиридиния служат субстратами для внутримолекулярной циклизации с формированием конденсированных систем [19-20].

Пиридин и 2-хлорнитробензол (1) помещали в виалу из боросиликатного стекла, добавляли растворитель – обезвоженный ацетон. Виалу закрывали силиконовым колпачком с прокладкой, помещали в реактор и закрывали крышку. Далее включали перемешивание и нагревали до 60 °С в течение 2 часов. Однако получить продукт в этих условиях не удалось. Для синтеза хлорида 1-(2-нитрофенил)пиридиния (2) провели ряд опытов с варьированием температуры от 80 °С с шагом в 20 °С. При этом повышение температуры выше точки кипения растворителя создавало рост давления внутри реактора. Только проведение синтеза при 160 °С в течение 2 часов и давлении от 8 (начало эксперимента) до 18 атмосфер (окончание эксперимента) привело к выделению из реакционной массы осадка, который отфильтровывали и сушили. Были записаны спектр 1H ЯМР и масс-спектр высокого разрешения, совпадающие с предполагаемыми спектральными характеристиками продукта. Проведение аналогичной реакции S_NAr в открытой круглодонной колбе при кипении пиридина (115 °С) требовало более 24 часов для получения сравнимого выхода с процессом в Monowave 50.

Другим использованным нуклеофилом был индол. Он известен как универсальный гетероциклический строительный блок благодаря своей множественной фармакологической активности и часто используется при создании кандидатов в лекарственные препараты [21-22]. Для реакции вещества 1 с индолом в качестве растворителя использовали ДМФА, в качестве основания – карбонат калия.

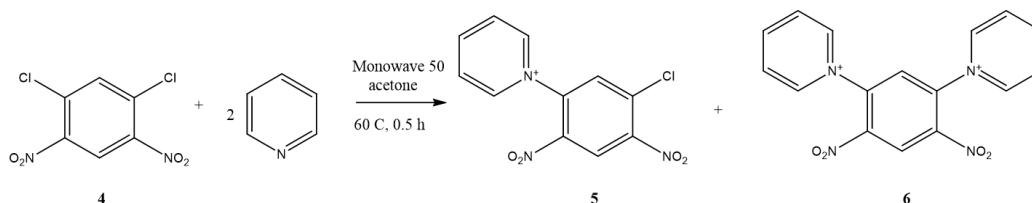


Рис. 1. Реактор Monowave 50 (вид спереди)

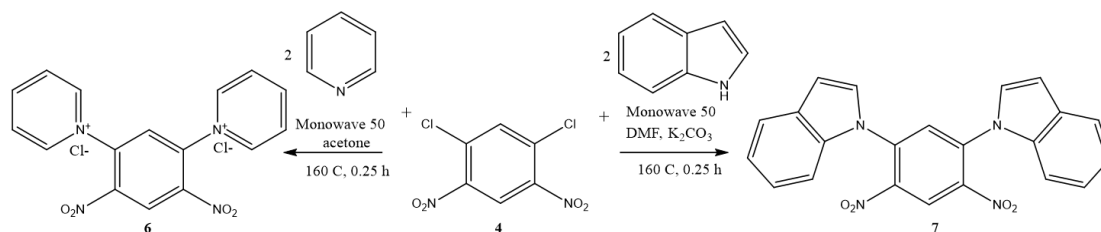


Проведение процесса S_NAr при 160 °С в течение 2 часов и давлении от 2 (начало эксперимента) до 5 атмосфер (окончание эксперимента) привело к реакционной смеси, которую выливали в воду и путем фильтрации получали 1-(2-нитрофенил)-1H-индол (3). Для сравнения, в опыте в открытой трехгорлой колбе за то же время целевого вещества не образовывалось и после 2 часов были выделены только исходный индол и галогеннитроарен.

Далее было осуществлена реакция замещения в 2,4-дихлор-1,5-динитробензоле (4), гораздо более активном из-за наличия двух активирующих групп, субстрате. При попытке замещения обоих атомов галогена на пиридиновый фрагмент при 60 °С в ацетоне в течение 30 мин была получена смесь веществ, состоящая из хлорида 1-(5-хлор-2,4-динитрофенил)пиридиния (5) и ожидаемого дихлорида 1,1'-(4,6-динитро-1,3-фенилен)-бис(пиридиния) (6).



Было проведено изучение влияние температуры и времени реакции на состав продуктов. Оказалось, что чистое вещество 5 можно получить при проведении опыта не выше 30 °С, перемешивая реакционную смесь 1,5 часа. Для синтеза же соединения 6 требовалось нагревание до 160 °С (давление в реакторе составляло от 7 до 18 атм), что сокращало требуемое время до 15 минут. Данные температура и время оказались подходящими и для замещения обоих атомов галогенов вещества 4 на индольные фрагменты. При этом, как и в случае 2-хлорнитробензола, растворителем служил ДМФА, а основанием - карбонат калия.



В результате проведенных опытов были отработаны методики реакций S_NAr в активированных аренах в герметичном реакторе Monowave 50 для получения веществ, содержащих пиридиновый или индольный фрагмент/ы. К достоинствам предложенного способа синтеза относится короткое время процесса, минимизированный расход растворителей и экономия электроэнергии благодаря малой продолжительности реакций.



Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе PolyTherm A со скоростью нагревания 3 °С/мин и не корректировали. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» для растворов веществ. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ¹H (ДМСО δ2.50 м.д. или хлороформ δ7.26 м.д.) спектрах. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе «Bruker micrOTOF II» (BrukerDaltonics), метод ионизации – электрораспыление (ESI), диапазон сканирования масс (*m/z* 50) 3000 Да, шприцевой ввод вещества. Растворитель MeCN или MeOH, скорость потока раствора – 3 мкл/мин. Температура интерфейса 180 °С, газ распылитель – азот (4.0 л/мин).

Методика синтеза хлорида 1-(2-нитрофенил)пиридиния

В стеклянный флакон, объемом 10 мл, загружали 0,33 г (2,1 ммоль) 2-хлорнитробензола, 0,18 мл (2,2 ммоль) пиридина, 6 мл обезвоженного ацетона и магнитный якорь. Флакон закрывали силиконовым колпачком и помещали в реактор Monowave 50. Закрывали крышку прибора. Включали перемешивание магнитной мешалки (400 оборотов в минуту) и нагрев в режиме AFAP (нагрев с максимальной скоростью) до 160 °С. При достижении заданной температуры выдерживали смесь 120 минут. Далее охлаждали реактор до 30 °С, открывали крышку и доставали флакон. Снимали с него колпачок, доставали магнитный якорь, выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали обезвоженным ацетоном и высушивали в сушильном шкафу.

Хлорид 1-(2-нитрофенил)пиридиния (2). Выход 0,44 г (89%). $T_{пл.} = 247-251$ °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 8.06 (ддд, J 8.6 Гц, 7.0 Гц, 1.8 Гц, 1H, H⁴), 8.09-8.18 (м, 2H, H^{5,6}), 8.41 (т, J 8.6 Гц, 2H, H^{3,5}), 8.55 (дд, J 8.3 Гц, 1.4 Гц, 1H, H³), 8.93 (тд, J 7.9 Гц, 1.5 Гц, 1H, H⁴), 9.43 (д, J 6.0 Гц, 2H, H^{2,6}). HRMS: *m/z* вычислено C₁₁H₉N₂O₂⁺ 201.0659 [M]⁺, найдено: 201.0651.

Методика синтеза 1-(2-нитрофенил)-1H-индола

В стеклянный флакон, объемом 10 мл, загружали 0,33 г (2,1 ммоль) 2-хлорнитробензола, 0,26 г (2,2 ммоль) индола, 0,46 г (3,3 ммоль) карбоната калия, 6 мл ДМФА и магнитный якорь. Флакон закрывали силиконовым колпачком и помещали в реактор Monowave 50. Закрывали крышку прибора. Включали перемешивание магнитной мешалки (400 оборотов в минуту) и нагрев в режиме AFAP до 160 °С. При достижении заданной температуры выдерживали смесь 120 минут. Далее охлаждали реактор до 30 °С, открывали крышку и доставали флакон. Снимали с него колпачок, доставали магнитный якорь, выливали содержимое в стакан с 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали водой и высушивали в сушильном шкафу.

1-(2-Нитрофенил)-1H-индол (3). Выход 0,43 г (86%). $T_{пл.} = 83-86$ °С [23]. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 6.74 (дд, J 3.2, 0.8 Гц, 1H), 7.12-7.22 (м, 4H), 7.55-7.62 (м, 2H), 7.67-7.71 (м, 1H), 7.74 (дт, J 7.8, 1.2 Гц, 1H), 8.04 (дд, J 8.2, 1.2 Гц, 1H). HRMS: *m/z* вычислено C₁₄H₁₁N₂O₂⁺ 239.0821 [M+H]⁺, найдено: 239.0821.

**Методика синтеза хлорида 1-(5-хлор-2,4-динитрофенил)пиридиния и дихлорида 1,1'-(4,6-динитро-1,3-фенилен)-бис(пиридиния)**

В стеклянный флакон, объемом 10 мл, загружали 0,5 г (2,1 ммоль) 2,4-дихлор-1,5-динитробензола, 0,18 мл (2,2 ммоль) пиридина (для синтеза **5**) или 0,36 мл (4,4 ммоль) пиридина (для синтеза **6**), 6 мл обезвоженного ацетона и магнитный якорь. Флакон закрывали силиконовым колпачком и помещали в реактор Monowave 50. Закрывали крышку прибора. Включали перемешивание магнитной мешалки (400 оборотов в минуту) и нагрев в режиме AFAP до 30 °С (для синтеза **6**) или до 160 °С (для синтеза **7**). При достижении заданной температуры выдерживали смесь 90 минут (для синтеза **6**) или 15 минут (для синтеза **7**). Далее охлаждали реактор до 30 °С, открывали крышку и доставали флакон. Снимали с него колпачок, доставали магнитный якорь, выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали обезвоженным ацетоном и высушивали в сушильном шкафу.

Хлорид 1-(5-хлор-2,4-динитрофенил)пиридиния (**5**). Выход 0,52 г (79%). $T_{пл.} = 162-164$ °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 8.44 (т, J 8.5 Гц, 2H, H^{3,5}), 8.85 (с, 1H, H⁶), 8.96 (т, J 8.5 Гц, 1H, H⁴), 9.32 (с, 1H, H³), 9.38 (д, J 6.0 Гц, 2H, H^{2,6}). HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4^+$ 280.0120 [M]⁺, найдено: 280.0111.

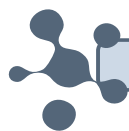
Дихлорид 1,1'-(4,6-динитро-1,3-фенилен)-бис(пиридиния) (**6**). Выход 0,75 г (90%). $T_{пл.} > 300$ °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 8.52 (т, J 8.5 Гц, 4H, H^{3,5,3',5'}), 9.02 (т, J 8.5 Гц, 2H, H^{4,4'}), 9.24 (с, 1H, H⁶), 9.44 (с, 1H, H³), 9.66 (д, J 5.5 Гц, 4H, H^{2,6,2',6'}). HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4^{2+}$ 324.0853 [M]⁺, найдено: 324.0841.

Методика синтеза 1,1'-(4,6-динитро-1,3-фенилен)бис(1H-индола)

В стеклянный флакон, объемом 10 мл, загружали 0,5 г (2,1 ммоль) 2,4-дихлор-1,5-динитробензола, 0,52 г (4,4 ммоль) индола, 0,92 г (6,6 ммоль) карбоната калия, 6 мл ДМФА и магнитный якорь. Флакон закрывали силиконовым колпачком и помещали в реактор Monowave 50. Закрывали крышку прибора. Включали перемешивание магнитной мешалки (400 оборотов в минуту) и нагрев в режиме AFAP до 160 °С. При достижении заданной температуры выдерживали смесь 15 минут. Далее охлаждали реактор до 30 °С, открывали крышку и доставали флакон. Снимали с него колпачок, доставали магнитный якорь и выливали содержимое в стакан с 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали водой и высушивали в сушильном шкафу.

1,1'-(4,6-Динитро-1,3-фенилен)бис(1H-индол) (**7**). Выход 0,65 г (78%). $T_{пл.} = 124-128$ °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 6.72 (д, J 8.2 Гц, 2H), 7.20 (м, 4H), 7.55 (м, 4H), 7.84 (с, 1H), 8.28 (д, J 7.8 Гц, 2H), 8.95 (с, 1H). HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4^+$ 399.1094 [M+H]⁺, найдено: 399.1083.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук № МК-3459.2022.1.3.



СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Xu H., Liu W.-Q., Fan L.-L., Chen Y., Yang L.-M., Lv L., Zheng Y.-T. Synthesis and HIV-1 Integrase Inhibition Activity of some N-Arylindoles // *Chem. Pharm. Bull.* 2008. Vol. 56, iss. 5. P. 720-722. DOI: 10.1248/cpb.56.720. URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/56/5/56_5_720/_article
2. Desplat V., Moreau S., Belisle-Fabre S., Thiolat D., Uranga J., Lucas R., de Moor L., Massip S., Jarry C., Mossalayi D.M., Sonnet P., Deleris G., Guillon J. Synthesis and evaluation of the antiproliferative activity of novel isoindolo[2,1-*a*]quinoxaline and indolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2011. Vol. 26(5). P. 657-667. DOI: 10.3109/14756366.2010.548326. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14756366.2010.548326>
3. Xu H., Fan L.-L. Antifungal agents. Part 4: Synthesis and antifungal activities of novel indole[1,2-*c*]-1,2,4-benzotriazine derivatives against phytopathogenic fungi *in vitro* // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46(1). P. 364-369. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.10.022. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523410007622>
4. Yan Y., Liu Z., Zhang J., Xu R., Hu X., Liu G. A reverse method for diversity introduction of benzimidazole to synthesize H⁺/K⁺-ATP enzyme inhibitors // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21(14). P. 4189-4192. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.05.080. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X11007098>
5. Tokay E., Güngör T., Hacıoğlu N., Önder F.C., Gülhan Ü.G., Tok T.T., Çelik A., Ay M., Köçkar F. Prodrugs for nitroreductase-based cancer therapy-3: Antitumor activity of the novel dinitroaniline prodrugs/Ssap-NtrB enzyme suicide gene system: Synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluation in prostate cancer // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 187. P. 111937-111957. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111937. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S022352341931089X>
6. Kumar K., Awasthi D., Lee S.-Y., Cummings J.E., Knudson S.E., Slayden R.A., Ojima I. Benzimidazole-based antibacterial agents against // *Francisella tularensis* // *Bioorganic Med. Chem.* 2013. Vol. 21, iss. 11. P. 3318-3326. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.02.059. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089613002605>
7. Kumar K., Awasthi D., Lee S.-Y., Zanardi I., Ruzsicska B., Knudson S., Tonge P.J., Slayden R.A., Ojima I. Novel Trisubstituted Benzimidazoles, Targeting *Mtb* FtsZ, as a New Class of Antitubercular Agents // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54(1). P. 374-381. DOI: 10.1021/jm1012006. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm1012006>
8. Awasthi D., Kumar K., Knudson S., Slayden R.A., Ojima I. SAR Studies on Trisubstituted Benzimidazoles as Inhibitors of *Mtb* FtsZ for the Development of Novel Antitubercular Agents // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56(23). P. 9756-9770. DOI: 10.1021/jm401468w. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm401468w>
9. Gong Y., Karakaya S.S., Guo X., Zheng P., Gold B., Ma Y., Little D., Roberts J., Warriar T., Jiang X., Pingle M., Nathan C.F., Liu G. Benzimidazole-based compounds kill *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 75. P. 336-353. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.01.039. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523414000853>
10. Zhong Q.-F., Liu R., Liu G. Structure-activity relationship studies on quinoxalin-2(1*H*)-one derivatives containing thiazol-2-amine against hepatitis C virus leading to the discovery of BH6870 // *Mol. Divers.* 2015. Vol. 19(4). P. 829-853. DOI: 10.1007/s11030-015-9610-6. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-015-9610-6>
11. Patent N 2011/0257146 A1 US. Method of treating KCNQ related disorders using organozinc compounds / Li M., Sun H., Xiong Q. Publ. 2011. URL: <https://patents.google.com/patent/US20110257146A1/en>
12. Iyata T., Isogami Y., Toyoda J. Aromatic Nucleophilic Substitution of Halobenzenes with Amines under High Pressure // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991. Vol. 64(1). P. 42-49. DOI: 10.1246/bcsj.64.42. URL: <https://www.journal.csj.jp/doi/10.1246/bcsj.64.42>
13. Lengyel L., Gyóllai V., Nagy T., Dormán G., Terlezky P., Háda V., Nógrádi K., Sebök F., Üрге L., Darvas F. Stepwise aromatic nucleophilic substitution in continuous flow. Synthesis of an unsymmetrically substituted 3,5-diamino-benzonitrile library // *Mol. Divers.* 2011. Vol. 15(3). P. 631-638. DOI: 10.1007/s11030-010-9300-3. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-010-9300-3>
14. Petersen T.P., Larsen A.F., Ritzen A., Ulven T. Continuous Flow Nucleophilic Aromatic Substitution with Dimethylamine Generated *In Situ* by Decomposition of DMF // *J. Org. Chem.* 2013. Vol. 78(8). P. 4190-4195. DOI: 10.1021/jo400390t. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo400390t>



15. **Kocienski P.** Conductively Heated Sealed-Vessel Reactor: Synthesis of Olanzapine // *Synfacts*. 2017. Vol. 13(03). P. 0231. DOI: 10.1055/s-0036-1590077. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1590077>
16. Synthesis reactor: Monowave 50 // *Anton Paar*: [site]. URL: <https://www.anton-paar.com/corpen/products/details/synthesis-reactor-monowave-50/>
17. **Abramov I.G., Baklagin V.L., Makarova E.S., Kleikova D.E.** Nitrogen-containing heterocyclic O-, and S-nucleophiles in reactions with 4-nitrophthalonitrile and 4-bromo-5-nitrophthalonitrile // *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*. 2021. Vol. 2, no. 4. P. 93-99. DOI: 10.52957/27821900_2021_04_93. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-4>
18. **Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T.** Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57, iss. 24. P. 10257-10274. DOI: 10.1021/jm501100b. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm501100b>
19. **Begunov R.S., Sokolov A.A., Filimonov S.I.** Synthesis of Quinone Derivatives of Benzannulated Heterocycles with Bridgehead Nitrogen // *Rus. J. Org. Chem.* 2020. Vol. 56. P. 1383-1391. DOI: 10.1134/S1070428020080084. URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428020080084>
20. **Begunov R.S., Zaitseva Yu.V., Sokolov A.A., Egorov D.O., Filimonov S.I.** Synthesis and Antibacterial Activity of 1,2,3,4-Tetrahydro- and Pyrido[1,2-*a*]Benzimidazoles // *Pharm. Chem. J.* 2022. Vol. 56, no. 1. P. 22-28. DOI: 10.1007/s11094-022-02596-0. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11094-022-02596-0>
21. **Kumar S., Ritika.** A brief review of the biological potential of indole derivatives // *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 6. P. 121-140. DOI: 10.1186/s43094-020-00141-y. URL: <https://fjps.springeropen.com/articles/10.1186/s43094-020-00141-y>
22. **Teraiya N., Agrawal K., Patel T.M., Patel A., Patel S., Shah U., Shah S., Rathod K., Patel K.** A Review of the Therapeutic Importance of Indole Scaffold in Drug Discovery // *Current Drug Discovery Technologies*. 2023. Vol. 20(6). Article ID: e050523216584. DOI: 10.2174/1570163820666230505120553. URL: <https://www.eurekaselect.com/article/131536>
23. **Badigenchala S., Rajechkumar V., Sekar G.** A Iodine mediated intramolecular C2-amidative cyclization of indoles: a facile access to indole fused tetracycles // *Org. Biomol. Chem.* 2016. Vol. 14(7). P. 2297-2305. DOI: 10.1039/C5OB02449H. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ob/c5ob02449h>

Поступила в редакцию 28.10.2023

Одобрена после рецензирования 15.11.2023

Принята к опубликованию 21.11.2023



CASE STUDY ON 4-ISOPROPYL-ORTHO-XYLENE PRODUCTION

O. A. Mazurin¹, V. A. Shakun², T. N. Nesterova², S. V. Vostrikov²,
E. A. Kurganova³, G. N. Koshel³, A. S. Frolov³, V. S. Kabanova³, E. I. Bajov³

Oleg A. Mazurin, Leading Engineer; Vladimir A. Shakun, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; Tatiana N. Nesterova, Candidate of Chemical Sciences, Professor; Sergey V. Vostrikov, Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher; Ekaterina A. Kurganova, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Georgy N. Koshel, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Alexander S. Frolov, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; Victoria S. Kabanova, Assistant; Egor I. Bajov, Postgraduate Student

¹Company "Honeywell Process Solutions", Moscow, Russia

²Samara State Technical University, Samara, Russia, shakyh@mail.ru

³Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, kurganovaea@ystu.ru

Keywords:
alkylation,
realkylation,
propylene,
sulphocationics,
o-xylene

Abstract. We have experimentally studied the alkylation reaction of o-xylene with propylene under kinetic control conditions followed by realkylation under thermodynamic control conditions. The paper provides an analysis of the alkylation reaction products obtained under kinetic control as well as kinetic analysis and thermodynamic analysis of the overalkylation process. The authors have considered the methyl group migration reactions during overalkylation and have given kinetic analyses of these reactions. We found that the optimal method for the preparation of 4-isopropyl-o-xylene is to conduct the process in two stages. The first one is a liquid-phase alkylation of o-xylene under kinetic control at 353 K. The second stage is liquid-phase realkylation of the obtained alkylation reaction mass until reaching thermodynamic equilibrium at a temperature range of 303-353 K under certain conditions. These conditions should ensure minimal migration of methyl groups, i.e. with minimum contact time and alkyl-/aryl- < 0.5 ratio in the reaction products.

For citation:

Mazurin, O.A., Shakun, V.A., Nesterova, T.N., Vostrikov, S.V., Kurganova, E.A., Koshel, G.N., Frolov, A.S., Kabanova, V.S. & Bajov, E.I. (2023) Case study on 4-Isopropyl-ortho-xylene production, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(4), pp. 89-99 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Introduction

Friedel-Crafts alkylation reaction is one of the most important chemical methods for the production of alkylaromatic hydrocarbons (HCs), which are widely used to produce stabilisers, fuel additives, pharmaceuticals, and agricultural chemicals.

The most common large-tonnage process based on this method is the production of alkylaromatic HCs (isopropylbenzenes, isopropyltoluenes, cyclohexylbenzene) required for the corresponding phenols and ketones production by hydroperoxide method [1].



Many publications have been devoted to the laws of isopropylaromatic HC production by alkylation catalysed by Lewis and Brønsted acids under homogeneous or heterogeneous conditions; we have analysed several of them in [2]. However, the process of isopropylxylenes production is one of the least studied of all known technological processes for the alkyaromatic hydrocarbons production.

Therefore, this paper is devoted to a special case of isopropylxylene production - the process of alkylation of *o*-xylene with propylene. On the one hand, this is due to theoretical interest, since it is possible to study the whole complex of transformations occurring during Friedel-Crafts alkylation of xylenes. On the other hand, the results of the study have important applications, as they open a potential way to obtain the intermediate 3,4-xylenol via 4-isopropyl-*o*-xylene (4-IPOX). 3,4-Xylenol is widely used for the production of various pesticides, such as 3,4-dimethylphenyl-*N*-methylcarbamate [3], and, equally with other xylenols, for the production of trixylyl phosphates, components of flame-retardant oils [4].

The complexity of the alkylation process of *o*-xylene with propylene and realkylation of isopropyl-*o*-xylenes is based on the possibility of migration reactions of the isopropyl group in xylenes.

The patent [5] discusses a method for *p*-xylene alkylation with propylene and isopropyl alcohol in the presence of sulfuric acid and $\text{BF}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$. The results show that $\text{BF}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$ yields an equilibrium mixture consisting of 56% of 1,4-dimethyl-2,5-diisopropylbenzene. The only by-product reported by the authors is 1,4-dimethyl-2-isopropylbenzene. The formation of *o*-, *m*-xylene and polymethylbenzene derivatives has not been described.

The paper [6] presents data on alkylation of *o*-xylene with propylene on cationite KU-2 and aluminium chloride. It is shown that methyl group migration takes place in the presence of aluminium chloride. However, no conclusions about reaching equilibrium in the isopropyl-*o*-xylene system are drawn from the data obtained, and no practical ways of suppressing undesirable migration of methyl groups are discussed.

Paper [7] describes the isomerisation of mono- and diisopropyl derivatives of *o*-xylene, but there are no data on the realkylation of di-isopropyl-*o*-xylene to *o*-xylene. Also, this paper does not consider the possibility of methyl group migration.

Papers [8-9] describe the *o*-xylene alkylation with isopropanol in the presence of various solid catalysts. The authors report the achievement of high yield of 4-IPOC. Additionally, [9] shows the possibility of formation of isopropyltoluenes and trimethylbenzenes under experimental conditions. But chemical equilibrium was apparently not reached in these studies. Thus, there are no data on the equilibrium compositions of isomeric isopropyl-*o*-xylenes.

The patent [10] describes a method for the preparation of 4-IPOC by *o*-xylene alkylation with propylene in the presence of an $\text{AlCl}_3\text{-CH}_3\text{NO}_2$ catalyst. Information on the reaction masses composition does not allow us to draw a definite conclusion as to whether chemical equilibrium in the system has been reached. Moreover, there are no data on methyl group migration side reactions.

One of the main problems to be solved in the alkylation of *o*-xylene with propylene is the process conditions under which the methyl group migration is minimised. Failing



to observe this restriction inevitably leads to formation in the reaction mass not only of isopropyltoluenes and polymethylbenzenes, but also of isopropyl-*m*- and *p*-xylenes.

Isopropyl-*m*- and *p*-xylenes have close boiling points to the target 4-IPOX. Respectively, their presence in the reaction mass can significantly reduce the cost-effectiveness of the technology due to the complex block of target product isolation included in it.

The purpose of this study is to solve fundamental issues of extremely selective production of 4-isopropyl-*o*-xylene from available petrochemical feedstock - *o*-xylene and propylene.

Main body

We used as initial substances: *o*-xylene, purity not less than 99.5% wt. according to gas-liquid chromatography (GLC); propylene - industrial sample with the content of the main substance 99.5% wt. produced by JSC "Novokuibyshevskaya petrochemical company (NPC)"; anhydrous technical aluminium chloride with the content of the main substance 99.5% wt. produced by JSC "Kaustik"; sulphocationite Amberlyst 36 Dry produced by Dow Chemical, which before the experiments was dried from moisture by thermostatisation at 378 K to constant weight.

We performed studies on the isopropyl-*o*-xylene equilibrium transformation as follows:

We obtained a non-equilibrium mixture of isopropyl-*o*-xylenes by *o*-xylene alkylation with propylene in the presence of 5 wt% Amberlyst 36 Dry cationite at a temperature of 353 K and a contact time of 0.2-1.5 h. We conducted the reaction in a metal thermostatted reactor ($V = 500 \text{ cm}^3$ at a pressure ensuring the presence of the reactants in the liquid state. Under these conditions the propylene conversion was 100%.

We realkylated the obtained mixture in the presence of 1-3% wt% of anhydrous AlCl_3 based catalyst complex at temperatures of 303-333 K until reaching the equilibrium composition of the reaction mass.

We studied the isomerisation chemical equilibrium in the isopropyl-*o*-xylene system at atmospheric pressure in the liquid phase in an isothermal glass reactor ($V = 20 \text{ cm}^3$) under vigorous stirring (300 rpm) in the presence of an AlCl_3 -based catalyst complex. We provided the temperature constancy by circulation of the coolant in the reactor jacket. We varied the composition in the range of molar ratios "isopropyl-/aryl-", which is 0.2-1.8. We took samples from the upper hydrocarbon layer after switching off the stirrer motor and complete precipitation of the catalytic complex. We treated the samples with 10% caustic soda solution and water to deactivate the dissolved catalyst.

The main method for analysing reaction mixtures is GLC. We analysed the samples on a Crystal 2000 M instrument with the Chromatek-Analytical hardware and software system equipped with a flame ionisation detector, a carrier gas flow divider, and a quartz capillary column (60 m \times 0.25 mm) with a grafted SE-30 stationary phase. Helium was used as the carrier gas. The pressure of the carrier gas at the column inlet was 42.5 kPa. The evaporator temperature was 473 K and the detector temperature was 503 K. *N*-butanol was used as an internal standard. The temperature regime of the analysis ensured complete separation of all reaction mass components.



The identification of all mixture components involved setting up a special chemical experiment and chromatography-mass spectrometric analysis, which was performed on an Agilent 6850 gas chromatograph, equipped with an Agilent 19091S-433E capillary column (30 m×0.25 mm×0.25 μm) with a stationary phase (5% diphenylpolysiloxane + 95% dimethylpolysiloxane) and an Agilent 5975C VL MSD mass-selective detector at an ionising voltage of 70 eV.

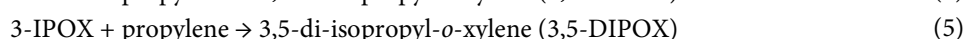
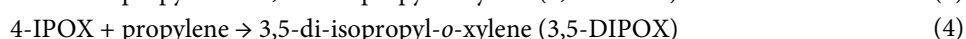
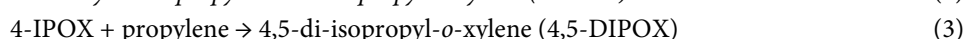
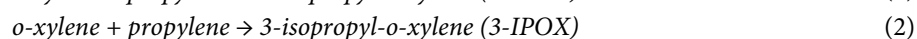
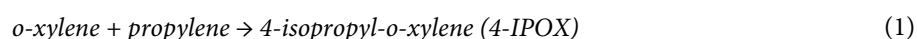
We conducted the process of obtaining 4-IPOX in two stages. In the first stage we conducted alkylation of *o*-xylene with propylene under kinetic control conditions, and in the second stage we conducted isomerisation of the alkylation reaction mass until liquid-phase equilibrium was reached in the "*o*-xylene-isopropyl-*o*-xylene" system.

Alkylation of *o*-xylene with propylene on Amberlyst 36 Dry sulphocationite

The task solved at the alkylation stage was to obtain isopropyl-*o*-xylenes as selectively as possible. To prevent the migration of methyl groups in the aromatic nucleus, alkylation should be performed on proton catalysts that allow the process to be conducted in the kinetic range. Currently, the most promising of such catalysts are macroporous sulphocationites such as Amberlyst, Lewatit, Tulsion, Purolite, and others.

According to the study [11], the Amberlyst 36 Dry catalyst allows us to obtain mixtures of cymols with predominance of para- and ortho-isomers with high selectivity. Therefore, this catalyst was also chosen for the alkylation of *o*-xylene.

We performed the alkylation at a temperature of 353 K; contact time 0-120 min, in the range of isopropyl-/aryl- ratios for the alkylation products of 0.02-1.0 mol/mol. At the alkylation stage we considered the following series-parallel transformations:



By statistics, the probabilities of formation of products by reactions (1) and (2) are equal. Reactions (3), (4), and (5) are also equally likely to occur. Thus, theoretically, the expected composition of the alkylation reaction mass should be dominated by 3-IPOX, since 4-IPOX is consumed in two reactions: (3) and (4), and 3,5-DIPOX should be doubly dominated by 4,5-DIPOX.

However, the experimental results indicate that in the reaction mass the predominant isomer is 4-IPOX, while the product of its further alkylation (4,5-DIPOX) is significantly inferior to the amount of 3,5-DIPOX (by a factor of six at a propylene/*o*-xylene molar ratio of 0.8). Figures 1 and 2 show the data on their concentration ratios.

We can assume that such component distribution of the reaction mass composition is explained by the difference in the ratio of rate constants for two parallel reactions - alkylation of 4-IPOX and alkylation of 3-IPOX - arising due to the presence of steric hindrance of adjacent isopropyl groups during the formation of 4,5-DIPOX.

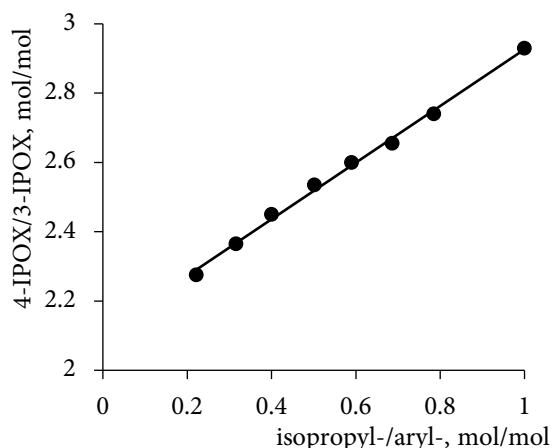


Fig. 1. Concentration ratio of mono-IPOX in the process of *o*-xylene alkylation with propylene alkylation on "Amberlyst 36 Dry" sulphocationite at 353 K

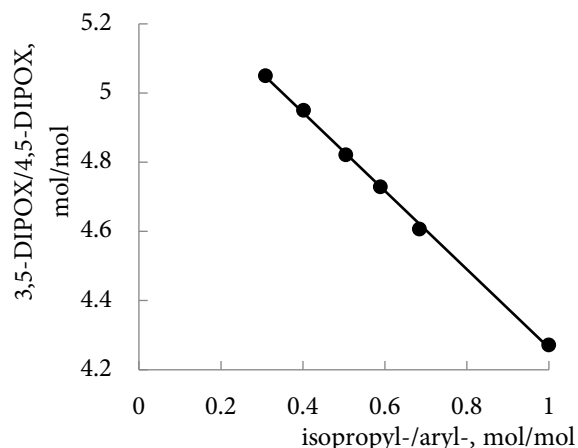


Fig. 2. Concentration ratio of di-IPOX in the process of *o*-xylene alkylation with propylene alkylation on "Amberlyst 36 Dry" sulphocationite at 353 K

Experimentally we found that the alkylation process has 100% selectivity for the sum of isopropyl-*o*-xylenes (Fig. 3). It was found the formation of two isomers in the group of monosubstituted *o*-xylenes: 4-IPOX and 3-IPOX. Their maximum concentrations in the reaction mass are reached at a propylene/*o*-xylene molar ratio equal to 1. For 4-IPOX the concentration was 35.7% mol, for 3-IPOX it was 12.4% mol. Two isomers, 4,5-DIPOX and 3,5-DIPOX, with concentrations of 4.1% mol and 17.5% mol, respectively, are also formed in the group of disubstituted *o*-xylenes.

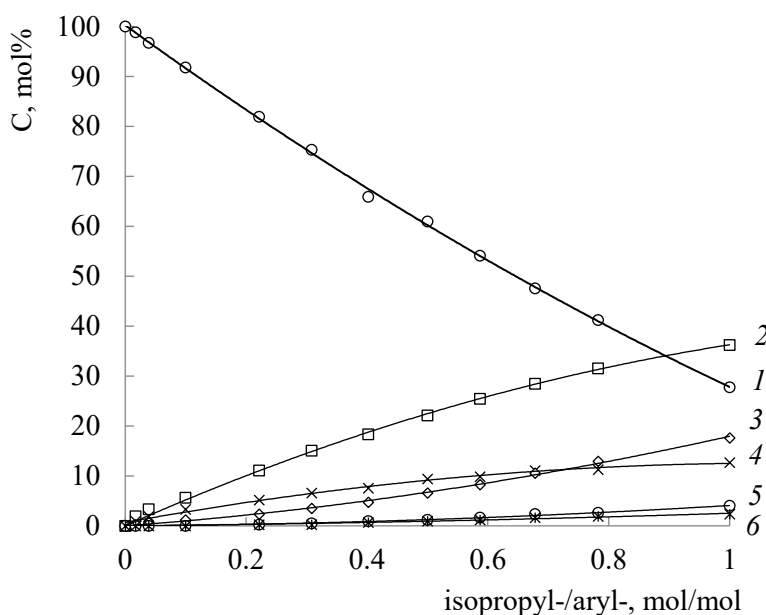


Fig. 3. Composition of reaction mass for alkylation of *o*-xylene with propylene on "Amberlyst 36 Dry" at 353 K: 1 - *o*-xylene; 2 - 4-IPOX; 3 - 3,5-DIPOX; 4 - 3-IPOX; 5 - 4,5-DIPOX; 6 - TRIIPOX

Isomerisation and realkylation of the *o*-xylene alkylation reaction mass with propylene. Thermodynamic analysis of isomerisation and overalkylation

The system "*o*-xylene - isopropyl-*o*-xylene" was represented by five components. We chose three independent reactions to describe the equilibrium:



Table 1 summarizes the results of the equilibrium study obtained.

