

ISSN 2782-1900



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**

**ТОМ 2
ВЫПУСК**

**3
2021**

ИЗДАНИЕ
ЯРОСЛАВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ОТ ХИМИИ К ТЕХНОЛОГИИ ШАГ ЗА ШАГОМ

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Том 2
Выпуск 3**

Ярославль 2021

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

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор:	Д. Б. БЕРЕЗИН (д.х.н., профессор, г. Иваново)
Заместитель главного редактора:	И.Г. АБРАМОВ (д.х.н., профессор, г. Ярославль)
Ответственный секретарь:	О.С. ГОРЯЧЕВА (к.х.н, доцент, г. Ярославль)
Редакционная коллегия:	Т.Н. АНТОНОВА (д.х.н., профессор, г. Ярославль), Н.В. ДВОРЕЦКИЙ (д.х.н., доцент, г. Ярославль) А.А. ИЛЬИН (д.х.н., профессор, г. Ярославль) Е.А. ИНДЕЙКИН (к.х.н., профессор, г. Ярославль) М.К. ИСЛЯЙКИН (д.х.н., профессор, г. Иваново) А.Б. КАПРАНОВА (д.ф.-м.н., профессор, г. Ярославль), Е.Р. КОФАНОВ, (д.х.н., профессор, г. Ярославль) Е.В. КУДРИК (д.х.н., профессор, г. Иваново) Е.А. КУРГАНОВА (д.х.н., г. Ярославль) А.В. КУСТОВ (д.х.н., профессор, г. Иваново). В.Е. МАЙЗЛИШ (д.х.н., профессор, г. Иваново) П.Б. РАЗГОВОРОВ (д.т.н., профессор, г. Ярославль) Н.В. РУСАКОВА (д.х.н., с.н.с., г. Одесса, Украина) А.С. СЕМЕЙКИН (д.х.н., профессор, г. Иваново) С.М. САФАРМАМАДОВ (д.х.н., профессор, г. Душанбе, Таджикистан) А.В. ТАРАСОВ (д.х.н., профессор, г. Ярославль) С.И. ФИЛИМОНОВ (д.х.н., доцент, г. Ярославль) J. SNUPAREK (PhD, г. Пардубице, Чехия)
Редакторы:	М.А. Канакотина, Л.С. Кокина, В.Б. Доронина
Англ. перевод:	Л.А. Тюкина
Компьютерная вёрстка:	А.С. Фролов (к.х.н.)
Корректор:	О.А. Юрасова
Адрес редакции:	150023, Россия, г. Ярославль, Московский проспект, 88, Ярославский государственный технический университет
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 2
Issue 3**

Yaroslavl 2021

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

EDITORIAL OFFICE

Editor in chief:	D.B. BEREZIN (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:	T.N. ANTONOVA (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl), N.V. DVORETSKY (Doctor of Chemical Sciences, Assoc. Prof., Yaroslavl) A.A. ILYIN (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl) E.A. INDEIKIN (Candidate of Chemical Sc., prof., Yaroslavl) M.K. ISLYAIKIN (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo) A.B. KAPRANOVA (Doctor of Physics and Mathematics, Prof., Yaroslavl), E.R. KOFANOV, (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl) E.A. KURGANOVA (Doctor of Chemical Sciences, Yaroslavl) A.V. KUSTOV (Doctor of Chemical Sciences, Professor, Ivanovo). V.E. MAIZLISH (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo) P.B. RAZGOVOROV (Doctor of Technical Sciences, Prof., Yaroslavl) N.V. RUSAKOVA (Doctor of Chemistry, Sen. Researcher, Odessa, Ukraine) A.S. SEMEYKIN (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo) S.M. SAFARFAMADOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Dushanbe, Ta- jikistan) A.V. TARASOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl) S.I. FILIMONOV (Doctor of Chemical Sciences, Assoc. Prof., Yaroslavl) J. SNUPAREK (PhD, Pardubice, Czech Republic)
Editors:	M.A. KANAKOTINA, L.S. KOKINA, V.B. DORONINA
English translation:	L.A. TYUKINA
Computer layout:	A.S. FROLOV (Candidate of Chemical Sciences)
Proofreader:	O.A. YURASOVA
Editorial office address:	150023, Yaroslavl, Moskovsky ave., 88 Yaroslavl State Technical University
http:	chemintech.ru
ISSN	2782-1900
Registered:	ЭИ № 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

- Е. В. Иванов, Е. Ю. Лебедева*
8 Влияние природы N-алкилирования гликольурилов на структурные эффекты их сольватации в H/D-изотопологах воды по результатам исследования термодинамических характеристик растворов
- И. А. Грянко, А. А. Ильин, Е. А. Индейкин*
31 Электрохимическое отслаивание акрилуретановых покрытий от стали
- И. Н. Павлов*
36 Оценка изменения химического состава шелухи овса при проведении предварительной обработки методом автогидролиза
- О. Ю. Соловьева, Е. Л. Никитина, М. Е. Соловьев*
46 Исследование влияния механохимической обработки ингредиентов вулканизирующей группы на свойства наполненной резиновой смеси и резины на основе натурального каучука
- О. П. Филиппова, Е. С. Сергеев*
52 Электрохимическая нейтрализация «кислых» промышленных стоков
- К. Л. Овчинников, М. В. Старостин, Н. Н. Ларионов*
56 Квантово-химическое изучение региоселективности гетерореакции Дильса-Альдера α,β -непределельных тиокарбонильных соединений с несимметричными диенофилами
- Р. С. Бегунов, А. А. Соколов*
61 Способ синтеза 1,2,4,5-тетракис(бензазол)бензолов



СОДЕРЖАНИЕ / TABLE OF CONTENTS

- E. V. Ivanov, E. Yu. Lebedeva*
66 Influence of the nature of N-alkylation of glycolurils on their solvation structural effects in H/D-isotopologues of water based on the results of thermodynamic study of solutions
- I. A. Gryanko, A. A. Ilyin, E. A. Indeikin*
87 Electrochemical delamination of acrylic urethane coatings from steel
- I. N. Pavlov*
91 Assessment of changes in the chemical composition of oat husk during pretreatment by autohydrolysis
- O. Y. Solovieva, E. L. Nikitina, M. E. Soloviev*
101 Study of the effect of the vulcanising group ingredients mechanochemical processing on the properties of the filled rubber compound and natural rubber vulcanizate
- O. P. Filippova, E. S. Sergeev*
106 Electrochemical neutralisation of “sour” wastewater
- K. L. Ovchinnikov, M. V. Starostin, N. N. Larionov*
110 Quantum-chemical study of the regioselectivity of the Diels-Alder heteroreaction of α,β -unsaturated thiocarbonyl compounds with unsymmetrical dienophiles
- P. S. Begunov, A. A. Sokolov*
115 Method of the synthesis of 1,2,4,5-tetrakis(benzazol)benzoles



ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ N-АЛКИЛИРОВАНИЯ ГЛИКОЛЬУРИЛОВ НА СТРУКТУРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИХ СОЛЬВАТАЦИИ В H/D-ИЗОТОПОЛОГАХ ВОДЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАСТВОРОВ

Е. В. Иванов, Е. Ю. Лебедева

Иванов Е.В., канд. хим. наук, ст. науч. сотр., Лебедева Е.Ю., канд. хим. наук

Лаборатория термодинамики растворов неэлектролитов и биологически активных веществ, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, ул. Академическая, 1, Иваново, Российская Федерация, 153045

E-mail: evi@isc-ras.ru; eyl@isc-ras.ru

Ключевые слова:

тетра-N-алкилзамещенные гликольурилы; H/D-изотопологи воды; стандартные молярные объемы и энтальпии растворения; изотопные эффекты растворителя; молекулярные параметры; гидрофильная и гидрофобная гидратация

В обзоре на основании анализа собственных и полученных другими авторами данных по структурным и термодинамическим свойствам тетра-N-алкилзамещенных бициклических бисмочевин октанового ряда (гликольурилов) в индивидуальном и растворенном в H₂O и D₂O состоянии рассмотрены вопросы, связанные с влиянием стереохимической природы этих биоактивных соединений на процессы их гидратации. В качестве объектов исследования были рассмотрены низкотоксичные гликольурилы, обладающие фармакологически выраженным психотропным действием и известные под коммерческими названиями Мебикар (тетра-N-метиланалог), Бикарэт (тетра-N-этиланалог), а также цис- и транс-N-диэтилдиметиланалоги – Мебикарэт и Альбикар. Последний из перечисленных гликольурилов, являющийся хиральным по стереохимической природе, исследован как рацемат. Проанализированы имеющиеся результаты калориметрического, денсиметрического и спектроскопического (для Мебикара) исследований растворов гликольурилов в H/D-изотопологах воды, а также квантовохимических расчетов молекулярных параметров этих гетероциклических соединений в идеальном газовой фазе. Показано, что гидратация каждого из исследованных тетра-N-алкилзамещенных гликольурилов в целом может рассматриваться как суперпозиция двух механизмов – гидрофобного и гидрофильного. В случае Бикарэта доминирующим является первый из них, а для Мебикара очевидно преобладание второго. Что касается структурного состояния и сольватации в водной среде гликольурилов со смешанным N-алкилзамещением – Альбикара и Мебикарэта, то стереохимическая природа их молекул предопределяет наличие своего рода «термодинамического баланса (дуализма)» между указанными механизмами. Выделены отличительные особенности процесса гидратации рацемического Альбикара на фоне эффектов межмолекулярного взаимодействия в водном растворе ахирального Мебикарэта.



Введение

Алкилзамещенные производные мочевины в большинстве своем являются био- и физиологически активными соединениями, среди которых особое место занимают бициклические бисмочевины октанового ряда, тривиально именуемые гликольбурилами [1-6]. Строение «молекулярного каркаса» гликольбурила иллюстрируется рис. 1.

Многие представители данного класса гетероциклических соединений обладают довольно широким спектром проявлений фармакологической активности и, либо уже эффективно применяются в лечебной практике, либо служат основой для создания перспективных лекарственных препаратов. Так, на протяжении последних десятилетий в медицине успешно используется в качестве дневного транквилизатора, адаптогена и антидепрессанта малотоксичное психотропное средство *мебикар* (другие названия – *адантол* и *мебикс*), где активным веществом является 2,4,6,8-тетраметилгликольбурил [3, 7-12]. На стадии внедрения в клиническую практику находится препарат хиральной природы происхождения – *альбикар* (2,6-диэтил-4,8-диметилгликольбурил, см. рис. 1), характеризующийся более широким спектром фармакологического действия в плане лечения психоневрологических расстройств [13-17]. Кроме того, к настоящему времени синтезированы и ахиральные эквимолекулярные аналоги *альбикара* с потенциальным медицинским (антидепрессантным/анксиолитическим) применением – *N,N*-*мебикарэт* и *N,N'*-*мебикарэт* (2,4-диэтил-6,8-диметил- и 2,8-диэтил-4,6-диметилгликольбурил, соответственно) [1, 4-6, 18, 19]. Из других препаратов-транквилизаторов этого семейства азатетрациклов следует выделить *бикарэт* (2,4,6,8-тетраэтилгликольбурил), который обладает выраженной седативной активностью [3-6, 20, 21].

Уникальность рассматриваемых азотсодержащих соединений связана с тем, что их относительно простые по строению бициклические молекулы обладают крайне низкой токсичностью и высокой скоростью прохождения через липидные мембраны *in vivo*. В частности, *мебикар* в ~150 раз менее токсичен, чем известные фарманалоги – *диазепам* (*седуксен*) или *феназепам* [3, 7, 11]. Предполагается [22], что за био- и физиодоступность рассматриваемых алкилзамещенных гликольбурилов ответственна способность этих соединений проявлять одновременно гидрофильные и липофильные свойства: они могут легко проникать через клеточные мембраны в живом организме и преодолевать *гематоэнцефалический* (*blood-brain*) барьер, устанавливающий «взаимоотношение» клеток ткани мозга (нейронных сетей) и капилляров кровеносной системы. Причем, высокая степень биодоступности препаратов данной группы сочетается с легкостью их

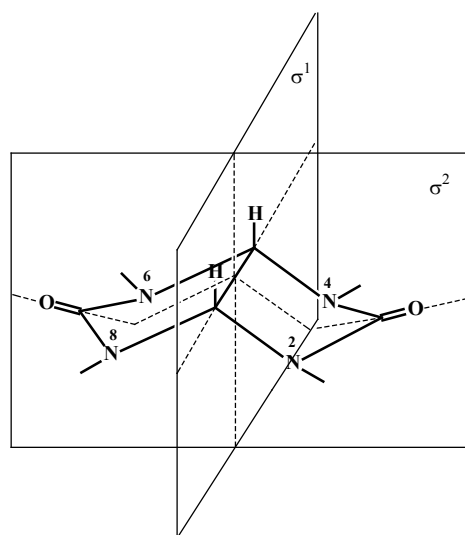


Рис. 1. Структура молекулы гликольбурила с плоскостями симметрии (σ^1 и σ^2) [2, 4]



экскрекции из живого организма [7, 14, 20]. Вместе с тем молекулярный механизм фармакологического действия этих соединений остается еще пока малоизученным.

Для установления природы физиологического действия рассматриваемой группы гликольурилов важно владеть информацией не только о мембранной проницаемости и особенностях строения их молекул, но и о структурно-термодинамических свойствах этих соединений как в кристаллическом, так и в растворенном (сольватированном) состоянии [4, 8-10, 12]. Сведения такого рода необходимы, прежде всего, для выяснения *фармакофорной активности* функциональных (гидрофобных и протонодонорных/ акцепторных) групп в процессе образования «гидратных (сольватных) комплексов» с участием рассматриваемых биомолекул. Для детального описания фармакофора [23, 24] часто используют понятия «исключённого объёма», а также допустимых интервалов пространственной ориентации водородных связей. Аккумуляция информации об указанных свойствах важно также и с точки зрения создания в перспективе моделей, отражающих состояние физиологически активного соединения в живом организме. Главным вектором в этом направлении может служить разработка физико-химических основ для создания QSPR (*Quantative Structure – Property Relationships*) моделей, прогнозирующих функциональную активность и позволяющих проводить скрининг вновь синтезируемых препаратов с потенциальным медицинским приложением [4].

Результаты проведенных в этой области физикохимии растворов исследований показывают, что, наряду с выводами из спектроскопического анализа [1, 6, 25], данные о стандартных термодинамических характеристиках растворения гликольурилов в воде и смешанных растворителях дают незаменимую информацию как о межмолекулярных взаимодействиях в образующейся бинарной (тройной) системе, так и об ее структурных особенностях. Указанные характеристики, как известно, несут информацию только о *надмолекулярных* (т.е. структурно-усредненных) свойствах жидкофазной системы [26-29], поэтому необходимые сведения о межмолекулярном взаимодействии могут быть получены косвенным путем с привлечением различного рода подходов и приближений [27-30]. Целого ряда проблем удалось избежать при исследовании термодинамических свойств тетра-*N*-алкиламещенных гликольурилов в изотопных аналогах воды (H_2O и D_2O). Извлекаемые при этом $D_2O \rightarrow H_2O$ -изотопные эффекты (ИЭ) растворителя, в силу квантовой природы их происхождения [30-36], несут ценную информацию о характере межмолекулярных специфических взаимодействий и гидрофобных эффектов, а также о структурных преобразованиях во вновь сформированном гидратном комплексе [4].