Table 1. Study results of the reactions equilibrium (6), (7) and (8)^a

T, K	t _n , min	t _{equal} , min	Alkyl/Aryl, mol/mol	AlCl ₃ content, % wt.	K _x	t _{0,05} S
3-IPOX ↔ 4-IPOX (6)						
303	400	1200	0,07	1,6	119	4,75
303	300	1500	0,08	1,8	163	8,88
303	360	900	0,18	2,1	116	6,47
303	900	1700	1,01	2,3	132	3,30
318	360	600	0,27	1,6	107	1,35
318	480	1200	1,81	1,9	103	0,37
318	540	1200	0,77	2,3	108	0,26
333	180	420	0,06	1,8	81,5	1,68
333	180	600	0,24	2,5	101	1,11
333	180	660	0,30	1,5	97,7	1,41
333	180	660	0,63	2,4	93,6	1,19
333	180	600	0,43	2,2	92,9	0,20
333	210	720	0,82	2,1	99,5	1,26
333	180	540	1,02	1,8	96,2	1,45
333	240	660	1,27	2,0	100,0	1,20
333	150	720	1,39	2,2	92,0	0,85
353	60	300	0,39	2,3	81,1	1,57
353	45	600	0,98	6,7	76,8	0,38
373 ^b		65			70,0	16,74
393 ^b		50			34,3	4,38
413 ^b		38			31,0	6,46
4,5-DIPOX ↔ 3,5-DIPOX (7)						
303	900	1700	1,01	2,3	6,65	0,04
303	900	2700	1,00	2,3	6,78	0,07
318	480	1200	1,81	1,9	6,48	0,08
318	540	1200	0,77	2,3	6,71	0,05
333	180	600	0,43	2,2	7,59	0,16
333	210	720	0,82	2,1	5,71	0,13
333	180	540	1,02	1,8	6,70	0,08
333	240	660	1,27	2,0	7,81	0,21
333	150	720	1,39	2,2	7,44	0,18
353	45	600	0,98	6,7	6,64	0,05
353 ^b					6,5	0,3
373 ^b		65			5,59	0,55
393 ^b		50			5,50	0,46
413 ^b		38			5,90	0,53
3,5-DIPOX + OX ↔ 4-IPOX + 4-IPOX (8)						
303	900	1700	1,01	2,3	318	7,78
318	360	600	0,27	1,6	275	13,76
318	480	1200	1,81	1,9	230	4,23
318	540	1200	0,77	2,3	255	3,89
333	180	660	0,30	1,5	197	4,45



T, K	t_n , min	t_{equal} , min	Alkyl/Aryl, mol/mol	AlCl ₃ content, % wt.	K_x	$t_{0,05S}$
333	180	660	0,63	2,4	206	9,26
333	180	600	0,43	2,2	203	4,49
333	210	720	0,82	2,1	194	5,35
333	180	540	1,02	1,8	218	4,82
333	240	660	1,27	2,0	210	4,55
333	150	720	1,39	2,2	204	4,36
353	60	300	0,39	2,3	173	6,61
353	45	600	0,98	6,7	179	2,59

^a Symbols: t_n - time for the system to reach equilibrium; t_{eq} - time for studying the system under equilibrium conditions; K_x - ratio of equilibrium concentrations of reaction products in mole fractions to equilibrium concentrations of initial substances; $t_{0,05S}$ - confidence interval for the significance level of 0.05;

^b [12].

Table 2 shows the enthalpic and entropic effects of reactions (6), (7) and (8) obtained by linear approximation of the equilibrium constants ($\ln K_x$) as a function of inverse temperature $10^3/T$.

Table 2. Enthalpic ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and entropic ($\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) characteristics of the studied reactions in liquid phase

No. of reaction	T_H-T_K	$\Delta_r H_T^0(l)$	$t_{0,05S}$	$\Delta_r S_T^0(l)$	$t_{0,05S}$
6	303-413	-12.6	2.6	-0.6	7.9
7	303-413	-1.8	1.3	10.1	3.9
8	303-353	-10.5	1.2	13.0	3.6

The values of gas-phase equilibrium constants (K_r) are calculated in the Raul's law applicability approximation as:

$$K_p = K_x \left(\frac{\prod P_{vp(\text{product})}}{\prod P_{vp(\text{initial})}} \right),$$

where $P_{vp(\text{initial})}$ is saturated vapour pressure of initial reagents; $P_{vp(\text{product})}$ is saturated vapour pressure of reaction products. The saturated vapour pressures for all components were calculated using the Ambrose-Walton method.

Table 3 shows the enthalpic and entropic effects of reactions (6)-(8) obtained by linear approximation of the equilibrium constants ($\ln K_p$) as a function of inverse temperature $10^3/T$.

Table 3. Enthalpic ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and entropic ($\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) characteristics of the studied reactions in the gas phase

No. of reaction	T_H-T_K	$\Delta_r H_T^0(g)$	$t_{0,05S}$	$\Delta_r S_T^0(g)$	$t_{0,05S}$
6	303-413	-13.2	2.6	-1.0	7.7
7	303-413	-1.8	1.4	9.6	4.0
8	303-353	-8.7	1.1	14.8	3.4

According to data presented, reaction (7) is characterised by an unexpectedly low enthalpy, despite the *ortho*-effect of the two isopropyl groups in 4,5-DIPOX. However, Table 3 shows the "triple" enthalpy effect of *Me-Me-isopropyl-* in 3-DIPOX is a very significant value of $13.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ for reaction (6). We assume the same data for reaction (7), leading to mutual compensation of *ortho*-effects.

The composition of the equilibrium mixture for the system "*o*-xylene - isopropyl-*o*-xylene" (Fig. 4) was calculated by solving a system of five equations with five unknowns (three equations are expressions for equilibrium constants of reactions (6)-(8)) with



experimental values of K_x and two material balance equations - for aromatic nuclei and for isopropyl substituents). The equilibrium calculation was performed at temperatures of 318, 333, and 353 K. As a result, it was found that when the system reaches liquid-phase equilibrium with increasing isomerisation temperature from 303 to 353 K, the concentration of target 4-IPOC decreases from 89 to 86% mol. at the alkyl-/aryl- ratio equal to 1 mol/mol.

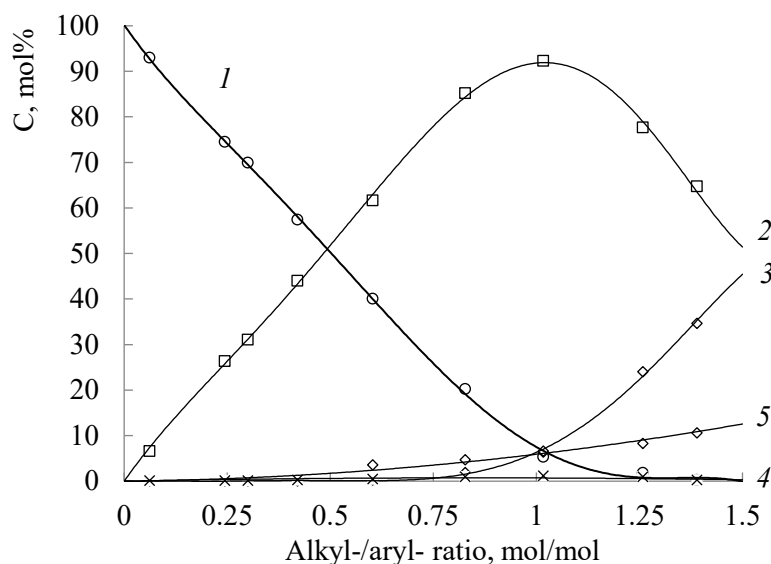


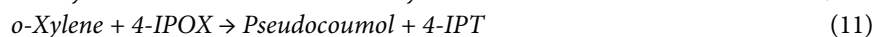
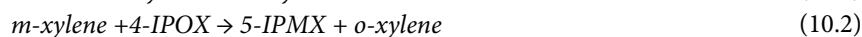
Fig. 4. Composition of the equilibrium mixture in the system "o-xylene + isopropyl-o-xylene" at 333 K: 1 - o-xylene; 2 - 4-IPOX; 3 - 3,5-DIPOX; 4 - 3-IPOX; 5 - 4,5-DIPOX

The presented data indicate that the process of obtaining 4-IPOX should be performed under conditions when the reaction mass reaches thermodynamic equilibrium in the isopropyl-o-xylene group.

Kinetic analysis of methyl group migration in the Isopropyl-o-xylene isomerisation process

The main purpose of the analysis was to establish the formation pathways of 5-isopropyl-*m*-xylene (5-IPMX), pseudocumene, 3-isopropyltoluene (3-IPT), and 4-isopropyltoluene (4-IPT), the by-products of the reaction mass isomerisation of the *o*-xylene alkylation with propylene.

Isomerisation by-products are obtained by the following reactions:



The most difficult to separate from 4-IPOX is 5-IPMX, since the normal boiling points of these compounds differ only by 7 K. For this reason, its appearance in the isomerisation reaction mass should be under control. 5-IPMX has two ways of accumulation in the reaction mass. The first one is by reaction (9) upon isomerisation of the methyl group position in 4-IPOX, the second one is by the sequential reactions (10.1) and (10.2) through the *m*-xylene formation. The depth of *o*-xylene alkylation with propylene depends on the predominance of one or another way of 5-IPMX formation.



We analysed the kinetic data by comparing the compositions of isomerisation reaction masses at a temperature of 333 K, alkyl-/aryl- ratios of 0.24 and 0.63 mol/mol, and catalyst amounts of 2.5 and 2.4 wt%, respectively. As a result, it was found that 5-IPMX was predominantly formed by the isomerisation reaction of the methyl group position from 4-IPOX (reaction (9)). It is evidenced by the higher rate of its accumulation in the case when the reaction mass with a higher alkyl-/aryl- (mol/mol) ratio undergoes isomerisation (Fig. 5). However, the amounts of pseudocoumol, 3-IPT and 4-IPT when the system reaches equilibrium on the isopropyl-*o*-xylene group are insignificant at 0.09, 0.04 and 0.01% mol, respectively.

The concentration of side-formed pseudocumene, 3-IPT and 4-IPT is higher at lower alkyl-/aryl- ratio of 0.24 (mol/mol) after reaching equilibrium concentrations in the isopropyl-*o*-xylene group.

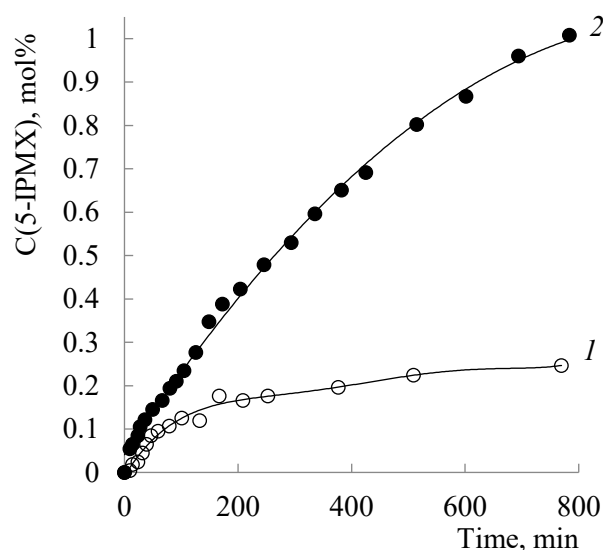


Fig. 5. Concentration of 5-IPMX during isomerisation of reaction mass alkylation of *o*-xylene with propylene at 333 K: 1 - alkyl-/aryl- = 0.24; 2 - alkyl-/aryl- = 0.63

Thus, the minimum amount of by-products will be achieved by shallow alkylation of *o*-xylene with propylene (i.e., if the ratio of alkyl-/aryl- ≤ 0.5 mol/mol in the reaction products is maintained), and the subsequent isomerisation step of the reaction mass under conditions ensuring the equilibrium in the isopropyl-*o*-xylene group at low contact time.

Conclusions and recommendations

Hence, we found that the alkylation of *o*-xylene with propylene on Amberlyst 36 Dry sulfonationite proceeds in the kinetic region with 100% selectivity for the sum of isopropyl-*o*-xylenes. Nevertheless, it was impossible to ensure high yield of target 4-IPOX under these conditions.

It is shown to obtain the maximum yield of 4-IPOX a realkylation step under thermodynamic equilibrium conditions is necessary.

Equilibrium transformations of isomeric isopropyl-*o*-xylenes have been studied in the presence of an AlCl_3 -based catalytic complex during the realkylation of reaction masses. Thermodynamic characteristics of the realkylation reactions are given. The kinetic analysis



of methyl group migration reactions catalysed by AlCl_3 -based complex was also performed. The condition for minimal formation of 5-IPMX is the contact time not exceeding the time of reaching the equilibrium of the system "o-xylene - isopropyl-o-xylene", as well as obtaining the initial alkylation reaction mass with a low alkyl-/aryl- ratio.

The following conditions for the selective production of 4-IPOX were determined as a result of this study:

The first stage of the process is the liquid-phase alkylation of o-xylene under kinetic control conditions at the minimum temperature from the operating range of the sulfocationic acid, which for most catalysts of this type is 353 K;

The second stage is liquid-phase realkylation of the obtained alkylation reaction mass until reaching thermodynamic equilibrium at a temperature range of 303-353 K under certain conditions. These conditions should ensure minimal migration of methyl groups, i.e. with minimum contact time and alkyl-/aryl- < 0.5 ratio in the reaction products.

The results obtained can be used for a more detailed study of the continuous two-stage process conditions for the production of 4-IPOX (temperature, pressure, volume feed rate of raw materials, features of the alkylation design and re-alkylation reactors), and further development of this product production technology.

References

1. **Kurganova, E.A., Frolov, A.S., Koshel, G.N. & Kabanova V.S.** (2022). The reaction of cyclohexylbenzene oxidation in the presence of solvents, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(1), pp. 21-27. DOI: 10.52957/27821900_2022_01_21 [online]. Available at: https://doi.org/10.52957/27821900_2022_01_21 (accessed 09.09.2023) (in Russian).
2. **Nesterova, T.N., Koshel, G.N., Rumyantseva, Y.B., Kurganova, E.A., Vostrikov, S.V. & Shakun, V.A.** (2012) Cymols 1. Current state of cymols production processes, *Vestnik MITCHT*, 7(4), pp. 49-53 (in Russian).
3. **Melnikov, N.N., Novozhilov, K.V., Belan, S.R. & Pylova, T.N.** (1985) Reference book on pesticides. M.: Khimiya, pp. 180-181 (in Russian).
4. **Voytyuk, L.P., Ermilina, N.I., Osipova, O.V., Suvorova, A.V. & Surkov, S.Yu.** (1995) *Method of triaryl phosphates preparation*. RU 2028299 (in Russian).
5. **Babin, E.P., Gah, I.G. & Gah, L.** (1967) *Method of obtaining 1,4-dimethyl-2,5-diisopropylbenzene*. RU 195436 (in Russian).
6. **Krasnykh, E.L., Nesterova, T.N., Roschupkina, I.Yu. & Pimerzin, A.A.** (1999) Role of enthalpic and entropic factors in the equilibrium isomerisation of isopropylbenzenes, toluenes and xylenes, *Izvestiya vuzov. Seriya: khimiya i khimicheskaya texnologiya*, 42(3), pp. 51-56 (in Russian).
7. **Nesterova, T.N., Pimerzin, A.A. & Krasnykh, E.L.** (1999) Role of enthalpic and entropic factors in the equilibrium isomerisation of isopropyl- and cyclohexylbenzenes, *Zhurnal prikladnoj khimii*, 72(4), pp. 1779-1785 (in Russian).
8. **Patra, C.R. & Kumar, R.** (2002) Isopropylation of Xylenes Catalyzed by Ultrastable Zeolite Y (USY) and Some Other Solid Acid Catalysts, *Journal of Catalysis*, 212(2), pp. 216-224 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1006/jcat.2002.3776> (accessed 09.09.2023).
9. **Yadav, G.D. & Kamble, S.B.** (2009) Alkylation of Xylenes with Isopropyl Alcohol over Acidic Clay Supported Catalysts: Efficacy of 20% w/w $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{K-10}$ Clay, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 48(21), pp. 9383-9393 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1021/ie800737v> (accessed 09.09.2023).
10. **Rohrscheid, Fr.** (1994) *Process for the preparation of dixilylpropane*. US 5300717.
11. **Vostrikov, S.V., Nesterova, T.N., Koshel, G.N., Rumyantseva, Y.B., Shakun, V.A. & Kurganova, E.A.** (2012) Cimols 2. Alkylation of toluene on Amberlyst 36 Dry sulfocationite, *Vestnik MITCHT*, 7(5), pp. 65-68 (in Russian).



12. **Isakov, Ya.I., Minachev, H.M., Kalinin, V.P. & Isakova, T.A.** (1996) Selective alkylation of xylenes with alcohols on zeolite catalysts, *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*, (12), pp. 2912-2917 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01430639> (accessed 09.09.2023) (in Russian).

Received 03.11.2023

Approved 22.11.2023

Accepted 29.11.2023



MODELLING OF STRUCTURE AND CONCENTRATION CHARACTERISTICS OF WATER-ALCOHOL SOLUTIONS

M. E. Soloviev, V. V. Makaryin

Mikhail E. Soloviev, Doctor of Physics and Mathematics, Professor; Valery V. Makaryin, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor

Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, soloviev56@gmail.com, vfak@yandex.ru

Keywords: water-alcohol solutions, concentration characteristics, quantum-chemical calculations, density functional method, intermolecular interactions, excess molar volume, Lejandre polynomials

Abstract. Water-alcohol solutions are widely used in pharmacy, food industry, engineering, etc. The study of their physical and chemical properties has a long history. Nevertheless, due to the complexity of these systems, there is still an interest in their research stimulated by the development of biochemistry in terms of the study and protection of the environment, global climate change, renewable energy resources and cosmochemistry. The purpose of the presented study is the quantum-chemical investigation of water clusters with methyl and ethyl alcohol molecules, as well as the modelling of concentration dependences of the excess molar volume of ethyl alcohol solution in water at different temperatures. Based on quantum-chemical calculations of paired and mixed complexes of water with methanol and ethanol, taking into account solvation effects, study reveals the formation of thermodynamically efficient complexes in liquid, in contrast to the ideal gas state, while in the mixture both individual solvated alcohol molecules and complexes will be in equilibrium. We noted a relative difference in the free energies of solvation of paired and mixed methanol and ethanol complexes. The paper proposes a technique for calculating the excess molar volume in water-alcohol mixtures by approximating the experimental dependences by Lejandre polynomials of the ninth degree. The calculation results showed high accuracy. Hence, continuous functions describe the dependences of the calculated coefficients of Lejandre polynomials on temperature.

For citation:

Soloviev, M.E. & Makaryin, V.V. (2023) Modelling of structure and concentration characteristics of water-alcohol solutions, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(3), pp. 100-109 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Introduction

According to the systematic papers of D. I. Mendeleev, the study of physicochemical properties of water-alcohol solutions has a long history (more than 150 years) [1]. Nevertheless, the interest to these objects still remains. Experimental studies of excess thermodynamic mixing functions of alcohols aqueous solutions, performed at the end of the twentieth century [2-5], showed significant anomalies in their properties due to changes in the associative structure of the solution with its concentration. It is due to the presence of strong hydrogen bonds between the components, on the one hand, and the diphilic character of alcohol molecules, on the other. As shown in [6], a simple associative equilibrium model does not allow describing



the concentration dependence of the water-alcohol solution volume contraction. Moreover, the quantitative description of this curve requires the introduction of additional corrections. On the basis of density measurements and calorimetry of concentrated aqueous solutions of different alcohols, the authors of [7] concluded as follows: in the region of high concentrations of alcohol, its molecules form clusters. And their which hydroxyl groups are oriented to the outer region where they interact with water molecules.

Thermodynamic data, however, are not sufficient to provide a more detailed assessment of the solutions structure and need to be supplemented by physicochemical methods and computer modelling. Thus, in [8], the laser interferometry method was applied to study the structure of water-alcohol clusters in near-surface layers. Possible mechanisms of transition of water fractal-cluster structures in interaction with ethanol into spatial clathrates were shown on the basis of these studies. The authors of [9] using terahertz spectroscopy and pulsed NMR with magnetic field gradient showed the presence of three different concentrations of water-alcohol solution at which the solution associative structure is critically changed.

We used the molecular dynamics method to calculate the heat capacity of water-alcohol mixtures [10-11], modelling of intermolecular interactions and associative structures [12-13] and dielectric permittivity [14]. At the same time, empirical potential force field functions, which are used in classical molecular dynamics, do not provide an adequate description of the geometrical structure and energy parameters of intermolecular complexes. Therefore, for these purposes it is necessary to use quantum chemical methods. Examples of the use of quantum-chemical calculations for these purposes are presented in [15-17].

The most common method of studying aqueous-alcohol solutions in practice is density measurement. Due to the fact that aqueous solutions of ethyl alcohol are widely used in the food industry and pharmacy, the Russian Standards Publishing House has published detailed tables of aqueous-alcohol solutions density at different temperatures and concentrations [18]. On the basis of density concentration dependences, the volume contraction dependences are calculated and used in theoretical calculations. An important anomaly of water-alcohol solutions is the presence of special points on the concentration dependences of contraction, where the curves constructed for different temperatures intersect [19-20]. On the basis of light scattering data, it was shown that the appearance of special points depends on orientation correlations in water. However, it is caused by the formation and destruction of hydrogen bonds [21].

The purpose of the study was quantum-chemical study of molecular complexes of water and methyl and ethyl alcohols along with an analysis of concentration dependences of the excess molar volume of aqueous ethanol solutions.

Main body

In [17], quantum-chemical modelling of geometry and energy characteristics was performed using the density functional method; the thermodynamic functions in the ideal gas state, water clusters with methanol and ethanol for different amounts of water atoms were calculated. According to the research, the cluster formation energies (binding energies) grow almost linearly with increasing amounts of water atoms in the cluster. It indicates practically independence of the amounts of atoms in the cluster on the hydrogen bonding energy per pair of atoms. Although, the formation of clusters is energetically effective (it occurs with a decrease



in electronic energy with correction for the energy of zero vibrations). Indeed, the calculation of changes in free energy shows positive changing of the Gibbs free energy in the reaction of cluster formation under standard conditions in the state of an ideal gas. Moreover, clusters should not exist in the gas phase at normal and elevated temperatures. Nevertheless, according to the article introduction, the associative structure is characteristic for water-alcohol solutions, and, therefore, clusters exist in the liquid phase. Obviously, the effects of solvation (hydration in the considered case) play an essential role in the stabilisation of clusters in the liquid phase. Therefore, the present paper deals with quantum-chemical calculations of water-alcohol clusters taking into account solvation effects.

We considered binary clusters of water, methanol, ethanol molecules, and mixed water-alcohol clusters as objects of the study. The calculation of the total electronic energies and thermodynamic functions of the compounds involved in the reactions was performed by the quantum-chemical density functional method [22, 23]. We use various hybrid functionals of the ORCA software package [24, 25]. The geometry of the initial compounds and reaction products was optimised during the calculation, and as a result, conformations with minimum potential energy were found. The presence of minima was controlled by the absence of negative eigenvalues of the Hesse matrix at critical points. We calculated the total electronic energy of the compound and the solvation energy in these conformations using the implicit C-PCM solvation model [26]. We calculated the Gibbs free energy at different temperatures on the basis of vibrational analysis [27].

Since the choice of the density functional for DFT calculations is not unambiguous [28], we performed preliminary test calculations in order to select a functional adequate to the problem. Table 1 shows an example of such calculations. However, the popular hybrid functional B3LYP/6-311G** fits better for the calculation of hydration energies in this task compared to higher-level functionals, despite the fact that it is inferior to them for the calculation of atomisation energies [28]. This functional was used in [31]. Nevertheless, for further calculations, we chose the hybrid functional TPSS/6-311G** because the average relative bias for all compounds was slightly smaller when it was used.

Table 1. Hydration free energies (in kJ/mol) calculated in the C-PCM model using different functionals for the three compounds, as well as the corresponding experimental values

Method	H ₂ O	CH ₃ OH	H ₃ O ⁺
B3LYP/6-311G**	-30.22	-21.36	-378.13
M0/62X/6-311G**	-31.39	-23.18	-379.94
wB97X-D3/6-311G**	-31.08	-22.92	-379.94
CAM-B3LYP/6-311G**	-31.08	-22.92	-379.67
TPSS/6-311G**	-29.58	-21.21	-380.16
B2PLYP/6-311G**	-30.49	-22.23	-380.54
Experiment [29, 30]	-26.36	-21.34	-432.63

Although the C-PCM method is inferior in the accuracy of the solvation energies calculation to the SMD method [32], also implemented in the ORCA package, it is more convenient in terms of this challenge. The reason is that it does not require experimentally determined physicochemical parameters of the solvent that vary with its concentration, such as



surface tension, acidity, and basicity indices. In the case of the C-PCM model, the only variable parameter is the dielectric constant, which is approximated rather well by an additive scheme when the solute concentration changes.

Tables 2 and 3 show the calculated solvation energies of methanol and ethanol individual molecules, as well as their paired complexes and complexes with water at different temperatures and two mole fractions of the solvent (water): $X_1 = 1$ (infinite dilution) and $X_1 = 0.5$ (equal mole fractions). As the mole fraction of alcohol increases, the solvation energy decreases slightly due to a decrease in the dielectric constant. An increase in temperature has a different effect on the free energy of the individual molecules and complexes solvation. It increases the absolute value of ΔG_{solv} for individual methanol molecules and mixed complexes with water, and decreases it for paired methanol complexes. For ethanol, an increase in the absolute value of ΔG_{solv} is observed only for individual molecules, while a decrease is observed for paired and mixed complexes.

Moreover, in the case of both methanol and ethanol, the free energy of solvation is larger in absolute value for complexes (especially for mixed ones) compared to its value for individual molecules. Therefore, in liquids, in contrast to the ideal gas state, the formation of complexes will be thermodynamically effective, while in a mixture both individual solvated alcohol molecules and complexes will be in equilibrium. The relative difference in the solvation free energies of the paired and mixed complexes of methanol and ethanol can also be noted. In the case of methanol, there should be fewer paired complexes in solution than mixed and individual molecules. However, for ethanol there should be more paired complexes than individual molecules. It indicates that ethanol should be a more associated liquid than methanol, which seems quite obvious.

Table 2. Free energies of solvation of methanol and methanol-water molecules and complexes at different temperatures and solvent mole fractions

Molecule/associate	T, K	ΔG_{solv} , kJ/mol	
		$X_1 = 1$	$X_1 = 0.5$
CH ₃ OH	273.15	-21.59	-21.48
CH ₃ OH	283.15	-21.59	-21.48
CH ₃ OH	293.15	-21.60	-21.49
CH ₃ OH	303.15	-21.61	-21.50
CH ₃ OH	313.15	-21.62	-21.51
CH ₃ OH_H ₂ O	273.15	-44.13	-43.96
CH ₃ OH_H ₂ O	283.15	-44.13	-43.97
CH ₃ OH_H ₂ O	293.15	-44.13	-43.97
CH ₃ OH_H ₂ O	303.15	-44.14	-43.98
CH ₃ OH_H ₂ O	313.15	-44.14	-43.99
CH ₃ OH_CH ₃ OH	273.15	-17.88	-20.23
CH ₃ OH_CH ₃ OH	283.15	-17.75	-20.20
CH ₃ OH_CH ₃ OH	293.15	-17.62	-20.16
CH ₃ OH_CH ₃ OH	303.15	-17.49	-20.13
CH ₃ OH_CH ₃ OH	313.15	-17.36	-20.10

**Table 3.** Free energies of solvation of ethanol and ethanol-water molecules and complexes at different temperatures and solvent mole fractions

Molecule/associate	T, K	ΔG_{solv} , kJ/mol	
		$X_1 = 1$	$X_1 = 0.5$
C ₂ H ₅ OH	273.15	-21.77	-21.57
C ₂ H ₅ OH	283.15	-21.78	-21.58
C ₂ H ₅ OH	293.15	-21.80	-21.59
C ₂ H ₅ OH	303.15	-21.81	-21.60
C ₂ H ₅ OH	313.15	-21.82	-21.62
C ₂ H ₅ OH_H ₂ O	273.15	-41.22	-40.81
C ₂ H ₅ OH_H ₂ O	283.15	-41.21	-40.79
C ₂ H ₅ OH_H ₂ O	293.15	-41.19	-40.78
C ₂ H ₅ OH_H ₂ O	303.15	-41.18	-40.76
C ₂ H ₅ OH_H ₂ O	313.15	-41.16	-40.74
C ₂ H ₅ OH_C ₂ H ₅ OH	273.15	-31.13	-32.17
C ₂ H ₅ OH_C ₂ H ₅ OH	283.15	-31.08	-32.13
C ₂ H ₅ OH_C ₂ H ₅ OH	293.15	-31.02	-32.10
C ₂ H ₅ OH_C ₂ H ₅ OH	303.15	-30.95	-32.06
C ₂ H ₅ OH_C ₂ H ₅ OH	313.15	-30.89	-32.02

The geometrical structure of the complexes of methanol and ethanol with water in calculations taking into account solvation similar to the one obtained in [17]. The calculations in the ideal gas state indicates insignificant change of the nature of hydrogen bonds.

Thus, quantum-chemical calculation provides the existence of clusters formed by alcohol and water molecules in water-alcohol solutions and allows their structure describing. At the same time, such calculations do not allow us to obtain quantitative dependences of thermodynamic functions on the solution composition due to limitations on the model size due to the lack of computational resources.

The considered complexes with hydrogen bonds are the cause of non-ideal behaviour of the solution in terms of deviation from the additivity of thermodynamic functions. The solvation free energy given in the tables above may be an example of such deviation. Mathematically, deviation from additive behaviour in the dependences of thermodynamic functions on the mole fraction of components can be represented as an absolute deviation (excess thermodynamic functions) or a relative deviation. An example is volume contraction [19-21]. This paper contains the calculations on the dependences of the excess molar volume of the components on the mixture composition and proposes approximating functions for these dependences [18]. The excess molar volume of the mixture of two components characterises the deviation of the solution from the ideal one and is calculated by the formula



$$V_E = (V - V_1^0 n_1 - V_2^0 n_2)/(n_1 + n_2), \quad (1)$$

where V - experimentally measured volume of the mixture containing n_1 moles of water and n_2 moles of alcohol; and $V_1^0 - V_2^0$ molar volumes of alcohol and water, respectively.

The dependence of the excess molar volume of a mixture on thermodynamic parameters (temperature and pressure) can be calculated from the mixture volume on the basis of the virial expansion for the state equation. However, the virial expansion polynomial is not a set of orthogonal functions. Therefore, the coefficients of the virial expansion calculated by the least squares method on the basis of experimental data appear to be correlated and cannot be approximated by continuous functions of the mixture composition. This can be seen from the analysis of the virial expansion coefficients of the equation of state of water-alcohol mixtures given in [33]. It is more rational to approximate the dependence of the excess molar volume on the mole fractions of the components using orthogonal polynomials. For example, in [34], the dependence of the excess Gibbs free energy on the composition of ethanol-water mixtures was approximated by sixth-order Legendre polynomials. Our calculations showed that the sixth-order polynomials are not sufficient for qualitative approximation of the dependence of the excess molar volume on the composition of ethanol-water mixtures. Therefore, in the present study, we used the ninth-order Legendre polynomial to describe this dependence.

Defining the mole fraction of alcohol by x , the dependence $V_E(x)$ can be represented as follows

$$V_E(x) = \sum_{i=0}^9 a_i(T) L_i(x), \quad (2)$$

where $L_i(x)$ - are Legendre polynomials (3); $a_i(T)$ - are temperature dependences of the polynomials coefficients, which in the present paper were also approximated by Legendre polynomials of the fourth order. Thus, 50 coefficients (5 coefficients for each dependence $a_i(T)$, $i = 0, \dots, 9$) were calculated to approximate the dependences of excess molar volume on the mixture composition and temperature.

$$\begin{aligned} L_0 &= 1; \\ L_1 &= x; \\ L_2 &= (3x^2 - 1)/2; \\ L_3 &= (5x^3 - 3x)/2; \\ L_4 &= (35x^4 - 30x^2 + 3)/8; \\ L_5 &= (63x^5 - 70x^3 + 15x)/8; \\ L_6 &= 231/16 x^6 - 315/16 x^4 + 105/16 x^2 - 5/16; \\ L_7 &= 429/16 x^7 - 693/16 x^5 + 315/16 x^3 - 35/16 x; \\ L_8 &= 6435/128 x^8 - 3003/32 x^6 + 3465/64 x^4 - 315/32 x^2 + 35/128; \\ L_9 &= 12155/128 x^9 - 6435/32 x^7 + 9009/64 x^5 - 1155/32 x^3 + 315/128 x. \end{aligned} \quad (3)$$

Figure 1 shows that function (2) approximates the experimental data very well. It includes the special point (Fig. 2), where the temperature dependences have an inversion. The maximum absolute deviation of calculated and experimental values did not exceed 0.006 cm³/mol at all studied temperatures.

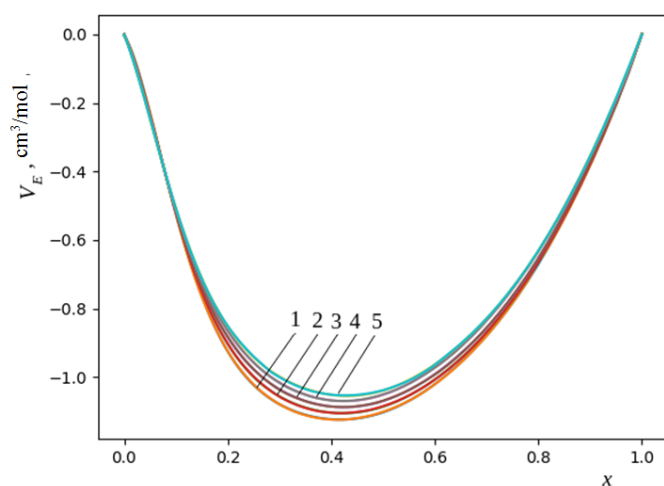


Fig. 1. Dependences of excess molar volume in water-ethanol mixture (experimental and calculated curves are indistinguishable), temperature, °C: 1 - 15; 2 - 20; 3 - 25; 4 - 30; 5 - 35

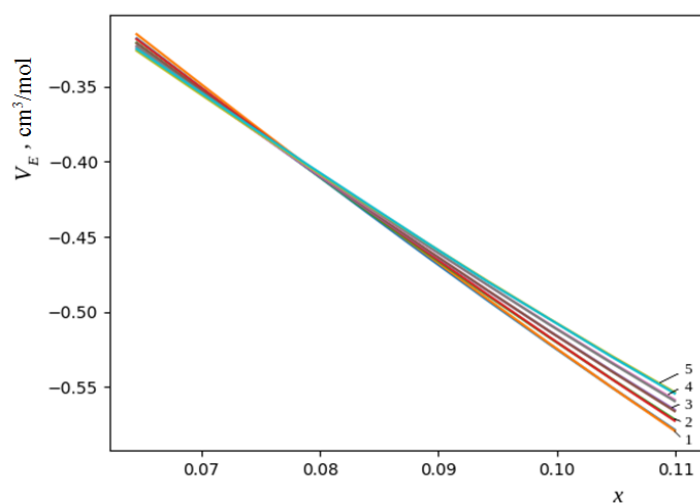


Fig. 2. Dependences of excess molar volume in the water-ethanol mixture near the special point. The curves are marked as on Fig. 1

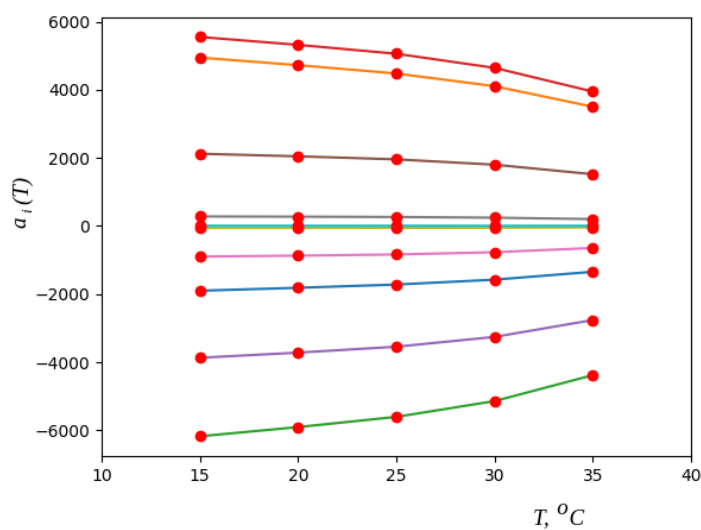


Fig. 3. Dependences of Legendre's coefficients of functions $a_i(T)$ on temperature



The temperature dependences of the Lejandre coefficients are well described by monotonic functions. By Fig. 3, the temperature dependences of the Lejandre coefficients are well described by monotonic functions. This allows us to implement model (2) to calculate the molar volume of water-ethanol mixtures at various concentrations and temperatures.