Обобщая результаты работ, проведенных нами и другими авторами в последние два десятилетия, в этом обзоре мы систематизировали данные калориметрических, денсиметрических, спектроскопических и ряда других исследований растворов тетра-*N*-алкиламещенных производных гликольурила (*мебикар*, *альбикар*, *N,N*-*мебикарэт* и *бикарэт*) в обычной и дейтерированной воде. Применение подхода, основанного на разумном сочетании прецизионных экспериментальных методов с процедурой $H_2O \rightarrow D_2O$ -изотопного замещения, позволил при незначительном возмущении структуры растворителя детально проанализировать проявления и особенности гидрофильной и



гидрофобной гидратации фармакофорных центров молекул рассматриваемой группы веществ и сделать выводы о состоянии последних в водной среде.

Для всестороннего анализа полученных стандартных объемных и энтальпийных характеристик растворения и сольватации указанных гликольбурилов в H_2O и D_2O мы посчитали необходимым привлечь и имеющиеся данные по их физико-химическим и термодинамическим свойствам в индивидуальном (кристаллическом и газообразном) состоянии. Напомним, что, исходя из рекомендаций ИЮПАК [26, 36], за *стандартное состояние* растворенного вещества (далее – 2) в растворе принято его состояние в гипотетически идеальном растворе единичной концентрации, в котором молекулы находятся в том же энергетическом и структурном состоянии, что и в бесконечно разбавленном по компоненту 2 растворе. Стандартным состоянием растворителя (1) в растворе является состояние чистого растворителя при давлении 0,1 МПа и «текущей» температуре. Другими словами, стандартное состояние постулирует полное отсутствие зависящих от концентрации растворенного соединения 2-2-взаимодействий, что во многом облегчает интерпретацию термодинамических эффектов, индуцированных 1-2-взаимодействиями в образующейся бинарной жидкофазной системе.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕТРА-*N*-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИКОЛЬБУРИЛА И *N/D*-ИЗОТОПНЫХ АНАЛОГОВ ВОДЫ

Свойства тетраалкилированных гликольбурилов в индивидуальном состоянии

Как мы уже отмечали выше, рассматриваемые бициклические алкилпроизводные мочевины в большинстве своем являются эффективными малотоксичными средствами психотропного (нейротропного) назначения. Благодаря целенаправленным усилиям сотрудников лаборатории азотсодержащих соединений Института органической химии им. Н.Д. Зеленского РАН, процесс стереоконтролируемого синтеза этих гликольбурилов, основанный на реакции циклоконденсации с участием глиоксаля или 4,5-дигидрокси-2-имидазолидинона [37], постоянно совершенствуется [2, 5, 17].

Стереохимические особенности строения тетра-*N*-алкилированных гликольбурилов заключаются в том, что из-за жесткости гетероциклического каркаса и *цис*-сочленения аннелированных имидазолидиновых (пятичленных) колец их молекулярные структуры в общем имеют форму *полуоткрытой книги* или «крыльев чайки» [1-6, 17, 38, 39] (см. рис. 1). Благодаря наличию ассиметричных «глиоксальных» атомов углерода C(1) и C(5), многие из этих соединений являются *хиральными* и находятся в рацемической форме. Среди рассматриваемых здесь гликольбурилов таковым является только *транс*-координированный *альбикар* (рис. 2). Однако из-за существующей проблематичности выделения *R/S*-энантимерно чистых кристаллов этого соединения [2, 5, 13, 15], далее мы будем обсуждать только результаты исследования структурных и термодинамических свойств рацемической формы *альбикара* в индивидуальном и растворенном (в H_2O и D_2O) состояниях. В свою очередь, *ахиральными* являются гликольбурилы, имеющие плоскость симметрии σ^1 или σ^2 , то есть, отвечающие *N*(2,4)-, *N*(2,8)- или *N*(2,4,6,8)-



положениям одинаковых по природе алкильных заместителей. Эта группа соединений включает в себя *мебикар*, *бикарэт* и *N,N(N')*-*цис*-изомеры *мебикарэта* (см. рис. 1 и 2). К сожалению, нам пока не удалось получить надежных экспериментальных данных по физико-химическим и термодинамическим характеристикам *N,N'*-*мебикарэта* (2,8-диэтил-4,6-диметил-гликользурила) как в индивидуальном состоянии, так и в качестве растворенного вещества в водных средах H_2O и D_2O . Поэтому далее речь будет идти только об ахиральном *N,N*- или 2,4-диэтил-6,8-диметил-замещенном гликользуриле (для удобства будем впоследствии именовать его просто *мебикарэтом* – см. рис. 2, в), соответствующие свойства которого хорошо изучены.

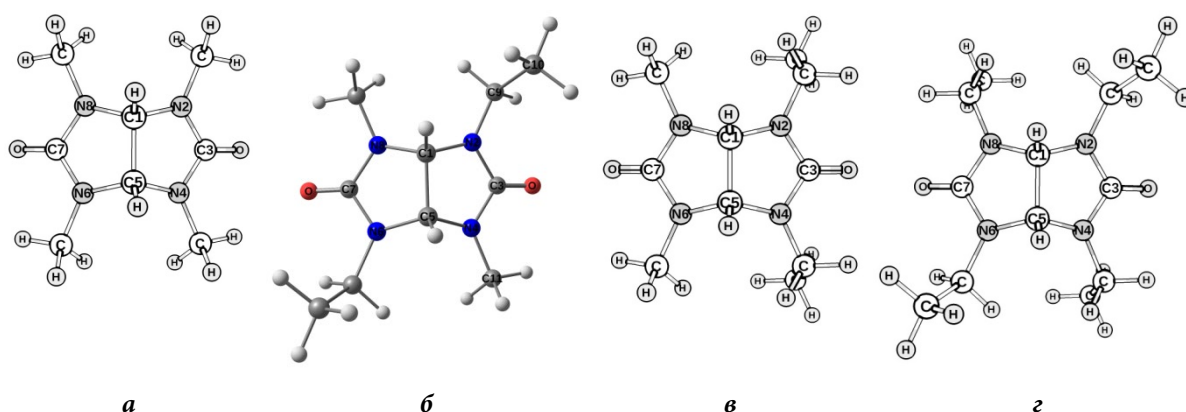


Рис. 2. Равновесные структуры молекул исследованных гликользурилов по данным квантово-химических (DFT) расчетов: а – *мебикар*, б – *альбикар*, в – *мебикарэт*, г – *бикарэт*

В табл. 1 скомпилированы сведения о свойствах сравниваемых гликользурилов в кристаллическом состоянии. Заметим, что в научной литературе существует различная трактовка названий этих соединений. Так, по номенклатурной классификации ИЮПАК они образуют семейство тетра-*N*-алкилзамещенных тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дионов [37]. Вместе с тем в настоящее время более широко употребляемой для наименования представителей данного класса органических соединений является другая (тривиальная) номенклатура [1-5, 40]: алкилзамещенные в соответствующих *N*-положениях 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионы (или гликользурилы).

Таблица 1. Некоторые физико-химические и термодинамические характеристики исследованных тетра-*N*-алкилзамещенных гликользурилов [4]

Гликользурил	CAS ^a	M_2^b	$T_{пл.}^c$	$\Delta_{пл.}H_2^{*d}$
<i>Мибикар</i> C ₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	10095-06-4	198,223	507,3	36,4
<i>Альбикар</i> C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	71540-88-0	226,279	392,3	20,2
<i>Мибикарэт</i> C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	71540-89-1	226,279	367,7	25,4
<i>Бикарэт</i> C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	42563-65-5	254,332	388,2	27,4

^a Регистрационный номер в Chemical Abstracts Service.

^b Молярная масса, г·моль⁻¹.

^c Температура плавления, К.

^d Стандартная энтальпия плавления, кДж·моль⁻¹.

Сравнение измеренных методом дифференциальной сканирующей калориметрии (с помощью устройства DSC 204 F1 Phoenix) значений $T_{пл.}$ и $\Delta_{пл.}H_2^*$ (см. табл. 1) дает



основания полагать, что факт существенного возрастания температуры и энтальпийной характеристики процесса плавления в случае *мебикара* связан с заметным упрочнением молекулярной кристаллической решетки тетра-*N*-метилированного гликольурила. При этом на фоне относительной сопоставимости величин $T_{пл}$ для *мебикарэта*, *бикарэта* и хирального *альбикара* последний имеет наименьшее значение теплоты плавления, по-видимому, из-за стереохимических особенностей строения рацемической формы этого соединения. Согласно данным [13], молекулы *альбикара* за счет образования Н-связей через метиновые группы глиоксалевого мостика группируются в слои с гидрофобным «покрытием» из этильных радикалов, что во многом объясняет факт метастабильности образующихся рацемических кристаллов.

Более чувствительная к энергетическому состоянию кристаллической структуры энтальпийная характеристика процесса сублимации, $\Delta_{субл}H_2^*$, получена пока только для *мебикара* ($(108,6 \pm 3)$ кДж·моль⁻¹ при $T = 298.15$ К) масс-спектроскопическим методом с эффузионной ячейкой Кнудсена [39]. Кристаллические структуры других соединений исследованного ряда показали либо весьма низкую устойчивость к термическому воздействию, разлагаясь при нагревании, либо наличие температурного гистерезиса (метастабильности) в процессах нагревание-охлаждение, указывающее на отсутствие термодинамического равновесия в эффузионной ячейке из-за имеющих место фазовых преобразований в системе. В свою очередь, кристаллографические данные получены только для *бикарэта* и *альбикара* [1, 13]. Подобного рода результаты для *мебикара* в литературе отсутствуют из-за проблем, связанных с *биниальностью* (дихотомией) его кристалла в дифракционных исследованиях, но обобщающие выводы авторов [1, 13, 38] свидетельствуют о том, что молекулярные структуры сравниваемых гликольурилов конформационно близки. Каждый из пентануклеарных циклов молекулы в отдельности имеет почти плоское строение с максимальным отклонением атомов от усредненной плоскости цикла, не превышающим $5 \cdot 10^{-10}$ см. Это проявляется и в малых величинах соответствующих двугранных углов, составляющих не более $9,5^\circ$. Однако вследствие значительного стерического напряжения, существующего между смежными циклами, структура молекулы гликольурила в целом далека от планарной [1, 4, 13, 38, 39, 42].

Проведенные нами (совместно с доц. Ю.А. Жабановым из ИГХТУ) квантово-химические расчеты геометрических параметров молекул и электронных спектров гликольурилов рассматриваемого ряда позволили детализировать конформационные особенности их строения (см. рис. 1 и 2), обусловленные жесткостью гетероциклического каркаса и аннелированного *цис*-сочленения между смежными атомами азота. Для этих целей был использован высокоуровневый метод теории функционала плотности (DFT) с базисными наборами V3LYP/cc-pVTZ и V3LYP/cc-pVQZ [39, 41, 42]. Установлено, что различие в межъядерных расстояниях сравниваемых молекул составляет не более $1 \cdot 10^{-10}$ см, а значения валентных углов расходятся не более чем на 2° . Иначе говоря, введение C_2H_5 -групп в *N*-метилзамещенные позиции гетероциклического каркаса не оказывает существенного влияния на геометрическое строение изученных молекул (см. рис. 1 и 2). На это указывает и факт подобия электронных спектров поглощения для тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов с максимумом длины волны в УФ-области около 180 нм (рис. 3).

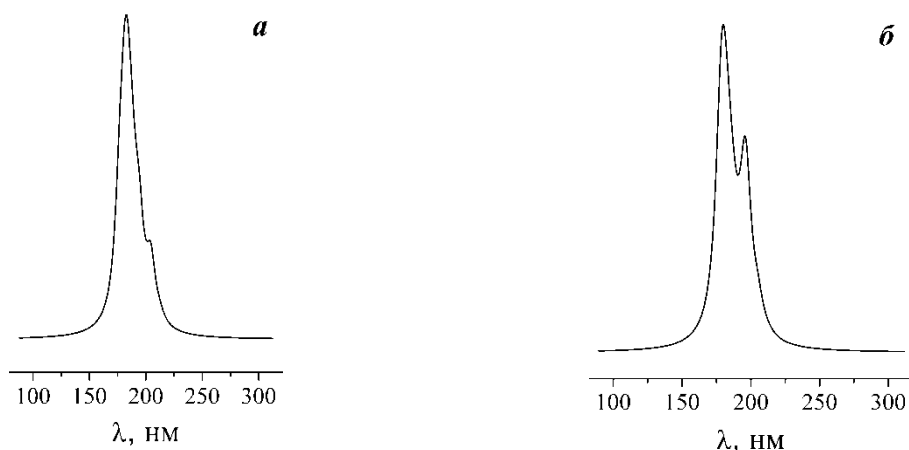


Рис. 3. Рассчитанные (в рамках DFT) электронные спектры *мебикарэта* (а) и *бикарэта* (б)

Вместе с тем разветвление периферийных углеводородных *N*-заместителей при переходе от *мебикара* к *бикарэту* усложняет стереохимическую природу молекулы из-за появления ряда дополнительных конформационных состояний, которые различаются положением этильных радикалов относительно плоскости гетероциклического каркаса. Конформеры такого рода различаются не только по энергетическому состоянию, но и по типу структурной симметрии. Например, молекула *мебикара* в равновесии обладает структурой симметрии C_2 , а структура конформера *N,N*-*мебикарэта* с минимальной энергией в равновесном состоянии относится к точечной группе симметрии C_s . В свою очередь, основные конформеры *N,N'*-*мебикарэта* обладают структурой симметрии C_1 . Из рассчитанных шести энергетических состояний молекулы *бикарэта* минимальным уровнем энергии, как оказалось, обладает конформер с таким расположением этильных групп, которое обеспечивает наибольшее удаление друг от друга соответствующих CH_3 -групп. Структура указанного конформера (с неплоскими циклами) относится к точечной группе симметрии C_1 .

Как уже упоминалось выше, во всех рассматриваемых нами случаях конформация бициклического остова имеет структуру, напоминающую форму крыльев чайки или полураскрытой книги (см. рис. 1), со средней величиной лабильного «угла раскрытия» между плоскостями двух циклических фрагментов $\sim 119^\circ$ [1, 38]. В кристаллах *бикарэта альбикара* или *мебикарэта* концевые CH_3 -группы этильных радикалов располагаются под крыльями «складчатого» каркаса молекулы в *gash*-положении по отношению к $C-N$ -связям, соединяющим оба цикла с $C-C$ -перемычкой (глиоксальевым мостиком, см. рис. 1). Следует обратить внимание и на важность той роли, которую играют $C-H \cdots O$ -контакты на фоне перераспределения электронной плотности в молекуле гликольурила при ее полном *N*-алкилировании, сопряженном с возрастанием «периферийной» углеводородной цепи [13]. Так, переход от *мебикара* к *бикарэту* может привести не только к изменению донорной/акцепторной способности карбонильного кислорода и метиновых («мостиковых») протонов, но и к *элиминированию* «активности» последних по причине экранирования фармакофорных центров из-за возрастающих стерических препятствий для образования водородных связей. Учет такого рода факторов является необходимым условием при обосновании термодинамических эффектов растворения и сольватации рассматриваемых гликольурил-производных в H/D-изотопологах воды [4].



Структурно-изотопные различия обычной и тяжелой (дейтерированной) воды

В соответствии с принятой ИЮПАК терминологией [43], изомерные соединения, молекулы которых различаются только изотопным составом, следует называть *изотопологами*. К последним относятся и H/D-изотопологи воды – H₂O и D₂O, что позволяет нам использовать эти названия далее при обсуждении термодинамических и структурных эффектов растворения и гидратации гликольурилов.

Основываясь на многочисленных результатах ранее выполненных исследований (скомпилированных, например, в работах [4, 30-36, 44-46]), можно констатировать, что жидкая фаза тяжелой воды (D₂O) по своей природе более структурирована, чем среда H₂O. Большая структурированность D₂O сочетается с более высоким темпом изменения ее структурного состояния под влиянием изменяющейся температуры и концентрации растворенного вещества. Это объясняется тем, что локальные структурные образования H/D-изотопологов воды представляют собой высокоподвижные ближнеупорядоченные системы с незначительно различающимися энергиями межмолекулярной водородной связи. Если значение последней в среде обычной воды: составляет в среднем ~15,5 кДж·моль⁻¹ [34, 44, 47], то в абсолютно дейтерозамещенной воде энергия D-связи возрастает на ~1 кДж·моль⁻¹ [4, 30, 31, 34-36]. Поэтому одинаковые воздействия на H/D-изотопологи воды вызывают приблизительно одинаковый эффект, но, поскольку в случае D₂O относительное число водородных связей и их прочность больше, то и общее структурное изменение оказывается более значительным в среде тяжелой воды.

Одной из основных причин возникновения H/D-изотопной разницы в энергии водородной связи воды является квантовый эффект, который определяется разностью амплитуд ангармоничных нулевых колебаний молекул H₂O и D₂O [31-34, 45, 46]. Данное обстоятельство вызывает также изменение межъядерных расстояний в молекуле воды и, как следствие, ее ван-дер-ваальсового объема $v_{\text{вдв},2}$. Так, замещение O-H → O-D индуцирует сокращение связи на ~3% [35], а величины $v_{\text{вдв},2}$ – на 0,07 нм³ [34, 36]. В свою очередь, это приводит к изменению донорно-акцепторных свойств молекулы воды, то есть ее способности образовывать водородные связи с соседними молекулами. Согласно выводам [34, 48], следствием перераспределения электронной плотности в молекулярных квантовохимических комплексах воды при замещении H₂O на D₂O является усиление электроноакцепторной способности водной среды на фоне общего ослабления ее электронодонорных свойств. Это обстоятельство, наряду со снижением частот затрудненных либраций (крутильных колебаний) на ~2,4 кДж·моль⁻¹ [49] и валентно-деформационных колебаний внутримолекулярной связи O–H при замещении протона дейтроном, предопределяет возрастание энергии диссоциации водородных связей в тяжелой воде [4, 31-34].

Заметим, что имеющиеся в литературе подходы к анализу различий в структурных свойствах H/D-изотопологов воды содержат немало условностей. Однако в случае изучения относительных по своей сути термодинамических характеристик растворения с соответствующими ИЭ главенствующим является изменение надмолекулярной (или макро-) структуры жидкости, не требующее выбора какой-либо определенной модели.



РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СВОЙСТВ ГЛИКОЛЬУРИЛОВ КАК РАСТВОРЕННЫХ В ИЗОТОПОЛОГАХ ВОДЫ ВЕЩЕСТВ

Анализ данных по спектроскопическому исследованию растворов мебикара

В контексте исследования особенностей гидратации тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов весьма информативными представляются результаты проведенного ^{13}C -ЯМР-спектроскопического исследования растворов *мебикара* в изотопологах воды [4].

Анализ эволюций представленных на рис. 4 температурных зависимостей химических сдвигов δ атомов углерода (^{13}C) *мебикара* в H_2O и D_2O показывает, что основной вклад в образование гетерокомпонентных водородных связей в растворе вносят карбонильные ($>\text{C}=\text{O}$) группы. При этом характер изменения зависимостей на рис. 4 предполагает возможность образования $\text{H}(\text{D})$ -связей с водным окружением и посредством мостиковых $\text{C}-\text{H}$ -групп молекулы *мебикара*. Последнее обстоятельство имеет определяющее значение при обосновании причин, обуславливающих столь отличающуюся (от более «разветвленных» тетра-*N*-алкилированных гликольурилов) природу гидратации *мебикара*. Более того, иллюстрируемые рис. 4 температурные зависимости относительных ИЭ в $\delta(^{13}\text{C})$, индуцируемых различными молекулярными фрагментами *мебикара*, приводят еще к целому ряду важных выводов.

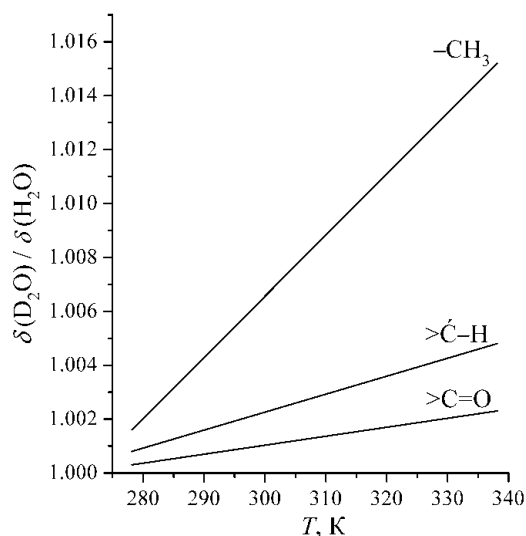


Рис. 4. Температурные зависимости относительных ИЭ в химсдвигах $\delta(^{13}\text{C})$ для молекулы *мебикара* в водном растворе с молярной концентрацией $m \approx 4$ моль·(кг воды) $^{-1}$

Во-первых, наиболее значительные преобразования структуры растворителя (H_2O или D_2O) при возрастании температуры имеют место в области гидратации метильной группы молекулы *мебикара*. Это указывает на доминирующую роль гидрофобной составляющей в процессе гидратации этой группы. С другой стороны, данный факт подтверждает выводы [50] о том, что в среде D_2O эффекты гидрофобной гидратации неполярных молекул (фрагментов) проявляются более выражено, чем в обычной воде. Во-вторых, вклад от специфических $>\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ -взаимодействий в структурные эффекты растворителя в окружении глиоксалевого мостика молекулы *мебикара* является, по-видимому, более существенным по сравнению с вкладом от гидрофобной гидратации этой группировки. В-третьих, эффекты образования гетерокомпонентных водородных связей (гидрофильная гидратация) вносят, по-видимому, основной вклад в изменения энтальпийных и объемных характеристик процесса растворения *мебикара* в H_2O и D_2O с формированием соответствующих гидратных комплексов.

Исходя из результатов исследования методом миллиметровой абсорбционной (ММА-) спектроскопии [25], карбонильная группа молекулы *мебикара* способна образовывать до четырех связей с молекулами H_2O (D_2O) в соответствии с механизмом «полярной положительной гидратации». При этом, как мы уже отмечали выше, характер



изменения представленных на рис. 4 зависимостей предполагает возможность образования Н(D)-связей с водным окружением и посредством мостиковых С–Н-групп молекулы *мебикара*. Однако, по мнению авторов [25], этот структурирующий эффект обусловлен «гидрофобной иммобилизацией» двух-трех молекул воды в пространстве вокруг двух метиновых и четырех метильных групп (см. рис. 2, а). Более того, по крайней мере, еще две молекулы воды в гидратной оболочке удерживаются с сохранением вращательной подвижности, аналогично тому, как это имеет место в случае т.н. «отрицательной гидратации» мочевины [51].

С возрастанием объема (разветвленности) алкильных *N*-заместителей при переходе от *мебикара* к *мебикарэту* (*альбикару*) и далее к *бикарэту* усиливаются гидрофобные свойства молекулы гликольурила. При этом возрастают и стерические препятствия для ее специфических (через водородные связи) взаимодействий с окружающей водной средой. В совокупности это приводит как к элиминированию способности метиновых групп молекулы *бикарэта* к образованию гетерокомпонентных водородных связей с молекулами изотополога воды, так и к исчезновению структурной основы для эффекта отрицательной гидратации тетра-*N*-алкилированного гликольурила.

Энтальпийные и теплоемкостные характеристики растворения и гидратации

В табл. 2 суммированы данные по стандартным (отнесенным к бесконечному разведению) молярным энтальпийным характеристикам процесса растворения ($\Delta_p H_2^\circ$) рассматриваемых тетра-*N*-алкилзамещенных производных гликольурила в средах H_2O и D_2O [4, 18, 52-55]. Величины $\Delta_p H_2^\circ$ были получены путем усреднения интегральных энтальпийных эффектов растворения $\Delta_p H_2^m$, измеренных в диапазоне $T = (278-318 \text{ K})$ с использованием высокоточного изопериболического (переменной температуры с изотермической оболочкой) калориметра [56].

Таблица 2. Стандартные энтальпийные характеристики растворения, $\Delta_p H_2^\circ / (\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1})$, тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов в обычной и тяжелой воде при различных температурах и $p = 0,1 \text{ МПа}$

T, K	<i>Мибикар</i> ^a		<i>Альбикар</i>		<i>Мибикарэт</i>		<i>Бикарэт</i>	
	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O
278,15	-	-	-7,80 ± 0,05	-8,37 ± 0,07	-6,95 ± 0,07	-7,35 ± 0,05	-15,66 ± 0,06	-16,67 ± 0,08
279,15	-	-	-7,49 ± 0,06	-8,06 ± 0,05	-6,67 ± 0,05	-7,03 ± 0,07	-	-
288,15	1,96 ± 0,13	2,37 ± 0,03	-4,98 ± 0,05	-5,46 ± 0,06	-4,17 ± 0,04	-4,52 ± 0,07	-11,20 ± 0,10	-12,13 ± 0,05
298,15	3,67 ± 0,01	3,87 ± 0,01	-2,15 ± 0,04	-2,53 ± 0,04	-1,47 ± 0,06	-1,76 ± 0,04	-6,83 ± 0,10	-7,68 ± 0,07
308,15	-	-	0,63 ± 0,07	0,38 ± 0,08	1,41 ± 0,06	1,17 ± 0,06	-2,33 ± 0,04	-3,08 ± 0,10
313,15	-	-	2,15 ± 0,06	1,92 ± 0,06	2,80 ± 0,07	2,64 ± 0,04	-	-
318,15	7,03 ± 0,03	7,00 ± 0,06	-	-	-	-	1,97 ± 0,09	1,33 ± 0,08

^a Данные для протонированной системы из работы [53] (в $\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$): $1,96 \pm 0,07$ (288,15 K); $3,58 \pm 0,04$ (298,15 K) и $7,03 \pm 0,07$ (318,15 K).



Табл. 2 показывает, что имеющиеся на сегодняшний день сведения о величинах $\Delta_p H_2^\circ(T)$ для H/D-изотопно-различающихся водных гликольурил-содержащих систем могут быть сопоставлены напрямую только при двух температурах (288,15 и 298,15 К). Учитывая это, рис. 5 иллюстрирует зависящие от температуры тенденции изменения ИЭ растворителя в $\Delta_p H_2^\circ(T)$. Причем, размер геометрических символов на рисунке в целом соответствует погрешности определения величин $\delta\Delta_p H_2^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O})$.

Как видно из данных табл. 2, растворение *мебикара* в H/D-изотопологах воды сопровождается возрастающим с повышением температуры поглощением тепла. Экстраполяция значений $\Delta_p H_2^\circ$ к $T = 278,15$ К показывает, что энтальпийный эффект растворения *мебикара* в H_2O становится близким к нулю. При этом положительный ИЭ в $\Delta_p H_2^\circ$ возрастает до $\sim 0,6$ кДж·моль⁻¹ (см. рис. 5). Однако при достижении $T = 318,15$ К величина $\delta\Delta_p H_2^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O})$ для тетра-*N*-метилованного гликольурила принимает нулевое значение. Переход к *N*-диметилдиэтильным аналогам (*альбикар*, *мебикарэт*) и от последних – к *бикарэту* сопровождается последовательным ростом экзотермичности процесса растворения в H_2O и D_2O , по сути, на одну и ту же величину: ~ 8 кДж·моль⁻¹ при $T = 278,15$ К и $\sim 5,5$ кДж·моль⁻¹ при $T = 298,15$ К (см. табл. 2).

Вместе с тем наиболее интересным представляется факт инверсии знака $\Delta_p H_2^\circ$ с отрицательного на положительный для этил-содержащих гликольурилов в каждом из изотопологов воды (см. табл. 2). Температура, при которой наблюдается эта инверсия, $T_{\text{инв.,2}}$, близка в среднем к 304 К для *мебикарэта*, к 307 К для *альбикара* и к 315 К для *бикарэта*. Если представить $\Delta_p H_2^\circ$ в виде разницы между энтальпиями сольватации растворенного вещества, $\Delta_c H_2^\circ$, и его конденсации в собственной (кристаллической) среде, $\Delta_{\text{конд.}} H_2^* = -\Delta_{\text{субл.}} H_2^*$ [4, 27], можно прийти к заключению, что при температурах выше $T_{\text{инв.,2}}$ доминирующим становится процесс дегидратации молекул гликольурила вследствие смещения баланса межмолекулярных взаимодействий. Очевидно, как и в случае *мебикара*, суммарные затраты энергии на разрушение кристаллической решетки растворенного гликольурила и образования сольватной полости в растворителе уже не перекрываются полностью эффектами стабилизации структуры последнего за счет образования гетерокомпонентных водородных связей и гидрофобной гидратации. Дейтерозамещение в молекулах воды оказывает весьма слабое влияние на указанное перераспределение вкладов в $\Delta_p H_2^\circ(T)$ (см. табл. 2). Однако, учитывая независимость энтальпийно-изотопного эффекта как функции переноса от 2–2-взаимодействий, анализ величин $\delta\Delta_p H_2^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O})$ на рис. 5 является более обоснованным шагом в плане получения дополнительной информации об особенностях гидратации обсуждаемых здесь гетероциклических соединений.

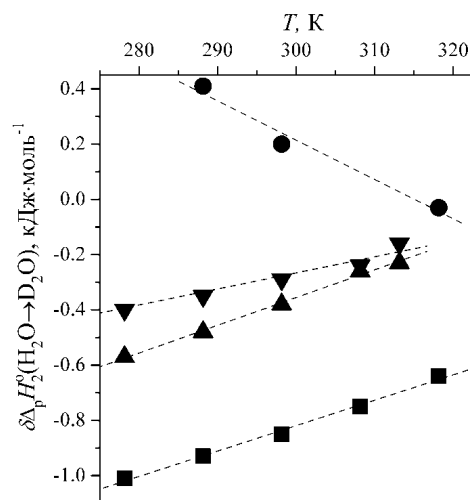


Рис. 5. Температурные зависимости H/D-изотопных эффектов растворителя в стандартной молярной энтальпии растворения *мебикара* (●), *мебикарэта* (▼), *альбикара* (▲) и *бикарэта* (■) в водной среде



Из рис. 5 видно, что температура оказывает дифференцирующее влияние на направленность изменения $\delta\Delta_p H_2^\circ$ при сравнении *мебикара* с его этил-содержащими аналогами. С одной стороны, демонстрируемое распределение энтальпийно-изотопных эффектов находится в согласии с общепринятым выводом [4, 54, 57, 58] о том, что как положительные, так отрицательные значения термодинамических величин должны возрастать в абсолютном выражении при переносе из H_2O от D_2O . С другой стороны, различие в знаках производной $(\partial(\delta\Delta_p H_2^\circ)/\partial T)_p$ или ИЭ в теплоемкости растворения, $\delta\Delta_p C_{p,2}^\circ(H_2O \rightarrow D_2O)$, свидетельствует об очевидном различии в механизмах гидратации *мебикара* и *бикарэта*. В случае *мебикарэта* и *альбикара* напрашивается вывод о наличии определенного «структурного дуализма» во влиянии их молекул на гидратное окружение.