Conclusions and recommendations

Quantum-chemical calculations of paired and mixed complexes of water with methanol and ethanol taking into account solvation effects reveals that liquids, opposite to an ideal gas, form thermodynamically effective complexes. Meanwhile, in mixtures both individual solvated alcohol molecules and complexes will be in equilibrium. On the basis of the calculated values of the Gibbs free energy, the equilibrium constants for various complexes can be calculated and their relative concentrations determined.

We noted a relative difference in the solvation free energies of the paired and mixed complexes of methanol and ethanol. In the case of methanol, there should be less paired complexes in solution than mixed and individual molecules. However, ethanol should have more paired complexes.

The proposed method of calculating the excess molar volume in water-alcohol mixtures by approximating the experimental dependences by Lejandre polynomials of the ninth degree shows high accuracy. Therefore, the dependences of the calculated polynomial coefficients on temperature can be described by continuous functions. This allows us to recommend the proposed mathematical model for practical calculations of molar volume and density of alcohol solutions for different concentrations and temperatures.

References

1. **Mendeleev, D.I.** (1956) *Solutions*. M.: Izd-vo AS USSR (in Russian).
2. **Lama, R.F. & Lu, B.C.-Y.** (1965) Excess Thermodynamic Properties of Aqueous Alcohol Solutions, *Journal of chemical and engineering data*, 10(3), pp. 216-219 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1021/je60026a003>
3. **Benson, G.C. & Kiyohara, O.** (1980) Thermodynamics of aqueous mixtures of nonelectrolytes. I. excess volumes of water-n-alcohol mixtures at several temperatures, *Journal of Solution Chemistry*, 9(10), pp. 791-804 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00646798>
4. **Benson, G.C., D'Arcy, P.I. & Kiyohara, O.** (1980) Thermodynamics of aqueous mixtures of nonelectrolytes ii. isobaric heat capacities of water-n-alcohol mixtures at 25 °C, *Journal of Solution Chemistry*, 9(12), pp. 931-938 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00646404>
5. **Kiyohara, O. & Benson, G.C.** (1981) Thermodynamics of aqueous mixtures of nonelectrolytes. III. Compressibilities and isochoric heat capacities of water-n-alcohol mixtures at 25 °C, *Journal of Solution Chemistry*, 10(4), pp. 281-290 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00645017>
6. **Roux, A.H. & Desnoyers, J.E.** (1987) Association models for alcohol-water mixtures, *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)*, 98(5-6), pp. 435-451 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF02861539>
7. **Liltorp, K, Westh, P. & Koga, Y.** (2005) Thermodynamic properties of water in the water-poor region of binary water + alcohol mixtures, *Can. J. Chem.*, 83, pp. 420-429 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1139/V05-050>
8. **Shostka, V.I. & Shostka, N.V.** (2019) Metastable states of the fractal-cluster structure of alcohol-containing aqueous solutions, *Journal of Physics: Conference Series*, 1400(6), ID 066036 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1400/6/066036>
9. **Li, R., D'Agostino, C., McGregor, J., Mantle, M.D., Zeitler, J.A. & Gladden, L.F.** (2014) Mesoscopic Structuring and Dynamics of Alcohol/Water Solutions Probed by Terahertz Time-Domain Spectroscopy and



- Pulsed Field Gradient Nuclear Magnetic Resonance, *J. Phys. Chem. B*, 118, pp. 10156–10166 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1021/jp502799x>
10. Noskov, S.Yu., Kiselev, M.G. & Kolker, A.M. (1999) Study of anomalous behaviour of heat capacity in methanol-water mixture by molecular dynamics method, *Zhurnal strukturnoj khimii*, 40(2), pp. 304–313 (in Russian).
 11. Stephenson, S.K., Offeman, R.D., Robertson, G.H. & Orts, W.J. (2006) Ethanol and water capacities of alcohols: A molecular dynamics study, *Chemical Engineering Science*, 61(17), pp. 5834–5840 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ces.2006.05.004>
 12. Zhong, Y., Warren, G.L. & Patel, S. (2008) Thermodynamic and structural properties of methanol-water solutions using non-additive interaction models, *J. Comput. Chem.*, 29(7), pp. 1142–1152 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcc.20877>
 13. Kholmurodov, K., Dushanov, E., Yasuoka, K., et. al. (2011) Molecular dynamics simulation of the interaction of ethanol-water mixture with a Pt surface, *Natural Science*, 3(12), pp. 1011–1021 [online]. Available at: <http://dx.doi.org/10.4236/ns.2011.312126>
 14. Dubovkina, I.A. (2012) Modelling of processes of hydration and structuring of ethanol under conditions of discrete-pulse energy input (DPEI) treatment, *Vostochno-Evropskij zhurnal peredovyh tehnologij*, 6/6(60), pp. 50–52 (in Russian).
 15. Gereben, O. & Pusztai, L. (2015) Investigation of the structure of ethanol–water mixtures by molecular dynamics simulation I: analyses concerning the hydrogen-bonded pairs, *The Journal of Physical Chemistry B*, 119(7), pp. 3070–3084 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1021/jp510490y>
 16. Cardona, J., Sweatman, M.B. & Lue, L. (2018) Molecular Dynamics Investigation of the Influence of the Hydrogen Bond Networks in Ethanol/Water Mixtures on Dielectric Spectra, *The Journal of Physical Chemistry B*, 122(4), pp. 1505–1515 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b12220>
 17. Monakhova, Y.B. & Mushtakova, S.P. (2006) Quantum-chemical study of the system of water-one-atom alcohols, *Izvestija Saratovskogo universiteta. Novajaserija. Ser. Khimija, biologija, ekologija*, 6(1/2), pp. 14–18 (in Russian).
 18. Giricheva, N.I., Ischenko, A.A., Yusupov, V.I., Bagratashvili, V.N. & Girichev, G.V. (2014) Structure and energetics of methanehydrates, *Izvestiya vuzov. Khimiya i khimicheskaya tehnologiya*, 57(9), pp. 3–9 (in Russian).
 19. Pal, J., Patla, A. & Subramanian, R. (2021) Thermodynamic properties of forming methanol-water and ethanol-water clusters at various temperatures and pressures and implications for atmospheric chemistry: A DFT study, *Chemosphere*, 272, ID 129846 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129846>
 20. *Tables for determination of ethyl alcohol content in water-alcohol solutions* (1999) M.: Izdatel'stvo standartov (in Russian).
 21. Gotsul'skii, V.Ya., Malomuzh, N.P. & Chechko, V.E. (2013) Features of the Temperature and concentration dependences of the contraction of aqueous solutions of ethanol, *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 87(10), pp. 1638–1644 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1134/S0036024413100087>
 22. Chechko, V.E., Gotsulsky, V.Ya. & Malomuzh, M.P. (2013) Peculiar points in the phase diagram of the water-alcohol solutions, *Condensed Matter Physics*, 16(2), 23006 [online]. Available at: <https://doi.org/10.5488/CMP.16.23006>
 23. Bulavin, L.A., Gotsulskiy, V.Ya., Malomuzh, N.P. & Chechko, V.E. (2016) Relaxation and equilibrium properties of dilute aqueous solutions of alcohols, *Izvestija Akademii nauk. Serija khimicheskaja*, (4), pp. 851–876 (in Russian).
 24. Hohenberg, P. & Kohn, W. (1964) Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.*, 136, 3B., pp. B864–B871 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
 25. Kohn, W. & Sham, L.J. (1965) Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Phys. Rev.*, 140(4A), pp. A1133–A1138 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>
 26. Neese, F. (2012) The ORCA program system, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2(1), pp. 73–78 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1002/wcms.81>
 27. Neese, F., Wennmohs, F., Hansen, A. & Becker, U. (2008) Efficient, approximate and parallel Hartree–Fock and hybrid DFT calculations. A “chain-of-spheres” algorithm for the Hartree–Fock exchange, *Chemical Physics*, 356(1–3), pp. 98–109 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2008.10.036>



28. **Barone, V. & Cossi, M.** (1998) Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model, *J. Phys. Chem. A*, 102(11), pp. 1995–2001 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1021/jp9716997>
29. **Cioslowski J.** (eds). (2002) *Quantum-Mechanical Prediction of Thermochemical Data*. New York: Kluwer Academic Publishers [online]. Available at: URL: <https://doi.org/10.1007/0-306-47632-0>
30. **Perdew, J.P. & Schmidt, K.** (2001) Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy, *AIP Conf. Proc.*, 577, 1-20 p. [online]. Available at: <https://doi.org/10.1063/1.1390175>
31. **Ben-Naim, A. & Marcus, Y.** (1984) Solvation thermodynamics of nonionic solutes, *J. Chem. Phys.*, 81, pp. 2016-2027 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1063/1.447824>
32. **Palascak, M.W. & Shields, G.C.** (2004) Accurate Experimental Values for the Free Energies of Hydration of H⁺, OH⁻, and H₃O⁺, *J. Phys. Chem. A*, 108(16), pp. 3692–3694 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1021/jp049914o>
33. **Varvarkin, S.V., Soloviev, M.E. & Gerasimova, N.P.** (2022) Quantum-chemical study of the carboxylation reaction of 4-aminophenol, 4-acetylaminophenol and their salts in the synthesis of 5-aminosalicylic acid, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(3), pp. 27-33 [online]. Available at: https://doi.org/10.52957/27821900_2022_03_27 (in Russian).
34. **Marenich, A.V., Cramer, C.J. & Truhlar, D.G.** (2009) Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Chem. Phys. B*, 113, pp. 6378–6396 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1021/jp810292n>
35. **Karabekova, B.K., Bazaev, E.A. & Bazaev, A.R.** (2015) Thermodynamic properties of water-aliphatic alcohol systems in a wide range of state parameters, *Sverhkriticheskie Fljuidy:Teorija i Praktika*, 10(1), pp. 35-60 (in Russian).
36. **Kolbe, B. & Gmehling, J.** (1985) Thermodynamic properties of ethanol + water II. potentials and limits of G_e models, *Fluid Phase Equilibria*, 23(2-3), pp. 227-242 [online]. Available at: [https://doi.org/10.1016/0378-3812\(85\)90008-1](https://doi.org/10.1016/0378-3812(85)90008-1)

Received 07.09.2023

Approved 18.09.2023

Accepted 25.09.2023



DEVELOPMENT OF WATER-DISPERSION PAINT AND VARNISH MATERIAL FOR CREATING A DECORATIVE EFFECT USING THE "WASHED CONCRETE" TECHNOLOGY

S. V. Vargasova¹, A. E. Tereshko²

Svetlana V. Vargasova, Master's Student, Anastasiya E. Tereshko, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

¹OOO NPO "Likom", Yaroslavl, Russia, svetvargasova@yandex.ru

²Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, tereshkoae@ystu.ru

Keywords: water-dispersion paint, concrete hardening inhibitor, rheological characteristics, "washed concrete", citric acid, sodium gluconate, penetration rate

Abstract. The article presents the formulation of water-dispersion paint and varnish material containing concrete hardening inhibitor. The authors investigated the rheological characteristics of the water phase, pigment paste, and paint. The paper determines the correlation of the penetration rate with the amount of inhibitor and concludes the selection of concrete hardening inhibitor.

For citation:

Vargasova, S.V. & Tereshko, A.E. (2023) Development of water-dispersion paint and varnish material for creating a decorative effect using "the washed concrete" technology, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(4), pp. 110-115 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Introduction

Nowadays, the technology of manufacturing concrete products as "washed concrete" is becoming more and more popular. Therefore, it is possible to obtain products of a special decorative effect, which is unusual and phenomenal. Using this technology, it is possible to obtain unique textures, which will have no analogues.

Concrete hardening inhibitors [1-7] are used to give the surface of concrete products decorative properties during the formation of the products, which are used to treat the surface of the product. Then this uncured surface layer is washed off from the product. The resulting product surface has the texture of the filler, which was added to the cement mixture.

Nowadays special paints containing concrete hardening inhibitors are produced. However, such high quality materials are only imported and are not currently available on the Russian paint and varnish market. Also, these paints are organically dilutable, which negatively affects the environment, and require a special solvent for washing off the mould.

Main body

The purpose of this study is to develop a methodology and formulation for obtaining water-dispersion material used to create a decorative effect on the "washed concrete"



technology. Since now there are no imported raw materials and materials, the necessity of creating a domestic paint from available raw materials is very acute.

We used citric acid (GOST 908-2004) and sodium gluconate (TU 6-09-3508-80) as concrete hardening inhibitors.

To obtain the dispersion medium we used ionogenic and non-ionogenic dispersants: natrasol, sodium tripolyphosphate (GOST 31638-2012), silicone-containing defoamer, diethylene glycol (GOST 10136-2019), and distilled water [8-10].

We obtained pigment paste with 70% filling by mixing pigment (titanium dioxide (GOST 9808-84) and filler (calcium carbonate (GOST 4530-76) with aqueous phase. Then we dispersed in a laboratory dissolver Homoge (Poland) with a volume of 250 cm³, provided with a disc stirrer with a diameter of 40 mm with a maximum speed of 230 s⁻¹. To obtain the colour we combined the pigment paste with PVA polymer dispersion (TU 2385-002-18341150-98).

We added concrete curing inhibitors to the finished paint.

Table 1. Water phase component ratio

Substance	Mass content, %
Water	95.42
Sodium tripolyphosphate	0.76
Silicone-containing defoamer	0.19
Diethylene glycol	3.05
Nathrasol	0.38

Since water-dispersion systems due to the addition of electrolytes can lose their aggregative stability [11-14], we investigated the rheological properties of the materials and their components.

We performed rheological studies for the aqueous phase obtained from the formulation of Table 1 (Fig. 1).

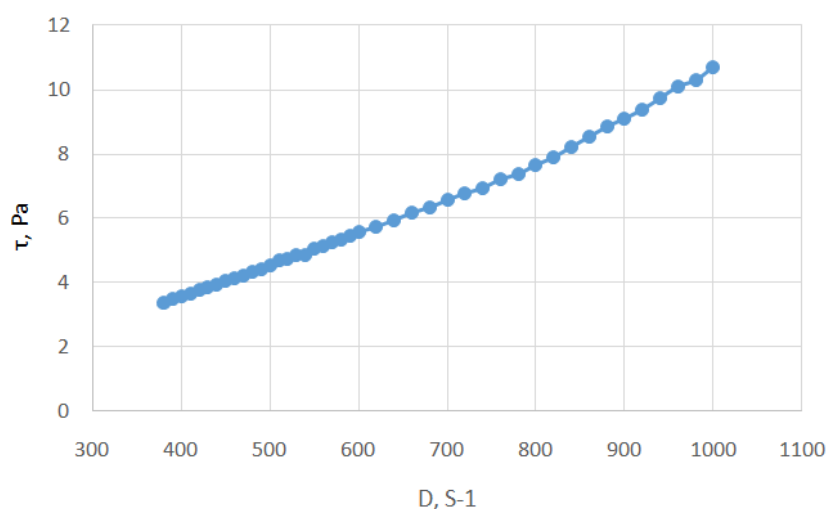


Fig. 1. Dependence of shear stress on shear rate for the aqueous phase

The graph on Fig. 1 for the obtained aqueous phase shows the increasing of the shear stress with shear rate. The graphs on Fig. 2 show a decrease in viscosity and an increase in shear stress with shear rate. It is characteristic of the thixotropic nature of the flow, probably due to the synergism of the surfactants used to produce the pigment paste.

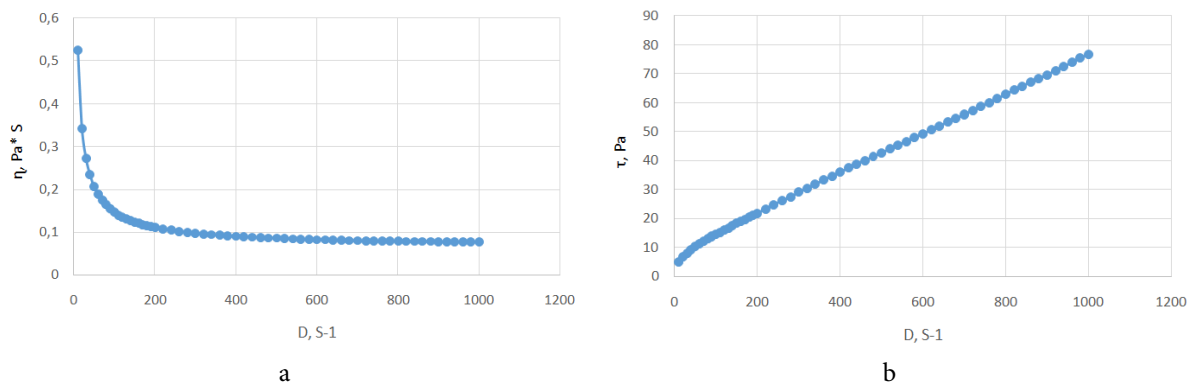


Fig. 2. Rheological properties of pigment paste: *a* - dependence of viscosity on shear rate; *b* - dependence of shear stress on shear rate

We observe similar rheological properties for the aqueous dispersion of PVA (Fig. 3). It is due to the emergence of reversible structures because of ionic atmospheres polarisation of dispersed particles under orienting flow action.

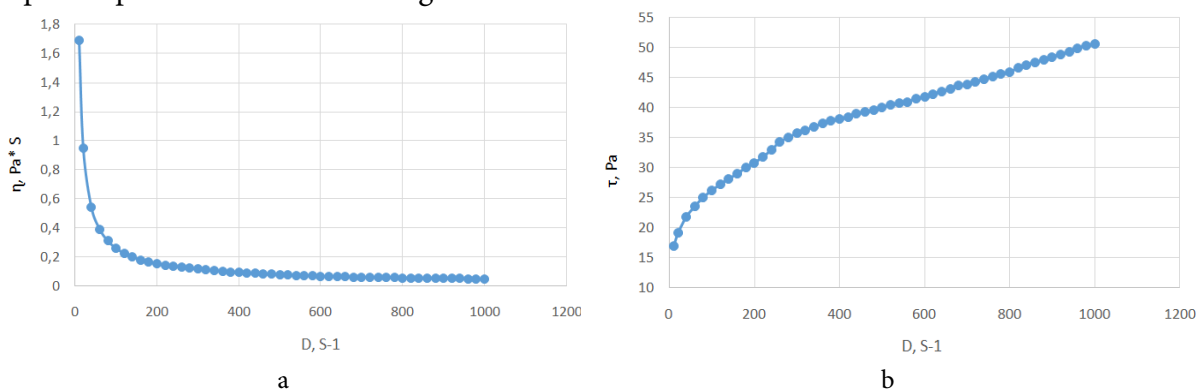


Fig. 3. Rheological properties of PVA: *a* - dependence of viscosity on shear rate; *b* - dependence of shear stress on shear rate

The rheological properties of the obtained paint (Fig. 4) based on PVA dispersion are similar to those of the dispersion itself, indicating thermodynamic compatibility of the dispersion and pigment paste components.

The study results of the sodium gluconate effect on the rheological properties of the obtained paint are shown in Fig. 5.

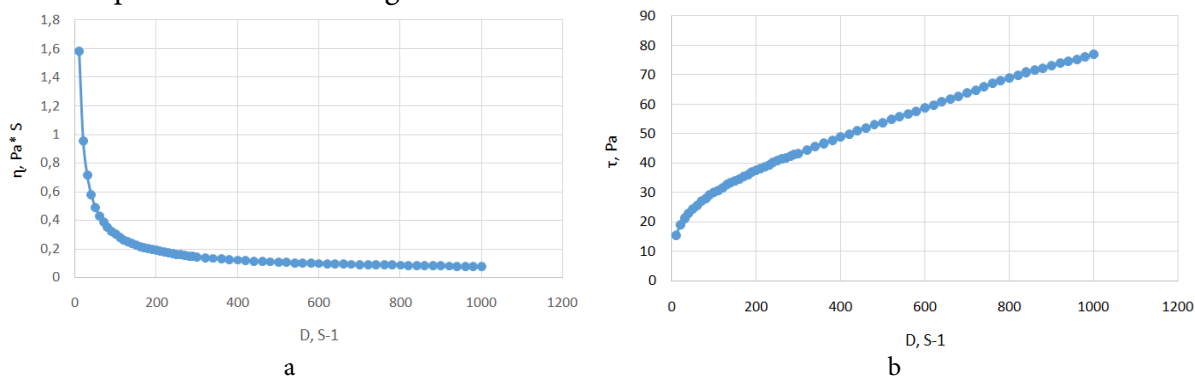


Fig. 4. Rheological properties of paint based on PVA dispersion: *a* - dependence of viscosity on shear rate; *b* - dependence of shear stress on shear rate

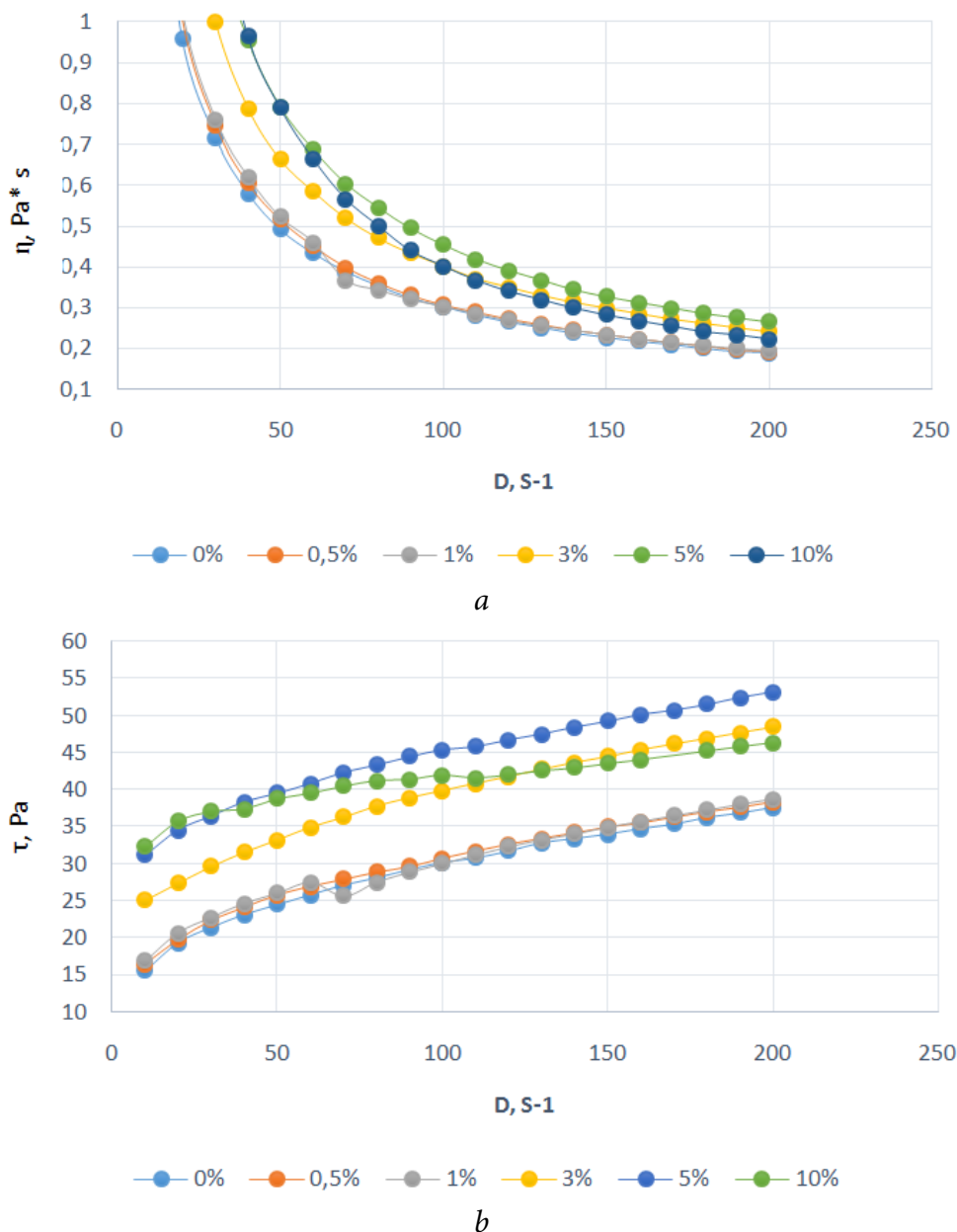


Fig. 5. Rheological properties of paint with different sodium gluconate content: *a* - dependence of viscosity on shear rate; *b* - dependence of shear stress on shear rate

According to Figure 5, if the sodium gluconate content is up to 1% wt. %, the rheological properties of the paint are practically unchanged. When 3% wt. or more of sodium gluconate is added to the paint formulation, a slight increase in viscosity and shear stress is observed for the paint at low shear rates (up to 100 s⁻¹). Thus, the introduction of up to 10 wt% of sodium gluconate into the composition of water-dispersion paint based on PVA does not cause a decrease in the aggregative stability of the system.

The study results of the concrete hardening inhibitor penetration rate dependence on its content in the paint during the formation of concrete products are presented on Figs. 6-7. The inhibitor content in the paint varied between 0.5-10% wt.

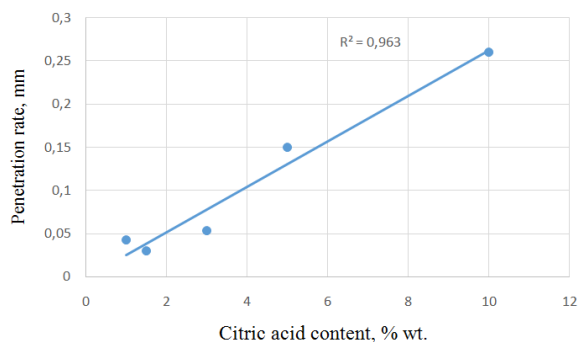


Fig. 6. Graph of penetration rate dependence on citric acid content in the paint

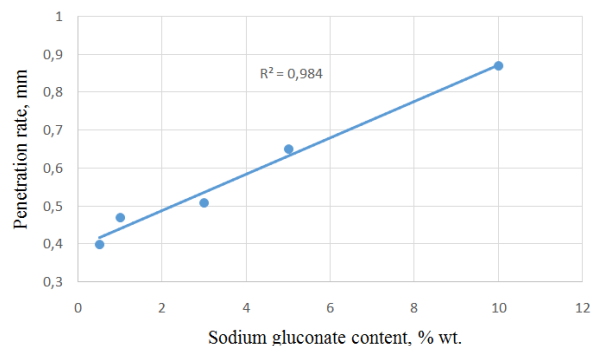


Fig. 7. Graph of penetration rate dependence on gluconate content in paint

The degree of inhibitor penetration from the colour into the concrete product was determined by the weight loss of the concrete specimen.

Figures 6 and 7 show a linear character with a high correlation coefficient (R^2) of the dependencies obtained. We've got the mathematical equations:

for paint containing citric acid $y = 0.0263x - 0.0006$;

for paint containing sodium gluconate $y = 0.0480x + 0.3929$.

These equations allow penetration rates to be predicted with high accuracy when formulating paints for washed concrete technology.

In addition, we have considered the possibility of creating a coloured paint material. The colour of the paint can serve as a marking to indicate the penetration rate of the concrete curing inhibitor. Namely, paint with different inhibitor content differs in colour. For this purpose, we have considered the use of ready-made water-based tinting pastes (Fig. 8). We used the following materials as tints: Palizh 29 colourant - ultramarine; LUXENS colourant - light green; PARADE colouring paste No. 201 - ochre, No. 204 - black, No. 207 - sun, No. 209 - scarlet, No. 215 - cherry. We introduced tint into the paint from 5 to 20% wt. All materials showed good compatibility with the paint. Hence, we found that the colour tinting paste had no effect on the penetration depth.



a



b

Fig. 8. Samples of coloured material for washed concrete technology: *a* - material applied to the surface of the product; *b* - paint in containers



Therefore, as a result of the conducted research the efficiency of using citric acid and sodium gluconate as concrete hardening inhibitors is shown. The authors have developed a formulation for obtaining aggregate-resistant water-dispersion paint for the "washed concrete" technology from raw materials available on the raw materials market of the Russian Federation. The authors determined the dependence of the inhibitor penetration degree into the concrete product on its content in the paint, and developed a range of coloured paints differing in their penetration ability.

References

1. **Zubrod, R. & Gerhardt, M.** (2020) *Cold concrete*. RU 2721049 (in Russian).
2. **Vovk, A.I., Kovalev, A.F. & Shamsutdinov, I.Z.** (2014) *Complex additive for concrete*. RU 2528330 (in Russian).
3. **Grassl, H., Dengler, J., Schoebel, A., Pulkin, M. & Albrecht, G.** (2022) *Composition regulating setting of cementitious systems*. RU 2777502 (in Russian).
4. **Dolgore, V.A.** (2011) *Additive for gypsum binders, dry building mixtures, mortars and concretes on their basis*. RU 2408551 (in Russian).
5. **Vincent, D., Dananche, E., Quern, R. & Chun, B.** (2009) *Method for retarding the setting of the surface of a concrete using ester-based concrete surface retarders*. WO 2010020857 A3.
6. **Ye, Zi, Zhaoyang, Liu, Wei, Wu, Yongmei, Wang, Longfei, Wang, Xufei, Liu & Shuqiang, Dong.** (2016) *Viscosity-reduction type polycarboxylate water reducer and preparation method thereof*. CN 105924592A.
7. **Vincent, D., Dananche, E., Quern, R. & Chun, B.** (2010) *Method for retarding the setting of the surface of a concrete using ester-based concrete surface retarders*. WO 2010020857.
8. **Yakovlev, A.D.** (2008) *Chemistry and technology of paint and varnish coatings: textbook for universities*. SPb.: KHIMIZDAT (in Russian).
9. **Voronina, Yu.A., Krylova, Yu.A. & Tereshko, A.E.** (2023) Development of aqueous phase formulation for non-toxic paints, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(2), pp. 29-34 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2> (accessed 10.09.2023) (in Russian).
10. **Dierker, M. & Schafer, H.** (2010) Surfactants from oleic, erucic and petroselinic acid: Synthesis and properties, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 112(1), pp. 122. DOI: 10.1002/EJLT.200900126.
11. **Tolmachev, I.A. & Petrenko, N.A.** (2015) *Water-dispersion paints*. Moscow: Paint Media (in Russian).
12. **Kosaric, N. & Sukan, F.** (2014) Biosurfactants: Production and Utilization-Processes, Technologies, and Economics, *CRC Press*, pp. 153. DOI:10.1201/B17599.
13. **Heilen, W.** (2011) *Additives for water-soluble paints*. Moscow: Paint Media (in Russian)
14. **Müller, B. & Poth, W.** (2007) *Coatings and paints. Principles of compounding*. Moscow: Paint Media (in Russian)

Received 10.11.2023

Approved 22.11.2023

Accepted 29.11.2023



MODIFICATION OF FIBRE MATERIALS PROPERTIES WITH THE USE OF NANOTECHNOLOGIES

G. E. Krichevsky¹, O. I. Odintsova², S. V. Korolev³

German E. Krichevsky, Doctor of Technical Sciences, Professor, Olga I. Odintsova, Doctor of Technical Sciences, Professor, Sergey V. Korolev, Candidate of Technical Sciences

¹OOO «NPO Textilprogress Engineering Academy of Sciences», Moscow, Russia, gek20003@gmail.com

²Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russia, odolga@yandex.ru

³OOO «Association "Special Textile"», Shuya, Russia, smart-textile@mail.ru

Keywords:

nanoparticles, silver nanoparticles, microcapsules, polyelectrolytes, functional substances, acaricidal-repellent substances, aromatic substances

Abstract. Nanotechnologies play an important role in the modern world economy. As they deal, as a rule, together with other convergent (nano-, bio-, info-, cognitive) technologies. This connection causes a synergy effect, i.e. non-linear development of innovations. The growth dynamics of the world's nanotechnology products is impressive. The world market of nanotechnologies in 2021 was 85 billion dollars, in 2024 (plan) will be 140 billion dollars. The forecast for 2030 is \$288 billion. The production of nanoparticles of different nature and their use in different industries, fields of science, and technology takes a special place in nanotechnology. Both nanotechnology itself and the production and application of nanoparticles are interdisciplinary and cross-sectoral ones. Their users and customers are developed industries, including the textile industry. Metal nanoparticles are used both in the form of colloidal solutions and as part of microcapsules containing functional substances of different nature in the core. The article considers some methods of obtaining metal nanoparticles and microcapsule synthesis. The authors list the technologies of microcapsules application for textile functionalization.

For citation:

Krichevsky, G.E., Odintsova, O.I. & Korolev, S.V. (2023) Modification of fibre materials properties with the use of nanotechnologies, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(4), pp. 116-130 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

The global textile industry has been one of the main objects of its practical application since the first years (the beginning of the 21st century) when nanotechnology appeared in the real economy. Here is a very vivid statistic of the world nanotextiles production (a broad term - textiles produced with the use of nanotechnology) in US dollars. According to the figures above, the use of nanotechnology in the production of textiles in all its forms is on the top, especially, for technical and military textiles. Indeed, these textiles have seriously increased the demands for both volumes and materials with new properties which nanotechnology can provide. Global production and consumption of all textiles in 2018 is \$ USD 780 bn.



Countries major textile exporters in 2018, \$ USD bn [1]:

China - 257.8;	Hong Kong - 21.3;
India - 37.2;	Spain - 18.6;
Bangladesh - 36.8;	France - 15.7;
Germany - 35.8;	Belgium - 15;
Italy - 35.1;	South Korea - 13;
Vietnam - 34;	Pakistan - 13;
Turkey - 26.8;	Russia - no data.
USA - 25.8;	

Nanotechnology and textiles

Global production of all textiles by nanotechnology [2]:

2016 - \$ USD 77.3 bn, 2022 - \$ USD 295 bn

Global fabric production by nanotechnology:

2016 - \$ USD 50.5 bn, 2022 - \$ USD 101 bn.

Global home textile production by nanotechnology:

2016 - \$ USD 6 bn, 2022 - \$ USD 36 bn.

Global military textile production by nanotechnology:

2016 - \$ USD 390 mln, 2022 - \$ USD 1.6 bn.

Global medical textile production by nanotechnology:

2016 - \$ USD 40 mln, 2022 - \$ USD 1.2 bn.

Global sport textile production by nanotechnology:

2016 - \$ USD 85 mln, 2022 - \$ USD 170 mln,

Global technical textile production by nanotechnology:

2016 - \$ USD 20 bn, 2022 - \$ USD 155 bn.

Percentage of global textiles produced by nanotechnology:

Fabrics - 10.73%;	Medical textiles - 21.82%;
Home textiles - 36.59%;	Sport textiles - 13.5%;
Military textiles - 29.29%	Technical textiles - 45.1%.

Nanotechnology and textiles

The implementation of nanotechnology for textile production includes [3, 4]:

- production of nanoparticles to provide textiles with special properties;
- production of special purpose fibres using nanotechnology and nanoparticles;
- use of nanotechnology and nanoparticles to provide textiles with special properties;
- developing nano- and micro-containers for the textile materials functionalization.

Production of nanoparticles and their use for special textile properties

The global nanoparticle production of different kinds of nanoparticles in terms of value was \$ USD 2.4 bn in 2021, the plan for 2030 is \$ USD 6.4 bn. Nanoparticles are nanoscale objects (1-100 nm) possessing a complex of valuable properties, which are determined by their size and shape. Nanoparticles differ in their physical, chemical, physicochemical, biological properties from materials of the same chemical structure in micro- and macro-forms.