Таблица 3. Теплоемкостные характеристики процесса растворения, $\Delta_p C_{p,2}^\circ$ / (Дж·моль⁻¹·К⁻¹) исследованных гликольурилов в обычной и тяжелой воде с соответствующими изотопными эффектами растворителя при $T = 298,15$ К и $p = 0,1$ МПа [4,18,52,54,55]

Соединение	$\Delta_p C_{p,2}^\circ$		$\delta\Delta_p C_{p,2}^\circ$
	H_2O	D_2O	$H_2O \rightarrow D_2O$
<i>Мебикар</i>	169 ± 9^a	155 ± 11	-14 ± 14
<i>Альбикар</i>	$282,7 \pm 3,4$	$292,9 \pm 2,6$	$10,2 \pm 4,3$
<i>Мебикарэт</i>	$278,3 \pm 3,5$	$284,1 \pm 4,6$	$10,2 \pm 5,8$
<i>Бикарэт</i>	$441,3 \pm 5,2$	$450,5 \pm 4,7$	$9,2 \pm 7,0$

^a Данные из работы [53]: (167 ± 18) Дж·моль⁻¹·К⁻¹

Как следует из представленных в табл. 3 данных, теплоемкостная составляющая процесса растворения, $\Delta_p C_{p,2}^\circ = (\partial(\Delta_p H_2^\circ)/\partial T)_p$, возрастает без малого в два раза при переходе от *мебикара* к *альбикару* и *мебикарэту* и почти втрое при замене *мебикара* *бикарэтом*, отражая факт усиления гидрофобных свойств молекул в указанных направлениях. При этом величина $\delta\Delta_{p(c)} C_{p,2}^\circ(H_2O \rightarrow D_2O)$ для *мебикара* в пределах погрешности совпадает с таковой для типично гидрофильной мочевины ($\Delta_p C_{p,2}^\circ \approx -10,4$ Дж·моль⁻¹·К⁻¹ [59]), что является весомым доводом в пользу высказанного выше предположения о преимущественно гидрофильной природе тетра-*N*-метилированного гликольурила. Напротив, ИЭ в теплоемкостной характеристике гидратации остальных (этил-содержащих) гетероциклов положительны по знаку, но численно неразличимы из-за достаточно высокой погрешности их определения (см. табл. 3). Обратим внимание также на то, что большие по абсолютной величине положительные значения $\Delta_p C_{p,2}^\circ$ (см. табл. 3) указывают на наличие не только гидрофобности, но и общего сильного взаимодействия молекул растворенного гликольурила с изотопологом воды, включая эффекты образования H(D)-связей. Примером тому могут служить теплоемкостные эффекты растворения сахаридов в воде [60].

Вместе с тем, если большие (по абсолютной величине) значения $\delta\Delta_p H_2^\circ(H_2O \rightarrow D_2O)$ и $\Delta_p C_{p,2}^\circ$ для *бикарэта* (см. рис. 5 и табл. 3) ассоциируются с преимущественно гидрофобной природой его молекул, то куда более сложная в структурном отношении ситуация



наблюдается в случае гидратации *мебикарэта* и его хирального по природе *транс*-аналога *альбикара* (см. рис. 2, б, в). Молекулы указанных гликольурилов можно представить в качестве своего рода «интермедиатов» молекул *мебикара* и *бикарэта*. Однако, в отличие от последних, они обладают более сбалансированным «набором» фармакофорных (гидрофильных и гидрофобных) центров.

Термодинамические характеристики растворения этих смешанно-алкилированных гетероциклических соединений в целом имеют сопоставимые значения. Небольшие (до $0,2 \pm 0,1$) кДж·моль⁻¹ различия обнаруживаются лишь в $\delta\Delta_p H_2^\circ$ ($H_2O \rightarrow D_2O$) при низких температурах (см. рис. 5). Указанное обстоятельство позволяет сделать важный вывод об отсутствии заметного влияния стереохимической природы (т.е. взаимного расположения *N*-замещаемых позиций) молекулы диметилдиэтилгликольурила на характер взаимодействия этого соединения с изотопологом воды. Не исключено, что при переходе от *мебикара* к *альбикару* или *мебикарэту* стерически еще сохраняется возможность для специфического взаимодействия молекулы растворенного вещества с молекулами H_2O или D_2O через мостиковые (метиновые) атомы водорода. Причем эта возможность, судя по имеющимся незначительным различиям ИЭ в $\delta\Delta_{p(c)} H_2^\circ$ связана с особенностями координации *N*-замещаемых позиций в молекуле гликольурила.

Таблица 4. Энтальпийные гомотактические коэффициенты 2-2-взаимодействий, h_{22} / (Дж·кг·моль⁻²), между молекулами тетра-*N*-алкилированных гликольурилов в H/D-изотопологах воды и соответствующие изотопные эффекты растворителя, δh_{22} ($H_2O \rightarrow D_2O$), при $T = 298,15$ К [18,54,63,64]

Соединение	h_{22} (H_2O)	h_{22} (D_2O)	$\delta h_{22}(H_2O \rightarrow D_2O)$
<i>Мебикар</i> ^a	-2042 ± 68	2663 ± 122	-621 ± 140
<i>Альбикар</i>	-627 ± 15	-804 ± 34	-177 ± 37
<i>Мебикарэт</i>	-358 ± 23	-436 ± 39	-78 ± 45
<i>Бикарэт</i>	1389 ± 102	1804 ± 164	415 ± 193

^a Данные из работ [61,62] (Дж·кг·моль⁻²): (-1870 ± 270) в H_2O и (-2660 ± 300) в D_2O .

Учитывая факт существования термодинамически обоснованной взаимосвязи между энтальпийными характеристиками 1-2- и 2-2-взаимодействий [18, 28, 60, 63], дополнительная информация о состоянии молекул *альбикара* и *мебикарэта* в H/D-изотопно-различающихся водных средах была извлечена из анализа приведенных в табл. 4 параметров парных взаимодействий h_{22} . Последние получены путем измерения энтальпий разведения растворов тетра-*N*-алкилированных гликольурилов, $\Delta_{разв.} H_2^m$, в обычной и тяжелой воде при 298.15 К с последующей обработкой (разложением) значений $\Delta_{разв.} H_2^m$ в рамках известных приближений [9, 28, 63-66].

Из анализа данных табл. 4 следует, что величины h_{22} с соответствующими ИЭ растворителя достаточно отчетливо отражают стереоспецифичность гидратации сравниваемых гликольурилов. Водным растворам *мебикарэта* и *альбикара* отвечают отрицательные значения h_{22} . При переходе от первого из этих соединений ко второму имеет место почти двукратное возрастание численных значений h_{22} и δh_{22} ($H_2O \rightarrow D_2O$). Отрицательный знак у величины h_{22} формально указывает на то, что вытеснение молекул H_2O или D_2O из более плотноупакованной гидратной ко-сферы в окружение (*in bulk*) приводит в



целом к росту степени H(D)-связанности этих молекул [4,60]. Если постулировать неизменность гидрофобной составляющей h_{22} , то факт возрастания отрицательного значения этого параметра, вероятнее всего, следует отнести к большей доступности протонодонорных / акцепторных центров *альбикара* к специфическим 2–2-взаимодействиям с образованием сольваторазделенных пар. Замещение протонов дейтронами в молекулах воды вызывает более заметное усиление ассоциации между молекулами *альбикара*, по сравнению с *мебикарэтом*, что указывает на возрастание роли H(D)-связывания в процессе гидратации хирального (*транс*-)изомера.

Учитывая факт заметного возрастания отрицательных значений h_{22} для *мебикара* в H₂O и D₂O (см. табл. 4), а также закономерности изменения термодинамических характеристик для этих систем в таблице 3 и на рис. 5, можно утверждать, что в данном случае очевидным является преобладание гидрофильного «механизма» гидратации гликольурилы. С другой стороны, положительные значения h_{22} для *бикарэта* в H/D-изотопологах воды находятся в согласии со сделанным нами выше заключением о преимущественно гидрофобной природе молекул этого соединения. Это означает, что перекрывание молекулярных гидратных *ко*-сфер приводит к заметному усилению клатратообразования (упрочнению структуры водного окружения с возрастанием ее ажурности) около алкильных групп, что способствует разобщению молекул [60-63]. Данное предположение подтверждается ростом значений h_{22} при образовании раствора *бикарэта* в тяжелой воде (см. табл. 4). Что касается структурного состояния в водной среде гетероциклов со смешанным *N*-алкилзамещением – *альбикара* и *мебикарэта*, то стереохимическая природа их молекул предопределяет наличие своего рода баланса между указанными механизмами или структурно-термодинамического дуализма в процессе гидратации.

Приведенные на рис. 6 корреляции доказывают существование термодинамически обоснованной взаимосвязи между значениями $\Delta_p H_2^\circ$ (табл. 2) и h_{22} (см. табл. 4). Причем анализ функций $\Delta_p H_2^\circ - h_{22}$ дает основание полагать, что возможность «реализации» такой взаимосвязи в случае растворенных в H₂O и D₂O гликольурилов во многом зависит от наличия или отсутствия оптической изомерии у их бициклических молекул. Очевидно ввиду этого, характеристики рацемического *альбикара* не соответствуют иллюстрируемым рис. 6 корреляционным зависимостям для его ахиральных аналогов.

Как видно из рис. 6, каждая из корреляционных зависимостей между параметрами $\Delta_p H_2^\circ$ и h_{22} при $T = 298,15$ К является близкой к линейной функции, которая может быть выражена в аналитической форме по результатам ее аппроксимации (в рамках метода наименьших квадратов) уравнением первого порядка:

$$\Delta_p H_2^\circ (\text{H}_2\text{O}) = -(2,58 \pm 0,09) \cdot 10^3 - (3,06 \pm 0,06)h_{22}, R \approx 1,0; \sigma_{0,95} = 11,1 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1}, \quad (1)$$

$$\Delta_p H_2^\circ (\text{D}_2\text{O}) = -(2,97 \pm 0,80) \cdot 10^3 - (2,59 \pm 0,43)h_{22}, R \approx 0,9998; \sigma_{0,95} = 105 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1}. \quad (2)$$



Описываемые соотношениями (1) и (2) данные на рис. 6 доказывают, что эффекты гидрофобной гидратации и образования водородных связей в большей степени проявляются в дейтерированной водной среде. При этом сольватационное поведение *бикарета* подтверждает вывод о преимущественно гидрофобной природе его молекул. В то же время включение молекул *мебикара* в структурную матрицу обычной или тяжелой (D_2O) воды приводит к радикально иному эффекту, свойственному процессу гидратации преимущественно гидрофильных молекул. Отчетливо на рис. 6 проявляется и упомянутая «дуалистичность» сольватационной природы *мебикарэта*, выражаемая через коррелируемые термодинамические характеристики.

Стандартные объемные («упаковочные») характеристики исследованных гликольурилов в H/D-изотопах воды

Таблица 5 содержит результаты расчета стандартных парциальных молярных объемов, V_2° , гликольурилов изученного ряда (см. рис. 2, а-г) в средах H_2O и D_2O [19, 67-69]. Величины V_2° были получены посредством экстраполяции концентрационных зависимостей кажущегося молярного объема, $V_{\phi,2}$, растворенного гликольурила к состоянию его бесконечно разбавленного раствора. В свою очередь, процедура расчета V_2° и $V_{\phi,2}$ [67-71] основывалась на данных по плотности растворов, которые были получены с погрешностью $0,01-0,03 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-3}$ путем измерений на прецизионном денсиметре Anton Paar DMA 5000 M (с вибрирующей U-образной трубкой) [71, 72].

Таблица 5. Стандартные (парциальные при бесконечном разведении) молярные объемы, $V_2^\circ / (\text{м}^3\cdot\text{моль}^{-1})$, тетра-N-алкиламещенных гликольурилов в обычной и тяжелой воде при различных температурах и $p = 0,1 \text{ МПа}$

T, К	Мибикар		Альбикар		Мибикарэт		Бикарэт	
	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O
278,15	-	-	$188,34 \pm 0,02$	$186,93 \pm 0,03$	$188,43 \pm 0,02$	$186,83 \pm 0,02$	$220,58 \pm 0,01$	$219,78 \pm 0,01$
288,15	$157,02 \pm 0,10$	$156,28 \pm 0,06$	$189,85 \pm 0,02$	$189,00 \pm 0,02$	$190,11 \pm 0,02$	$189,00 \pm 0,02$	$222,54 \pm 0,01$	$222,06 \pm 0,01$
298,15	$158,87 \pm 0,13$	$158,40 \pm 0,07$	$191,29 \pm 0,03$	$190,89 \pm 0,04$	$191,72 \pm 0,02$	$190,96 \pm 0,02$	$224,47 \pm 0,01$	$224,14 \pm 0,01$
308,15	$160,29 \pm 0,10$	$160,09 \pm 0,08$	$192,81 \pm 0,03$	$192,78 \pm 0,04$	$193,25 \pm 0,02$	$192,85 \pm 0,01$	$226,34 \pm 0,01$	$226,14 \pm 0,01$
318,15	$161,34 \pm 0,04$	$161,31 \pm 0,08$	$194,34 \pm 0,01$	$194,56 \pm 0,03$	$194,80 \pm 0,01$	$194,68 \pm 0,01$	$228,17 \pm 0,01$	$228,10 \pm 0,01$

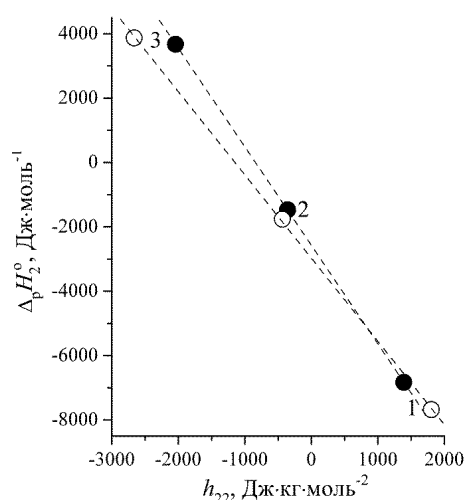


Рис. 6. Корреляционные соотношения между стандартными молярными энтальпиями растворения и гомотактическими энтальпийными коэффициентами парных 2-2-взаимодействий для сравниваемых ахиральных гликольурилов в обычной воде (●) и тяжелой воде (○) при 298.15 К [18]: бикарэт (1), мебикарэт (2) и мебикар (3)



Анализ данных табл. 5 и рис. 7 показывает, что во всех рассматриваемых здесь случаях дейтерозамещение в молекулах растворителя (воды) приводит к уменьшению V_2° , особенно заметному при низких температурах. То есть, с понижением температуры около молекул каждого из тетра-*N*-алкилзамещенных гликольбурилов в тяжелой воде формируется все более плотная, чем в «нормальной» воде, гидратная оболочка. Это не является необычным, учитывая тот факт, что вносящие отрицательные объемные вклады в V_2° гидрофобные эффекты и эффекты образования гетерокомпонентных водородных связей в растворе возрастают (по абсолютной величине) при $H_2O \rightarrow D_2O$ -замещении [19, 59, 67-69]. Очевидно, что различия в межмолекулярном взаимодействии, обуславливающие знак и величину ИЭ в V_2° (рис. 7), становятся наиболее заметными в области температур, отвечающей наибольшей структурированности Н/Д-изотопологов воды, т.е. между температурами, при которых молярные объемы H_2O и D_2O принимают минимальные значения ($V_{мин,1}$): ~ 277 К и ~ 284 К, соответственно [31, 34, 44].

С ростом температуры значения V_2° всех изученных гликольбурилов возрастают, что связано с ослаблением гидратации и разрыхлением гидратных оболочек вследствие термического расширения стандартного раствора. Поскольку среда тяжелой воды более структурирована по сравнению с обычной [4, 31-34, 44, 48], то имеет место закономерное термоактивированное уменьшение ИЭ растворителя в V_2° (см. рис. 7). При $T = 318,15$ К ИЭ в V_2° становится практически равным нулю вне зависимости от стереохимической природы ахирального тетра-*N*-алкилированного гликольбурила, а в случае хирального альбикара при той же температуре структура дейтерированного гидратного комплекса становится даже более рыхлой, по сравнению с протонированным аналогом. Между тем отображенные на рис. 7 результаты не дают полного представления о характере упаковки водного окружения сольватированной молекулы гликольбурила.

Отчасти такого рода информация может быть извлечена из анализа показателя относительной плотности упаковки образовавшегося гидратного комплекса [34,73]: $d = V_2^\circ / V_{вдв,2}$, где $V_{вдв,2} = v_{вдв,2} N_A$ - объем, который формально занимает один моль ван-дер-ваальсовских молекул с объемом $v_{вдв,2}$ (N_A - число Авогадро). Фактически величина d предстает долей V_2° , занимаемую внутренним объемом растворенного вещества [73], в качестве которого здесь выступает $V_{вдв,2}$. Значения $V_{вдв,2}$ были рассчитаны на основе подхода [74] (с использованием *Cambridge Structural Database*) как сумма объемов атомных приращений, зависящих от структурных особенностей окружения каждого атома С,

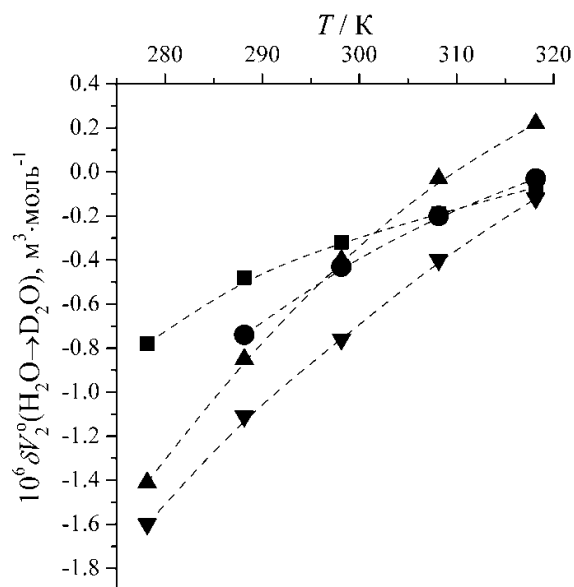


Рис. 7. Температурные зависимости Н/Д-изотопных эффектов растворителя в стандартном молярном объеме для тетра-*N*-алкилированных гликольбурилов в водной среде: мебикар (●), мебикарэт (▼), альбикар (▲) и бикарэт (■)



O, N и H в ациклической органической молекуле. Оцененные таким образом величины $V_{\text{вдв},2}$ для *мебикара*, *мебикарэта* / *альбикара* и *бикарэта* составили $101,3 \cdot 10^{-6}$, $120,2 \cdot 10^{-6}$ и $139,1 \cdot 10^{-6} \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ соответственно.

Данные по параметру d в изотопно-различающихся гликольурил-содержащих водных системах представлены на рис. 8, из которого видно, что переход от *мебикара* к *мебикарэту* или *альбикару* и далее к *бикарэту* сопровождается значительным разрыхлением гидратной оболочки молекулы. Это подтверждает выводы об усилении эффекта гидрофобной гидратации в указанном направлении, сделанные из анализа результатов калориметрического исследования обсуждаемых здесь стандартных растворов в H/D-изотопологах воды. Доля свободного (или т.н. *исключенного* [73]) пространства в структурной упаковке образовавшегося гидратного комплекса при замене H_2O на D_2O в молекулах растворителя заметно сокращается только в области температур ниже $T = 298 \text{ K}$. В той же области отчетливо проявляются и «упаковочные» различия в стереохимической природе гликольурилов со смешанным типом алкильного замещения. Обращает на себя внимание также факт формирования в среде H(D)-изотополога воды существенно более плотноупакованных локальных структур с участием молекул *мебикара*, подчеркивающий преимущественно гидрофильный характер гидратации этого гликольурила.

Аналогичные выводы вытекают из анализа стандартных молярных (изобарных) расширяемостей тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов, $E_{p,2}^{\circ} = (\partial V_2^{\circ} / \partial T)_p$, в обычной и тяжелой воде (рис. 9). Значения $E_{p,2}^{\circ}$ были получены путем аппроксимации температурных зависимостей V_2° в H_2O и D_2O уравнением второй степени в рамках метода наименьших квадратов (МНК) с последующим дифференцированием по $(T - \theta)$, где $\theta = 298,15 \text{ K}$ – температура сравнения [67-69, 71].

Из рис. 9 видно, что повышение температуры в целом оказывает довольно слабое воздействие на структурную упаковку каждого из гидратных комплексов с этил-содержащими гликольурилами. Факт резкого ослабления «термочувствительности» последних, по сравнению с локальными структурными образованиями в водных растворах *мебикара*, вероятнее всего, связан с большей гидрофобностью молекул *мебикарэта* / *альбикара* и *бикарэта* и меньшей доступностью их донорно-акцепторных фармакофорных центров к специфическому (через образование H- или D-связей) взаимодействию с молекулами изотополога воды. При анализе представленных на рис. 9 зависимостей обращает на себя внимание также и факт дифференцирующего влияния температуры на

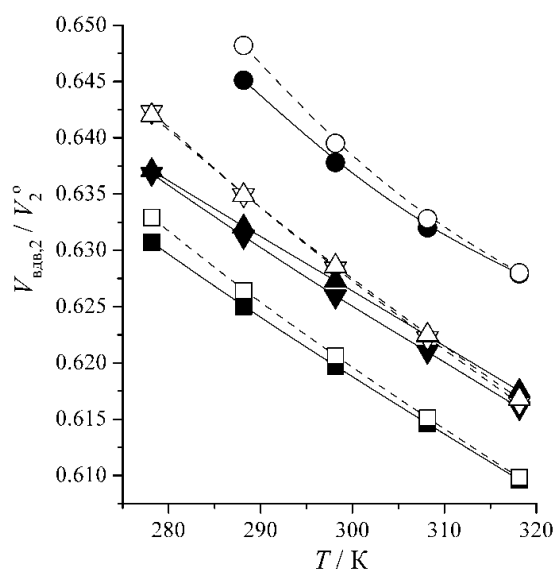


Рис. 8. Зависимости от температуры относительной плотности упаковки сольватированных молекул тетра-*N*-алкилгликольурилов в H_2O (сплошные символы) и D_2O (полые символы): *мебикар* (\circ, \bullet), *мебикарэт* ($\nabla, \blacktriangledown$), *альбикар* (Δ, \blacktriangle) и *бикарэт* (\square, \blacksquare). (Значения $V_{\text{вдв},2}$ постулируются постоянными в выбранном температурном диапазоне)



направленность изменения $E_{p,2}^{\circ}$ в растворах альбикара в H_2O и D_2O , что является еще одним подтверждением наличия отличительных особенностей процесса гидратации этого хирального по стереохимической природе изомера мебикарэта.

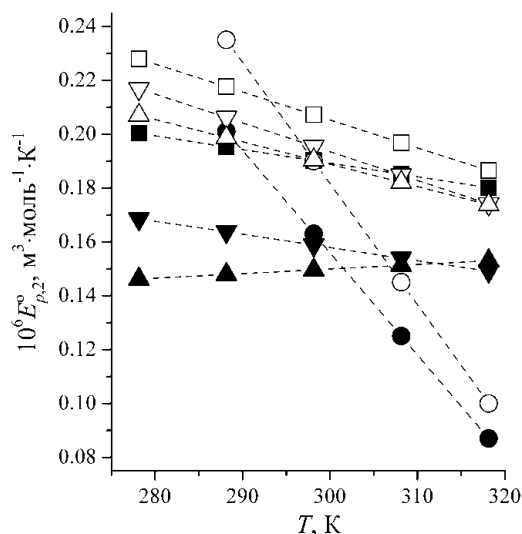


Рис. 9. Зависимости от температуры стандартных молярных расширяемостей тетра-*N*-алкилированных гликольурилов в H_2O (сплошные символы) и D_2O (полые символы): мебикар (○,●), мебикарэт (▽,▼), альбикар (△,▲) и бикарэт (□,■)

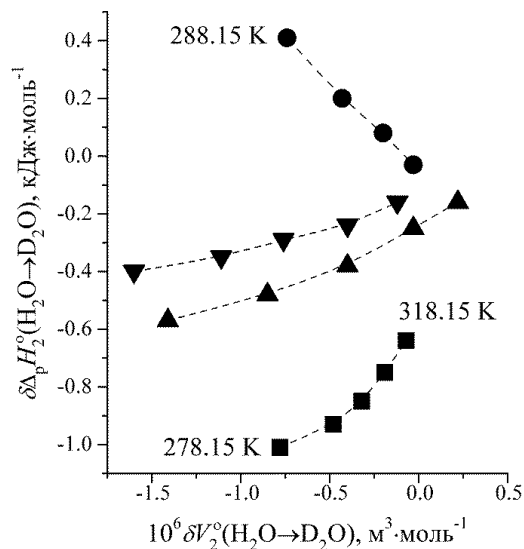


Рис. 10. Корреляционные зависимости между H/D-изотопными эффектами растворителя в стандартной молярной энтальпии растворения и стандартном молярном объеме мебикара (●), мебикарэта (▼), альбикара (▲) и бикарэта (■) в воде в исследованном температурном интервале

Наконец, рис. 10 демонстрирует возможность существования термодинамически обоснованной взаимосвязи не только между термохимическими характеристиками 2-1 2-2 взаимодействий в водных (H_2O или D_2O) растворах тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов (см. рис. 6), но и между ИЭ растворителя в энтальпийных и объемных характеристиках процесса гидратации этих соединений. Как видно на рис. 10, данные корреляции для бикарэта и мебикара представляют собой восходящую и нисходящую кривые в противоположных по знаку температурных областях ИЭ. В свою очередь, соответствующие функции для мебикарэта и альбикара вместе образуют своего рода «стержень стрелы» с «наконечником», отвечающим положительному значению $\delta \Delta_r H_2^{\circ} (H_2O \rightarrow D_2O)$ у хирального гликольурила. При этом ИЭ в V_2° для гидратированных ахиральных гликольурилов принимают нулевое значение вблизи $T = 318,15$ K на фоне дополнительного энтальпийно-изотопного вклада, обусловленного различиями как в специфических взаимодействиях, так и в эффектах гидрофобной природы (см. рис. 10).

Заключение

Таким образом, можно констатировать, что гидратация каждого из исследованных нами тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов в целом может рассматриваться как суперпозиция двух механизмов – гидрофобного и гидрофильного. В случае бикарэта (тетраэтилгликольурила) доминирующим является первый из них, а для мебикара (тетраметилгликольурила) очевидно преобладание второго. Что касается структурного



состояния и сольватации в водной среде гетероциклов со смешанным замещением – *альбикара* и *бикарэта* (*N*-диэтилдиметилгликольбурилы), то стереохимическая природа их молекул предопределяет наличие своего рода «термодинамического баланса» между указанными механизмами. Причем, наличие у *альбикара* (*транс*-замещенного изомера) рацемической формы, обусловленной равновесным существованием двух оптических *R/S*-энантиомеров, проявляется в целом ряде отличительных особенностей процесса гидратации этого хирального тетра-*N*-алкилированного гликольбурила. В частности, это выражается в уменьшении теплоты плавления и возрастании энтальпийных эффектов растворения в H_2O и D_2O , включая соответствующие ИЭ растворителя, по сравнению с таковыми у ахирального *цис*-замещенного изомера (*мебикарэта*).

Очевидно, что рассмотренные в данном обзоре результаты могут быть полезны для понимания как стереохимических особенностей гидратации, так и вклада эффекта растворителя (воды) в механизм фармакологической активности *мебикара*, *альбикара* и других гликольбурил-производных соединений – из числа рассмотренных здесь и вновь синтезированных. Это обусловлено тем, что $H_2O \rightarrow D_2O$ -замещение, будучи квантовым эффектом, является весьма тонким инструментом для анализа изменений в структуре растворителя и межмолекулярных взаимодействиях, индуцированных как влиянием температуры, так и присутствием молекул растворенного гликольбурила. Указанные обстоятельства предполагают такие условия проведения термодинамических и других исследований, при которых, в принципе, должны сохраняться неизменными набор объектов изучения и методологии экспериментов и расчетов. Эти требования и были положены в основание концепции, определившей содержание данного обзора.

Авторы выражают признательность д-ру хим. наук, проф. А.Н. Кравченко и канд. хим. наук В.В. Баранову (ИОХ РАН, г. Москва), а также д-ру хим. наук Д.В. Батову (ИХР РАН), д-ру хим. наук В.В. Александрийскому и канд. хим. наук Ю.А. Жабанову (ИГХТУ, г. Иваново) за неоценимую помощь в осуществлении синтеза и подготовки гликольбурилов для опытов, а также экспериментального и квантовохимического исследования их свойств в растворенном, кристаллическом и газообразном состояниях.

Литература

1. Плетнев В.З., Михайлова И.Ю., Соболев А.Н., Галицкий Н.М., Веренич А.И., Хмельницкий Л.И., Лебедев О.В., Кравченко А.Н., Суворова Л.И. Пространственная структура психотропно-активных соединений ряда *N*-полиалкилпроизводных 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октандиона-3,7 в кристалле по данным рентгеноструктурного анализа. *Биорг. химия*. 1993. Т. 19. № 6. С. 671-681.
2. Кравченко А.Н., Сигачев А.С., Максарева Е.Ю., Газиева Г.А., Трунова Н.С., Ложкин Б.В., Пивина Т.С., Ильин М.М., Нелюбина Ю.В., Даванков В.А., Лебедев О.В., Махова Н.Н., Тартаковский В.А.. Синтез новых хиральных моно-, ди-, три- и тетрагликольбурилов. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 2005. № 3. С. 1680-1692.
3. Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В., Чикунев И.Е., Сигачев А.С., Кравченко А.Н., Шкляев Ю.В., Махова Н.Н. Нейропротекторные свойства *N*-функционально-замещенных гликольбурилов. *Вопросы биол. мед. фарм. химии*. 2006. № 2. С. 12-16.