New properties of nanoparticles are associated with their small size, which affects nanomaterial surface, its mechanical strength, the ability of nanoparticles to overcome physiological barriers, exhibit unique biocidal, optical-colouristic, electrical, magnetic, quantum, catalytic properties. All the properties nanoparticles possess, they relay, to a greater or lesser extent, to the substrates into which they are volumetrically or superficially incorporated [2].

Methods of nanoparticle production

Nanoparticles appear naturally and artificially; there are two main schemes of their appearing:

- "top-down" by crushing massive material using various physical methods (vacuum, laser, sublimation, etc.);
- "down-up" by associating atoms or molecules into nanoscale associations.

The second scheme is characteristic of the formation of various nanostructures in nature and is close to the phenomena of colloidal chemistry. It is often implemented in man-made nature-like nanotechnologies [5].

Production and use of noble and heavy metal nanoparticles in textile production

Nanoparticles of noble (Ag, Au, Pt) and heavy metals (Fe, Cu, Zn, Ti, etc.) play a special role among all kinds of nanoparticles.

Nanoparticles of these metals show very high biocidal (antimicrobial, antiviral) properties of a wide range action additionally to the positive properties of all nanoparticles. Also, they show quantum effects - acquire colour in a wide range of spectrum depending on the size and shape of particles.

Nanoparticles of noble and heavy metals as well as nanoparticles of other types can be produced by chemical, physical expensive and complex methods, as well as by "green" - environmentally friendly methods (Fig. 1).

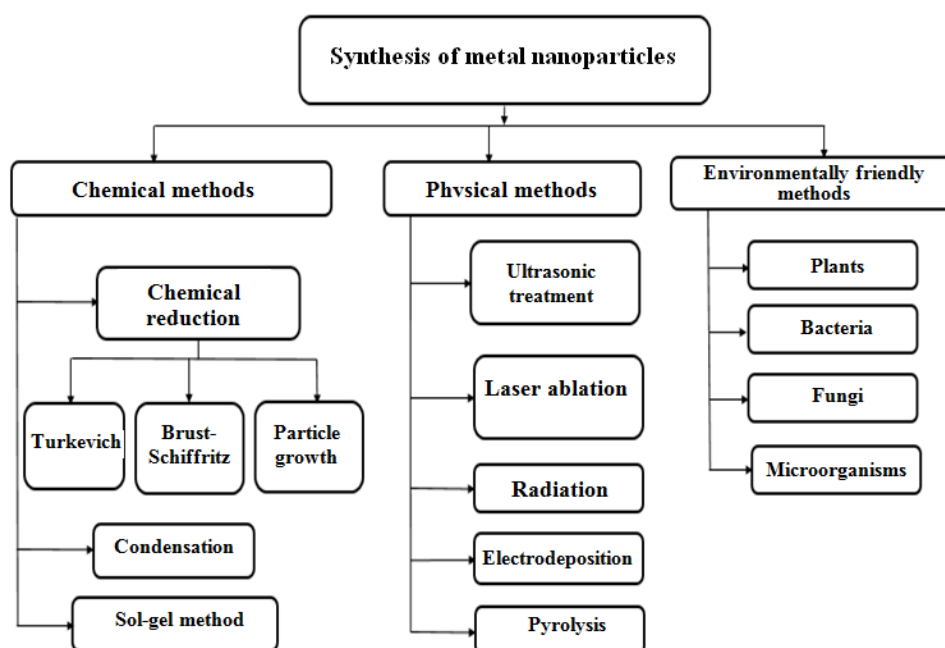


Fig. 1. Classification of synthesis methods for metal nanoparticles [6]

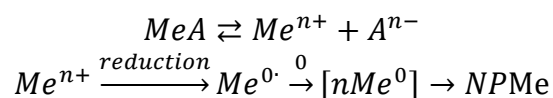


Silver nanoparticles can be obtained by reduction from aqueous solutions of silver nitrate under the action of sodium oxalate, thiourea dioxide, sodium dithionite, oxalic acid dialdehyde (glyoxal), or natural compounds - glucose, ascorbic acid, tannins [7].

The colloidal solutions of nanosilver are proposed to be stabilised by solutions of polyelectrolytes [8]: polydiallyldimethylammonium chloride, polyguanidine, acrylic copolymers, sodium alginate, etc. The minimum size of the synthesised silver particles is typical for glyoxal-polyguanidine systems and is 2-4 nm. Antibacterial properties of textile materials treated with such silver hydrosols, determined by the disc method, are characterised by a zone of bacterial growth inhibition, which is 14-19 mm with respect to *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, 3-7 mm with respect to *Candida albicans* [9]. The proposed formulations are intended for the treatment of medical linen as well as protective masks.

An original, environmentally friendly, nature-based biosynthesis using biopolymers, polysaccharides, has been used to create bandages [10].

Polysaccharides due to their chemical structure (presence of a large number of functional hydroxyl, semi-acetal groups) are able to reduce cations of metal salts (precursors) to the zero-valent atomic state, which further associate to nanoscale formations of metal nanoparticles:



The biopolymer (polysaccharide) in hydrogel form fulfils three functions simultaneously:

1. Bioreactor is a platform where the reduction reaction of metal cations to atomic neutral state, association of atoms to nanoscale formations (metal nanoparticles) takes place.
2. A bioreductant possessing functional groups is capable to redox reactions. Bioreductants reduce cations to neutral atoms by oxidising themselves.
3. Colloidal stabilisers of the formed nanodispersion.

Both polysaccharides and proteins of natural fibres can act as bioreductors of metal cations. In this case, metal nanoparticles are formed directly on textiles made of natural cellulose and protein fibres.

Metal nanoparticles obtained by biosynthesis can be used for the production of medical and antimicrobial textiles, etc.: water and air purification, organic catalysis, agriculture, new-generation packaging materials, and modern optics.

Using nanotechnology and nanoparticles in the production of a new fiber generation with special properties [11].

Production of nanoscale diameter fibres.

This technology is based on the principle of jet dispersion (splitting) of a viscous solution or melt of a fibre-forming polymer under pressure passing through a constant electric field. The resulting polymer jets are formed into nanofibres. Indeed, this method (electrospinning/electroforming) can produce nanofibres from all fibre-forming natural [12]



and synthetic polymers [13]. The most important issue is to convert these polymers into a viscous solution or melt.

A number of firms produce machines for production of different chemical nature nanofibres [14].

Nanofibres are used as a platform in regenerative medicine in the form of nonwoven materials, in wound-healing applications [15, 16], in the production of filtration (liquid, gas) materials [17]. Such materials are particularly effective in purification of liquid and air from pathogenic harmful microorganisms and viruses.

Filling in the production of chemical fibres with nanoparticles to provide them with special properties [18].

If nanoparticles of different nature and with different properties are introduced into viscous solutions or melts before their passage through the dies of spinning machines, the nanoparticles will transfer their properties to the nanofilled fibre. A composite fibre will be formed with nanoparticles as the main substance of the fibre-forming polymer and filler. This is a volumetric distribution of nanoparticles in the fibre.

Thus, fibres can be provided with increased strength, biocidal [19], magnetic, electrical, photoactive, superhydrophobic [20], flame retardant [21, 22], and other properties. In this fibre production technology, there are problems in passing the composition through the dies of the spinning machine.

It is possible to implement nanoparticle treatment at a later stage of chemical fibre production, namely at the oiling stage, by introducing nanoparticles into the composition of the oiling agent. In this case, the nanoparticles will be deposited on the fibres surface, and it will be necessary to ensure their high adhesion to the fibres for a permanent effect.

The use of nanotechnology and nanoparticles directly in the finishing industry to provide textiles with special properties.

Nanotechnology and nanoparticles are widely used in textile production. It occurs mainly in the final finishing stage (application).

The main properties given to textiles by nanotechnology and nanoparticles in the final finish are: antimicrobial, UV protection, flame retardancy, water repellency, dirt repellency, self-cleaning, healing properties.

The antimicrobial finish is mainly provided by silver and copper nanoparticles using different nanotechnologies (ready-made nanoparticles are applied to the textile and fixed, nanoparticles are synthesised directly on the textile).

- Protection against UV degradation using titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles with high photoactivity [23].
- Adding softness to textiles using nanoemulsions [24].
- Water repellent and oil repellent properties using nanohydrophobisers and nano oil repellents [25].



Microencapsulation of functional substances for textile finishing.

Design of nano- and micro-containers for encapsulation of functional substances is a significant trend in the science-based nanotechnology. Microencapsulation is the process of encapsulating a functional substance in a shell protecting it from evaporation, contamination and other environmental influences. It allows the substance to be released in a prolonged manner [26, 27]. The microencapsulation of textile auxiliaries is special reaction.

There are various methods of microencapsulation [28-33]: physical [34, 35], chemical [36-39], and physicochemical [40, 41] ones.

Spray drying is an example of physical methods used for essential oils microencapsulation [42]. Acacia gum, chitosan, etc. are used to form the architecture of the capsule shell. [43]. A common method of encapsulating hydrophobic drugs into water-soluble polymers is the emulsification and solvent removal method [44-48].

Physicochemical methods include simple [49-50] and complex coacervation [51, 52], as well as the molecular inclusion method [53]. The shell-forming polymers in these methods are starch, chitosan, acacia gum, gelatin, and gummiarabic. The core material is oils and colouring agents. β -cyclodextrin is most commonly used for molecular inclusion.

Chemical methods for producing microcapsules consist of synthesising the architecture of the capsule shell around the core by polymerisation or polycondensation of shell-forming substances.

The *in situ* polymerisation process was one of the first proposed chemical methods for the synthesis of microcapsules. It is also actual nowadays [54] and includes emulsion, suspension, precipitation or dispersion polymerisation, and interfacial polycondensation [39]. In this case, direct polymerisation occurs on the surface of a solid particle or droplet; it proceeds at the liquid-liquid, solid-liquid, liquid-gas, or solid-gas interface with the formation of a capsule shell architecture.

In situ polymerisation occurs place in oil-in-water emulsions, which allows the formation of microcapsules with a hydrophobic core immiscible with water. It results in spherical, reservoir-shaped microcapsules with smooth, transparent, strong, and pressure-sensitive shells. This method is the simplest one. The formation of emulsions can be accelerated by various physical effects, such as ultrasound [55].

In 1959, the interfacial polymerisation method was first discovered as an alternative to the high-temperature, low-pressure melt polymerisation technique. During microencapsulation by interfacial polymerisation, one of the monomers is dissolved in an aqueous phase and the other in an organic lipophilic solvent. Both monomers react at the droplet interface to form a polymeric membrane, the shell of the microcapsule. The core material can be hydrophobic or hydrophilic. Four main types of polymers are used for shell synthesis by this method: polyamides (reaction of diamines and bidentate chlorides), polyurethanes (reaction of diisocyanates and diols), polyureas (reaction of diamines and diisocyanates), and polyesters (reaction of bidentate chlorides and diols). The formation of polymer shell architecture at the interface involves complex unexplored mechanisms.

The main methods of interfacial polymerisation involve working with the following systems: liquid-solid, liquid-liquid, or liquid-in-liquid (emulsions), monomers can contain



either one or both liquid phases. The technology has an important disadvantage of non-equilibrium process, which complicates the control and affects the course of the reaction.

Chemical methods also include the synthesis of polyelectrolyte nanocapsules: the "Layer-by-layer" method - electrostatic self-assembly, which was proposed by scientists of the Max Planck Institute in 1998 [56]. The "Layer-by-layer" (LbL) method was first used to form monolayer ultrathin polymer films on a macroscopic substrate. In 1966, the authors of [57] proposed to use alternating adsorption for film assembly. In 1991, Decher et al. reviewed a method for the preparation of polyelectrolyte films, which consists of one-by-one adsorption of polycations and polyanions on a substrate [58].

In 1998, the technology was successfully transferred to surface nanoengineering of micron and submicron-sized nuclear particles by alternating polyelectrolytes having opposite charges [59]. Although electrostatic interactions are the main driving force of LbL deposition, polyelectrolyte capsules are also synthesised based on covalent [60-61], dispersion [62], and guest-host interactions [63], which exhibit unique properties.

Polyelectrolyte shells can be formed on both colloidal particles and templates. These can be inorganic or organic particles ranging in size from 20 nm to tens of microns, micro- and nanocrystals of drugs or dyes, compacted DNA, protein aggregates and biological cells [64]. Calcium [65] and manganese carbonates [65], calcium phosphate [66], silicon oxide particles [67], polymer microparticles, for example, based on melamine formaldehyde resin [68] are used as templates.

A capsule shell of different architecture is formed on templates. It is determined by the properties of oppositely charged polyelectrolytes, formation conditions, and the number of layers. It is also possible to synthesise shells with different thickness and morphology by varying the conditions of shell synthesis: pH, ionic strength and nature of polyelectrolytes, their concentration, charge density of the polymer chain and molecular weight. Natural (polysaccharides, chitosan, gum) and synthetic polyelectrolytes (polydimethyldiallammonium chloride, polyacrylic acid, polystyrene sulfonate, polyallylamine, etc.) are used in encapsulation processes. Their choice depends primarily on the purpose of the encapsulated substance. Natural biocompatible polymers are used for medical purposes [69], and synthetic polymers for technical purposes [70].

Once the shell is fully formed, the templates are most often removed by dissolution with substances which properties are determined by the chemical properties of the particle. If degradable templates are used, the nuclei can be removed not only by dissolution, but also by decomposition with the use of proper physicochemical methods, pH change, heat treatment. Weakly cross-linked melamine formaldehyde (MF) particles were initially used most intensively as matrices for the fabrication of hollow polyelectrolyte capsules. However, they dissolve at low pH or in water-miscible organic solvents such as dimethyl sulfoxide. Incomplete removal by MF of oligomers formed during dissolution and their biohazard have severely limited the applicability of these nuclei [71]. Biodegradable polymeric microparticles, such as polylactic acid copolymers, easily overcome the disadvantages of MF but pose other limitations such as polydispersity and tendency to aggregate [72]. Conventional inorganic cores such as silicon oxides can be completely dissolved, but with the dangerous hydrofluoric acid only [73].



Nevertheless, even biological cells, such as red blood cells as matrices for LbL assembly, are not very appropriate because the removal of the nucleus occurs using strong oxidising agents [74]. Each of these considered templates has its own application limitations and is not well suited for LbL technology.

Calcium carbonate is the most environmentally friendly and is considered a safe material to introduce into a biological system. It has been proven to be completely removed without any residual elements in polyelectrolyte capsules [73].

When CaCO_3 particles are used as degradable templates for the assembly of multilayer polyelectrolytes using the LbL method, the subsequent removal of the template is performed by acetic acid or a chelating agent, resulting in the complete removal of calcium carbonate from the core [75].

Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) is more commonly used to dissolve calcium carbonate [76]. The released volume is filled with a functional substance. This encapsulation technique is suitable for water-soluble functional substances such as proteins, biologically active compounds, and pharmaceuticals [77].

The process of capsule formation on colloidal particles uses aromatic essential oils [78], fat-soluble vitamins [79], medicinal substances [80], and repellents [81] as functional substances.

The authors of [82] provide the following classification of microcapsule applications for functionalisation of textile materials and products (Fig. 2). The application possibilities of microencapsulated textile auxiliaries are quite wide: from materials characterised by one simple function to imparting polyfunctional properties to fabrics.

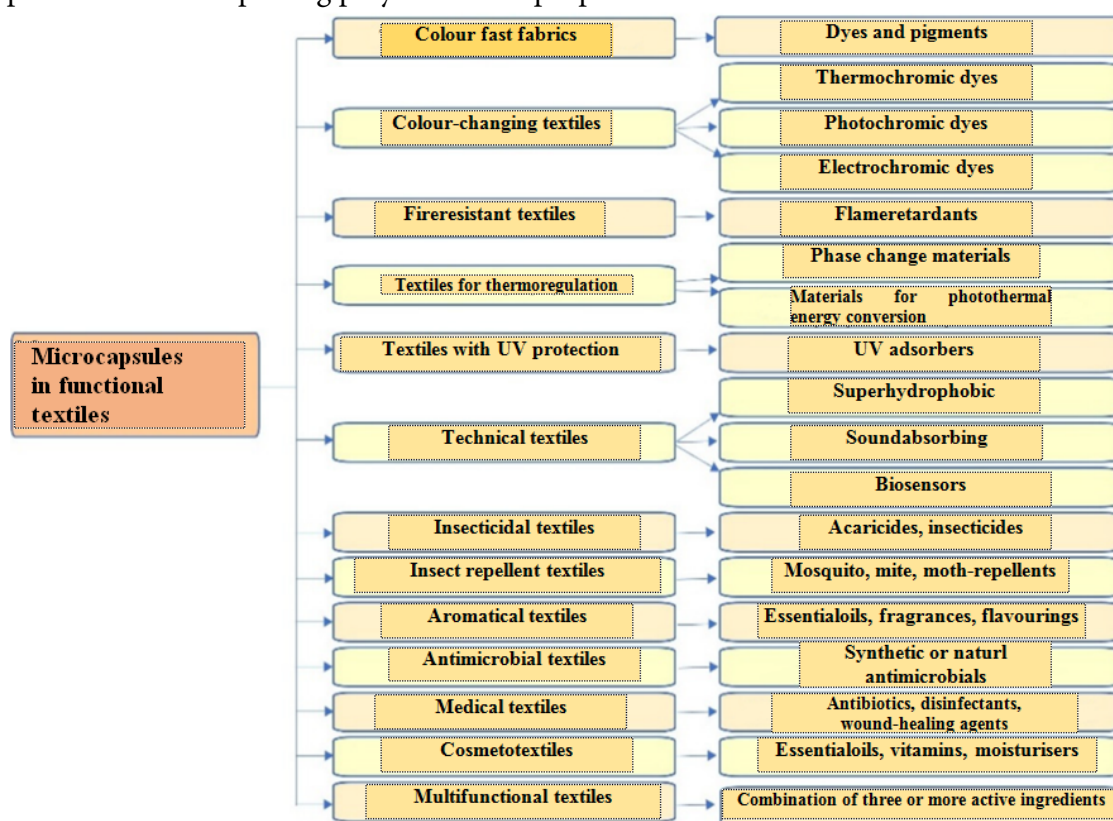


Fig. 1. Using microcapsules for textile functionalization [82]



Natural focal infections transmitted by ixodal ticks (tick-borne transmissible infections - BTIs) are a serious public health problem. The reasons are: their widespread expansion on the territory of Russia and in the world, the mass incidence of diseases, etiological diversity, high frequency of mixtforms, severity of course and outcomes, increasing number of anthropurgic foci in suburbs and on the territory of cities. Population or individual defence methods protecting humans from contact with vectors, and therefore from any vector-borne infection, are not widely used for a number of reasons [83-85].

The dangerous disease can be prevented by several preventive measures: anti-tick treatment of dangerous areas in endemic territories, vaccination of the population against tick-borne viral encephalitis (TSE), emergency immunoprophylaxis for persons affected by tick bites, and the use of protective equipment against ticks [86].

We have developed an encapsulation technology for acaricide-repellent preparations. The capsule core includes alphacypermethrin dissolved in non-toxic oil solvent. The capsule shell architecture is made of polydimethyldialylammonium chloride and acrylic copolymer of acrylic, methacrylic, maleic acids, and their salts. We obtained a stable dispersion of microencapsulated acaricide-repellent preparation with particle size from 30–300 nm depending on the number of layers in the shell composition [87]. Suits treated with such a preparation ("Barrier-Insecto U") have been tested in the conditions of the natural focus of viral tick-borne encephalitis in natural biotopes of the Irkutsk region and Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug. They provide high protection against tick vectors (protective action coefficient (PAC) against ticks = 98.2%) [88, 89].

Microcapsules with essential oils or flavouring compounds of other nature included in the core are used for flavouring of textile materials. Such microencapsulated preparations are able to gradually release active ingredients through permeable shells [90]. If the shell is formed by interfacial polymerisation, the release of the fragrant substance occurs as a result of mechanical action, for example, by friction during wear of the product. The method of immobilisation of filled capsules on textile material plays an important role for creating permanent fragrant finishes [91-93].

Most aromatic substances have several beneficial properties including therapeutic, pharmaceutical and antimicrobial ones [94]. Citrus, lavender, rose or vanilla fragrances encapsulated in fabric lead to well-being and have important psychological and emotional significance for humans, while peppermint and lemon oil have a high sedative effect, lavender and rosemary contribute to a person's recovery from influenza. The use of natural encapsulated oils immobilised on textile material is beneficial to human health, and is characterised by minimal negative effects [95]. Aromatherapy type of finishing is proposed for bed linen, sportswear, socks, women's textile accessories. Aromatherapy is the most well-known and widely used method among alternative approaches to the treatment of diseases [96].

Textile materials containing substances with a variable phase state capable of exhibiting thermoregulating properties in a certain temperature range are of particular interest. One of the most actual ways to impart the thermoregulating properties to textiles is the application of special coatings on the surface of fibres or products, which is based on the use of a composition containing microcapsules containing substances that have the ability to phase transition [97].



These include paraffin waxes and linear chain hydrocarbons, which have the ability to store heat and are capable of phase transition at temperatures close to human body temperature. Furthermore, some naturally occurring organic oils as well as fatty acids are not only substances capable of storing and releasing heat under certain conditions, but also have many other useful properties. These advantages make them effective for the production of microcapsules based on them and applications for imparting thermoregulatory properties to textile materials [98, 99].

For instance, for encapsulation it was proposed to use coconut oil, which has the ability to phase transition. This substance is available and inexpensive, safe for the skin, harmless to the environment, etc. It makes it favourable for introduction into the core of the microcapsule [100, 101].

For obtaining textile materials with a long-term thermo-regulating effect resistant to washing and other chemical-physical effects, the appropriate design of shell-forming components is an important aspect of the microencapsulation process. It is necessary to select substances which ensure a high shell strength to prevent premature release of the active ingredient from the capsule on the textile material, which could reduce the finishing technical results. The use of urea and low-formaldehyde precondensates of thermosetting resins (Otexid D-2, Otexid NF), which also act as microcapsule stabilisers, has been proposed. We have selected acidic catalysts providing a more complete course of the shell formation reaction (acetic acid, magnesium chloride 6-aqueous). We tested auxiliary stabilisers for the obtained microcapsules: PVA and salicylic acid, which are the most widely known in the production of medical preparations. We used Tween 80 for emulsification of coconut oil, which is used in biomedical development and cosmetology [102, 103].

There are several methods of applying microcapsules to textile materials. One of the most common methods is the incorporation of the capsules into the fibre during the electrospinning process. Two methods of immobilising microcapsules onto textile material are more accessible in the finishing industry: by impregnation in the resulting dispersions or by printing. The impregnation and printing compositions with inclusion of microcapsules based on acrylic thickener and Ruzin-14I binder are effective [104, 105]. These application methods are easy to implement and are cost-effective.

Conclusion

Nanotechnology and nanoparticles as well as nano- and microcapsules are widely used in the global practice of fibres, textiles, and special purpose products. The nanotechnology principles make it possible to produce textiles and textile products with special properties for different areas of use: home textiles, clothing, army uniforms, medical textiles, sports textiles, technical textiles, etc.

References

1. **Tanveer, H.** (2018) Nanotechnology applications in textiles, *World textile & clothing trade*, (1), pp. 1-3.
2. **Krichevsky, G.E.** (2022) *Basics of Nanotechnologies*. Moscow: Green Print (in Russian)



3. **Krichevsky, G.E.** (2011) *Nano-, bio-, chemical technologies and production of new generation for fibres, textiles and clothes*. Moscow: Izvestia (in Russian)
4. **Krichevsky, G.E.** (2017) *NBICS-technologies for Peace and War*. Moscow: Lambert (in Russian)
5. **Pham, V.P.** (2022) *XXI Century Nanostructured Materials, Physics, Chemistry, Classification, and Emerging Applications in Industry, Biomedicine, and Agriculture*. 388 p. DOI: 10.5772/intechopen.94802 [online]. Available at: <https://directory.doabooks.org/handle/20.500.12854/90255> (accessed 12.09.2023)
6. **Schröfel, A., Kratosnova, G. & Prokop, A.** (2014) Biosynthesis of metal nanoparticles and their application in intracellular delivery. *Fundamental biomedical technologies, Journal of Nanotechnology*. The Netherlands: Dordrecht, pp. 373–409. DOI: 10.1007/978-94-007-1248-5_14.
7. **Dmitrieva, A.D., Kuzmenko, V.A., Odintsova (Petrova), L.S. & Odintsova, O.I.** 2015 Synthesis and use of silver nanoparticles for giving textile materials bactericidal properties, *Rossijskij kximicheskij zhurnal*, (2), pp. 58 (in Russian).
8. **Petrova, L.S., Lipina, A.A., Zaitseva, A.O. & Odintsova, O.I.** (2018) Use of silver nanoparticles for giving textile materials bactericidal properties, *Izv. vuzov. Teknologiyatekstil'noj promy'shennosti*, (6), pp. 81-85 (in Russian)
9. **Odintsova, O.I., Antonova, A.S. & Kozlova, O.V.** (2019) Application of silver nanoparticles for modifying the properties of textile materials, *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta Tadjikistana*, (37), pp. 19-22 (in Russian)
10. **Krichevsky, G.E.** (2019) *Green and nature-like technologies - the basis of sustainable development for future generations*. Moscow: Green Print (in Russian).
11. **Krichevsky, G.E.** Nanofibres, *Big Russian Encyclopaedia: scientific and educational portal* [online]. Available at: <https://bigenc.ru/c/nanovolokna-6dde58/?v=8309628> (accessed 12.09.2023)
12. **Venugopal, J., & Ramakrishna, S.** (2005) Applications of polymer nanofibers in biomedicine and biotechnology, *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 125(3), pp. 147-157. DOI: 10.1385/ABAB:125:3:147.
13. **Huang, Z., Zhang, Y., Kotaki, M. & Ramakrishna, S.** (2003) A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites, *Composites Science and Technology*, 63(15), pp. 2223-2253. DOI: 10.1016/S0266-3538(03)00178-7.
14. **Pham, P.V.** (2022) *XXI Century Nanostructured Materials - Physics, Chemistry, Classification, and Emerging Applications in Industry, Biomedicine, and Agriculture*. Publisher: IntechOpen, p. 388. DOI: 10.5772/intechopen.94802.
15. **Zeng, J., Xu, X., Chen, X., Liang, Q., Bian, X., Yang, L. & Jing, X.** (2003) Biodegradable electrospun fibers for drug delivery, *Control Release*, 92(3), pp. 227-231. DOI: 10.1016/S0168-3659(03)00372-9.
16. **Yu, H., Jiao, Z., Hu, H., Lu, G., Ye, J. & Bi, Y.** (2013) Fabrication of Ag₃PO₄-PAN composite nanofibers for photocatalytic applications, *Crystengcomm*, 15(7), pp. 4802-4805. DOI: 10.1039/c3ce00073g.
17. **Botes, M. & Cloete, T.E.** (2010) The potential of nanofibers and nanobiocides in water purification, *Critical Reviews in Microbiology*, 36(1), pp. 68-81. DOI: 10.3109/10408410903397332.
18. **Rivero, P.J., Urrutia, A., Goicoechea, J. & Arregui, F.J.** (2015) Nanomaterials for Functional Textiles and Fibers, *Nanoscale Research Letters*, 10(1), pp. 501. DOI: 10.1186/s11671-015-1195-6.
19. **Gerber, L.C., Mohn, D., Fortunato, G., Astasov-Frauenhoffer, M., Imfeld, T., Waltimo, T., Zehnder, M. & Stark, W.J.** (2011) Incorporation of reactive silver-tricalcium phosphate nanoparticles into polyamide 6 allows preparation of self-disinfecting fibers, *Polymer Engineering and Science*, 51(1), pp. 71–77. DOI: 10.1002/pen.21779.
20. **Gao, Q., Zhu, Q., Guo, Y. & Yang, C.Q.** (2009) Formation of highly hydrophobic surfaces on cotton and polyester fabrics using silica sol nanoparticles and nonfluorinated alkylsilane, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 48(22), pp. 9797–9803. DOI: 10.1021/ie9005518.
21. **El-Hady, M.M.A., Farouk, A. & Sharaf, S.** (2012) Flame retardancy and UV protection of cotton based, fabrics using nanoZnO and polycarboxylic acids, *Carbohydrate Polymers*, 92(1), pp. 400–406. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.08.085.
22. **Apaydin, K., Laachachi, A., Ball, V., Jimenez, M., Bourbigot, S. & Ruch, D.** (2021) Layer-by-layer deposition of a TiO₂-filled intumescent coating and its effect on the flame retardancy of polyamide and polyester fabrics, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, (469), pp. 1–10. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2014.12.021.



23. **Erzunov, K.A., Odintsova, O.I., Tregubov, A.V., Ilyicheva, M.D. & Lipina, A.A.** (2023) Obtaining nanoscale zinc-containing polyfunctional coatings on textile materials, *Izvestiya vuzov. Khimiya i khim. texnologiya*, (9), pp. 89-95 (in Russian).
24. **Venkatraman, P.D., Sayed, U., Parte, S. & Korgaonkar, S.** (2021) Development of Advanced Textile Finishes Using Nano-Emulsions from Herbal Extracts for Organic Cotton Fabrics, *Coatings*, 11(8), pp. 939. DOI: 10.3390/coatings11080939.
25. **Camlibel, N.O., Mete, G., Aksit, A., Kutlu, B. & Çelik, E.** (2021) Water- and Oil-Repellency Properties of Cotton Fabric Treated with Silane, Zr, Ti based Nanosols, *International Journal of Textile Science*, 4(4), pp. 84-96. DOI: 10.5923/j.textile.20150404.03.
26. **Krolevets, A.A., Tyrsin, Yu.A. & Bykovskaya, E.E.** (2006) Application of nano- and microencapsulation in pharmaceuticals and food industry, *Vestnik Rossijskoj akademii estestvenny'x nauk*, (1), pp. 77-84 (in Russian).
27. **Ghosh, S.K.** (2006) Functional Coatings by Polymer Microencapsulation, *Wiley VCH*, 1(1), pp. 378.
28. **Valle, J.A.B., Valle, R.D.C.S.C., Bierhalz, A.C.K., Bezerra, F.M., Hernandez, A.L. & Lis Arias, M.J.** (2020) Chitosan Microcapsules: Methods of The Production and Use in the Textile Finishing, *Applied Polymer Science*, 138(1), pp. 1. DOI: 10.1002/app.50482.
29. **Bah, M.G., Bilal, H.M. & Wang, J.** (2020) Fabrication and Application of Complex Microcapsules: A Review, *Soft Matter*, 16(3), pp. 570-590. DOI: 10.1039/c9sm01634a.
30. **Ozkan, G., Franco, P., De Marco, I., Xiao, J. & Capanoglu, E.** (2018) A Review of Microencapsulation Methods for food Antioxidants: Principles, Advantages, Drawbacks and Applications, *Food Chemistry*, 272(1), pp. 494-506. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.07.205.
31. **Suganya, V. & Anuradha, V.** (2017) Microencapsulation and Nanoencapsulation: A Review, *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(3), pp. 233-239. DOI: 10.25258/IJPCR.V9I3.8324.
32. **Kaushik, P., Dowling, K., Barrow, C.J. & Adhikari, B.** (2014) Microencapsulation of Omega-3 Fatty Acids: A Review of Microencapsulation and Characterization Methods, *Journal of Functional Foods*, 19(1), pp. 868-881. DOI: 10.1016/j.jff.2014.06.029.
33. **Jamekhorshid, A., Sadrameli, S.M. & Farid, M.** (2014) A Review of Microencapsulation Methods of Phase Change Materials (PCMs) as a Thermal Energy Storage (TES) Medium, *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 31(1), pp. 531-542. DOI: 10.1016/j.rser.2013.12.033.
34. **Silva, P.T.** (2014) Microencapsulation: concepts, mechanisms, methods and some applications in food technology, *Ciência Rural*, 44(7), pp. 1304-1311. DOI: 10.1590/0103-8478cr20130971.
35. **Salaün, F.** (2016) Microencapsulation technology for smart textile coatings, *Active Coatings for Smart Textiles*, pp. 179-220. DOI: 10.1016/B978-0-08-100263-6.00009-5.
36. **Pate, K.R., Mukesh, J. & Tarak Mehta, J.** (2011) Microencapsulation: Review on Novel Approaches, *International Journal of Pharmacy & Technology*, 3(1), pp. 894-911.
37. **Suganya, V. & Anuradha, V.** (2017) Microencapsulation and nanoencapsulation: a review, *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(3), pp. 233-239. DOI: 10.25258/ijpcr.v9i3.8324.
38. **Gurny, R., Peppas, N.A., Harrington, D.D. & Banker, G.S.** (2008) Development of biodegradable and injectable latices for controlled release of potent drugs, *Drug development and industrial pharmacology*, 7(1), pp. 1-25. DOI: 10.3109/03639048109055684.
39. **Jain, N.K.** (1997) *Controlled and novel drug delivery*. CBS: Publishers & distributors, pp. 236-237.
40. **Gibbs, F., Kermasha, S., Alli, I. & Mulligan, C.N.** (1999) Encapsulation in the food industry: a review, *International journal of food sciences and nutrition*, 50(3), pp. 213-224. DOI: 10.1080/096374899101256.
41. **Yang, L., Paulson, A.T.** Effects of lipids on mechanical and moisture barrier properties of edible gellan film, *Food research international*, 33(7), pp. 571-578. DOI: 10.1016/S0963-9969(00)00093-4.
42. **Yingngam, B., Kacha, W., Rungsevijitprapa, W., Sudta, P., Prasitpuriprecha, C. & Brantner, A.** (2019) Response Surface Optimization of Spray-Dried Citronella Oil Microcapsules with Reduced Volatility and Irritation for Cosmetic Textile Uses, *Powder Technology*, (355), pp. 372-385. DOI: 10.1016/j.powtec.2019.07.065.
43. **Yang, Z., Zeng, Z., Xiao, Z. & Ji, H.** (2014) Preparation and Controllable Release of Chitosan/Vanillin Microcapsules and their Application to Cotton Fabric, *Flavour and Fragrance Journal*, 29(2), pp. 114-120. DOI: 10.1002/ffj.3186.