4. **Иванов Е.В., Абросимов В.К.** Изотопные эффекты растворителя в термодинамике гидратации циклических производных мочевины. *Химия растворов биологически активных веществ. Сер. «Проблемы химии растворов»*. Иваново: ИИД, 2016. С. 17-92.
5. **Кравченко А.Н., Баранов В.В., Газиева Г.А.** Синтез гликольурилов и их аналогов. *Успехи химии*. 2018. Т. 87. № 1. С. 89-108.
6. **Panshina S.Yu., Ponomarenko O.V., Bakibaev A.A., Malkov V.S., Kotelnikov O.A., Tashenov A.K.** Study of glycoluril and its derivatives by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. *Bull. Karaganda Univ. Chem. Ser.* 2020. V. 99. N 3. P. 21-37. DOI: 10.31489/2020Ch3/21-37.
7. **Вальдман А.В., Заиконникова И.В., Козловская М.М., Зимакова И.Е.** Изучение особенностей спектра психотропной активности мексикара. *Бюллетень эксперим. биол. мед.* 1980. Т. 89. № 5. С. 568-570.
8. **Ryzhkina I.S., Kiseleva, Yu.V., Mishina O.A., Timosheva A.P., Sergeeva S.Yu., Kravchenko A.N., Konovalov A.I.** Correlations between the self-organization, physicochemical properties, and biological activity of Mebicar in dilute aqueous solutions. *Mendeleev Commun.* 2013. V. 23. N 5. P. 262-264, DOI: 10.1016/j.mencom.2013.09.008.
9. **Ivanov E.V., Batov D.V.** Enthalpy-related parameters of interaction of simplest α -amino acids with the pharmaceutical mebicar (*N*-tetramethylglycoluril) in water at 298.15 K. *J. Chem. Thermodyn.* 2019. V. 128. P. 159-163. DOI: 10.1016/j.jct.2018.08.022.
10. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu.** Effect of temperature on volumetric behavior of glycine in aqueous mebicar (*N*-tetramethylglycoluril) at $p \sim 0.1$ МПа. *J. Mol. Liq.* 2017. V. 242. P. 235-243. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.07.015.
11. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна, 2020. 1216 с.
12. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu.** Interaction-related volumetric and some other properties of urea solutions in aqueous *N*-tetramethylglycoluril (the mebicar drug) at different temperatures and under the ambient pressure. *J. Mol. Liq.* 2021. V. 331. P. 11512/1-115812/9. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115812.
13. **Kostyanovsky R.G., Kadorkina G.K., Lyssenko K.A., Torbeev V.Yu., Kravchenko A.N., Lebedev O.V., Grintselev-Knyazev G.V., Kostyanovsky V.R.** Chiral drugs via the spontaneous resolution. *Mendeleev Commun.* 2002. V. 12. N 1. P. 6-8. DOI: 10.1070/MC2002v012n01ABEH001521
14. **Прокопов А.А., Костебелов Н.В., Берлянд А.А.** Экспериментальная фармакокинетика альбикара. *Хим.-фарм. журн.* 2002. № 3. С. 13-16.
15. **Lenev D.A., Lyssenko K.A., Kostyanovsky R.G.** The chiral drug Albicar: resolution of its racemate *via* complexation with BINOL. *New J. Chem.* 2010. V. 34. N 3. P. 403-404. DOI: 10.1039/b9nj00701f.
16. **Берлянд А.С., Лебедев О.В., Прокопов А.А.** Химико-фармацевтический анализ биологически активного вещества альбикар. *Хим.-фарм. журн.* 2013. Т. 47. № 3. С. 52-54.
17. **Anikina L.V., Vikharev Yu.B., Baranov V.V., Malyshev O.R., Kravchenko A.N.** Preparative synthesis and pharmacological activity of Albicar racemate and enantiomers. *Mendeleev Commun.* 2018. V. 28. N 3. P. 317-319. DOI: 10.1016/j.mencom.2018.05.030.
18. **Ivanov E.V., Batov D.V., Baranov V.V., Kravchenko A.N.** Temperature-dependent thermochemical properties of the Mebicaret (2,4-dimethyl-6,8-diethylglycoluril) solutions in H_2O and D_2O at the ambient pressure. *Thermochim. Acta.* 2016. V. 627. P. 48-54. DOI: 10.1016/j.tca.2016.01.010.
19. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Petrovskaya S.G., Baranov V.V., Kravchenko A.N., Ivanova N.G.** Volume-related interaction parameters for dilute solutions of Mebicaret (2,4-dimethyl-6,8-diethylglycoluril) in normal and heavy water between 278.15 K and 318.15 K. *J. Mol. Liq.* 2017. V. 242. P. 160-167. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.07.003.
20. **Прокопов А.А., Берлянд А.С., Казанцева О.Н.** Изучение метаболизма бикарэта. *Хим.-фарм. журн.* 2002. Т. 36. № 10. С. 5-6.



21. Прокопов А.А., Берлянд А.С., Казанцева О.Н. Изучение экспериментальной фармакокинетики бикарэта. *Хим.-фарм. журн.* 2003. Т. 37. № 3. С. 25-28.
22. Chegaev K.Yu., Kravchenko A.N., Lebedev O.V., Strelenko Yu.A. New functional glycoluril derivatives. *Mendeleev Commun.* 2001. V. 11. N 1. P. 32-33. DOI: 10.1070/ MC2001v011n01ABEH00135.
23. Sanders M.P.A., Barbosa A.J.M., Zarzycka B., Nicolaes G.A.F., Klomp J.P.G., de Vlieg J., Del Rio A. Comparative analysis of pharmacophore screening tools. *J. Chem. Inf. Model.* 2012. V. 52. N 6. P. 1607-1620. DOI: 10.1021/ci2005274.
24. Katzung B.G., Vanderah T.W. *Basic & Clinical Pharmacology*. 15th ed. New York: McGraw Hill Professional, 2018. 1310 p.
25. Хургин Ю.И., Лебедев О.В., Максарева Е.Ю., Завизион В.А., Кудряшова В.А., Воробьев М.М., Орехова Г.А., Даниленко А.Н. Межмолекулярные взаимодействия в водных растворах мебикара. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 1995. № 6. С. 1178-1179.
26. Ewing M.B., Lilley T.H., Olofsson G.M., Ratzsch M.T., Somsen G. Standard quantities in chemical thermodynamics. Fugacities, activities and equilibrium constants for pure and mixed phases (IUPAC Recommendations 1994). *Pure Appl. Chem.* 1994. V. 66. N 3. P. 533-552. DOI: 10.1351/pac199466030533.
27. Ivanov E.V. Thermodynamic interrelation between excess limiting partial molar characteristics of a liquid nonelectrolyte. *J. Chem. Thermodyn.* 2012. V. 47. P. 437-440. DOI: 10.1016/j.jct.2011.11.018.
28. Кустов А.В. Гидрофобные эффекты: Структурные, термодинамические, прикладные аспекты. Достижения последних лет. М.: Красанд, 2013. 224 с.
29. Wilhelm E. Chemical thermodynamics: A journey of many vistas. *J. Solution Chem.* 2014. V. 43. N 3. P. 525-576. DOI: 10.1007/s10953-014-0140-0.
30. Ben-Naim A. *Solvation Thermodynamics*. New York: Springer, 1987. 246 p. DOI: 10.1007/978-1-4757-6550-2.
31. Рабинович И.Б. Влияние изотопии на физико-химические свойства жидкостей. М.: Наука, 1968. 308 с.
32. Лобышев В.И., Калиниченко Л.П. Изотопные эффекты D₂O в биологических системах. М.: Наука, 1978. 216 с.
33. Engdahl A., Nelander B. On the relative stabilities of H- and D-bonded water dimers. *J. Chem. Phys.* 1987. V. 86. N 4. P. 1819-1823. DOI: 10.1063/1.452182.
34. Абросимов В.К., Иванов Е.В. Вода в неводных растворителях: состояние и сольватация. *Вода: Структура, состояние, сольватация. Достижения последних лет. Сер. «Проблемы химии растворов»*. М.: Наука, 2003. С. 277-346.
35. Soper A.K., Venmore C.J. Quantum differences between heavy and light water. *Phys. Rev. Lett.* 2008. V. 101. N 6. N 065502/1-065502/4. DOI: 10.1103/ PhysRevLett.101.065502.
36. Иванов Е.В., Иванова Н.Г. Состояние и сольватация H/D-изотопологов воды в апротонных диполярных органических средах по результатам термохимических исследований. *От химии к технологии. Шаг за шагом*. 2021. Т. 2. № 1. С. 42-62. URL: <https://drive.google.com/file/d/17wkupCzI-USz5SoxK58Ux7OgZY7sfhj-I/view>
37. Grillon E., Gallo R., Pierrot M., Boileau J., Wimmer E. Isolation and X-ray structure of the intermediate dihydroxyimidazolidine (DHI) in the synthesis of glycoluril from glyoxal and urea. *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. N 9. P. 1015-1016. DOI: 10.1016/ 0040-4039(88)85322-X.
38. Атавин Е.Г., Голубинский А.В., Кравченко А.Н., Лебедев О.В., Вилков Л.В. Электронографическое исследование структуры молекулы мебикара. *Журн. структурной. химии*. 2005. Т. 46. № 3. С. 430-434.
39. Абросимов В.К., Краснов А.В., Жабанов Ю.А., Иванов Е.В. Молекулярная структура и энтальпия сублимации 2,4,6,8-тетраметилгликольбурила – лекарственного препарата «Мebикар». *Изв. вузов. Химия хим. технология*. 2015. Т. 58. № 1. С. 3-5.
40. Rezaei-Seresht E., Tayebee R. Synthesis of glycoluril derivatives catalyzed by some heteropolyoxometalates. *J. Chem. Pharm. Res.* 2011. V. 3. N 1. P. 103-107.



41. **Dunning T.H., Jr.** Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *J. Chem. Phys.* 1989. V. 90. N 2. P. 1007-1023. DOI: 10.1063/1.456153.
42. **Абросимов В.К., Жабанов Ю.А., Краснов А.В., Иванов Е.В.** Молекулярная структура метил-*N*-замещенных хиральных гликольурилов по результатам квантово-химических *DFT*-расчетов. *Изв. вузов. Химия хим. технология.* 2015. Т. 58. № 8. С. 29-32.
43. **Muller P.** Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure Appl. Chem.* 1994. V. 66. N 5. P. 1077-1184. DOI: 10.1351/pac199466051077.
44. **Зацепина Г.Н.** Физические свойства и структура воды. М.: Изд-во МГУ, 1987. 171 с.
45. **Machida M., Kato K., Shiga M.** Nuclear quantum effects of light and heavy water studied by all-electron first principles path integral simulations. *J. Chem. Phys.* 2018. V. 148. N 10. P. 102324/1-102324/11. DOI: 10.1063/1.5000091.
46. **Berger A., Ciardi G., Sidler D., Hamm P., Shalit A.** Impact of nuclear quantum effects on the structural inhomogeneity of liquid water. *PNAS USA.* 2019. V. 116. N 7. DOI: 10.1073/pnas.1818182116.
47. **Белоусов В.П., Панов М.Ю.** Термодинамика водных растворов неэлектролитов. Л.: Химия, 1983. 265 с.
48. **Крестов Г.А., Королев В.П., Батов Д.В.** Дифференцирующее замещение протия дейтерием на свойства растворителей. *Докл. Акад. наук СССР.* 1987. Т. 293. № 4. С. 882-884.
49. **Swain C.G., Bader R.F.W.** The nature of the structure difference between light and heavy water and the origin of the solvent isotope effect—I. *Tetrahedron.* 1960. V. 10. N 3-4. P. 182-199. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)97806-8.
50. **Иванов Е.В., Лебедева Е.Ю., Абросимов В.К., Иванова Н.Г.** Структурный вклад эффекта гидрофобной гидратации благородных газов. *Журн. структурной химии.* 2005. Т. 46. № 2. С. 262-272.
51. **Хургин Ю.И., Кудряшова В.А., Завизион В.А.** Исследование межмолекулярных взаимодействий методом миллиметровой спектроскопии. Отрицательная и положительная гидратация в водных растворах мочевины. *Изв. акад. наук СССР. Сер. хим.* 1990. № 2. С. 314-320.
52. **Иванов Е.В., Абросимов В.К., Батов Д.В.** Влияние температуры на H/D- изотопные эффекты в энтальпии гидратации тетраметил-бис-карбамида. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 2006. № 4. С. 715-717.
53. **Королев В.П., Кустов А.В., Батов Д.В., Смирнова Н.Л., Лебедев Ю.А.** Эффекты гидрофильных и гидрофобных групп гидратации тетраметилбисмочевины и *N,N'*-диметилпропиленмочевины в растворах. *Биофизика.* 2008. Т. 53. № 4. С. 544-549.
54. **Ivanov E.V., Batov D.V., Gazieva G.A., Kravchenko A.N., Abrosimov V.K.** D₂O-H₂O solvent isotope effects on the enthalpies of bicarbonate hydration and dilution of its aqueous solutions at different temperatures. *Thermochim. Acta.* 2014. V. 590. N 1-2. P. 145-150. DOI: 10.1016/j.tca.2014.05.011.
55. **Ivanov E.V., Batov D.V., Kravchenko A.N.** (D₂O-H₂O) solvent isotope effects on some thermodynamic properties of the Albicarb dissolution (hydration) between T = (278.15 and 313.15) K at ambient pressure. *J. Chem. Thermodyn.* 2016. V. 97. P. 341-347. DOI: 10.1016/j.jct.2016.02.012.
56. **Кустов А.В., Батов Д.В., Усачева Т.Р.** Калориметрия растворов неэлектролитов: теоретические основы, эксперимент, анализ данных. М.: Красанд, 2016. С. 32-36 (288 с.).
57. **Nakamura M., Tamura K, Murakami S.** Isotope effects on thermodynamic properties: mixtures of $x(\text{D}_2\text{O}$ or $\text{H}_2\text{O}) + (1-x)\text{CH}_3\text{CN}$ at 298.15 K. *Thermochim. Acta.* 1995. V. 253. P. 127-136. DOI: 10.1016/0040-6031(94)02086-4.
58. **Jelinska-Kazimierzczuk M., Szydowski J.** Physicochemical properties of solutions of amides in H₂O and in D₂O. *J. Solution Chem.* 2001. V. 30. N 7. P. 623-640. DOI: 10.1023/A:1010454929640.
59. **Phillip P.R., Perron G., Desnoyers J.E.** Apparent molal volumes and heat capacities of urea and methyl-substituted ureas in H₂O and D₂O at 25°C. *Can. J. Chem.* 1974. V. 52. N 9. P. 1709-1713. DOI: 10.1139/v74-246.