44. Babtsov, V., Shahirj, Yu. & Kvitnitsky, E. (2005) *Method of microencapsulation*. US6932984B1 USA.
45. Jyothi, N.V.N., Prasanna, P.M., Sakarkar, S.N., Prabha, K.S., Ramaiah, P.S. & Srawan, G.Y. (2010) Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency, *Journal of Microencapsulation*, 27(3), pp. 187–197. DOI: 10.3109/02652040903131301.
46. Matijević, I., Bischof, S. & Pušić, T. (2016) Cosmetic preparations on textiles: Cosmetotextiles, *Tekstil: časopis za tekstilnu i odjevnu tehnologiju*, 65(1-2) [online]. Available at: <https://hrcak.srce.hr/166358>. (accessed 03.10.2023).
47. Abbaspoor, S., Ashrafi, A. & Salehi, M. (2018) Synthesis and characterization of ethyl cellulose micro/nanocapsules using solvent evaporation method, *Colloid and Polymer Science*, 296(3), pp. 1509–1514. DOI: 10.1007/s00396-018-4371-2.
48. Teeka, P., Chaiyasat, A. & Chaiyasat, P. (2014) Preparation of Poly (methyl methacrylate) Microcapsule with Encapsulated Jasmine Oil, *Energy Procedia*, 56(1), pp. 181–186. DOI: 10.1016/j.egypro.2014.07.147.
49. Podgornik, B. & Starešinič, M. (2016) Microencapsulation Technology and Applications in Added-Value Functional Textiles, *Journal Physical Sciences Reviews*, 1(1), pp. 80-103. DOI: 10.1515/psr-2015-0003.
50. Starešinič, M., Šumiga, B. & Boh, B. (2011) Microencapsulation for Textile Applications and Use of SEM Image Analysis for Visualisation of Microcapsules, *Tekstilec*, 54(4-6), pp. 80–103 [online]. Available at: <https://eposlink.com/ru/catalog/library/elibrary/book/56011/publication/150413/> (accessed 23.09.2023).
51. Boh, B., Knez, E. & Starešinič, M. (2006) Microcapsules in Textile Industry, *Microcapsule Patents and Products*, 6(1), pp. 235–269.
52. Saraç, E.G., Öner, E. & Kahraman, M.V. (2018) Microencapsulated Organic Coconut Oil as a Natural Phase Change Material for Thermo-Regulating Cellulosic Fabrics, *Cellulose*, 26(1), pp. 8939-8950.
53. Rani, S. & Goel, A. (2011) Microencapsulation Technology in Textiles: A Review Study, *Pharma Innovation Journal*, 10(1), pp. 660–663.
54. Gurny, R., Peppas, N.A., Harrington, D.D. & Banker, G.S. (1981) Development of biodegradable and injectable latices for controlled release of potent drugs, *Drug development and industrial pharmacy*, 7(1), pp. 1-25.
55. Menshutina, N.V. (2014) Encapsulation technologies, *Farmaceuticheskie tehnologii i upakovka*, 1(5), pp. 30-33 (in Russian)
56. Donath, E. (1998) Novel hollow polymer shells by colloid-templated assembly of polyelectrolytes, *Angewandte Chemie International Edition*, 37(16), pp. 2201-2205.
57. Sukhorukov, G.B. (1998) Layer-by-layer self-assembly of polyelectrolytes on colloidal particles, *Colloids and Surfaces A: physicochemical and engineering aspects*, 137(1-3), pp. 253-266. DOI: 10.1016/S0927-7757(98)00213-1.
58. Decher, G. & Hong, J.D. (1991) Buildup of ultrathinmultilayer films by a self-assembly process, 1 consecutive adsorption of anionic and cationic bipolar amphiphiles on charged surfaces, *Makromolekulare Chemie*, 46(1), pp. 321-327. DOI: 10.1002/masy.19910460145.
59. Antipov, A.A., Sukhorukov, G.B. & Donath, E. (2001) Sustained release properties of polyelectrolyte multilayer capsules, *The Journal of Physical Chemistry. B*, 105(12), pp. 2281-2284. DOI: 10.1021/jp002184+
60. Chen, J., Huang, L., Ying, L., Luo, G., Zhao, X. & Cao W. (1999) Self-assembly ultrathin films based on diazoresins, *Langmuir*, 15(1), pp. 7208-7212. DOI: 10.1016/S0379-6779(02)00200-X.
61. Kharlampieva, E., Kozlovskaya, V. & Sukhishvil, S.A. (2009) Layer-by-layer hydrogen-bonded polymer films: from fundamentals to applications, *Advanced Materials*, 21(1), pp. 3053-3065.
62. Mauser, T., Déjugnat, C. & Sukhorukov, G.B. (2006) Balance of hydrophobic and electrostatic forces in the pH response of weak polyelectrolyte capsules, *The Journal of Physical Chemistry B*, (110), pp. 20246-20253.
63. Ikeda, A., Hatano, T., Shinkai, S., Akiyama, T. & Yamada, S. (2001) Efficient photocurrent generation in novel self-assembled multilayers comprised of fullerene- cationic homooxalixarene inclusion complex and anionic porphyrin polymer, *J. Am. Chem. Soc.*, 123(20), pp. 4855–4856.
64. Guzmán, E. (2017) Layer-by-Layer polyelectrolyte assemblies for encapsulation and release of active compounds, *Advances in colloid and interface science*, (249), pp. 290-307.
65. Wang, W., Zhao, Y., Yan, B.-B., Dong, L., Lu, Y. & Yu, S.-H. (2018) Calcium carbonate-doxorubicin silica-indocyanine green nanospheres with photo-triggered drug delivery enhance cell killing in drug-resistant breast cancer cells, *Nano Research*, (11), pp. 3385–3395. DOI: 10.1007/s12274-017-1950-3.



66. Chesneau, C., Larue, L. & Belbekhouche, S. (2023). Design of Tailor-Made Biopolymer-Based Capsules for Biological Application by Combining Porous Particles and Polysaccharide Assembly, *Pharmaceutics*, 15(6), pp. 1718-1730. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061718.
67. Song, Z., Liu, Y., Shi, J., Ma, T., Zhang, Z., Ma, H. & Cao, S. (2018) Hydroxyapatite/mesoporous silica coated gold nanorods with improved degradability as a multi-responsive drug delivery platform, *Materials Science and Engineering*, (83), pp. 90–98.
68. Geest, D., Jonas, A.M. & Demeester, J. (2006) Glucose Responsive Polyelectrolyte Capsules, *Langmuir*, (22), pp. 5070-5074.
69. Odintsova, O.I., Rumyantsev, E.V., Smirnova, A.S., Petrova, L.S. & Rumyantseva, V.E. (2021) Microencapsulation of biologically active substances using biocompatible polyelectrolytes, *Izvestiya vuzov. Tekhnologiya tekstil'noj promy'shlennosti*, 391(1), pp. 60-65. DOI: 10.47367/0021-3497_2021_1_60 (in Russian).
70. Kuzmenko, V.A., Odintsova, O.I. & Rusanova, A.I. (2014) Properties of synthetic polyelectrolytes and prospects of their application for finishing of textile materials, *Zhurnal prikladnoj khimii*, 87(9), pp. 1193-1203 (in Russian).
71. Gao, C.Y. (2001) The decomposition process of melamine formaldehyde cores: the key step in the fabrication of ultrathin polyelectrolyte multilayer capsule, *Macromolecular Materials and Engineering*, 286(6), pp. 355-361.
72. Shenoy, D.B. (2003) Layer-by-layer engineering of biocompatible, decomposable core – shell structures, *Biomacromolecules*, 4(2), pp. 265-272.
73. Antipov, A.A. (2003) Carbonate microparticles for hollow polyelectrolyte capsules fabrication, *Colloids and surfaces A: physicochemical and engineering aspects*, 224(1-3), pp. 175-183.
74. Moya, S. (2001) Polyelectrolyte multilayer capsules templated on biological cells: core oxidation influences layer chemistry, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, (183), pp. 27-40
75. Volodkin, D.V. (2004) Matrix polyelectrolyte microcapsules: new system for macromolecule encapsulation, *Langmuir*, 20(8), pp. 3398-3406.
76. Xiang, L. (2002) Influence of chemical additives on the formation of super-fine calcium carbonate, *Powder Technology*, 126(2), pp. 129-133.
77. Petrova, L.S., Kozlova, O.V., Vladimirtseva, E.L., Smirnova, S.V., Lipina, A.A. & Odintsova, O.I. (2021) Development of Multifunctional Coating of Textile Materials Using Silver Microencapsulated Compositions, *Coatings*, 11(11), pp. 159. DOI: 10.3390/coatings11020159.
78. Odintsova, O.I., Petrova, L.S. & Kozlova, O.V. (2018) Microencapsulation of biologically active substances and their use for functionalisation of textile materials, *Izvestiya vuzov. Tekhnologiya tekstil'noj promy'shlennosti*, 1(4), pp. 85-89 (in Russian).
79. Albahrani, A.A. & Greaves, R.F. 2016. Fat-soluble vitamins: clinical indications and current challenges for chromatographic measurement, *The Clinical Biochemist Reviews*, 37(1), pp. 27-47.
80. Wijekoon, M.M. J.O. (2023) Recent advances in encapsulation of fat-soluble vitamins using polysaccharides, proteins, and lipids: a review on delivery systems, formulation, and industrial applications, *International Journal of Biological Macromolecules*, pp. 124539.
81. Odintsova, O.I., Prokhorova, A.A., Vladimirtseva, E.L. & Petrova, L.S. (2017) Using the method of microemulsion encapsulation for giving textile materials acaricidal properties, *Izvestiya vuzov. Tekhnologiya tekstil'noj promy'shlennosti*, 367(1), pp. 332-336 (in Russian).
82. Podgornik, B., Šandrić, S. & Kert, M. Microencapsulation for Functional Textile Coatings with Emphasis on Biodegradability – A Systematic Review, *Coatings*, 11(11), pp. 1371. DOI: 10.3390/coatings11111371.
83. Debboun, M. & Strickman, D. (2013) Insect repellents and associated personal protection for a reduction in human disease, *Medical and Veterinary Entomology*, 27(1), pp. 1-9.
84. Sarksyian, D.S., Maleev, V.V. & Platonov, A.E. (2012) Differential diagnosis of ixodes tick-borreliosis caused by Borreliamymototi, *Infekcionny'ebolezni*, 10(4), pp. 41-44 (in Russian).
85. Odintsova, O.I. & Lipina, A.A. (2022) Perspective preparations for acaricide-repellent finishing of textile materials, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(1), pp. 49-58 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1> (accessed 15.09.2023) (in Russian).
86. Utenkova, E.O. & Savinykh, N.A. (2021) Tick-borne encephalitis in Russia and Europe, *Medicinskij al'manax*, 67(2), pp. 13-21 (in Russian).



87. Lipina, A.A., Odintsova, O.I., Antonova, A.S. & Noskova, Yu.V. (2019) Evaluation of nanodisperse state and aggregative stability of experimental samples of encapsulated acaricide-repellent substances, *Izvestiya vuzov. Tekhnologiya tekstil'noj promy'shlennosti*, 383(5), pp. 130-135 (in Russian).
88. Korolev, S.V., Odintsova, O.I., Lipina, A.A., Chernova, E.N. & Korolev, D.S. (2019) Development of acaricide-repellent coating technology for textile materials and its successful implementation in the production of innovative enterprise "Association "SPECIAL TEXTILE", *Izvestiya vuzov. Tekhnologiya tekstil'noj promy'shlennosti*, 384(6), pp. 55-61 (in Russian).
89. Korolev, D.S., Korolev, S.V. & Kozlova, O.V. (2016) *Clothing for human protection from blood-sucking ticks and flying blood-sucking insects*. 2625432 RU.
90. Kuzmenko, V.A., Rusanova, A.I., Malysheva, K.A. & Odintsova, O.I. (2015) Current status and prospects for the development of aromatic finishing for textile materials, *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, (1), pp. 15-27 (in Russian).
91. Mertgenç, C., Enginar, H. & Yilmaz, H. (2021) Microencapsulation of Fragrance with Polyurethane – Urea and Application on Different Fabrics, *Iran. J. Sci. Technol. Trans. A Sci.*, (45), pp. 1–11.
92. Wang, S., Zhang, W., Chen, Y., Zhang, S. & Wang, W. (2019) The Aromatic Properties of Polyurea-Encapsulated Lavender Oil Microcapsule and their Application in Cotton Fabric, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, (19), pp. 4147–4153.
93. Kuzmenko, V.A., Rusanova, A.I., Malysheva, K.A. & Odintsova, O.I. (2014) Synthetic polyelectrolytes application for immobilisation of fragrant substances on textile materials by "LAYER-BY-LAYER" method, *Izvestiya vuzov. Tekhnologiya tekstil'noj promy'shlennosti*, (57), pp. 100-102 (in Russian).
94. Reichling, J. (2009) Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties—an overview, *Complementary Medicine Research*, 16(2), pp. 79-90.
95. Teli, M.D., Mallick, A. & Patil, G. (2014) Healing touch of textiles: II aroma therapy, *Asian Dyer*, 11(3), pp. 45.
96. Mondal, S. (2008) Phase change materials for smart textiles – An overview, *Applied thermal engineering*, 28(11–12), pp. 1536–1550.
97. Anson, R. (2005) Microencapsulation: For enhanced textile performance, *Performance Apparel Markets*, (12), pp. 21–39.
98. Sarier, N. (2007) The manufacture of microencapsulated phase change materials suitable for the design of thermally enhanced, *Thermokhimica acta*, 452(2), pp. 149–160.
99. Özönür, Y. (2006) Microencapsulation of coco fatty acid mixture for thermal energy storage with phase change material, *International Journal of Energy Research*, 30(10), pp. 741–749.
100. Chang, Z. (2022) Review on the preparation and performance of paraffin-based phase change microcapsules for heat, *Journal of Energy Storage*, (46), pp. 103840.
101. Marina, A. (2009) Chemical properties of virgin coconut oil, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, (86), pp. 301–307.
102. Liu, X., Sheng, X., Lee, J.K., Kessler, M.R. (2009) Synthesis and Characterization of Melamine-Urea-Formaldehyde Microcapsules Containing ENB-Based Self-Healing Agents, *Macromolecular Materials Engineering*, (294), pp. 389–395.
103. Raskutin, A.E., Khrulkov, A.V. & Yazvenko, L.N. (2017) Polymer film coating for PCM structures (review), *Nauchno-texnicheskij zhurnal "Trudy VIAM"*, 2(50) (in Russian) [online]. Available at: <http://www.viam-works.ru> (accessed 12.09.2023).
104. Kartseva, Yu.E., Zimnurov, A.R. & Kozlova, O.V. (2020) Domestic compositions for textile pigment printing, *Fizika voloknisty'x materialov: struktura, svoystva, naukoemkie tekhnologii i materialy' (SMARTEX)*, (1), pp. 291-293 (in Russian).
105. Erzunov, K.A. (2023) Preparation of nanoscale zinc-containing polyfunctional coatings on textile materials, *Izvestiya vuzov. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, (9), pp. 89-95 (in Russian).

Received 25.10.2023

Approved after reviewing 03.11.2023

Accepted 14.11.2023



SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 2,2'- AND 4,4'-BIPHENYLDIOLS USING OXIDATIVE COUPLING REACTION

V. V. Bukhalin, V. L. Baklagin, I. G. Abramov

Vyacheslav L. Baklagin, Postgraduate Student; Vladimir V. Bukhalin, Student; Igor G. Abramov, Doctor of Chemical Sciences, Professor

Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, abramovig@ystu.ru

Keywords:

2,4-, and 2,6-disubstituted phenols, potassium ferricyanide, iron(III) chloride hexahydrate, bisphenols, substituted 2,2'- and 4,4'-biphenyldiols

Abstract. Based on the oxidative coupling reaction, methods for the synthesis of substituted 2,2'- and 4,4'-biphenyldiols have been developed. These biphenyldiols were not described in the literature. The article presents the potential applications and limitations of the method using potassium ferricyanide and iron (III) chloride hexahydrate.

For citation:

Bukhalin, V.V., Baklagin, V.L. & Abramov, I.G. (2023) Synthesis of substituted 2,2'- and 4,4'-biphenyldiols using oxidative coupling reaction, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(4), pp. 131-137 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Introduction

Bisphenols are widely used as monomers for polyimides, polyamides, polyesters, polycarbonates, epoxy resins, and coatings [1, 2]. Therefore, the development of methods for the new bisphenols synthesis is an urgent task.

One of the economically feasible ways to produce bisphenols is the oxidative dimerisation reaction, which has been known to experts for a long time. Various variants of bisphenol synthesis using sodium hypochlorite [3], di-*tert*-butyl peroxide [4], hydrogen peroxide in the presence of peroxidase [5], oxygen in the presence of cobalt (II) tetraphenylporphyrin or its derivatives [6], copper complexes with amines [7], etc. have been described in the literature. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ are also known to be efficient, cheap, and widely used reagents for the oxidative dimerisation of phenols [8-10]. The use of these one-electron oxidants often provides high yields of target products, and may be suitable for large tonnage synthesis [11, 12].

Main body

In order to obtain known, but difficult to obtain and new bisphenols not described in the literature, we propose two variants of conducting the oxidative coupling reaction of phenols using potassium ferricyanide $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ and iron (III) chloride hexahydrate (III) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.



We used both variants phenols **1a-g** as substrates in containing substituents in positions 2 and 4 of the benzene ring. These substituents prevent the oxidative coupling reaction from proceeding, and the only available reaction centre was actually a carbon atom in position 6 of the benzene ring, which is in accordance with the results published in [14]. We conducted the reaction at room temperature according to the scheme shown in Fig. 1.

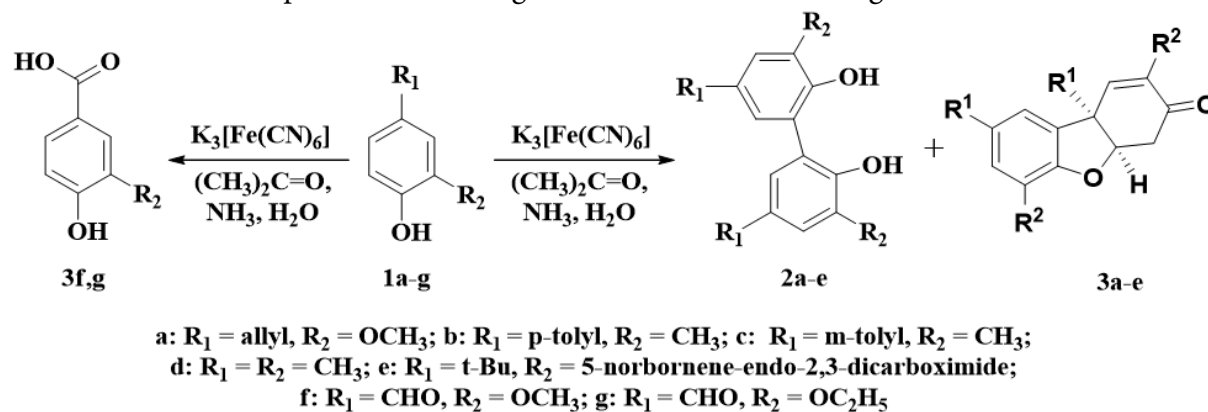


Fig. 1. The reaction scheme of 2,4-disubstituted phenols oxidative coupling under the action of potassium ferricyanide in alkaline medium

Due to the low water solubility of the initial phenols and target products, we conducted the reaction in an acetone-water mixture with the presence of ammonia. Potassium ferricyanide was still soluble under these conditions, and showed maximum activity. Moreover, the addition of acetone to the reaction mixture promoted better solubility of initial substrates, and formed target compounds, as well as the course of the reaction in homophase medium without heating.

Therefore, taking into account all the above-mentioned limitations, we add the oxidant to the reaction mixture in small portions, waiting until the ferrocyanide $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ was formed during the reaction. Indeed, on account of its low solubility in aqueous acetone, it did not precipitate out of the reaction mixture.

We monitored the progress of the reaction by TLC. At the end of the reaction the precipitate of potassium ferrocyanide and by-products was filtered off, the filtrate was acidified with hydrochloric acid to pH=1.

Unfortunately, a waxy mass of yellow colour was formed as a result of side reactions, which could not be fully identified. According to the results of our studies, in agreement with literature data, this waxy mass includes oxidation by-products, mainly dihydrodibenzofuranones **3a-e**, as well as insignificant amounts of the initial phenols **1a-e** [15, 16].

It was not possible to conduct the oxidative coupling of vanillin **1f** and ethylvanillin **1g** using potassium ferricyanide under the conditions above. The reason is that potassium ferricyanide in alkaline medium is able to oxidise aromatic aldehydes to the corresponding carboxylic acids **3f-g**, which makes it impossible to use it for the oxidative coupling of vanillin **1f** and ethylvanillin **1g** containing a formyl group [13].

The oxidative coupling of vanillin **1f** and ethylvanillin **1g** to the corresponding bisphenols **2f,g** was successfully performed by using iron (III) chloride hexahydrate $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as oxidant (Fig. 2).

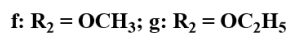
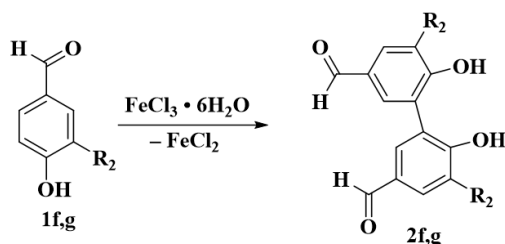


Fig. 2. Scheme of the oxidative coupling reaction of 2,4-disubstituted phenols under the action of iron (III) chloride in aqueous solution

The best results were obtained by heating the starting phenols **1f,g** in aqueous iron (III) chloride solution at 60–70 °C for several hours. When the reaction was completed, the product precipitated from the reaction medium was filtered off, washed with hot water to remove unreacted phenol, and then dissolved in an aqueous solution of alkali. Precipitated iron (II) and (III) hydroxides were filtered off and the filtrate was acidified with HCl to pH=1.

We also failed to conduct oxidative dimerisation of 2,6-disubstituted phenols **5a,b** in the presence of potassium ferricyanide. The formation of quinol esters **I** apparently occurred under the chosen conditions, which were further rapidly rearranged into the corresponding 4-hydroxydiphenyloxides **II** and further oxidation yielded the corresponding polyphenylene esters **III** [12] (Fig. 3).

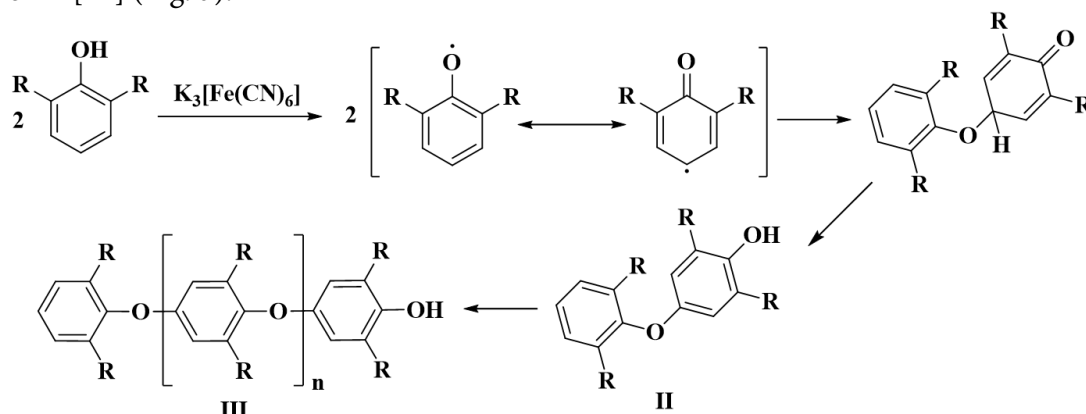


Fig. 3. Scheme of side reactions occurring during oxidative coupling of 2,6-disubstituted phenols in the presence of potassium ferricyanide

Therefore, iron (III) chloride hexahydrate $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ was used as an oxidising agent for the synthesis of biphenyl-4,4'-diols **5a,b** (Fig. 4).

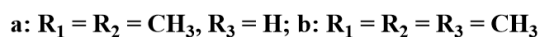
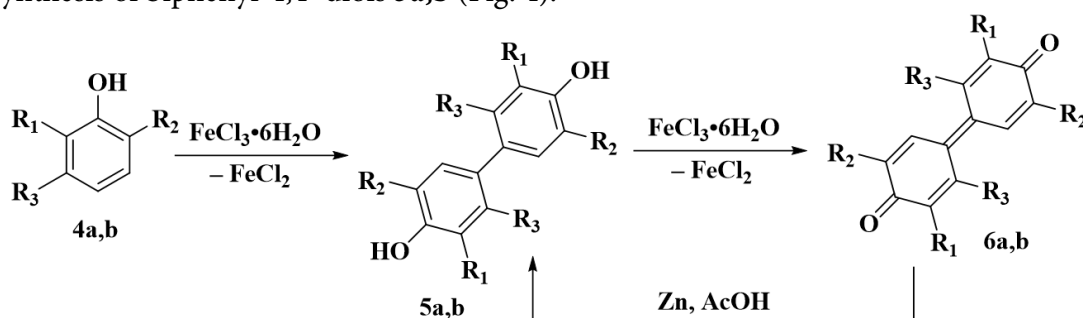


Fig. 4. Schematic of the oxidative coupling reaction of 2,6-disubstituted phenols



We found that conducting the oxidative coupling of 2,6-disubstituted phenols **4a,b** in the presence of a 3-fold excess of iron (III) chloride allows us to obtain significantly higher yields of side (in our case, intermediate) diphenoquinones **6a,b** than when using 0.5 mol $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ per 1 mol phenol, as proposed in [14]. The reason for this is that with excess oxidant, the bisphenols **5a,b** formed under the selected conditions were further oxidised and converted to the thermodynamically stable quinoid form **6a,b**. Subsequent reduction of the carbonyl function by treatment of the isolated diphenoquinones **6a,b** with zinc in acetic acid with high yield allows us to obtain the target substituted biphenyl-4,4'-diols **5a,b**.

The substituted 2,2'-biphenyldiols obtained are promising for the preparation of new heterocyclic systems. They were not described in the literature, and on the basis of substituted 4,4'-biphenyldiols it is possible to obtain polyetherimides with new properties.

Experimental part

IR spectra were recorded on a PerkinElmerRX-1 FTIR spectrometer at $700\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ (KBr).

^1H NMR spectra were recorded on a BrukerDRX-400 instrument for sample solutions in DMSO-d_6 at $30\text{ }^\circ\text{C}$. The signals of residual solvent protons in proton spectra ($\delta_{\text{H}}2.50$) were used as a reference for chemical shifts.

Phenols **1a-d,f,g** and oxidants are commercially available. Phenol **1e** was prepared by condensation of endic anhydride with commercially available 2-amino-4-*tert*-butylphenol according to the known procedure [17].

Oxidative dimerisation of 2,4-disubstituted phenols in the presence of $(\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (general procedure). 0.012 mol of phenol, 15 ml of water, 35 ml of acetone and 45 ml of ammonia were added to a flask equipped with a stirrer. Equimolar amounts of potassium ferricyanide were added to the reaction mixture in portions over 40 minutes after dissolution under vigorous stirring. The reaction was conducted at room temperature for 15 hours. We monitored the progress of the reaction by TLC. The flask contents (potassium ferrocyanide and alkaline insoluble precipitates) were filtered off at the end of the reaction, and the filtrate was acidified to $\text{pH}=1$. The precipitate was filtered off, washed with excess water, and dried in air.

3,3'-dimethoxy-5,5'-di(prop-2-en-1-yl)diphenyl-2,2'-diol (2a): Light beige powder. Yield 50%, $T_{\text{melt}} = 145\text{--}147\text{ }^\circ\text{C}$. IR (ν_{max} , KBr): 3273 (OH), 1637 (C=C), 1246 (OCH_3). Found, %: C, 73.63; H, 6.83. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Calculated, %: C, 73.60; H, 6.79. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ , ppm.: 3.26 (d, $J=6.59\text{ Hz}$, 4 H, $\text{C}(5, 5')\text{CH}_2$), 3.67 (s, 6 H, $\text{C}(3, 3')\text{OCH}_3$), 4.96-5.11 (m, 4 H, $\text{C}(5, 5')=\text{CH}_2$), 5.94 (ddt, $J=16.98, 10.01, 6.78, 6.78\text{ Hz}$, 2 H, $\text{C}(5, 5')=\text{CH}$), 6.57 (s, 2H, $\text{C}(4, 4')\text{H}$), 6.61-6.63 (m, 2 H, $\text{C}(6, 6')\text{H}$).

4,4''',5',5''-tetramethyl-1,1':3',1''':3'',1''''-quaterphenyl-4',6''-diol (2b): A beige powder with a greenish tinge. Yield is 74%. IR (ν_{max} , KBr): 3519 (OH), 1177 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$). Found, %: C, 86.04; H, 6.83. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_2$. Calculated, %: C, 85.25; H, 6.64. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ , ppm.: 2.33 (s, 12 H, $\text{C}(4, 5', 4''', 5''')\text{CH}_3$), 7.37 (d, 4 H, $J=7.03\text{ Hz}$, $\text{C}(3', 5', 3''', 5''')$ H), 7.49 – 7.62 (m, 8 H, $\text{C}(2, 6, 2', 6', 2'', 4'', 2''', 6''')$ H), 8.02 (s, 2 H, OH).

3,3''',5'',5''''-tetramethyl-1,1':3'',1''':3''''-quaterphenyl-4',6''-diol (2c): Green coloured oil. Yield is 20%. IR (ν_{max} , KBr): 3515 (OH), 1174 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ , ppm.: 2.34 (s, 12 H, $\text{C}(3, 5', 3''', 5''')$ CH_3), 7.15 (m, 2H, $\text{C}(4, 4''')$ H), 7.31 (t, $J = 7.65\text{ Hz}$, 2 H,



C(5, 5'')H), 7.54 (m, 2 H, C(6, 6'')H), 7.59 (s, 2 H, C(2, 2'')H), 7.68 (s, 2 H, C(6', 4'')H), 7.72 (s, 2 H, C(2', 2'')H).

3,3',5,5'-tetramethylbiphenyl-2,2'-diol (2d): Beige powder. Yield is 83%. IR (ν_{\max} , KBr): 3280 (OH), 1175 (C_{Ar} -OH). Found, %: C, 79.39; H, 7.33. $C_{16}H_{18}O_2$. Calculated, %: C, 79.31; H, 7.49. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm.: 2.19 (s, 6 H, C(3, 3')CH₃), 2.21 (s, 6 H, C(5, 5')CH₃), 6.79 (s, 2 H, C(4, 4')H), 6.90 (s, 2 H, C(6, 6')H), 8.13 (s, 2 H, C(2, 2')OH).

2,2'-(5,5'-di-*tert*-butyl-2,2'-dihydroxybiphenyl-3,3'-diyl)bis(3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3-dione) (2e): A light beige powder. Yield is 28%. IR (ν_{\max} , KBr): 3472 (OH), 1709 (C=O имид), 1181 (C_{Ar} -OH). Found, %: C, 74.23; H, 5.53; N, 4.65. $C_{38}H_{40}N_2O_6$. Calculated, %: C, 73.53; H, 6.50; N, 4.51. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm.: 1.38 (br.s., 18 H, C(5,5')*t*-Bu), 1.60 (m, 4 H, C(4*, 7*)CH₂), 3.42 (m, 8 H, C(3*a, 4*)H), 6.20-6.30 (m, 4 H, C(5*, 6*)H), 6.95 (br.s., 2 H, C(1, 1')H), 7.73 (br.s., 2 H, C(6, 6')H), 8.24 (br.s., 2 H, C(6,9)H).

Oxidative dimerisation of 2,4-disubstituted phenols in the presence of iron (III) chloride hexahydrate $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (general procedure). 0.024 mol of phenol and 40 ml of water were added to a flask equipped with a stirrer and a reflux condenser; the reaction mixture was heated to 60–70 °C, and kept for 15–20 minutes until phenol was completely dissolved. 0.028 mol $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ in solid form or as an aqueous solution was added to the reaction mixture after dissolution under vigorous stirring. The reaction mixture was intensively stirred at 90–100 °C for 2–4.5 hours depending on the nature of the initial phenol. We monitored the progress of the reaction by TLC. We cooled the contents of the flask to room temperature at the end of the reaction, and filtered the precipitate. The precipitate was washed with excess hot water to dissolve unreacted phenol, after which the product was dissolved in concentrated NaOH solution, filtered from iron hydroxides. The filtrate was carefully acidified with concentrated hydrochloric acid. We filtered the precipitate and washed with excess water (3×50 cm³). We air-dried the isolated target products **2f,g**.

6,6'-dihydroxy-5,5'-diethoxybiphenyl-3,3'-dicarbaldehyde(2f): Brown powder. Yield is 52%. $T_{\text{melt}} = >300$ °C. IR (ν_{\max} , KBr): 3349 (OH), 1680 (C=O), 1276, 1250, 1152 (C_{Ar} -OC₂H₅). Found, %: C, 66.03; H, 5.83. $C_{18}H_{18}O_6$. Calculated, %: C, 65.45; H, 5.49. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , J/Hz) δ , ppm.: 1.39 (t, J = 7.10 Hz, 6 H, C(5, 5')CH₃), 4.10-4.33 (m, 4 H, C(5, 5')CH₂), 7.79 (s, 2 H, C(4, 4')H), 7.85 (s, 2 H, C(2, 2')H), 10.00 (s, 2 H, C(3, 3')CHO).

6,6'-dihydroxy-5,5'-dimethoxybiphenyl-3,3'-dicarbaldehyde(2g): Brown powder. Yield is 54%. $T_{\text{melt}} = >300$ °C. IR (ν_{\max} , KBr): 3236 (OH), 1670 (C=O), 1256, 1145 (C_{Ar} -OCH₃). Found, %: C, 63.89; H, 4.83. $C_{16}H_{14}O_6$. Calculated, %: C, 63.57; H, 4.67. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm.: 3.88 (s, 6 H, C(5, 5')OCH₃), 7.61 (s, 2 H, C(4, 4')H), 7.79 (s, 2 H, C(4, 4')H), 7.91 (s, 2 H, C(2, 2')H), 10.02 (s, 2 H, C(3, 3')CHO).

Oxidative dimerisation of 2,6-disubstituted phenols in the presence of iron (III) chloride hexahydrate $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (general procedure). We added 0.024 mol of finely ground phenol, 40 ml of water and heated the contents of the flask to 40–80 °C depending on the nature of the phenol in a flask equipped with a stirrer and a reflux condenser. We added 0.065 mol $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ($\omega = 16\%$) to the reaction mixture 10–15 min after partial dissolution of phenol, and continued stirring at 40–80 °C for 2.5 hours. We monitored the progress of the reaction by TLC.



We cooled the contents of the flask to room temperature at the end of the reaction, and filtered the precipitate. We air dried the diphenoquinones **6a,b** isolated in 77-84% yields.

To obtain the target products **5a,b**, we added a threefold excess of zinc dust to diphenoquinones suspended in hot acetic acid. We filtrated the reaction mass from zinc dust after one hour, poured the filtrate into 50 cm³ of water, and left it for the crystallisation. We filtered the precipitate and washed it with excess water (2×50 cm³). The target products obtained in yields of 26–39 % of theory were air dried.

3,3',5,5'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diol (5a): Yield: 39%. IR (ν_{\max}) cm⁻¹: 3368 (OH), 1192 (Ar-OH). Found, %: C, 80.10; H, 8.33. C₁₆H₁₈O₂. Calculated, %: C, 79.31; H, 7.49. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm.: 2.18 (s, 12 H, C(3, 5, 3', 5')CH₃), 7.39 (s, 4 H, C(2, 6, 2', 6')H).

2,2',3,3',5,5'-hexamethyl-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diol (5b): Yield 26%. IR (ν_{\max}) cm⁻¹: 3516 (OH). Found, %: C, 78.90; H, 9.44. C₁₈H₂₂O₂. Calculated, %: C, 80.56; H, 7.51. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm.: 1.94 (s, 6 H, C(2, 2')CH₃), 2.02-2.10 (m, 12 H, C(3, 5, 3', 5')CH₃), 7.12 (s, 2 H, C(6, 6')H).

3,3',5,5'-tetramethyl-1,1'-bi(cyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-4,4'-dione (6a): Yield 84%. IR (ν_{\max}) cm⁻¹: 1636 (C=O). Found, %: C, 78.98; H, 6.84. C₁₆H₁₆O₂. Calculated, %: C, 79.97; H, 6.71. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm.: 1.90 (s, 12 H, C(3, 5, 3', 5')CH₃), 6.88 (s, 4 H, C(2, 2', 6, 6')H).

2,2',3,3',5,5'-hexamethyl-1,1'-bi(cyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-4,4'-dione (6b): Yield 77%. IR (ν_{\max}) cm⁻¹: 1633 (C=O). Found, %: C, 78.91; H, 6.98. C₁₈H₂₀O₂. Calculated, %: C, 80.56; H, 7.51. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm.: 1.91 (s, 6 H, C(2,2')CH₃), 2.05-2.10 (m, 12 H, C(3, 5, 3', 5')CH₃), 6.78 (s, 2 H, C(6, 6')H).

References

1. Noszczyńska, M. & Piotrowska-Seget, Z. (2018) Bisphenols: Application, occurrence, safety, and biodegradation mediated by bacterial communities in wastewater treatment plants and rivers, *Chemosphere*, 201, pp. 214-223. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.02.179.
2. Abramov, I.G., Baklagin, V.L., Bukhalin, V.V., Maizlish, V.E. & Rassolova, A.E. (2022). Synthesis of substituted aryloxyphthalonitriles based on 4-chlorophthalonitrile and 4,5-dichlorophthalonitrile, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(4), pp. 102-109. DOI: 10.52957/27821900_2022_04_102 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4> (accessed 10.09.2023).
3. Neelamegam, R., Palatnik, M.T., Fraser-Rini, J., Slifstein, M., Abi-Dargham, A. & Easwaramoorthy, B. (2010) Dimerization of phenols and naphthols using an aqueous sodium hypochlorite, *Tetrahedron Lett.*, 51(18), pp. 2497-2499. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.02.173.
4. Armstrong, D.R., Cameron, C., Nonhebel, D.C. & Perkins, P.G. (1983) Oxidative coupling of phenols. Part 10. The role of steric effects in the formation of C–O coupled products, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (5), pp. 587-589. DOI: 10.1039/P29830000587.
5. Yusnidar, Y., Budi, A. & Cahyana, H. (2015) Syntheses via phenolic oxidative coupling using crude peroxidase from *Brassica juncea* (L) Czern leaves and antioxidant evaluation of dimeric thymol, *Mediterr. J. Chem.*, 3(6), pp. 1100-1110. DOI: 10.13171/mjc.3.6.2015.01.06.12.36.yusuf.
6. Jiang, Q., Sheng, W., Tian, M., Tang, J. & Guo, C. (2013) Cobalt(II)–Porphyrin-Catalyzed Aerobic Oxidation: Oxidative Coupling of Phenols, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, pp. 1861-1866. DOI: 10.1002/ejoc.201201595.
7. Dekhici, M., Villemin, D., Bar, N. & Cheikh, N. (2021) Aerobic and Biomimetic Activation of C-H Bonds of Phenols Catalysed by Copper-Amine Complexes, *The 25th International Electronic Conference on Synthetic*



- Organic Chemistry*, 15–30 November 2021. DOI: 10.3390/ecsoc-25-11710 [online]. Available at: <https://ecsoc-25.sciforum.net/>
8. **Haemin, G., Daewoo, L., Kwon-Young, Ch., Han-Na, K., Hoon, R., Dai-Soo, L. & Byung-Gee, K.** (2017) Development of High Performance Polyurethane Elastomers Using Vanillin-Based Green Polyol Chain Extender Originating from Lignocellulosic Biomass, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 5(6), pp. 4582-4588. DOI: 10.1021/acssuschemeng.6b02960.
 9. **Grzybowski, M., Skonieczny, K., Butenschön, H. & Gryko, D.T.** (2013) Comparison of Oxidative Aromatic Coupling and the Scholl Reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, pp. 9900-9930. DOI: 10.1002/anie.201210238.
 10. **De Farias Dias, A.** (1988) An improved high yield synthesis of dehydrodieugenol, *Phytochem.*, 27(9), pp. 3008-3009. DOI: 10.1016/0031-9422(88)80715-5.
 11. **Anita, Y., Sundowo, A., Dewi, P.N.L., Filaila, E., Mulyani, H., Risdian, Ch., Banjarnahor, S., Hanafi, M. & Istyastono, E.P.** (2015) Biotransformation of Eugenol to Dehydroeugenol Catalyzed by Brassica juncea Peroxidase and its Cytotoxicity Activities, *Procedia Chem.*, 16, pp. 265-271. DOI: 10.1016/j.proche.2015.12.049.
 12. **Mihailović, M.L. & Čeković, Ž.** (1971) Oxidation and reduction of phenols, *The Chemistry of The Hydroxyl Group*, Part 1, Chap. 10, pp. 505-592. DOI: 10.1002/9780470771259.ch10.
 13. **Kalyani, G.A., Jamunarani, R. & Pushparaj, M.F.** (2015) Kinetics and Mechanistic Study of Oxidation of Ethyl Vanillin by Alkaline Hexacyanoferrate(III), *Asian J. Chem.*, 27(7), pp. 2583–2586. DOI: 10.14233/ajchem.2015.18366.
 14. **Schmalzl, K.J., Forsyth, C.M. & Evans, P.D.** (2003) Evidence for the formation of chromium (III) diphenoxinone complexes during oxidation of guaiacol and 2,6-dimethoxyphenol with chromic acid, *Polym. Degrad. Stab.*, 82(3), pp. 399-407. DOI: 10.1016/S0141-3910(03)00192-7.
 15. **Haynes, C.G., Turner, A.H. & Waters, W.A.** (1956) The oxidation of monohydric phenols by alkaline ferricyanide, *J. Chem. Soc.*, pp. 2823-2831. DOI: 10.1039/JR9560002823.
 16. **Sarkar, S., Ghosh, M.K. & Kalek, M.** (2020) Synthesis of Pummerer's ketone and its analogs by iodobenzene-promoted oxidative phenolic coupling, *Tetrahedron Lett.*, 61(43), 152459. DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.152459.
 17. **Kan, Zh., Xinye, Y., Yuting, W. & Yuqi, L.** (2019) Thermally activated structural changes of a norbornene-benzoxazine-phthalonitrile thermosetting system: simple synthesis, self-catalyzed polymerization and outstanding flame retardancy, *ACS Appl. Polym. Mater.*, 1(10), pp. 2713–2722. DOI: 10.1021/acsapm.9b00668.

Received 13.10.2023

Approved after reviewing 20.10.2023

Accepted 31.10.2023



DEVELOPMENT OF A CHROMATOGRAPHIC SEPARATION METHODOLOGY AND IMPURITY PROFILING OF 5-(5-TRIFLUOROMETHYL-ISOXAZOL-3-YL)FURAN-2-SULFONAMIDE, A DRUG CANDIDATE FOR THE GLAUCOMA TREATMENT

S. A. Ivanovsky, I. I. Yaichkov, A. A. Shetnev, M. K. Korsakov

Sergey A. Ivanovsky, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Ilya I. Yaichkov, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Scientific Associate, Anton A. Shetnev, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Mikhail K. Korsakov, Doctor of Chemical Sciences, Professor
Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia, s.ivanovskiy@yvspu.org

Keywords:
carboanhydrase,
glaucoma, quality
control, impurity profile,
high-performance liquid
chromatography

Abstract. Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness. Early diagnosis and effective treatment can reduce the progression of the disease and prevent irreversible decay of visual functions. Indeed, human carboanhydrase isoform II is a classical target for glaucoma treatment. We proposed a compound molecule 5-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)furan-2-sulfonamide under the project name B016, which showed high activity as a human carboanhydrase II inhibitor by *in vitro* tests. Our team is currently conducting development and preclinical studies of a medicinal product in the eye drops form based on this compound. One of the stages of pharmaceutical research is the development of quality control methods for both the pharmaceutical substance and the finished dosage form. We have developed a chromatographic separation procedure, which can be used for quality control of active pharmaceutical substance by quantification indicators. We also determined the impurity profile, i.e. the structure of the impurities found in the reaction product of compound B016.

For citation:

Ivanovsky, S.A., Yaichkov, I.I., Shetnev, A.A. & Korsakov, M.K. (2023) Development of the chromatographic separation methodology and impurity profiling of 5-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)furan-2-sulfonamide, a drug candidate for the glaucoma treatment, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(4), pp. 138-144 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Introduction

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness. The number of patients expected to rise from 76.0 million in 2020 to 111.8 million in 2040. Early diagnosis and effective treatment can reduce the disease progression and prevent irreversible decay of ophthalmic functions [1].

The human carboanhydrase II isoform (HCA II) is known to be a classic target for the treatment of glaucoma [2-5].

As an extension of our studies on new sulfonamides [6-8], we proposed a drug candidate based on the molecule 5-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)furan-2-sulfonamide under the project name B016, which showed high activity by *in vitro* tests as a KACH II inhibitor [9-11]. Our team is currently conducting development and preclinical drug studies for the treatment of glaucoma in the form of eye drops.



One of the stages of pharmaceutical research is the development of quality control methods for both the pharmaceutical substance and the finished dosage form. Chromatography is the main method used in quality control of pharmaceuticals. Therefore, the development of a chromatographic technique which allows the separation of the target product and all potentially possible impurities is an urgent task. An equally important task is to establish the structure of impurities detected during the analysis of substance samples. This makes it possible to assess the potential toxic effects of impurities, produce and validate standard samples of impurities, which can then be used in routine quality control of both the pharmaceutical substance and the finished dosage form.

Main body

Fig. 1 shows the chemical process of substance B016 synthesis.

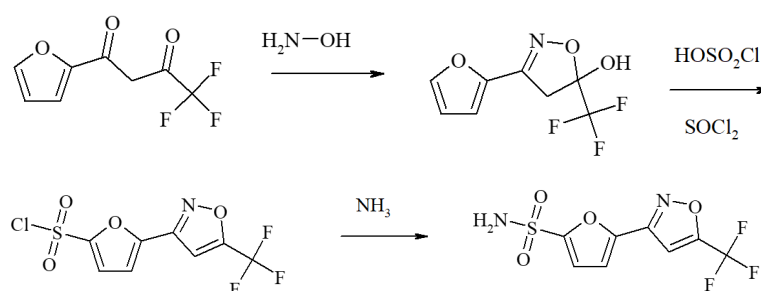


Fig. 1. Synthesis route B016

To develop the chromatographic separation technique, we used the sample obtained in the last stage without further purification.

We have proposed a methodology for the chromatographic separation of the substances contained in this sample. The main parameters are given in the experimental part. A typical chromatogram is shown on Fig. 2. This technique allows us to provide acceptable parameters of components separation (resolution between critical peaks 3.25 and 2.99, respectively).

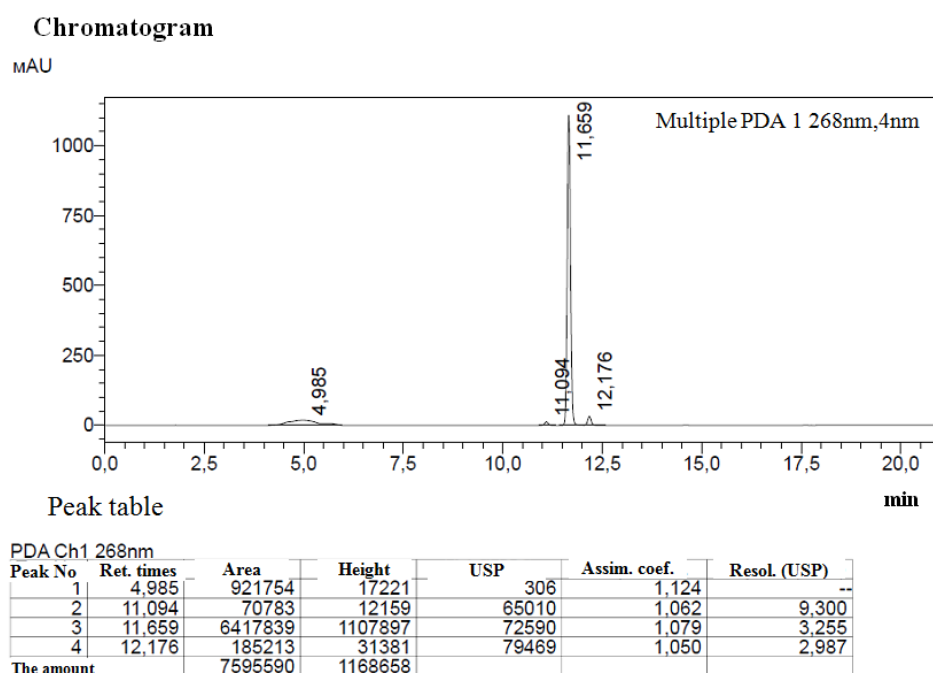


Fig. 2. Typical chromatogram of B016 reaction products



The chromatogram shows occurring of three additional peaks with retention times of 4.99 min, 11.09 min and 12.18 min, respectively in addition to the main substance peak. We have marked these impurities as impurity A, impurity B, and impurity C, respectively.

We used the LC/MS/MS method to establish the impurity structure.

Fig. 3 shows the mass spectrum of impurity A at quadrupole Q1 and the decay mass spectrum of the parent molecular ion at quadrupole Q3.

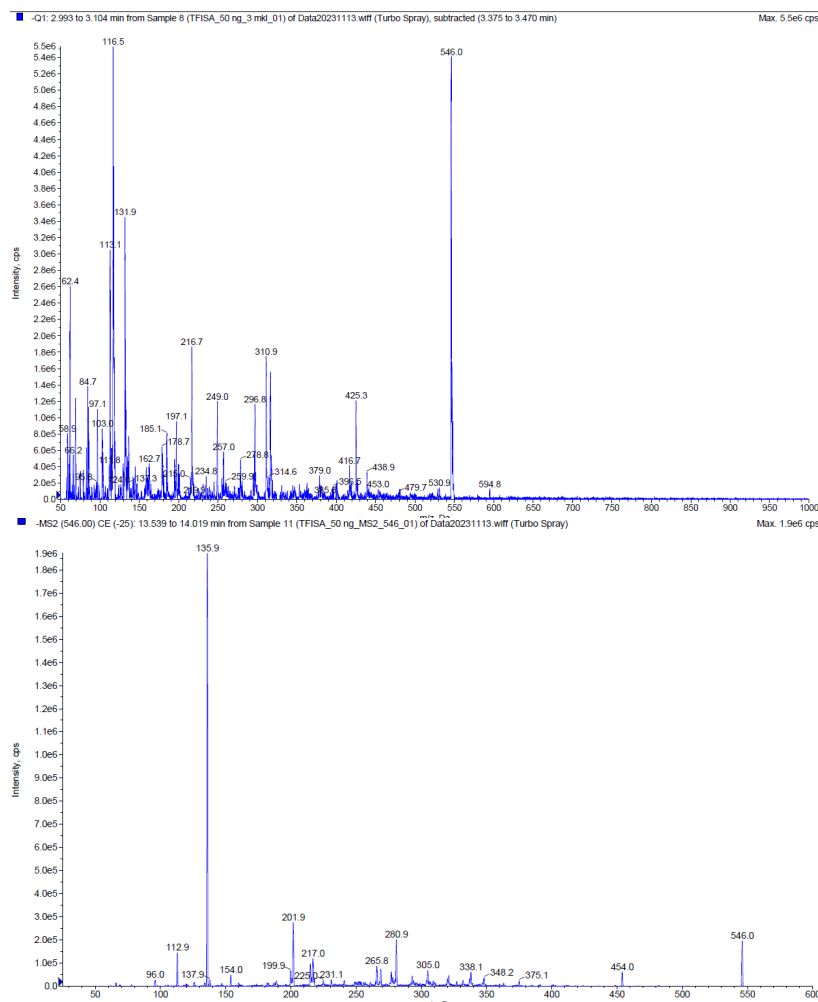


Fig. 3. Mass spectra of impurity A

The main molecular ion $M/Z = 546$ corresponds to the dimer structure (see Fig. 3). Fig. 4 also shows the structures of the molecular ions formed by the decomposition of the parent ion.

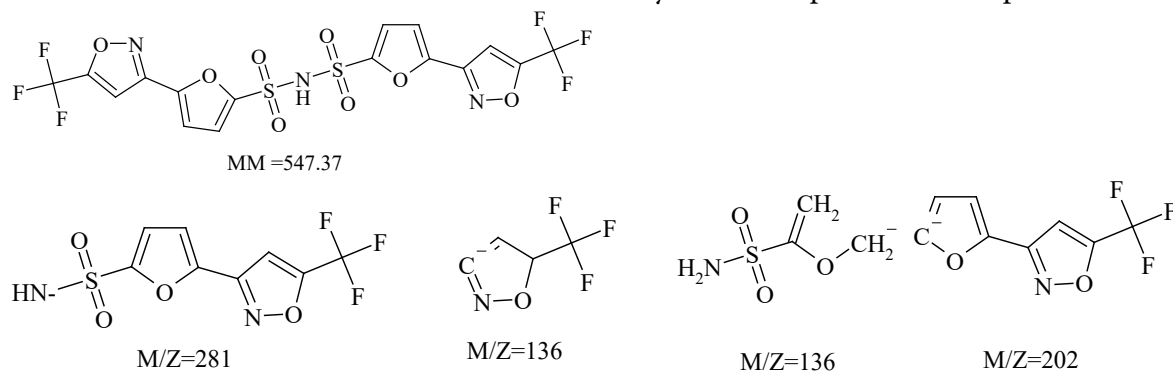


Fig. 4. Impurity A structure and fragment structures corresponding to the mass spectrum peaks on Q3



Hence, the impurity A is a dimer.

Impurities B and C by their physical and chemical properties are close to the basic substance. It is logical to assume the formation of these isomers derivatives during sulfochlorination. And exactly these compounds (impurity B, B016, and impurity C) are critical pairs at chromatographic separation of the mixture.

Fig. 5 shows the mass spectrum of impurity B at quadrupole Q1 and the decay mass spectrum of the parent molecular ion at quadrupole Q3.

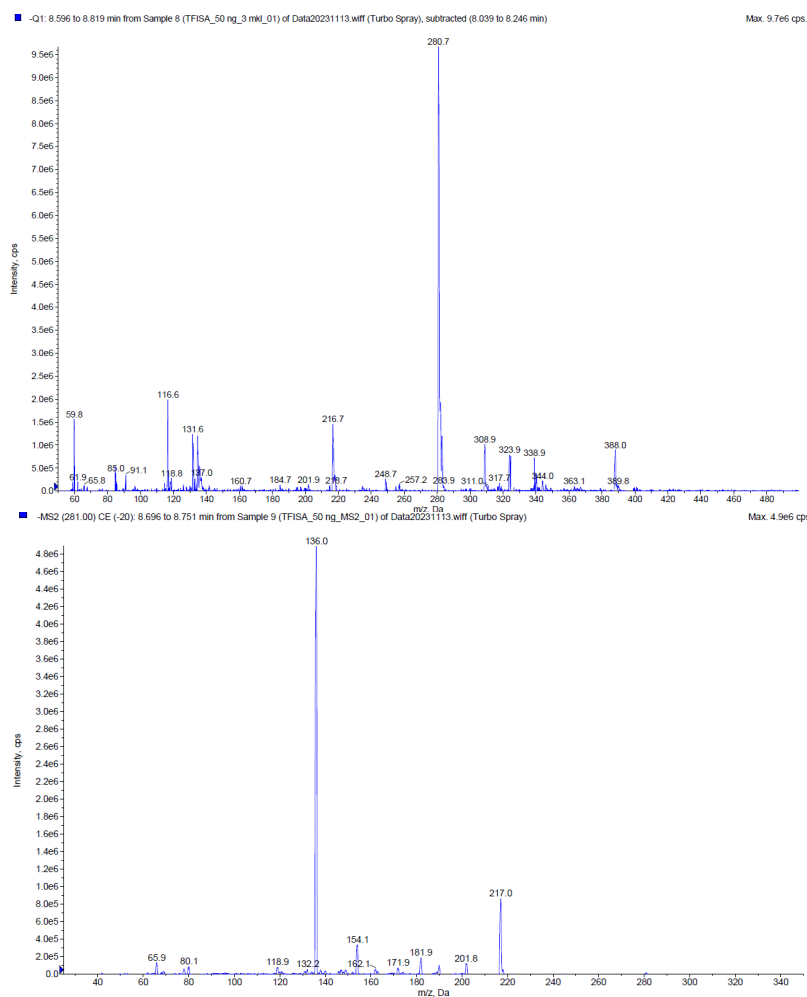


Fig. 5. Mass spectra of impurity B

The main molecular ion $M/Z = 281$ corresponds to the structure of 2-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)furan-3-sulfonamide (Fig. 6). Fig. 6 shows the structures of the molecular ions formed by the decomposition of the parent ion.

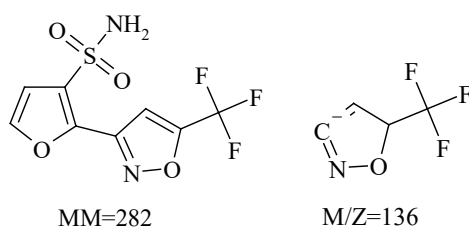


Fig. 6. Impurity B structure and fragment structures corresponding to the mass spectrum peaks on Q3

Hence, the impurity B is 2-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)furan-3-sulfonamide.



Fig. 7 shows the mass spectrum of impurity C at quadrupole Q1 and the decay mass spectrum of the parent molecular ion at quadrupole Q3.

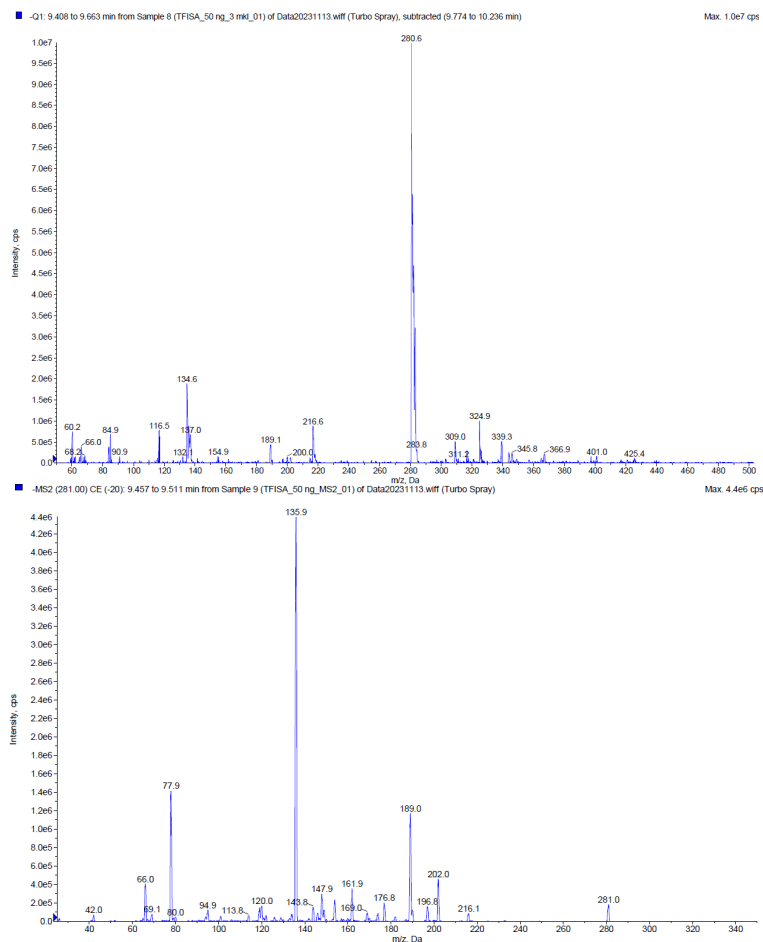


Fig. 7. Mass spectra of impurity C

The main molecular ion $M/Z = 281$ corresponds to the structure of 5-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)furan-3-sulfonamide (Fig. 8). Fig. 8 shows the structures of the molecular ions formed by the decomposition of the parent ion.

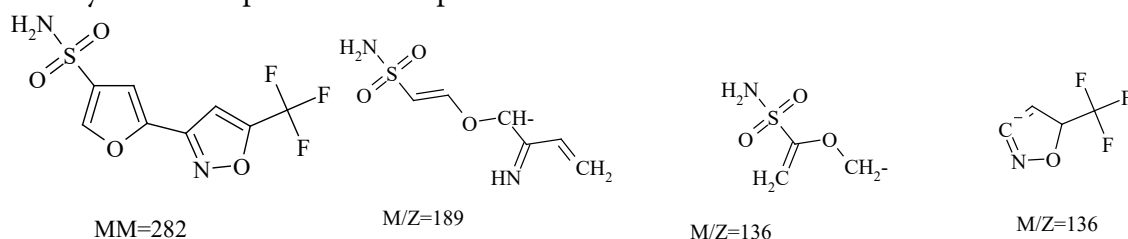


Fig. 8. Impurity C structure and fragment structures corresponding to the mass spectrum peaks on Q3

Hence, the impurity C is 5-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)furan-3-sulfonamide.

Experimental part

Reagents and solvents (Aldrich, Acros) are commercially available and were used without primary purification.

Chromatograms were obtained on a Shimadzu LC-20 Prominence chromatograph.



The model mixture for chromatography and samples of LS B016 were obtained according to the method [5].

Analysis procedure for drug B016. Solvent: 140 ml of acetonitrile and 60 ml of water are put into a conical flask with a lapped stopper; the solution is stirred, filtered, and degassed (Table 1).

Tested solution. We put about 0.01 g (exact suspension) of the substance into a 5 ml volumetric flask, dissolved it in 3 ml of solvent, brought the volume of the solution to the mark with the same solvent, and stirred.

We added 1 ml of the obtained solution to a 50 ml volumetric flask, brought the volume of the solution to the mark with the same solvent, and mixed. The obtained solution was filtered through a membrane filter with a pore size not exceeding 0.45 μm .

Chromatography conditions (Table 2):

Column	Kinetex C18 5 μm 250x4.6mm or similar;
Suspended phase A	deionised water;
Suspended phase B	acetonitrile;
Flow rate	1.5 ml/min;
Column temperature	25 °C;
Spectrophotometric	detector, wavelength 268 nm;
Sample volume	10 μl

Table 1. Gradient elution programme

Time, min	Suspended phase A, %	Suspended phase B, %
0	70	30
3	70	30
20	45	55
21	70	30

We identified the reaction products using an HPLC-MS/MS system. The system includes tandem mass spectrometric detector AB Sciex QTRAP5500 (AB Sciex LLC, USA) and chromatograph Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies LLC, USA), consisting of pump G1312B, autosampler G1329B with thermostat G1330B, column thermostat G1316A (instrument control - software "Analyst 1.6.2" (AB Sciex LLC, USA)). We used "MultiQuant 3.0.5" software (AB Sciex LLC, USA) for chromatograms processing, metabolite prediction and creation of MRM-methods for metabolite identification - "LightSight" 2.3 software (AB Sciex LLC, USA)).

Table 2. Parameters of mass spectrometric B016 and its metabolites detection

Parameters	Value
Ionisation method	Electrospray ionisation (ESI)
Electric spray voltage	+5500 V
Gas screen	55 psi (Nitrogen)
CAD-gas (collision-activated dissociation)	High (Nitrogen)
Ion source temperature	700 °C
Gas 1 (Heating gas)	55 psi (Air)
Gas 2 (Gas nebuliser)	55 psi (Air)



Conclusions and recommendations

We have developed a chromatographic separation technique which allows the quality control of an active pharmaceutical substance in terms of quantification and related impurities. This technique provides acceptable separation parameters for the critical components (resolution between the B and B016 impurity peaks, and the B016 and C impurity peaks 3.25 and 2.99, respectively).

We have established the impurity profile, i.e. the structure of the impurities found in the reaction product of compound B016 preparation using LC/MS/MS method.

The study was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Education of the Russian Federation No. 073-00077-21-02 for scientific research on the topic "Development of an innovative drug for the treatment of open-angle glaucoma by selective inhibition of carboanhydrase II" (registry entry No. 730000F.99.1. BV10AAA00006).

References

1. Schellack, N., Schellack, G. & Bezuidenhout, S. (2015) Glaucoma: A brief review, *SA Pharmaceutical Journal*, (82), pp. 18-22. DOI: 10520/EJC174862.
2. Kuryshva, N.I. (2020) Carboanhydrase inhibitors in glaucoma treatment. Review. Part 1, *Oftal'mologiya*, 17(3), pp. 542-549. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3S-542-549 (in Russian).
3. Kuryshva, N.I. (2020) Carboanhydrase inhibitors in glaucoma treatment. Review. Part 2, *Oftal'mologiya*, 17(4), pp. 676-682. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-4-676-682 (in Russian).
4. Scozzafava, A. & Mastrolorenzo, C.T. (2006) Supuran. Carbonic anhydrase inhibitors and activators and their use in therapy, *Expert Opin. Ther.*, (16), pp. 1627-1664. DOI: 10.1517/13543776.16.12.1627.
5. Krylov, E.N. & Virzum L.V. (2021) Quantum chemical analysis of the interaction of alkylarylsulfonamides with α -carboanhydrase HCA II, *Butlerovskie soobshheniya*, 66(5), pp. 11-23. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/21-66-5-11 (in Russian).
6. Komshina, L.A., Martazova, V.V., Proskurina, I.K., Korsakov, M.K. & Kotov, A.D. (2020) Synthesis of 3-arylisoxazoles and their sulfamide derivatives, *Butlerovskie soobshheniya*, 63(9), pp.10-18. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/20-63-9-10 (in Russian).
7. Komshina, L.A., Vasilieva, E.A., Proskurina, I.K., Kotov, A.D. & Korsakov, M.K. (2021) Regioselectivity of sulfonyl chlorination of 3-aryl-5-N-acylaminoisoxazoles, *Butlerovskie soobshheniya*, 67(8), pp. 123-128. DOI: 10.37952/ROI: jbc-01/21-67-8-123 (in Russian).
8. Komshina, L.A., Vasilieva, E.A., Proskurina, I.K., Blumina, M.V., Kotov, A.D. & Korsakov, M.K. 2022. Regioselectivity of 1-Aryl-6-pyrazol-1-yl-pyridazines sulfonyl chlorination, *Butlerovskie soobshheniya*, 69(2), pp. 15-21. DOI: 10.37952/ROI: jbc-01/22-69-2-15 (in Russian).
9. Krasavin, M., Korsakov, M., Dorogov, M., Tuccinardi, T., Dedeoglu, N. & Supuran, C.T. (2015) Probing the «bipolar» nature of the carbonic anhydrase active site: Aromatic sulfonamides containing 1,3-oxazol-5-yl moiety as picomolar inhibitors of cytosolic CA I and CA II isoforms, *Eur. J. Med. Chem.*, (101), pp. 334-347. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.06.022.
10. Krasavin, M., Korsakov, M., Zvonaryova, Z., Semyonichev, E., Tuccinardi, T., Kalinin, S. & Supuran, C.T. (2017) Human carbonic anhydrase inhibitory profile of mono- and bis-sulfonamides synthesized via a direct sulfochlorination of 3- and 4-(hetero)arylisoxazol-5-amine scaffolds, *Bioorg. Med. Chem.*, 25(6), pp. 1914-1925. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.02.018.
11. Dorogov, M.V. & Krasavin, M.Y. (2017) *Aromatic derivatives of sulfonamides inhibitors of carboanhydrase II (CA II), their preparation and application methods.* 2607630 RU (in Russian).

Received 01.11.2023

Approved after reviewing 15.11.2023

Accepted 21.11.2023



OPENING OF THE PHORBIN EXOCYCLE BY WEAK O-NUCLEOPHILES. STUDY AND OPTIMISATION OF FREE CHLORINE e_6 SYNTHESIS METHODS

D. R. Karimov

Dmitry R. Karimov, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor
Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russia, dmitriy.karimov@list.ru

Keywords:
phorbines, O-nucleophiles;
exocycle uncoupling,
chlorine e_6 derivatives,
photosensitisers

Abstract. The article considers issues concerning the reaction of exocycle opening in phorbin molecules (on the example of methylpheophorbide a) under the O-nucleophiles - water and alcohols action. According to the author, under certain conditions relatively weak nucleophiles as water and alcohols can cause the opening of the exocycle in the molecule of methylpheophorbide a with the formation of chlorine derivatives e_6 . The study of this reaction, in addition, reveals new synthetic methods to obtain chlorine e_6 esters of different degrees of substitution, and eventually - free chlorine e_6 in the form of triacids. Free chlorine is a valuable photosensitiser for photodynamic therapy (PDT), and a starting compound for the preparation of other photosensitizers. The article also discusses possible synthetic approaches to obtain free chlorine e_6 .

For citation:

Karimov, D.R. (2023) Opening of forbinexocycle by weak O-nucleophiles. Study and optimisation of free chlorine e_6 synthesis methods, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(4), pp. 145-157 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Introduction

Some medical issues remain topical and unresolved even in the 21st century. These are, in particular, the issues of cancer and antibiotic-resistant bacterial infections [1-8]. This fact predetermines the constant search for new effective and at the same time maximally safe ways to solve these problems [7]. Photodynamic therapy (PDT) is one of the most promising methods aimed at combating both cancer diseases and pathogenic bacterial microflora; a method associated with the use of photosensitisers (PS) [7-10]. A photosensitizer is usually an organic dye with the ability to selectively accumulate in tumour tissues or bacterial cells. Moreover, during irradiation with light of a certain wavelength, it generates active (singlet) oxygen. Active oxygen, in turn, destroys surrounding tumour tissues or bacterial cell organelles [7]. Since singlet oxygen is generated only in the place of photosensitizer accumulation during



its laser irradiation. The healthy tissues around the tumour or the focus of bacterial infection are not affected [7]. However, photosensitisers have a number of requirements (simultaneous water- and fat-solubility (amphiphilicity), ability to absorb light quanta in the red and near-infrared regions of the spectrum, efficient generation of singlet oxygen and other reactive oxygen species, tropism to tumour cells, low toxicity and phototoxicity, high rate of elimination from the body), etc. Indeed, very few of them can be realised through one chemical compound only. Thus, there is no "ideal photosensitizer" [7]. Therefore, scientist are in the constant search for new photosensitisers - natural and synthetic ones.

Semisynthetic derivatives of natural chlorophyll - derivatives of phorbins, as well as amides and esters of chlorine e_6 (both in free form and as conjugates with various monomeric biomolecules and biopolymers) are very promising as photosensitisers [11-16]. Nevertheless, even these compounds still do not fully satisfy the whole set of requirements for photosensitisers. Therefore, the search for new ways of their synthesis and modification continues. It is also a challenge to obtain free chlorine e_6 in pure form by standard methods, such as alkaline hydrolysis of its esters or methylpheophorbide *a*. It produces a mixture of similar compounds which must be separated [17].

The initial compound for the preparation of chlorine e_6 various derivatives is methylpheophorbide *a*. It is obtained from natural chlorophyll *a* in two steps. The first step is demetallisation (removal of the magnesium ion by hydrochloric acid), and the second one is transesterification (replacement of the phytol residue with a methyl group at position 17 by methanol-sulphuric acid (5% vol.)). In order to obtain chlorine e_6 derivatives from methylpheophorbide e_a , it is necessary to open the phorbinoxocycle. The exocycle opening reaction is a nucleophilic substitution at the carbonyl carbon atom at position 13(1) [18]. The tendency of the exocycle to open under the action of nucleophilic reagents is primarily due to the removal of steric stresses (distortion of valence angles in the exocycle and repulsion of closely located bulk substituents at positions 17 and 13(2)) during the reaction. It also concerns with the peculiarities of the process mechanism (the possibility of negative charge delocalisation in the carboanion formed by heterolytic bond breaking 13(1)-C-13(2)-C) [16].

The reaction of exocycle opening has been studied quite well on the example of the methylpheophorbide *a* interaction with amines acting as N-nucleophiles [18, 19]. The spatial structure of amine (the degree of the nitrogen atom shielding by substituents) and the electronic structure of the macrocycle (the presence of electron-acceptor substituents should hypothetically facilitate the reaction) have a significant influence on reaction proceeding [18]. In this case, the steric factor plays a dominant role and cannot be compensated by the electronic one. Hence, primary, and secondary aliphatic amines react smoothly. In case of secondary amines, the substituents at the nitrogen atom should not be more voluminous than the *n*-propyl group [18]. Moreover, the process characterized by the excesses of amines (100-200-fold). At the same time, there are studies [20, 21] describing the opening of the exocycle by bulk amine molecules with minimum excesses. However, the use of more stringent



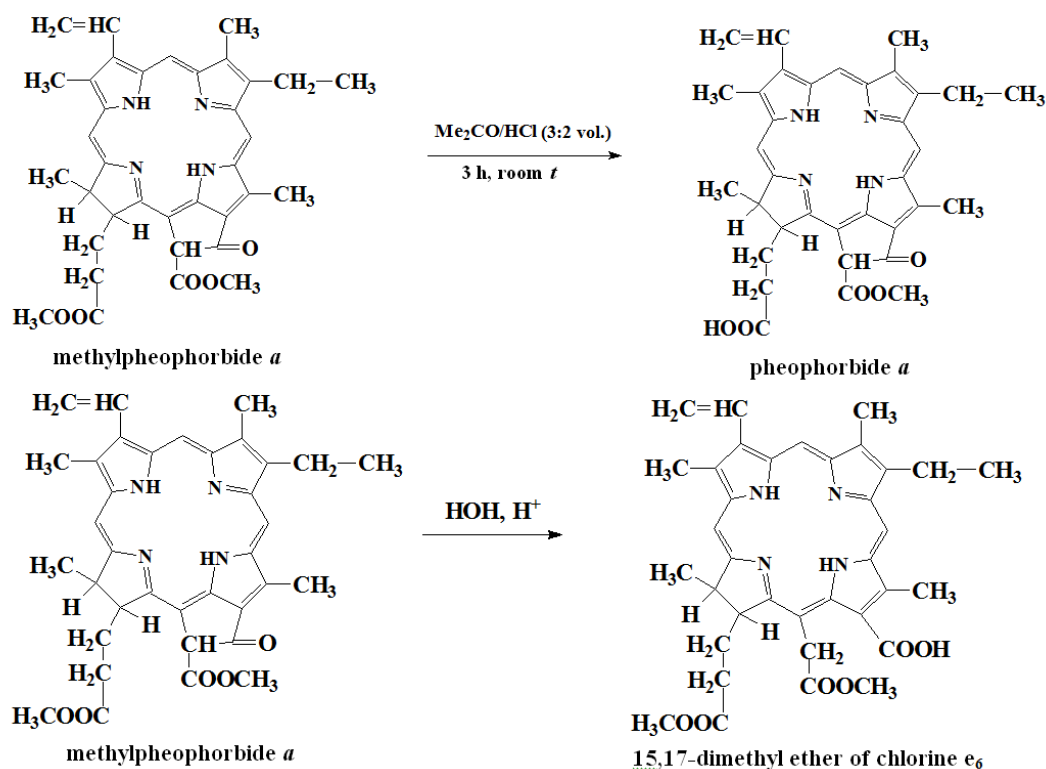
conditions for the reaction of exocycle opening (boiling in toluene instead of room temperature) causes reaction direction changing. Furthermore, amidation of the exocycle ester group occurs without its opening [18].