60. **Абросимов В.К., Чумакова Р.В.** Термодинамика водных растворов углеводов: Моно- и дисахариды. *Биологически активные вещества в растворах: Структура, термодинамика, реакционная способность. Сер. «Проблемы химии растворов»*. М.: Наука, 2001. С. 47-109.
61. **Абросимов В.К., Иванов Е.В., Батов Д.В.** Энтальпии переноса Мебикара из воды в водные растворы карбамида и его метилзамещенных производных при 298.15 К. *Журн. физ. химии*. 2006. Т. 80. № 11. С. 2016-2019.
62. **Абросимов В.К., Иванов Е.В., Батов Д.Д.** Особенности межмолекулярных взаимодействий в водных растворах метилпроизводных мочевины. *Докл. Акад. наук*. 2006. Т. 407. № 6. С. 785-788.
63. **Ivanov E.V., Batov D.V.** Enthalpy-related interaction parameters in H/D isotopically distinguishable aqueous solutions of tetramethylurea cyclic derivatives at 298.15 K. *Thermochim. Acta*. 2011. V. 523. N 1-2. P. 253-257. DOI: 10.1016/j.tca.2011.05.019.
64. **Ivanov E.V., Batov D.V.** Effect of the H/D solvent isotope substitution on enthalpy-related interaction parameters in aqueous solutions of the racemic Albicar at T = 298.15 K and ambient pressure. *J. Chem. Thermodyn.* 2016. V. 102. P. 9-11. DOI: 10.1016/j.jct.2016.06.020.
65. **Franks F., Pedley M., Reid D.S.** Solute interactions in dilute aqueous solutions: part 1 – microcalorimetric study of the hydrophobic interaction. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*. 1976. V. 72. N. 2. P. 359-367. DOI: 10.1039/F19767200359.
66. **Barone G., Cacace P., Castronuovo G., Elia V.** Interactions in aqueous solutions of urea-like compounds: heats of mixing of urea, monomethylurea and thiourea at 298.15 K, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*. 1981. V. 77. N 7. P. 1569-1577. DOI: 10.1039/F19817701569.
67. **Ivanov E.V., Abrosimov V.K.** D₂O-H₂O Solvent isotope effects on the apparent molar volumes of tetramethyl-bis-urea (Mebicarum) solutions. *J. Solution Chem.* 2007. V. 36. N 3. P. 313-325. DOI: 10.1007/s10953-006-9118-x.
68. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Abrosimov V.K.** Volumetric properties of Bicaret (tetra-N-ethylglycoluril) solutions in ordinary and heavy water at temperatures from (278.15 to 318.15) K and ambient pressure. *J. Chem. Eng. Data*. 2015. V. 60. N 7. P. 2079-2089. DOI: 10.1021/acs.jced.5b00154.
69. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Kravchenko A.N.** Standard volumetric properties of a chiral pharmaceutical Albicar in water H/D isotopologues in the temperature range from (278.15 to 318.15) K and at ambient pressure. *J. Chem. Thermodyn.* 2017. V. 115. P. 148-155. DOI: 10.1016/j.jct.2017.07.034.
70. **Wüzburger S., Sartorio R., Guarino G., Nisi M.** Volumetric properties of aqueous solutions of polyols between 0.5 and 25°C. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*. 1988. V. 81. N 7. 2279-2287. DOI: 10.1039/F19888402279.
71. **Абросимов В.К., Иванов Е.В.** Денсиметрия растворов. *Теоретические и экспериментальные методы химии растворов. Сер. «Проблемы химии растворов»*. М.: Проспект, 2011. С. 425-463.
72. **Fitzgerald D.** *Technical Assessment of the Anton Paar DMA 5000 Density Meter*. Wales (UK): L&D Fitzgerald Ltd. 2000. P. 2-8. URL: <https://density.co.uk>.
73. **Lepori L., Gianni P.** Partial molar volumes of ionic and nonionic organic solutes in water: A simple additivity scheme based on the intrinsic volume approach. *J. Solution Chem.* 2000. V. 29. N 5. P. 405-447. DOI: 10.1023/A:1005150616038.
74. **Кузьмин В.С., Кацер С.Б.** Расчет ван-дер-ваальсовых объемов органических молекул. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 1992. № 4. С. 922-931.

Поступила в редакцию 25.06.2021

Принята к опубликованию 02.07.2021



ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОТСЛАИВАНИЕ АКРИЛУРЕТАНОВЫХ ПОКРЫТИЙ ОТ СТАЛИ

И. А. Грянко^{1,2}, А. А. Ильин, Е. А. Индейкин

Грянко И.А., инженер-исследователь¹, аспирант²

¹ ЗАО «НПК ЯрЛИ», пр. Октября, 87, Ярославль, Российская Федерация, 150044

² Институт химии и химической технологии, Ярославский государственный технический университет, Московский пр., 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023

Ильин А.А., д-р хим. наук, профессор; Индейкин Е.А., д-р хим. наук, профессор

Институт химии и химической технологии, Ярославский государственный технический университет, Московский пр., 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023

E-mail: ilyinaa@ystu.ru; indeikinea@ystu.ru

Ключевые слова:

акрилуретановые покрытия, адгезия, режимы отверждения, структура акрилового олигомера

Методом электрохимического отслаивания изучена адгезия акрилуретановых покрытий к стали. Установлено влияние структуры гидроксилсодержащих акриловых олигомеров и режимов отверждения на электрохимическое отслаивание сформированных акрилуретановых покрытий.

Введение

В настоящее время в мировой лакокрасочной промышленности имеется тенденция по снижению выбросов в атмосферу вредных и токсичных органических растворителей. На смену традиционным органоразбавляемым лакокрасочным материалам (ЛКМ) приходят ЛКМ с ограниченным содержанием летучих органических соединений (ЛОС) или не содержащие их совсем (в том числе водно-дисперсионные материалы) [1, 2]. Однако при переходе к ЛКМ с ограниченным содержанием летучих органических соединений от традиционных композиций возникают следующие проблемы: реология и контроль вязкости; контроль толщины полимерных адгезированных пленок и защитно-декоративных свойств.

Снижение содержания ЛОС актуально для всех ЛКМ с различными пленкообразующими системами. Особенно актуально для акрилуретановых материалов, широко используемых в различных сферах деятельности. Они применяются для получения высококачественных долговечных покрытий с превосходными физико-механическими и защитными свойствами [3, 4]. Они характеризуются быстрым временем отверждения, химической стойкостью, атмосферо-, водо-, абразиво-, морозо- и термостойкостью. Акрилуретановые покрытия обладают превосходной адгезией к различным подложкам, включая металл, древесину, пластмассу, бетон и т. д. Кроме того, готовые покрытия имеют, как правило, отличный внешний вид,



В условиях ужесточения конкурентной борьбы производители ЛКМ с целью снижения себестоимости рецептур вынуждены минимизировать содержание не только ЛОС, но и дорогостоящего сырья в рецептурах ЛКМ. На себестоимость конечного продукта и свойства ЛКП оказывает существенное влияние главным образом тип гидроксилсодержащего полиола, применяющегося в качестве основного пленкообразователя в лакокрасочной системе.

Имеющиеся в настоящее время на рынке гидроксилсодержащие акриловые сополимеры различных производителей часто характеризуются одинаковыми показателями (гидроксильное число (ГЧ), кислотное число (КЧ), вязкость, массовая доля нелетучих веществ в форме поставки, температура стеклования и др.). Эти свойства регулируются за счет изменения состава и соотношения мономерных звеньев в гидроксилсодержащем акриловом олигомере. Таким образом, два сополимера с аналогичными физическими свойствами могут иметь различный состав. Такие продукты позиционируются поставщиками сырья как аналогичные. Замена их в рецептурах ЛКМ может приводить к существенному изменению свойств получаемых покрытий. В большинстве случаев это является недопустимым для разработчика ЛКМ и конечного потребителя. При замене сырья с целью удешевления необходима комплексная проверка физико-механических и защитных свойств покрытий.

В данной работе представлен материал по исследованию влияния структуры гидроксилсодержащего акрилового олигомера и режимов отверждения на адгезию к стали формируемых акрилуретановых покрытий. Адгезия изучена методом электрохимического отслаивания.

Известен метод катодного отслаивания, который основан на том, что разрушение адгезионного контакта происходит за счет выделения водорода. В настоящей работе используется метод, в котором подложка под покрытием попеременно меняет знак в соответствии с частотой наложенного напряжения. Частота переменного напряжения составляла 50 Гц. При таком подходе не происходит разрушения инертного анода, вызывающего изменение окружающей среды. При этом испытываемый образец подключается к одному из контактов источника переменного напряжения. В процессе эксперимента изменяется сила тока в цепи, которая при неизменном напряжении пропорциональна площади отслоившегося от подложки покрытия.

Экспериментальная часть

Исследования проводились на примере композиций, содержащих различные гидроксилсодержащие акриловые олигомеры. Акриловый олигомер в композиции 1 (АО-1) содержал преимущественно вторичные гидроксильные группы. Акриловый олигомер композиции 2 (АО-2) содержал первичные гидроксильные группы. Акриловый олигомер композиции 3 (АО-3) содержал как первичные, так и вторичные гидроксильные группы в мольном соотношении 1:1. Сшивающим агентом служил алифатический полиизоцианат биурет гексаметилендиизоцианата, который вводился в акриловые композиции из расчета $[-\text{NCO}]/[-\text{OH}] = 1,0$.



Акриловые композиции доводились до рабочей вязкости введением смесового растворителя (ксилол/бутилацетат = 1/1) и наносились щелевым аппликатором с толщиной 70 мкм на стальные пластины. Отверждение пленок в течение 14 суток проводилось при следующих температурных режимах:

- при комнатной температуре;
- 1 час при 40 °С, затем при комнатной температуре;
- 1 час при 60 °С, затем при комнатной температуре;
- 1 час при 80 °С, затем при комнатной температуре.

Толщина сухой плёнка составила 30 мкм.

Об адгезии акрилуретановых покрытий к стали судили по зависимостям относительного изменения тока от энергии отслаивания. Для этого в покрытии делался надрез до стали определенной площади калиброванным режущим инструментом. Пластины помещались в 0,5М водный раствор NaOH, через них пропускали переменный электрический ток. В качестве электродов использовали пластину из нержавеющей стали и пластину с нанесенным акрилуретановым покрытием.

На рис. 1 приведены зависимости изменения относительного тока от энергии отслаивания акрилуретановых покрытий на стали.

Повышение температуры отверждения акрилуретановых покрытий, с одной стороны, должно приводить к уменьшению относительного тока при одной и той же приложенной энергии отслаивания из-за увеличения густоты химической сетки, препятствующей диффузии электролита и воды к подложке. С другой стороны, повышение температуры отверждения должно приводить к увеличению тока из-за нарастания внутренних напряжений формируемых покрытий.

Наблюдаемые на рис. 1 расположения зависимостей изменения относительного тока от энергии отслаивания указывают на это противоречие.

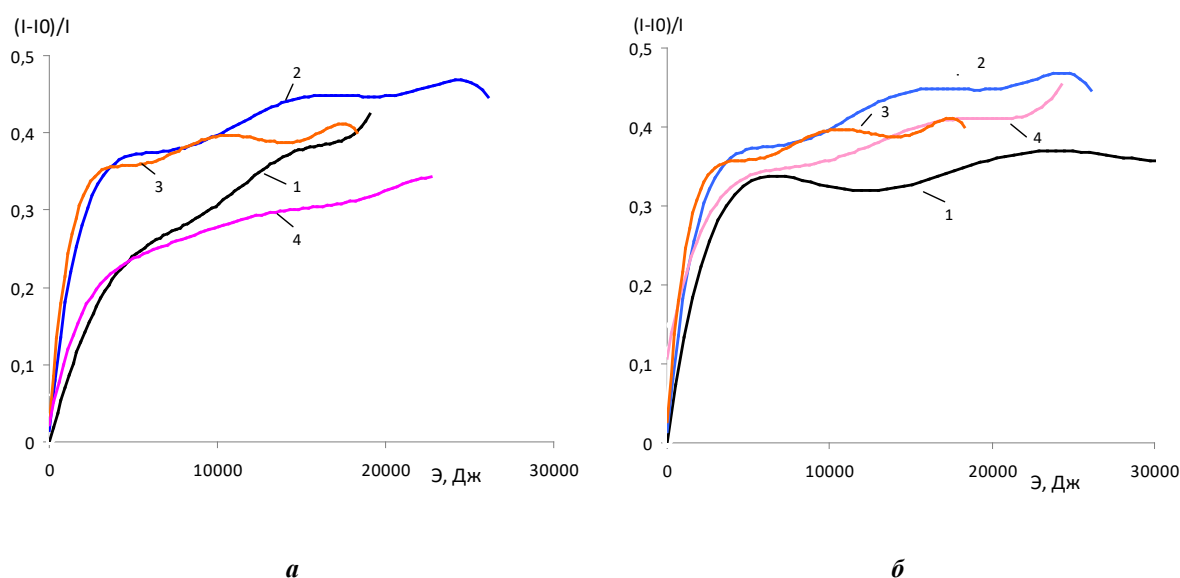


Рис. 1. Зависимость изменения относительного тока от энергии отслаивания акрилуретановых покрытий на стали, сформированных на основе композиций с вторичными ОН-группами (а); первичными ОН-группами (б). Температуры отверждения: 1 – 20 °С; 2 – 40 °С; 3 – 60 °С; 4 – 80 °С



Для более наглядного восприятия полученных данных были сделаны срезы этих кри-вых при энергии отслаивания 10000 Дж и по собранным данным построена таблица 1.

При первом режиме отверждения адгезия акрилуретановых покрытий относительно высокая. Повышение температуры отверждения (переход ко второму режиму) приводит к резкому увеличению относительного тока отслаивания. Однако дальнейшее повышение температуры (переход к режимам отверждения 3 и 4) приводит к его уменьшению.

Очевидно, что при комнатной температуре отверждения (режим 1) формируется недостаточно развитая трехмерная сетка полимерной пленки. Для образования алофанатных, биуретных фрагментов цепи необходимы высокие температуры, т.к. энергия активации их образования в 3-3,5 раза выше, чем реакции взаимодействия гидроксильных групп с изоцианатными. Незрелость трехмерной химической сетки слабо препятствует образованию межмолекулярных (диполь-дипольных, дисперсионных) и химических (хемосорбция) связей между функциональными группами полимерной цепи и активными центрами на поверхности металла. Низкое отслаивание акрилуретановых покрытий на основе олигомеров АО-1 и АО-2 при режиме отверждения 1 (см. табл. 1) объясняется высокой концентрацией таких физических и химических связей «полимер-металл».

Переход ко второму и третьему режиму отверждения, с выдержкой 1 час при 40 и 60 °С, логично приводит к увеличению густоты химической сетки. Наблюдаемое при этом увеличение отслаивания сформированных покрытий на основе акриловых олигомеров АО-1 и АО-2 (см. табл. 1) указывает на нарастание стерических препятствий образования физических и химических связей «полимер – металл».

Переход к четвертому режиму отверждения, с выдержкой пленок при 80 °С в течение 1 часа, напротив, приводит к резкому уменьшению степени отслаивания покрытий на основе АО-1 и АО-2. При этом режиме отверждения трехмерная акрилуретановая сетка самая развитая, с высокими стерическими препятствиями для образования адгезионных связей металл-полимер. Низкое отслаивание этих пленок, очевидно, вызвано низкой диффузией коррозионно-активных агентов (вода, кислород, электролиты) к подложке через пленку.

Таблица 1. Значения относительного тока коррозии при энергии отслаивания 10000 Дж, для покрытий с соотношением NCO/OH = 1:1

Температурный режим	АО-1	АО-2	АО-3
№ 1	0,31	0,33	0,43
№ 2	0,41	0,42	0,41
№ 3	0,39	0,41	0,42
№ 4	0,27	0,37	0,44

Заключение

Установлено, что структура гидроксилсодержащих акриловых олигомеров существенно влияет на адгезию акрилуретановых покрытий. Среди покрытий, сформированных при стехиометрическом соотношении NCO/OH, наибольшая адгезия наблюдается у



покрытий на основе акрилового олигомера со вторичными гидроксильными группами (АО-1).

Установлено, что наилучшая адгезия покрытий образуется при 1-м и 4-м режимах отверждения. При 1-м режиме – за счет более полного взаимодействия функциональных групп полимера с активными центрами металла, а при 4-м – за счет более высокой густоты трехмерной химической сетки, препятствующей диффузии коррозионно-активных агентов.

Литература

1. **Freudenberg U.** New Coating Raw Materials for 2K-PUR High-Solids and Very-High-Solids Systems Meeting the Challenge of VOC Legislation. *Pittura e Vernici (Europe)*. 2006. № 5. P. 5-12.
2. **Майер-Вестус У.** Полиуретаны. Покрытия, клеи и герметики. М.: Пэйнт-Медиа, 2009. 400 с.
3. **Grianko I., Soloveva V., Kalinina I., Vasilev D., Ilin A.** Influence of NCO/OH Ratio and Acrylic Polymer Structure on Curing and Properties of 2K Polyurethane Coatings. *Advances in Coatings Technology. ACT'16*. Sosnowiec, Poland. 2016. P. 808-818.
4. **Soloveva V., Grianko I., Prosorova U., Vasilev D., Ilin A.** The influence of hydroxyl-functional acrylic styrene copolymers structure on curing and properties of solventborne polyurethane coatings. *Farby I lakery*. 2017. № 4. P. 38-47.