The opening of the exocycle by O-nucleophiles in methylpheophorbide *a* and its derivatives has been described in the literature [22, 23]. However, those O-nucleophiles should be by very strong ones (in particular, sodium methylate). Alkaline hydrolysis of phorbin derivatives is preparatively inexpedient. Therefore, it causes the formation of a difficult-to-separate mixture of free chlorine e_6 and its methyl esters with various degrees of substitution [18]. For preparation of trimethyl ether of chlorine e_6 , treatment of such mixtures with diazomethane is usually used [22, 23]. Their preparation is associated with certain difficulties (relatively inaccessible reagents) and risks (starting substances for the synthesis, particularly N-nitrosomethylurea, are carcinogenic, and diazomethane itself is poisonous and explosive). The trimethyl ether of chlorine e_6 can be obtained by treatment of methylpheophorbide *a* with sodium methylate [22]. It is also formed by the action of potassium hydroxide solution in methanol on methylpheophorbide *a* in pyridine [24] or tetrahydrofuran. Water, although in trace quantities, was found to be a weak nucleophile, when interacting with phorbins under certain conditions, can form exocycle opening products. Pheophorbide *a* also undergoes exocycle opening upon treatment with potassium hydroxide in the THF-methanol system at room temperature to form 17-carboxy-13,15-dimethyl ether of chlorine e_6 .

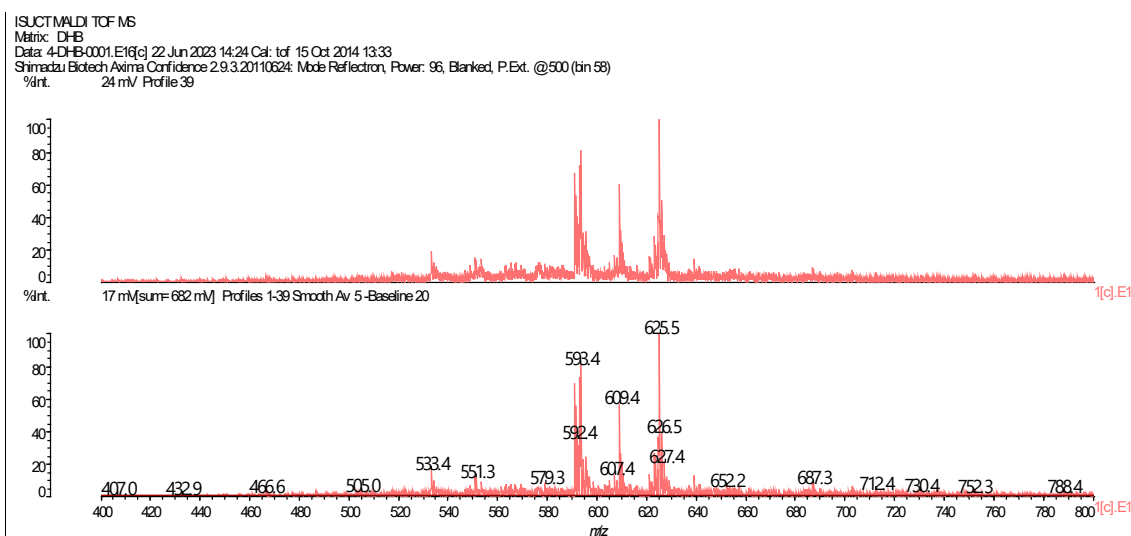
Free chlorine e_6 is formed along with other products when a solution of methylpheophorbide *a* in THF is treated with aqueous potassium hydroxide solution at boiling. One of the by-products is chlorine e_4 . It is a product of a single decarboxylation of chlorine e_6 at position 15 of the macrocycle. The decarboxylation reaction of chlorine e_6 is described in the literature [25]. It proceeds upon heating of chlorine e_6 in basic media.

Experimental part

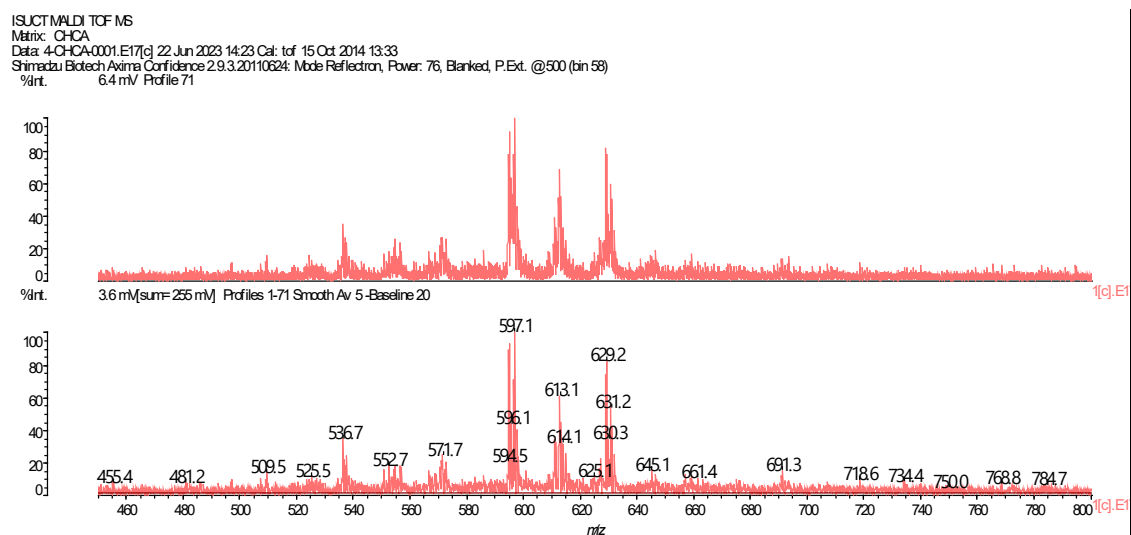
Methylpheophorbide *a* was prepared according to [26]. The solvents were purified by generally accepted methods. Methanol was dried by distillation over magnesium metal; tetrahydrofuran and chloroform were distilled after soaking over potassium hydroxide and sodium sulphate, respectively. Acetone was subjected to distillation with a deflagmator. Potassium hydroxide and hydrochloric acid were used without prior preparation. Mass spectra were recorded using an Axima Confidence time-of-flight tandem mass spectrometer with matrix-assisted ionisation (MALDI TOF) (Shimadzu, Japan). 2,5-dihydroxybenzoic acid (DHB) and α -cyano-4-hydroxycinnamic acid (CHCA) were used as matrix. ^1H NMR spectra were recorded on an Avance-500 spectrometer (Bruker, Germany) with an operating frequency of 500 MHz at 293 K.

1. Study of methylpheophorbide *a* hydrolysis in an acidic medium.

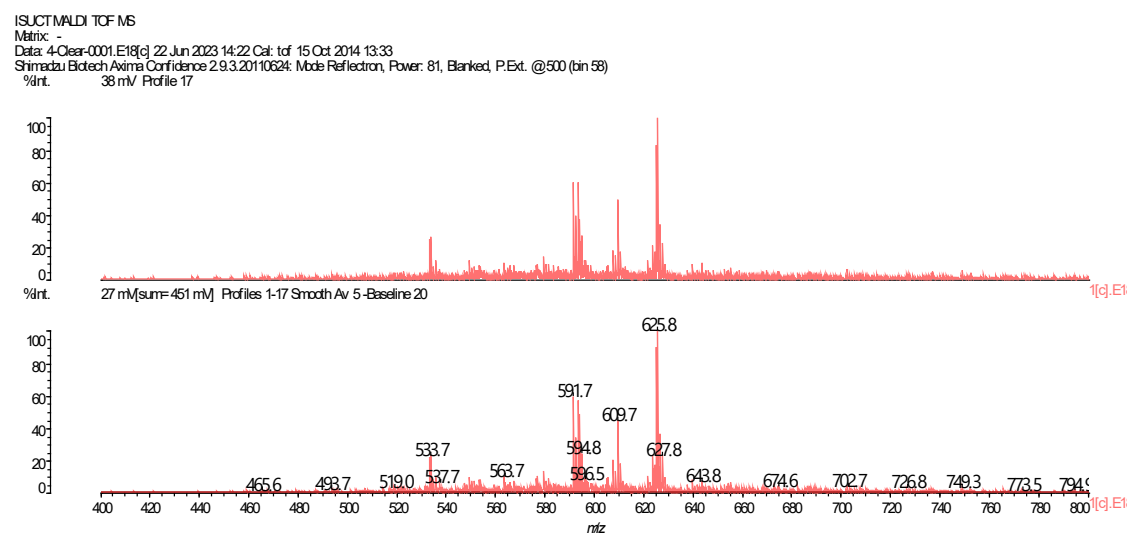
We dissolved methylpheophorbide *a* (200 mg, 0.329 mmol) in 6 ml of acetone. We added 4 ml of concentrated hydrochloric acid to the resulting solution. We stirred the reaction mixture at room temperature for 4 h, followed by extraction with chloroform and methanol, and washing the organic layer with water. TLC (silica gel, dichloromethane - methanol (10% vol.)) of the reaction mixture after extraction shows, in addition to the main zones (pheophorbide *a* as the main product and traces of unreacted initial methylpheophorbide *a*), also the presence of a green-coloured hard-to-suspend fraction. We performed column chromatography of the obtained product in silica gel using chloroform-methanol mixtures (2-20% vol.) as eluent. The green-coloured fraction released the column last and was washed off with chloroform - methanol (20% vol.) mixture. According to mass spectrometry data, this fraction is a mixture of free chlorine e_6 and its methyl esters of different degrees of substitution. However, the predominant component of the mixture is dimethyl ester of chlorine e_6 ($M = 625$) (Fig. 1). Logically, it is 15,17-dimethyl ether of chlorine e_6 with a free carboxyl group at position 13, at the exocycle opening site; the exocycle opening agent is water. The mixture also contains the monomethyl ester of chlorine e_6 ($M = 611$) (see Fig. 1), apparently being a 15-monomethyl ester, since the 17-COOCH₃-group undergoes acid hydrolysis more readily than the 15-COOCH₃-group. This follows from numerous experimental data on the preparation of 17-monocarboxylic derivatives of chlorine e_6 , 13-amides of 15-monomethyl ethers, as well as pheophorbide obtained by selective hydrolysis of the 17-COOCH₃-group in the methylpheophorbide molecule to the 17-COOH-group while retaining the 15-COOCH₃-fragment. Finally, free chlorine e_6 corresponds to the 597 signal present in the mass spectra (see Fig. 1).



DHB

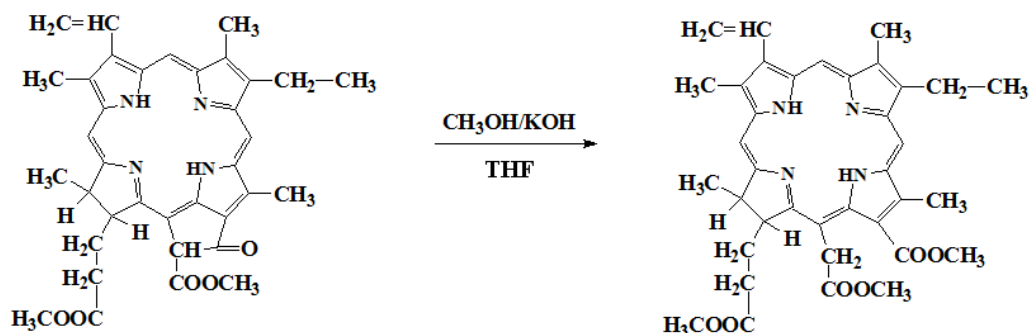


CHCA



Without matrix

Fig. 1. Mass spectra of the "green fraction" on and without different matrices

2. Synthesis of 13,15,17-trimethyl ether e_6 chlorine.

We dissolved methylpheophorbide *a* (121.6 mg, 0.2 mmol) in 6 ml of tetrahydrofuran. We dissolved potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in 12 ml of methanol. We added the potassium hydroxide solution to the solution of methylpheophorbide *a*; the reaction mixture turned green. We added chloroform and water to the reaction mixture; there was a separation into two layers. The lower coloured organic layer was separated and washed off with water. Column chromatography of the crude product obtained was performed in silica gel using chloroform-methanol mixture (1% vol.) as eluent. The first fraction (green colour) represents the target product. It is confirmed by mass spectrometry ($M = 640$) (Fig. 2) and $^1\text{H-NMR}$ data.

13,15,17-Trimethyl ether of chlorine e_6 . Dark green powder. Yield 89.6 mg (70%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 9.71 (s, 1H, 10-H), 9.58 (s, 1H, 5-H), 8.76 (s, 1H, 20-H), 8.08 (dd, 1H, 3(1)-H), 6.37 (dd, 1H, 3(2)-H-*trans*), 6.16 (dd, 1H, 3(2)-H-*cis*), 5.37 (d, 1H, 15(1)-CH), 5.26 (d, 1H, 15(1)-CH'), 4.47 (dd, 1H, 18-H), 4.42 (d, 1H, 17-H), 4.28 (s, 3H, 13-COOCH₃), 3.84 – 3.76 (overlapping m + s, sums. 5H, 8(1)-CH₂, 15(3)-CH₃), 3.66 (s, 3H, 12(1)-CH₃), 3.60 (s, 3H, 17(4)-CH₃), 3.49 (s, 3H, 2(1)-CH₃), 3.32 (s, 3H, 7(1)-CH₃), 2.58 (m, 1H), and 2.22 (m, 2H): 17(1)-CH₂, 17(2)-CH₂; 1.80–1.71 (overlapping d + t + m, sums. 7H, 8(2)-CH₃, 18(1)-CH₃, 17-CH₂), -1.28 (s, 1H, 21-NH), -1.44 (s, 1H, 23-NH).

ISUCTMALDI TOF MS
Matrix: CHB
Data: I-CHB-0001_A19[e] 14 Jul 2023 12:31 Cal: tcf 15 Oct 2014 13:33
Shimadzu Biotech Axims Confidence 2.9.3.20110824: Mode Reflectron, Power: 67, Blanked, P.Ext. @600 (tin 58)
%Int. 86 mV Profile 21

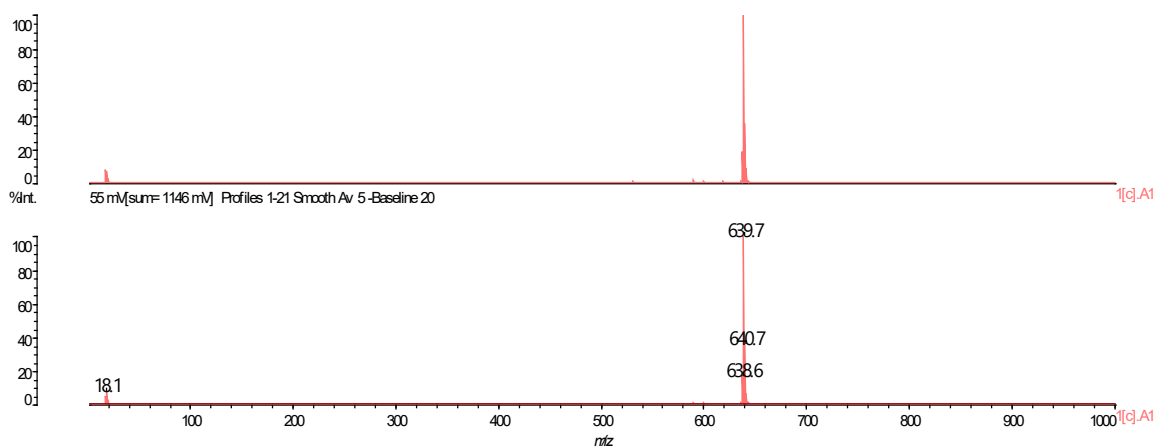


Fig. 2. Mass-spectrum of 13,15,17-trimethyl ether e_6 chlorine

According to mass spectrometry, mono- and dimethyl esters of chlorine e_6 are also formed in trace amounts as by-products ($M = 612$ and 625 , respectively) (Fig. 3). They can be



easily separated chromatographically (washed off the column only by high concentrations of methanol up to 100%).

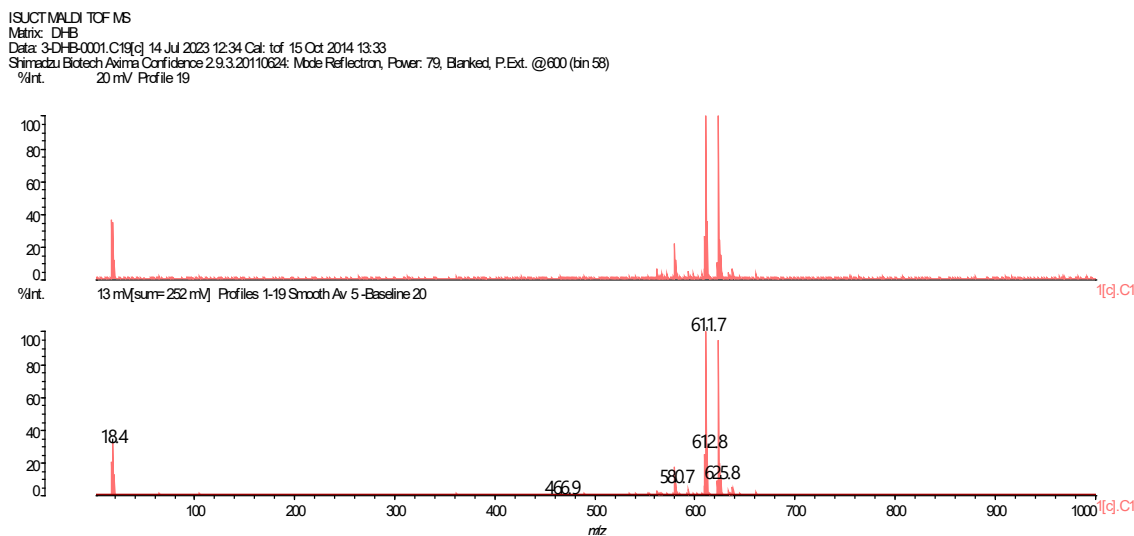
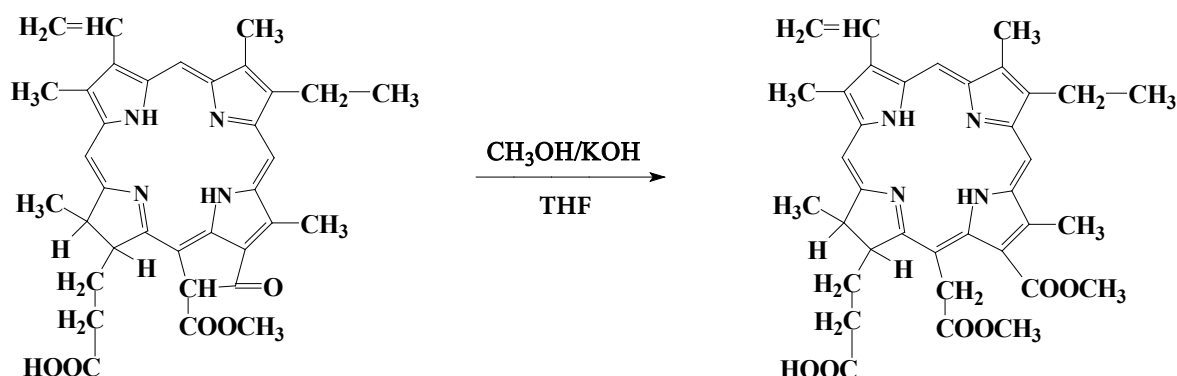


Fig. 3. Mass spectrum of a mono- and dimethyl ester mixture of chlorine e_6

3. Synthesis of 17-carboxy-13,15-dimethyl chlorine ester e_6 .



We dissolved pheophorbide *a* (59.4 mg, 0.1 mmol) in 4 ml of tetrahydrofuran and potassium hydroxide (145.9 mg, 2.6 mmol) in 6 ml of methanol. We added the alkali solution to the pheophorbide solution. We diluted the resulting solution (green colour) with water and neutralised it with a calculated amount of dilute hydrochloric acid (0.2 ml of HCl in 20 ml of water). It resulted by coloured precipitation, which was filtered on a paper filter, dried at room temperature, and subjected to column chromatography in silica gel using chloroform-methanol mixture (2% vol.) as eluent. According to mass spectrometry data and $^1\text{H-NMR}$ ($M = 626.1$ (Fig. 4), first green-coloured fraction represents the target product.

17-Carboxy-13,15-dimethyl ether of chlorine e_6 . Dark green powder. Yield 21.1 mg (34%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 9.71 (s, 1H, 10-H), 9.58 (s, 1H, 5-H), 8.77 (s, 1H, 20-H), 8.08 (dd, 1H, 3(1)-H), 6.37 (dd, 1H, 3(2)-H-*trans*), 6.16 (dd, 1H, 3(2)-H-*cis*), 5.34 (d, 1H, 15(1)-CH), 5.28 (d, 1H, 15(1)-CH'), 4.46 (overlapping d + dd, sums. 2H, 18-H, 17-H), 4.26 (s, 3H, 13-COOCH₃), 3.80 (qu, 2H, 8(1)-CH₂), 3.76 (s, 3H, 15(3)-CH₃), 3.59 (s, 3H, 12(1)-CH₃), 3.49 (s, 3H, 2(1)-CH₃), 3.31 (s, 3H, 7(1)-CH₃), 2.62, and 2.22 (both – m, sums. 4H, 17(1)-CH₂, 17(2)-CH₂), 1.77 (d, 3H, 8(2)-CH₃), 1.73 (t, 3H, 18(1)-CH₃), -1.45 (s, 1H, 23-NH).



As a by-product, monomethyl ether of chlorine e_6 ($M = 612$) is also formed. It was washed off from the column (together with residual amounts of the target product) by chloroform-methanol mixture (1:1 vol.), as can be seen from mass spectrometry data (Fig. 5).

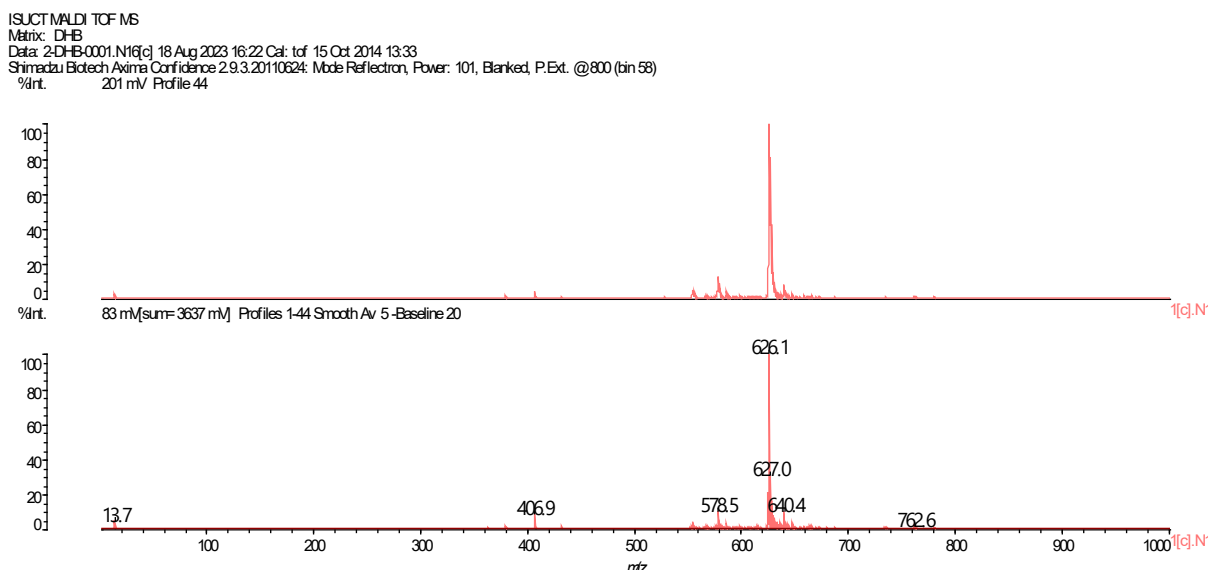


Fig. 4. Mass-spectrum of 17-carboxy-13,15-dimethyl chlorine ester e_6

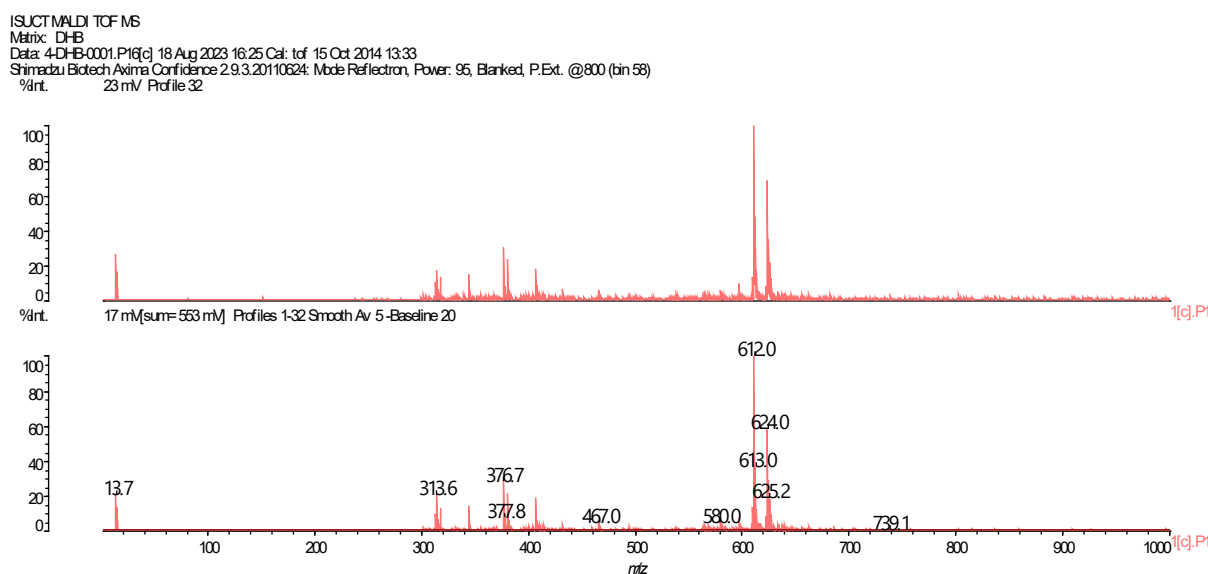
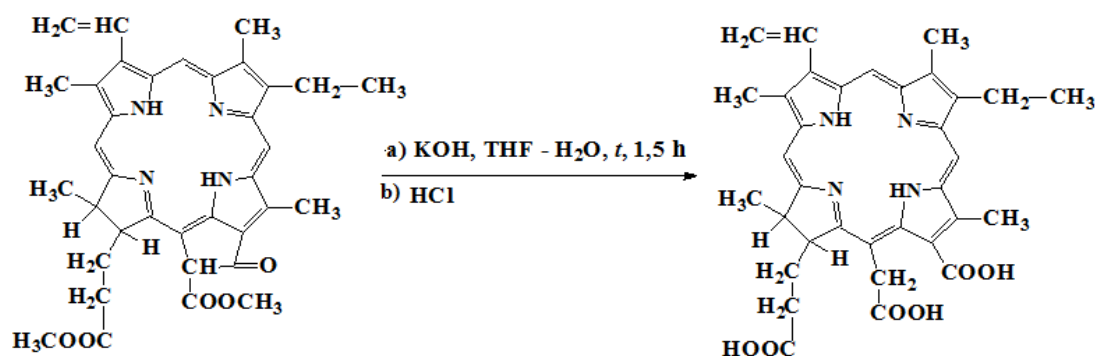


Fig. 5. Mass spectrum of the side fraction in the synthesis of 17-carboxy-13,15-dimethyl ether of chlorine e_6

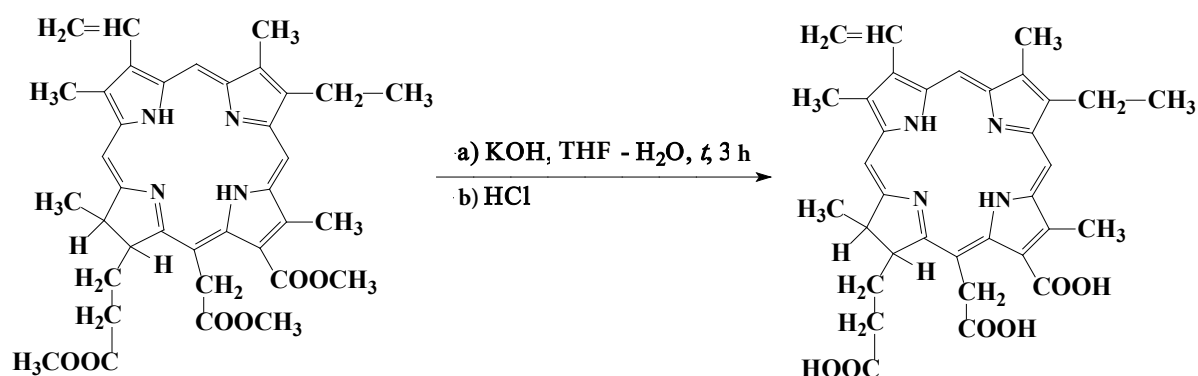
4. Synthesis of chlorine e_6 from methylpheophorbide *a*.





Methylpheophorbide *a* (121.6 mg, 0.2 mmol) was dissolved in 10 mL of tetrahydrofuran; potassium hydroxide (3.36 g, 60 mmol) was dissolved in 10 ml of water. We added the alkali solution to the macrocyclic compound. We boiled the reaction mixture with a reflux condenser for 1.5 h, diluted it with water, and neutralised it with dilute hydrochloric acid (5 ml HCl_{conc.} in 50 ml water). The precipitate was filtered and dried at room temperature. Column chromatography of the obtained product was performed in silica gel using chloroform-methanol mixtures as eluent. Chlorine *e*₆ elutes from the column in a wide range of concentrations of methanol in chloroform. Indeed, the largest amount is washed off by chloroform-methanol mixture 1:1 vol. (at lower concentrations of methanol mainly by-products are washed off). Note, after column chromatography, chlorine *e*₆ still contains some impurities; the yield of such "crude" chlorine *e*₆ was 29.9 mg (25%).

5. Synthesis of chlorine *e*₆ from 13,15,17-trimethyl ether of chlorine *e*₆.



We dissolved 13,15,17-Trimethyl ether of chlorine *e*₆ (192.0 mg, 0.3 mmol) in 15 ml of tetrahydrofuran and potassium hydroxide (5.04 g, 90 mmol) in 15 ml of water. We added the alkali solution to the macrocyclic compound. We boiled the reaction mixture with a reflux condenser for 3 h, diluted it with water, and neutralised it with dilute hydrochloric acid (7,5 ml HCl_{conc.} in 75 ml water). The precipitate was filtered and dried at room temperature. Column chromatography of the obtained product was performed in silica gel using chloroform-methanol mixtures as eluent. . Indeed, the largest amount chlorine *e*₆ was eluted from the column with a 1:1 vol. chloroform-methanol mixture; the yield of "raw" chlorine was 19.0 mg (10.6%).

Results and discussion

The technique of ester group hydrolysis at position 17 (in the system acetone - hydrochloric acid 10:2 vol., 24 h of stirring at room temperature) was initially used for the synthesis of 17-monocarboxy derivatives of chlorine *e*₆ 13-amides of 15-monomethyl ethers from the corresponding 13-amides of 15,17-dimethyl ethers of chlorine *e*₆ [28]. A modified version of this technique is also well-known - acetone - hydrochloric acid ratio 3:2 vol., stirring time - 3 h (at room temperature) [29]. According to ¹H-NMR, both variants give 17-monocarboxy derivatives as the main product without affecting the 15-complex ester group



and exocycle (in the case of phorbines). However, increasing the time of the modified method up to 4 h causes partial opening of the exocycle in the molecule of methylpheophorbide *a*, despite the main product of the reaction remains pheophorbide *a*. Under similar conditions, pheophorbide *a* (acetone - hydrochloric acid 1:1 vol., 5 h stirring at room temperature) also forms chlorine derivatives in trace amounts. However, contrary to theoretical expectations, methylpheophorbide *a* reacts easily, although it is a more electron-saturated compound compared to pheophorbide proper and contains more ester groups.

The possibility of principal opening the phorbinoxocycle even with such a weak nucleophile as water suggests the process is to be more efficient with the use of stronger nucleophiles. Therefore, we attempted to conduct the opening of the exocycle in the molecule of methylpheophorbide *a* using a solution of an alkali, potassium hydroxide, in methanol. The possibility of simultaneous hydrolysis of ester groups was also assumed. However, methylpheophorbide *a* is very poorly soluble in methanol. Therefore, an organic solvent inert with respect to alkali, tetrahydrofuran (THF), was added to the reaction mixture to increase its solubility. The reaction mixture acquired a bright green colour at the transition of methylpheophorbide *a* into solution. It indicated the opening of the exocycle. TLC of the product isolated by extraction showed as the main product a nonpolar fraction of bright green colour. It moves with the solvent front already at minimum concentrations of methanol (0.5-1% vol.), which is used as eluent in its mixtures with chloroform. In case of monocarboxylic derivatives, the polarity of the product should have been higher, which indirectly supported the formation of trimethyl ester of chlorine e_6 . Subsequently, the formation of trimethyl ether of chlorine e_6 was confirmed by mass spectrometry and $^1\text{H-NMR}$ data. The signal of the phorbinoxocycle proton at 6.28 m.d. disappears and the signal of an additional methyl group at 4.28 m.d. appears in the $^1\text{H-NMR}$ spectrum of the product in CDCl_3 . Hydrolysis of ester groups requires more stringent conditions (larger excesses of alkali, presence of water in solution, elevated temperature), but is complicated by side processes (in particular, decarboxylation of formed chlorine e_6).

We expected that the 13,15,17-trimethyl ether of chlorine e_6 would prove to be the most convenient precursor of free chlorine e_6 (in the form of a triacid). This substance contains three very chemically similar ester groups, that are supposed to undergo hydrolysis under almost identical conditions (unlike phorbines, which contain different reaction centres - at least an exocycle and an ester group). However, experiment shows at longer time of hydrolysis process (3 h in comparison with 1.5 h in case of methylpheophorbide *a*) trimethyl ether of chlorine e_6 gives less yield of the target product (chlorine e_6) and more by-products in comparison with methylpheophorbide *a*. It is confirmed by mass spectrometry (Fig. 6). In addition, chlorine e_6 even after column chromatography still contains the impurities and requires additional purification.

Acid amides can react with nitrous acid formed in the reaction medium from sodium nitrite and mineral acid (most often hydrochloric one). In this process, free acids are obtained from the acid amides.

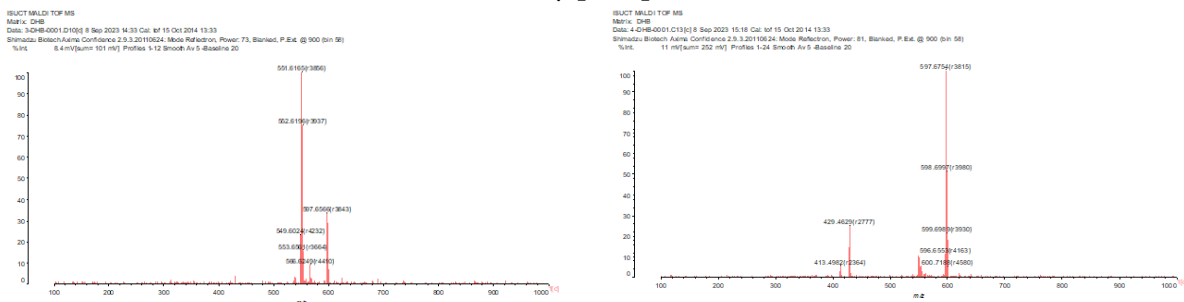
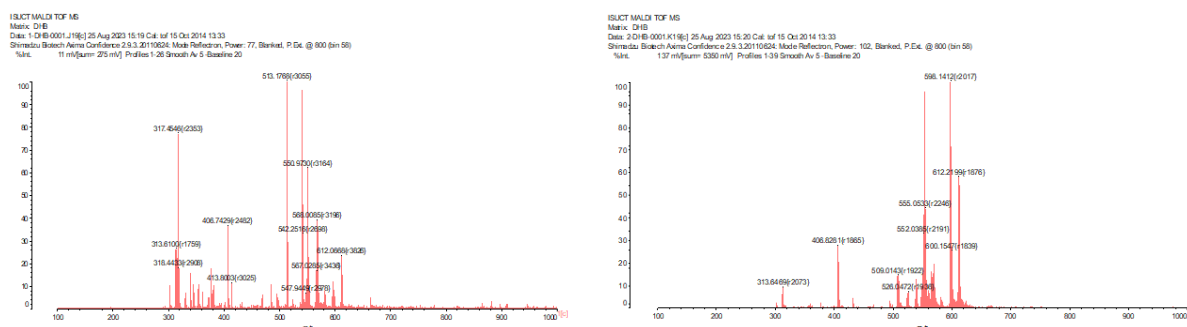
Fraction 1 (CHCl₃ - 20% vol. MeOH)Fraction 2 (CHCl₃ - 50% vol. MeOH)Methylpheophorbide *a*13,15,17-Trimethyl ether of chlorine *e*₆

Fig. 6. Mass spectra of the main fractions obtained during the alkaline hydrolysis of methylpheophorbide *a* and 13,15,17-trimethyl ether of chlorine *e*₆ with potassium hydroxide in the "tetrahydrofuran" system

Hypothetically, chlorine triamide *e*₆ under such conditions should form free chlorine *e*₆, and 13-monoamide 15,17-dimethyl ether of chlorine *e*₆ - the corresponding 13-monocarboxy derivative. However, when we try to use chlorine *e*₆ amides for these purposes, the formation of the corresponding carboxy derivatives is not observed. Moreover, electrophilic substitution in the macrocycle occurs to form a mixture of different 20-substituted derivatives. Product with molecular weight corresponding to isomeric NO²- or ONO-derivatives predominates in the mixture when using excess NaNO₂; while using a stoichiometric amount of nitrite in the mixture remains a significant amount of the initial unreacted amide, containing impurity products of 20-substitution in the macrocycle. According to ¹H-NMR spectroscopy, the signals of all protons, except 20-H, are obtained split, with major signals correspond to the initial amide of chlorine *e*₆. Since the products of 20-substitution do not contain a proton in the indicated position of the macrocycle, they do not give a signal in the ¹H-NMR spectrum.

Conclusions

We have demonstrated phorbixinocycle opening not only by strong O- and N-nucleophiles, but also by such relatively weak O-nucleophiles as alcohols and water. We have studied the conditions for the formation of chlorine *e*₆ and its methyl esters upon treatment of phorbines with potassium hydroxide under various conditions. We have considered possible alternative methods for the preparation and purification of free chlorine *e*₆.



References

1. **Mironov, A.F.** (2004) Current state of chemistry of photosensitisers based on natural porphyrins, chlorines and bacteriochlorines, *Uspexi khimii porfirinov*, 4, pp. 271-289 (in Russian).
2. **Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K.A. et al.** (2011) Photodynamic therapy of cancer: an update, *CA Cancer J. Clin.*, 61(4), pp. 250-281. DOI: 10.3322/caac.20114.
3. **Cabuy, E.** (2012) Photodynamic therapy in cancer treatment. RCT summary for professionals, *Reliable cancer therapies. Energy-based therapies*, 3(2), pp. 1-54.
4. **Tsyb, A.F., Kaplan, M.A., Romanko, Y.S. & Popuchiev, V.V.** (2009) *Clinical aspects of photodynamic therapy*. Kaluga: Izd-vo nauch. lit-ry (in Russian).
5. **Van Straten, D., Mashayekhi, V., De Bruijn, H.S., Oliveira, S. & Robinson, D.J.** (2017) Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions, *Cancers*, 9(19), pp. 1-54. DOI: 10.3390/cancers9020019.
6. **Bonnett, R.** (2000) *Chemical aspects of photodynamic therapy*. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers.
7. **Kustov, A.V., Berezin, D.B., Strelnikov, A.I. & Lapochkina, N.P.** (2020) *Antitumour and antimicrobial photodynamic therapy: mechanisms, targets, clinical and laboratory studies*. Moscow: Largo (in Russian).
8. **Koifman, O.I. et al.** (2022) Synthetic strategy of tetrapyrrolic photosensitizers for their practical application in photodynamic therapy, *Macroheterocycles*, 15(4), pp. 207-304. DOI: 10.6060/mhs224870k.
9. **Berezin, D.B., Karimov, D.R. & Kustov, A.V.** (2018) *Corroles and their derivatives: synthesis, properties, prospects of practical application*. M.: LENAND (in Russian).
10. **Karimov, D.R., Berezin, D.B., Tomilova, I.K.** (2020) Corroles as aromatic analogs of corrinoids and vitamin B₁₂: synthesis, structural features and macrocycle properties, perspectives of material chemistry on corrole basis, *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 1(1), pp. 9-55. DOI: 10.52957/27821900_202020_01_9 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2020tom1n1> (accessed 10.09.2023).
11. **Pandey, S.K., Sajjad, M., Chen, Y., Zheng, X., Yao, R., Missert, J.R., Batt, C., Nabi, H.A., Oseroff, A.R. & Pandey, R.K.** (2009) Comparative Positron-Emission Tomography (PET) Imaging and Phototherapeutic Potential of ¹²⁴I- Labeled Methyl-3-(1'-iodobenzoyloxyethyl)pyropheophorbide-*a* vs the Corresponding Glucose and Galactose Conjugates, *J. Med. Chem.*, 52, pp. 445-455. DOI: 10.1021/jm8012213.
12. **Zhang, M., Zhang, Z., Blessington, D., Li, H., Busch, T.M., Madrak, V., Miles, J., Chance, B., Glickson, J.D., Zheng, G.** (2003) Pyropheophorbide 2-Deoxyglucosamide: A New Photosensitizer Targeting Glucose Transporters, *Bioconjugate Chem.*, 14, pp. 709-714. DOI: 10.1021/bc034038n.
13. **Varchi, G., Rapozzi, V., Ragno, D., Castoria, G., Di Donato, M., Pietra, E.D., Benfenati, V., Ferroni, C., Guerrini, A., Cesselli, D. & Saracino, E.** (2015) Androgen receptor targeted conjugate for bimodal photodynamic therapy of prostate cancer in vitro, *Bioconjugate Chem.*, 26(8), pp. 1662-1671. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00261.
14. **Tegos, G.P., Anbe, M., Yang, Ch., Demidova, T.N., Satti, M., Mroz, P., Janjua, S., Gad, F. & Hamblin, M.R.** (2006) Protease-Stable Polycationic Photosensitizer Conjugates between Polyethyleneimine and Chlorin(e6) for Broad-Spectrum Antimicrobial Photoinactivation, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(4), pp. 1402-1410. DOI: 10.1128/aac.50.4.1402-1410.2006.
15. **Hamblin, M.R.** (2016) Antimicrobial photodynamic inactivation: a bright new technique to kill resistant microbes, *Current opinion in Microbiology*, 33, pp. 67-73. DOI: 10.1016/j.mib.2016.06.008.
16. **Kustov, A.V., Morshnev, Ph. K., Kukushkina, N.V., Smirnova, N.L., Berezin, D.B., Karimov, D.R., Shukhto, O.V., Kustova, T.V., Belykh, D.V., Mal'shakova, M.V., Zorin, V.P. & Zorina, T.E.** (2022) Solvation, Cancer Cell Photoinactivation and the Interaction of Chlorin Photosensitizers with a Potential Passive Carrier Non-Ionic Surfactant Tween 80, *Int. J. Mol. Sci.*, 23, pp. 5294-5305 [online]. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms23105294> (accessed 09.10.2023).
17. **Hynninen, P.H.** (1973) Chlorophylls. IV. Preparation and purification of some derivatives of chlorophylls *a* and *b*, *Acta Chem. Scand.*, 27, pp. 1771-1780.



18. **Belykh, D.V.** (2017) Formation of C-O, C-S, C-N and C-C bonds at the periphery of phytochlorines macrocycle during their chemical modification: basic methods and synthetic applications, *Russian Chemical Journal*, LXI(3), pp. 69-109 (in Russian).
19. **Belykh, D.V., Kopylov, E.A., Gruzdev, I.V. & Kuchin, A.V.** (2010) Opening of the exocycle of methylpheophorbide under the action of amines as a one-step method of introduction of additional fragments on the periphery of the chlorine macrocycle, *Zhurn. org. khimii*, 46(4), pp. 584-592 (in Russian).
20. **Nikolaeva, I.A., Misharin, A.Yu., Ponomarev, G.V., Timofeev, V.P. & Tkachev, Ya.V.** (2010) Chlorin e₆-cholesterol conjugate and its copper complex. Simple synthesis and entrapping in phospholipid vesicles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, pp. 2872-2875. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.03.041.
21. **Gushchina, O.I., Larkina, E.A., Nikolskaya, T.A. & Mironov, A.F.** (2015) Synthesis of amide derivatives of chlorin e₆ and investigation of their biological activity, *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, 153, pp. 76-81. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2015.09.007.
22. **Hargus, J.A., Fronczek, F.R., Vicente, M.G.H. & Smith, K.M.** (2007) Mono-(L)-aspartylchlorin-e₆, *Photochemistry and Photobiology*, 83, pp. 1006-1015. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00092.x.
23. **Jinadasa, R.G.W., Hu, X., Vicente, M.G.H. & Smith, K.M.** (2011) Syntheses and cellular investigations of 17³-, 15²-, and 13¹-amino acid derivatives of chlorin e₆, *J. Med. Chem.*, 54, pp. 7464-7476. DOI: 10.1021/jm2005139.
24. **Askarov, K.A., Berezin, B.D., Evstigneeva, R.P. et al.** (1985) *Porphyrins: structure, properties, synthesis*. Moscow: Nauka (in Russian).
25. **Taima, H., Okubo, A., Yoshioka, N. & Inoue, H.** (2005) Synthesis of cationic water-soluble esters of chlorin e₆, *Tetrahedron Lett.*, 46, pp. 4161-4164. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.04.069.
26. **Koifman, O.I. & Ponomarev, G.V.** (2013) *Method for obtaining methylpheophorbide (A)*. 2490273 RF.
27. **Makarov, V.V.** (2023) *Synthesis and physicochemical characteristics of tetrapyrrole macrocycles with polar groups for antimicrobial photodynamic therapy*. PhD. Ivanovo (in Russian).
28. **Tulaeva, L.A., Belykh, D.V., Yakovleva, N.M., Sel'kova, I.A., Rocheva, A.V. & Kuchin, A.V.** (2006) Synthesis and study of chlorophyll derivatives containing a free carboxyl group, *Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 49(4), pp. 82-87 (in Russian).
29. **Berezin, M.B.** (1993) *Solvation of chlorophyll and related compounds*. PhD. Ivanovo (in Russian).

Received 27.10.2023

Approved after reviewing 15.11.2023

Accepted 21.11.2023



SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED HETEROCYCLES IN A SEALED MONOWAVE 50 REACTOR

L. I. Savina¹, A. A. Sokolov²

Luiza I. Savina, Master's Student, Aleksandr A. Sokolov, Candidate of Chemical Science, Senior Researcher

¹P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia

²Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, morose@mail.ru

Keywords:

2-chloronitrobenzene, 2,4-dichloro-1,5-dinitrobenzene, azaheterocycles, Monowave 50 reactor, aromatic nucleophilic substitution

Abstract. The paper examines the process of aromatic nucleophilic substitution in 2-chloronitrobenzene and 2,4-dichloro-1,5-dinitrobenzene in a Monowave 50 synthesis reactor. The authors identify accelerated reactions of substrates with azaheterocyclic compounds (pyridine or indole) in hermetically sealed vessels.

For citation:

Savina, L.I. & Sokolov, A.A. (2023) Synthesis of N-substituted heterocycles in a sealed Monowave 50 reactor, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(4), pp. 158-164 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-4>

Introduction

Nitrogen-containing heterocycles are useful structural elements for the synthesis of biologically active molecules. Thus, aromatic nucleophilic substitution of the halogen atom in 2-chloronitrobenzene for azacyclic fragments with further functionalisation causes formation of the products with antiviral [1], anticancer [2], and antifungal activity [3]. Similar S_NAr reactions in 2,4-dichloro-1,5-dinitrobenzene allow us to obtain substances with proton pump inhibiting activity (to suppress gastric acid secretion) [4], anticancer [5], antibacterial [6], antitubercular [7-9], antiviral [10], KCNQ ion channel stimulating activity (for the treatment of epilepsy and a number of other diseases) [11].

One of the tasks of modern chemistry is reducing of necessary substances synthesis time and increasing the synthesis productivity. One of the ways to accelerate S_NAr reactions is to conduct them in the presence of excess pressure in the reaction medium [12-15].

The purpose of this study is developing a methodology for aromatic nucleophilic substitution of 2-chloronitrobenzene and 2,4-dichloro-1,5-dinitrobenzene with nitrogen-containing heterocycles under hermetically sealed autoclave reactor conditions.

Main body

We used Monowave 50 to perform the S_NAr reactions (Figure 1). It is a robust and safe laboratory reactor for synthesis in sealed vessels at temperatures up to 250 °C and pressures

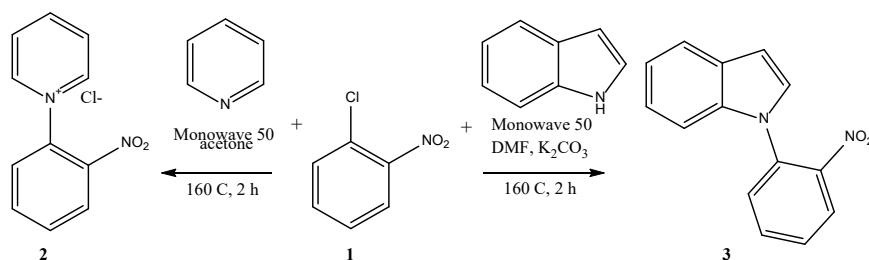


up to 20 bar [16]. The reactor utilises conductive heating of a sealed glass vessel through a stainless steel heating jacket and online monitoring of temperature and pressure in addition to magnetic stirring. The reactor allows the synthesis conducting several times faster than traditional units with heating plates and stirrers.

We used pyridine as a model nucleophile. This azaheterocyclic fragment is often present in synthesised compounds [17-18], and the resulting pyridinium salts act as substrates for intramolecular cyclisation to form condensed systems [19-20].

We put pyridine and 2-chloronitrobenzene (**1**) into a borosilicate glass vial, added a solvent - dehydrated acetone; sealed the vial with a silicone cap with a gasket, placed it in the reactor and closed the lid. Then we turned on stirring and heated to 60 °C for 2 hours. However, it was not possible to obtain the product under these conditions. Therefore, we performed a series of experiments for the synthesis of 1-(2-nitrophenyl)pyridinium chloride (**2**) by varying the temperature from 80 °C with a step of 20 °C. In this case, increasing the temperature above the boiling point of the solvent created an increase in pressure inside the reactor. The synthesis at 160 °C for 2 hours and pressures from 8 (beginning of the experiment) to 18 atmospheres (end of the experiment) resulted in the separation of a precipitate from the reaction mass, which was filtered and dried. We recorded a ¹H NMR spectrum and a high-resolution mass spectrum, matching the expected spectral characteristics of the product. The similar S_NAr reaction in an open round bottom flask at pyridine boiling (115 °C) required more than 24 hours to obtain a comparable yield to the process in Monowave 50.

Another nucleophile used was indole. It is known as a versatile heterocyclic building block due to its multiple pharmacological activities, and is often used in the creation of drug products candidates [21-22]. DMFA was used as solvent and potassium carbonate as base for the reaction of substance **1** with indole.



S_NAr process at 160 °C for 2 h and pressure from 2 (start of experiment) to 5 atmospheres (end of experiment) resulted in a reaction mixture, which was poured into water

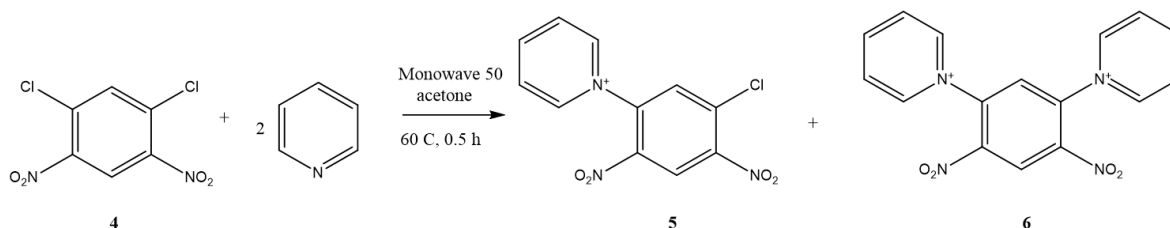


Fig. 1. Monowave 50 reactor (front view)

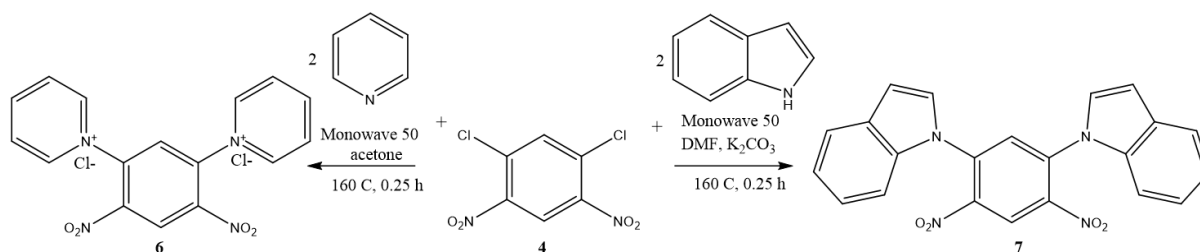


and 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-indole (**3**) was obtained by filtration. In comparison, no target substance was formed in the experiment in an open three-neck flask during the same time and after 2 hours only the starting indole and halogen nitroarene were isolated.

We next conducted the substitution reaction in 2,4-dichloro-1,5-dinitrobenzene (**4**), a much more active substrate due to the presence of two activating groups. An attempt to substitute both halogen atoms for the pyridine moiety at 60 °C in acetone for 30 min yielded a mixture of substances consisting of 1-(5-chloro-2,4-dinitrophenyl)pyridinium chloride (**5**) and the expected 1,1'-(4,6-dinitro-1,3-phenylene)-bis(pyridinium) dichloride (**6**).



We studied the influence of temperature and reaction time on the products composition. As a result, pure compound **5** can be obtained when the experiment was conducted no higher than 30 °C, stirring the reaction mixture for 1.5 hours. The synthesis of compound **6** required heating up to 160 °C (pressure in the reactor was from 7 to 18 atm), which reduced the required time to 15 minutes. These temperature and time were also suitable for the substitution of both halogen atoms of substance **4** for indole fragments. In this case, as in the example of 2-chloronitrobenzene, the solvent was DMFA and the base was potassium carbonate.



Hence, we have developed methods of S_NAr reactions in activated arenes in a sealed Monowave 50 reactor for the preparation of substances containing pyridine or indole fragments. The advantages of the proposed synthesis method include short process time, minimised solvent consumption, and energy saving due to short reaction times.

Experimental part

We determined the melting points on a PolyTherm A device at a heating rate of 3 °C/min and did not adjust. NMR spectra were recorded on a Bruker DRX-400 for solutions. The residual solvent proton signals in ¹H NMR (DMSO δ2.50 ppm or chloroform δ7.26 ppm) spectra were used as a reference for counting chemical shifts. We recorded high resolution mass spectra on a "Bruker micrOTOF II" (Bruker Daltonics), electrospray ionisation (ESI), mass scanning range (*m/z* 50) 3000 Da, syringe injection. We used MeCN or MeOH as solvent and the solution flow rate was 3 μl/min. The interface temperature was 180 °C, the spray gas was nitrogen (4.0 l/min).



Methodology for the synthesis of 1-(2-nitrophenyl)pyridinium chloride

We put 0.33 g (2.1 mmol) of 2-chloronitrobenzene, 0.18 ml (2.2 mmol) of pyridine, 6 ml of dehydrated acetone, and a magnetic anchor into a 10 ml glass vial; sealed the vial with a silicone cap, and placed it in a Monowave 50 reactor. Then we closed the lid of the unit. The mixture was stirred with a magnetic stirrer (400 rpm) and heated in AFAP mode (heating at maximum speed) up to 160 °C. When the set temperature was reached, the mixture was incubated for 120 minutes. Next, we cooled the reactor to 30 °C, opened the lid and took out the vial. We removed the cap from it, took out the magnetic anchor, filtered the precipitate under vacuum, washed it with dehydrated acetone and dried it in a desiccator.

1-(2-nitrophenyl)pyridinium chloride (**2**). Yield 0,44 g (89%). $T_{\text{melt.}} = 247\text{--}251$ °C. NMR spectrum ^1H (DMSO- d_6 , δ , ppm., J/Hz): 8.06 (ddd, J 8.6 Hz, 7.0 Hz, 1.8 Hz, 1H, H^4), 8.09-8.18 (m, 2H, $\text{H}^{5,6}$), 8.41 (t, J 8.6 Hz, 2H, $\text{H}^{3,5}$), 8.55 (dd, J 8.3 Hz, 1.4 Hz, 1H, H^3), 8.93 (td, J 7.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, H^4), 9.43 (d, J 6.0 Hz, 2H, $\text{H}^{2,6}$). HRMS: m/z calculated $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2^+$ 201.0659 [M] $^+$, found: 201.0651.

Methods for the synthesis of 1-(2-nitrophenyl)-1H-indole

We put 0.33 g (2.1 mmol) of 2-chloronitrobenzene, 0.26 g (2.2 mmol) of indole, 0.46 g (3.3 mmol) of potassium carbonate, 6 ml of DMFA and a magnetic anchor into a 10 ml glass vial; sealed the vial with a silicone cap, and placed it in a Monowave 50 reactor. Then we closed the lid of the unit. The mixture was stirred with a magnetic stirrer (400 rpm) and heated in AFAP mode (heating at maximum speed) up to 160 °C. When the set temperature was reached, the mixture was incubated for 120 minutes. Next, we cooled the reactor to 30 °C, opened the lid, and took out the vial. We removed the cap from it, took out the magnetic anchor, poured the contents into a beaker with 30 ml of water. Then we filtered the precipitate under vacuum, washed with water and dried in a desiccator.

1-(2-Nitrophenyl)-1H-indole (**3**). Yield 0.43 g (86%). $T_{\text{melt.}} = 83\text{--}86$ °C [23]. NMR spectrum ^1H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 6.74 (dd, J 3.2, 0.8 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.74 (dt, J 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J 8.2, 1.2 Hz, 1H). HRMS: m/z calculated $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 239.0821 [M+H] $^+$, found: 239.0821.

Methods for the synthesis of 1-(5-chloro-2,4-dinitrophenyl)pyridinium chloride and 1,1'-(4,6-dinitro-1,3-phenylene)-bis(pyridinium) dichloride

We put 0.5 g (2.1 mmol) of 2,4-dichloro-1,5-dinitrobenzene, 0.18 ml (2.2 mmol) of pyridine (for synthesis **5**) or 0.36 ml (4.4 mmol) of pyridine (for synthesis **6**), 6 ml of dehydrated acetone, and a magnetic anchor into a 10 ml glass vial; sealed the vial with a silicone cap, and placed it in a Monowave 50 reactor. Then we closed the lid of the unit. Next, we turned on stirring with a magnetic stirrer (400 rpm) and heating in AFAP mode to 30 °C (for synthesis **6**) or 160 °C (for synthesis **7**). When the target temperature was reached, the mixture was incubated for 90 minutes (for synthesis **6**) or 15 minutes (for synthesis **7**). Next, we cooled the reactor to 30 °C, opened the lid and took out the vial. We removed the cap from it, took out the magnetic anchor, filtered the precipitate under vacuum, washed it with dehydrated acetone and dried it in a desiccator.

Chloride of 1-(5-chloro-2,4-dinitrophenyl)pyridinium (**5**). Yield 0.52 g (79%). $T_{\text{melt.}} = 162\text{--}164$ °C. NMR spectrum ^1H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 8.44 (t, J 8.5 Hz, 2H, $\text{H}^{3,5}$),



8.85 (s, 1H, H⁶), 8.96 (t, *J* 8.5 Hz, 1H, H^{4'}), 9.32 (s, 1H, H³), 9.38 (d, *J* 6.0 Hz, 2H, H^{2',6'}). HRMS: *m/z* calculated C₁₁H₇N₃O₄⁺ 280.0120 [M]⁺, found: 280.0111.

Dichloride of 1,1'-(4,6-dinitro-1,3-phenylene)-bis(pyridinium) (**6**). Yield 0.75 g (90%). *T*_{melt} > 300 °C. ¹H NMR spectrum (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 8.52 (t, *J* 8.5 Hz, 4H, H^{3',5',3'',5''}), 9.02 (t, *J* 8.5 Hz, 2H, H^{4',4''}), 9.24 (s, 1H, H⁶), 9.44 (s, 1H, H³), 9.66 (d, *J* 5.5 Hz, 4H, H^{2',6';2'',6''}). HRMS: *m/z* calculated C₁₆H₁₂N₄O₄²⁺ 324.0853 [M]⁺, found: 324.0841.

Methodology for the synthesis of 1,1'-(4,6-dinitro-1,3-phenylene)bis(1H-indole)

We put 0.5 g (2.1 mmol) of 2,4-dichloro-1,5-dinitrobenzene, 0.52 g (4.4 mmol) of indole, 0.92 g (6.6 mmol) of potassium carbonate, 6 ml of DMFA, and a magnetic anchor into a 10-ml glass vial; sealed the vial with a silicone cap and placed it in a Monowave 50 reactor. Then we closed the lid of the unit. The mixture was stirred with a magnetic stirrer (400 rpm) and heated in AFAP mode (heating at maximum speed) up to 160 °C. When the set temperature was reached, the mixture was incubated for 15 minutes. Next, we cooled the reactor to 30 °C, opened the lid, and took out the vial. We removed the cap from it, took out the magnetic anchor and poured the contents into a beaker with 30 ml of water. Then we filtered the precipitate under vacuum, washed with water and dried in a desiccator.

1,1'-(4,6-Dinitro-1,3-phenylene)bis(1H-indole) (**7**). Yield 0.65 g (78%). *T*_{melt} = 124-128 °C. NMR spectrum ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 6.72 (d, *J* 8.2 Hz, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.55 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 8.28 (d, *J* 7.8 Hz, 2H), 8.95 (s, 1H). HRMS: *m/z* calculated C₂₂H₁₅N₄O₄⁺ 399.1094 [M+H]⁺, found: 399.1083.

This study was conducted with the financial support of grant No MK-3459.2022.1.3 from the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists - candidates of science.

References

1. Xu, H., Liu, W.-Q., Fan, L.-L., Chen, Y., Yang, L.-M., Lv, L. & Zheng, Y.-T. (2008) Synthesis and HIV-1 Integrase Inhibition Activity of some N-Arylindoles, *Chem. Pharm. Bull.*, 56(5), pp. 720-722. DOI: 10.1248/cpb.56.720 [online]. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/56/5/56_5_720/_article (accessed 20.08.2023).
2. Desplat, V., Moreau, S., Belisle-Fabre, S., Thiolat, D., Uranga, J., Lucas, R., de Moor, L., Massip, S., Jarry, C., Mossalayi, D.M., Sonnet, P., Deleris, G. & Guillon, J. (2011) Synthesis and evaluation of the antiproliferative activity of novel isoindolo[2,1-*a*]quinoxaline and indolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 26(5), pp. 657-667. DOI: 10.3109/14756366.2010.548326 [online]. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14756366.2010.548326> (accessed 20.09.2023).
3. Xu, H. & Fan, L.-L. (2011) Antifungal agents. Part 4: Synthesis and antifungal activities of novel indole[1,2-*c*]-1,2,4-benzotriazine derivatives against phytopathogenic fungi *in vitro*, *Eur. J. Med. Chem.*, 46(1), pp. 364-369. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.10.022 [online]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523410007622> (accessed 20.10.2023).
4. Yan, Y., Liu, Z., Zhang, J., Xu, R., Hu, X. & Liu, G. (2011) A reverse method for diversity introduction of benzimidazole to synthesize H⁺/K⁺-ATP enzyme inhibitors, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 21(14), pp. 4189-4192. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.05.080 [online]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X11007098> (accessed 20.08.2023).
5. Tokay, E., Güngör, T., Hacıoğlu, N., Önder, F.C., Gülhan, Ü.G., Tok, T.T., Çelik, A., Ay, M. & Köçkar, F. (2020) Prodrugs for nitroreductase-based cancer therapy-3: Antitumor activity of the novel dinitroaniline



- prodrugs/Ssap-NtrB enzyme suicide gene system: Synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluation in prostate cancer, *Eur. J. Med. Chem.*, 187, pp. 111937-111957. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111937. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S022352341931089X> (accessed 23.08.2023).
6. Kumar, K., Awasthi, D., Lee, S.-Y., Cummings, J.E., Knudson, S.E., Slayden, R.A. & Ojima, I. (2013) Benzimidazole-based antibacterial agents against, *Francisella tularensis*. *Bioorganic Med. Chem.*, 21(11), pp. 3318-3326. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.02.059 [online]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089613002605> (accessed 20.10.2023).
 7. Kumar, K., Awasthi, D., Lee, S.-Y., Zanardi, I., Ruzsicska, B., Knudson, S., Tonge, P.J., Slayden, R.A. & Ojima, I. (2011) Novel Trisubstituted Benzimidazoles, Targeting *Mtb* FtsZ, as a New Class of Antitubercular Agents, *J. Med. Chem.*, 54(1), pp. 374-381. DOI: 10.1021/jm1012006 [online]. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm1012006> (accessed 20.08.2023).
 8. Awasthi, D., Kumar, K., Knudson, S., Slayden, R.A. & Ojima, I. (2013) SAR Studies on Trisubstituted Benzimidazoles as Inhibitors of *Mtb* FtsZ for the Development of Novel Antitubercular Agents, *J. Med. Chem.*, 56(23), pp. 9756-9770. DOI: 10.1021/jm401468w [online]. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm401468w> (accessed 20.07.2023).
 9. Gong, Y., Karakaya, S.S., Guo, X., Zheng, P., Gold, B., Ma, Y., Little, D., Roberts, J., Warriar, T., Jiang, X., Pingle, M., Nathan, C.F. & Liu, G. (2014) Benzimidazole-based compounds kill *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. J. Med. Chem.*, 75, pp. 336-353. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.01.039 [online]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523414000853> (accessed 20.08.2023).
 10. Zhong, Q.-F., Liu, R. & Liu, G. (2015) Structure-activity relationship studies on quinoxalin-2(1H)-one derivatives containing thiazol-2-amine against hepatitis C virus leading to the discovery of BH6870, *Mol. Divers.*, 19(4), pp. 829-853. DOI: 10.1007/s11030-015-9610-6 [online]. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-015-9610-6> (accessed 20.08.2023).
 11. Li, M., Sun, H. & Xiong, Q. (2011) *Method of treating KCNQ related disorders using organozinc compounds*. 2011/0257146 A1 US.
 12. Ibata, T., Isogami, Y. & Toyoda, J. (1991) Aromatic Nucleophilic Substitution of Halobenzenes with Amines under High Pressure, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 64(1), pp. 42-49. DOI: 10.1246/bcsj.64.42 [online]. Available at: <https://www.journal.csj.jp/doi/10.1246/bcsj.64.42> (accessed 20.10.2023).
 13. Lengyel, L., Gyóllai, V., Nagy, T., Dormán, G., Terleczy, P., Háda, V., Nógrádi, K., Sebők, F., Üрге, L. & Darvas, F. (2011) Stepwise aromatic nucleophilic substitution in continuous flow. Synthesis of an unsymmetrically substituted 3,5-diamino-benzonitrile library, *Mol. Divers.*, 15(3), pp. 631-638. DOI: 10.1007/s11030-010-9300-3 [online]. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-010-9300-3> (accessed 20.10.2023).
 14. Petersen, T.P., Larsen, A.F., Ritzen, A. & Ulven, T. (2013) Continuous Flow Nucleophilic Aromatic Substitution with Dimethylamine Generated in Situ by Decomposition of DMF, *J. Org. Chem.*, 78(8), pp. 4190-4195. DOI: 10.1021/jo400390t [online]. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo400390t> (accessed 10.10.2023).
 15. Kocienski, P. (2017) Conductively Heated Sealed-Vessel Reactor: Synthesis of Olanzapine, *Synfacts*, 13(03), pp. 0231. DOI: 10.1055/s-0036-1590077 [online]. Available at: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1590077> (accessed 10.09.2023).
 16. Anton Paar. (2023) *Synthesis reactor: Monowave 50* [online]. Available at: <https://www.anton-paar.com/corpen/products/details/synthesis-reactor-monowave-50/> (accessed 20.10.2023).
 17. Abramov, I.G., Baklagin, V.L., Makarova, E.S. & Kleikova, D.E. (2021) Nitrogen-containing heterocyclic O-, and S-nucleophiles in reactions with 4-nitrophthalonitrile and 4-bromo-5-nitrophthalonitrile, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 2(4), pp. 93-99. DOI: 10.52957/27821900_2021_04_93 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-4> (accessed 20.10.2023).
 18. Vitaku, E., Smith, D.T. & Njardarson, J.T. (2014) Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals, *J. Med. Chem.*, 57(24), pp. 10257-10274. DOI: 10.1021/jm501100b [online]. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm501100b> (accessed 20.10.2023).

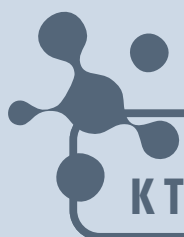


19. **Begunov, R.S., Sokolov, A.A. & Filimonov, S.I.** (2020) Synthesis of Quinone Derivatives of Benzannelated Heterocycles with Bridgehead Nitrogen, *Rus. J. Org. Chem.*, 56, pp. 1383-1391. DOI: 10.1134/S1070428020080084 [online]. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428020080084> (accessed 10.09.2023).
20. **Begunov, R.S., Zaitseva, Yu.V., Sokolov, A.A., Egorov, D.O., & Filimonov, S.I.** (2022) Synthesis and Antibacterial Activity of 1,2,3,4-Tetrahydro- and Pyrido[1,2-*a*]Benzimidazoles, *Pharm. Chem. J.*, 56(1), pp. 22-28. DOI: 10.1007/s11094-022-02596-0 [online]. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11094-022-02596-0> (accessed 10.09.2023).
21. **Kumar, S. & Ritika.** (2020) A brief review of the biological potential of indole derivatives, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, pp. 121-140. DOI: 10.1186/s43094-020-00141-y [online]. Available at: <https://fjps.springeropen.com/articles/10.1186/s43094-020-00141-y> (accessed 10.09.2023).
22. **Teraiya, N., Agrawal, K., Patel, T.M., Patel, A., Patel, S., Shah, U., Shah, S., Rathod, K. & Patel, K.** (2023) A Review of the Therapeutic Importance of Indole Scaffold in Drug Discovery, *Current Drug Discovery Technologies*, 20(6), Article ID: e050523216584. DOI: 10.2174/1570163820666230505120553 [online]. Available at: <https://www.eurekaselect.com/article/131536> (accessed 10.09.2023).
23. **Badigenchala, S., Rajechkumar, V. & Sekar, G.** (2016) A Iodine mediated intramolecular C2-amidative cyclization of indoles: a facile access to indole fused tetracycles, *Org. Biomol. Chem.*, 14(7), pp. 2297-2305. DOI: 10.1039/C5OB02449H [online]. Available at: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ob/c5ob02449h> (accessed 10.09.2023).

Received 28.10.2023

Approved after reviewing 15.11.2023

Accepted 21.11.2023



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**

ТОМ 4, ВЫПУСК 4, 2023