Поступила в редакцию 10.06.2021

Принята к опубликованию 02.07.2021



ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ШЕЛУХИ ОВСА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ МЕТОДОМ АВТОГИДРОЛИЗА

И. Н. Павлов

Павлов И.Н., канд. техн. наук, с.н.с.¹, доцент²

¹Лаборатория биоконверсии, Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Социалистическая, 1, Бийск, Российская Федерация, 659322

²Кафедра машин и аппаратов химических и пищевых производств, Бийский технологический институт (филиал) Алтайского государственного технического университета им. И.И. Ползунова, ул. Героя Советского Союза Трофимова, 27, Бийск, Российская Федерация, 659305

E-mail: pawlow-in@mail.ru

Ключевые слова:

шелуха овса, предварительная обработка, автогидролиз, гидро-термическая обработка, целлюлоза, ферментативный гидролиз

Проведена предварительная обработка автогидролизом биомассы шелухи овса при изменении температуры процесса в интервале 160-220 °С, времени обработки в диапазоне 5-60 мин и при гидромодуле обработки 1:10. Для характеристики условий предварительной обработки использовался фактор жесткости автогидролиза, который изменялся от 2,50 до 5,37. Эффективность проводимого автогидролиза оценивали по изменению химического состава твердой фазы обработанной шелухи овса. Показано, что автогидролиз биомассы шелухи овса при росте жесткости условий обработки приводит к значительному снижению гемицеллюлоз в твердой фазе при достижении на первом этапе фактора жесткости 4,17 и к последующему практически полному удалению. Также на первом этапе происходит незначительное изменение концентрации лигнина и повышение доли целлюлозы в твердой фракции. Дальнейшее повышение жесткости условий на втором этапе при изменении фактора жесткости от 4,17 до 5,37 приводит к накоплению лигнина в твердом остатке до максимального значения 45,7 % в результате протекания реакции конденсации лигнина. Из-за роста содержания лигнина доля целлюлозы в твердой фракции снижается. Эффективность предварительной обработки оценивали по конечному накоплению редуцирующих веществ, полученных в результате ферментативного гидролиза с использованием ферментного комплекса, состоящего из препаратов «Целлолюкс-А» и «Брюзайм ВГХ». На первом этапе при снижении концентрации гемицеллюлоз доступность целлюлозы для ферментов значительно увеличивается и выход редуцирующих веществ достигает максимального значения 66,7 % при факторе жесткости автогидролиза 4,17. На втором этапе повышение жесткости условий обработки до значения фактора 5,37 приводит к накоплению лигнина в твердом остатке, что ограничивает действие ферментов. В результате заметно сокращается выход редуцирующих веществ до 30,0 %.



Введение

Лигноцеллюлозные биомассы являются альтернативным возобновляемым ресурсом, из которого выделяется целлюлоза и гемицеллюлозы, используемые для получения различных продуктов с добавленной стоимостью [1]. Шелуха овса относится к широко распространенным и доступным сырьевым источникам в сельскохозяйственных регионах и является продуктом агропромышленного комплекса с нулевой себестоимостью. Использование целлюлозы и гемицеллюлоз в качестве субстратов при проведении ферментативного процесса с обработкой подобранными ферментными препаратами позволяет получить доброкачественные гидролизаты, используемые в качестве питательных сред в технологии биосинтеза бактериальной целлюлозы [2, 3] или для дальнейшего сбраживания в технологии получения биоэтанола. В технологии использования лигноцеллюлозных биомасс предварительная обработка способна повлиять на физико-химические свойства биомассы и ее структуру. От условий проведения предварительной обработки зависит эффективность последующих процессов ферментативного гидролиза и биосинтеза [4, 5]. В настоящее время существуют различные способы предварительной обработки [6]. Широкое применение находят методы гидротермической предварительной обработки (автогидролиза). По условиям процесса биомасса обрабатывается под воздействием высоких температур под повышенным давлением. В результате можно достичь значительного увеличения доступности поверхности целлюлозы для действия ферментных препаратов [7, 8]. Проведение автогидролиза предполагает использование технологии, по которой обработка исходной биомассы происходит при использовании в качестве основной реакционной среды воды. Обработка в таких условиях позволяет добиться полного удаления гемицеллюлоз, частичной дегградации лигнина и изменения структуры целлюлозы [9]. В результате повышается доступность целлюлозы для действия ферментов и её восприимчивость к ферментативному гидролизу.

Целью данной работы является исследование влияния температуры обработки и времени выдержки предварительной обработки шелухи (*Avena Sativa*) овса методом гидротермической обработки (автогидролиза) на изменение состава твердых фракций биомассы. Оценку эффективности предварительной обработки осуществляли по результатам ферментативного гидролиза твердой фракции обработанной биомассы в сравнении с гидролизом необработанной биомассы шелухи овса.

Экспериментальная часть

В исследовании выполнена обработка лигноцеллюлозного сырьевого материала шелухи овса (*Avena Sativa*). Шелуха овса является продуктом агропромышленного комплекса, представляющим собой продолговатые частицы размером 8-10 мм и не требующим предварительного измельчения, и используется для обработки в нативном виде. Химический состав шелухи овса представлен в табл. 1.

**Таблица 1.** Химический состав нативной биомассы шелухи овса

Биомасса	Массовая доля, %		
	целлюлоза по Кюршнеру	гемицеллюлозы	лигнин
Шелуха овса	49,26	31,83	16,86

Для проведения гидротермической обработки (автогидролиза) использовался реактор из нержавеющей стали объемом 2,3 л. Реактор позволяет проводить процесс при достижении максимальной температуры 300 °С и рабочего давления до 10 МПа. Реактор оснащен внешним электрическим нагревательным элементом, с помощью которого достигалась заданная температура обработки биомассы шелухи овса. Реактор установлен на шарнирной опоре, позволяющей проводить качение реактора с амплитудой 150° [10]. Шелуха овса предварительно смешивалась с подготовленной очищенной водой в соотношении жидкость-твердое тело 10:1. Полученная суспензия помещалась в реактор, реактор герметично закрывался и создавалось избыточное давление 30 бар в атмосфере CO₂ для поддержания воды в процессе обработки в жидком состоянии при высоких температурах. После загрузки проводили нагрев суспензии до заданной температуры. При достижении температуры выбранной величины подключалась система качения реактора и проводилось перекачивание с максимальной амплитудой для перемешивания реакционной массы и выравнивания температуры в объеме реактора. Биомасса шелухи овса подвергалась обработке в температурном диапазоне 160-220 °С с варьированием времени пребывания от 5 до 60 мин. После назначенного времени реакции реактор охлаждался до температуры менее 100 °С и проводился слив реакционной массы. Реакционная масса разделялась путем фильтрации на жидкую и твердую фракции. Твердая фракция предварительно промывалась водой, сушилась до влажности 7-10% и использовалась для анализа химического состава.

В дальнейшем проводился ферментативный гидролиз. Твердая фракция использовалась в качестве субстрата для изучения реакционной способности к ферментативному гидролизу с использованием промышленных ферментных препаратов «Целлолюкс-А» и «Брюзайм ВGX». Ферментативная активность индивидуальных препаратов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Ферментативная активность ферментных препаратов

Наименование препарата	Ферментативная активность
«Целлолюкс-А» (стандартизирован по целлюлазе) ООО ПО «Сиббиофарм», Россия	целлюлазная: (2000±200) ед. ЦлС/г ксилазная: (8000±800) ед. КС/г β-глюканазная: до (1500±150) ед. β-ГкС/г
«Брюзайм ВGX» (стандартизирован по гемицеллюлазе) «Polfa Tarchomin Pharmaceutical Works S.A.», Польша	целлюлазная: (2100±105) ед. ЦлС/г ксилазная: (4200±210) ед. КС/г; β-глюканазная: (530±26,5) ед. β-ГкС/г.

Для проведения ферментативного гидролиза субстрат массой 5 г (абсолютно сухого вещества) засыпался в коническую колбу емкостью 0,5 л. В предварительно подготовленном ацетатном буферном растворе (рН=4,7) растворялись ферментные препараты, каждый в количестве 0,04 г/г субстрата. Затем буферный раствор заливался в колбу из



расчета получения 150 мл субстрата с концентрацией 33 г/л. Далее проводили гидролиз при постоянном перемешивании на платформе «ПЭ-6410 М» (Россия) с частотой колебания 150 мин^{-1} в течение 72 ч. В ходе гидролиза поддерживали постоянную температуру $(45 \pm 2) \text{ }^\circ\text{C}$, позволяющую получить максимальный выход редуцирующих веществ при $\text{pH}=4,6$ [11]. В ходе ферментативного гидролиза отбирали пробы гидролизата каждые 8 ч. В гидролизате определяли концентрации редуцирующих веществ в пересчёте на глюкозу спектрофотометрическим методом с использованием реактива на основе 3,5-динитросалициловой кислоты («Panreac», Испания) на спектрофотометре UNICOUV-2804 («United products & instruments», США).

Расчет редуцирующих веществ (от массы субстрата, %) производили по формуле

$$n_{\text{рв}} = \frac{C_{\text{рв}} \cdot V_{\text{г}}}{m_{\text{с}}} \cdot 0,9 \cdot 100,$$

где $C_{\text{рв}}$ – конечная концентрация редуцирующих веществ, г/л; $V_{\text{г}}$ – объем гидролизата, л; $m_{\text{с}}$ – масса субстрата для ферментации, г; 0,9 – коэффициент, обусловленный присоединением молекулы воды к ангидроглюкозным остаткам соответствующих мономерных звеньев в результате ферментативного гидролиза.

Химический состав образцов сырья и субстратов определялся по общепринятым, регламентируемым ГОСТами, и специальным методам для анализа растительного сырья [12]. Массовая доля целлюлозы по Кюршнеру определялась путем обработки целлюлозы спиртовым раствором азотной кислоты и количественного определения нерастворившегося остатка. Массовая доля кислотонерастворимого лигнина определялась методом Комарова [13]. Массовая доля гемицеллюлоз определялась железоорсиновым методом по ГОСТ 10820-75. Массовая доля золы определялась методом сжигания по ГОСТ 18461-93. Выход твердой фракции после варки на массу исходного сырья рассчитывали по формуле

$$n = \frac{m_{\text{вл}} \frac{(100 - W)}{100}}{m_{\text{м}}} \cdot 100,$$

где $m_{\text{вл}}$ – масса твердой фракции, г; $m_{\text{м}}$ – масса исходного образца биомассы шелухи овса, г; W – массовая доля влаги в твердой фракции, %.

Массовая доля влаги в твердой фракции определялась на анализаторе влагосодержания «MB23» («Ohaus», США).

Для оценки жесткости условий гидротермической обработки использовался фактор жесткости, который является функцией времени пребывания и температуры обработки [14]:

$$R = \log \left(t \cdot \exp \left(\frac{T - T_R}{14,75} \right) \right),$$

где t – время обработки, мин; T – температура обработки, $^\circ\text{C}$; T_R – эталонная температура реакции (равна $100 \text{ }^\circ\text{C}$). Значение 14,75 представляет эмпирический параметр, зависящий от энергии активации и температуры.

Исследования проводились при использовании оборудования Бийского регионального центра коллективного пользования СО РАН (ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск).



Результаты и их обсуждение

По изменению состава твердых фракций после предварительной обработки шелухи овса определяли влияние условий автогидролиза. Изменение состава твердых фракций после обработки в зависимости от температуры и времени обработки показано в табл. 3. В процессе обработки фактор жесткости составил 2,50-5,37.

Таблица 3. Состав твердых фракций после предварительной обработки

Температура, °С	160			180			200			220		
Время обработки, мин	5	25	60	5	25	60	5	25	60	5	25	60
Фактор жесткости автогидролиза R	2,50	3,20	3,58	3,10	3,79	4,17	3,69	4,39	4,77	4,29	4,99	5,37
Выход, %	69,3	66,0	64,8	48,9	46,1	43,8	47,1	44,1	42,7	41,5	38,5	35,5
Массовая доля, %:												
- целлюлоза	47,3	62,3	60,6	70,6	75,7	62,3	70,2	65,0	53,8	62,2	58,3	50,1
- лигнин	15,9	18,9	21,2	20,9	18,0	33,6	36,2	32,4	43,5	35,0	40,6	47,5
- гемицеллюлозы	30,0	16,8	13,1	7,1	3,3	2,1	1,7	1,0	0,7	0,9	0,5	0,4
Уровень pH	4,21	4,15	4,03	3,98	3,94	3,30	3,44	3,14	3,08	3,22	3,06	3,02

При увеличении температуры обработки происходит удаление большего числа биомассы в сравнении с изменением, происходящим при увеличении времени обработки. С ростом температуры происходит увеличение содержания ионов воды в растворе, в результате чего вода действует как слабый полярный растворитель. Поэтому повышение температуры обработки в первую очередь обеспечивает удаление гемицеллюлоз [15], что отражается на снижении выхода биомассы при среднем времени обработки 25 мин от 66,0% при 160 °С до 38,5% при 220 °С.

Для оценки влияния условий обработки при автогидролизе на изменение состава твердой фракции использован фактор жесткости. Изменение содержания гемицеллюлоз в твердой фракции под влиянием обработки представлено на рис. 1.

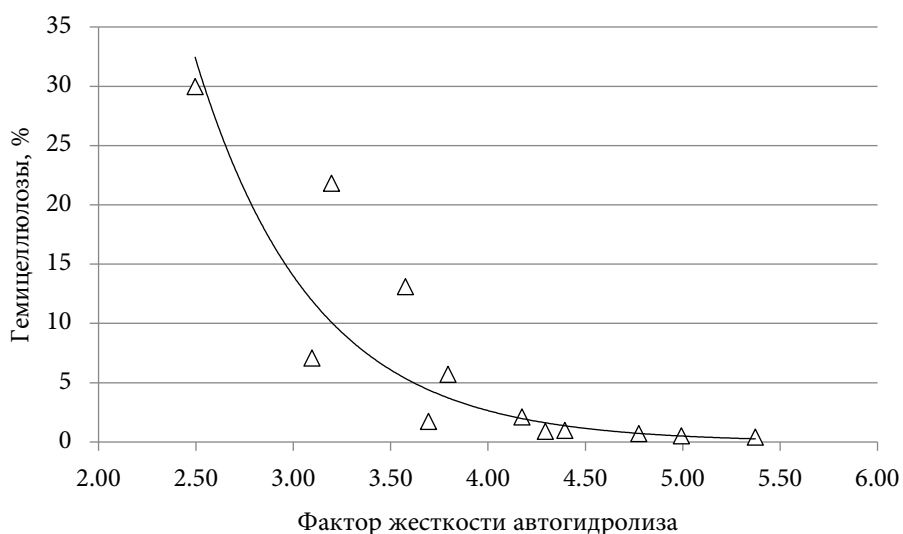


Рис. 1. Изменение содержания гемицеллюлоз в зависимости от жесткости условий автогидролиза



Автогидролиз шелухи овса сопровождается практически полным удалением гемицеллюлоз от начального содержания 31,83% в исходной шелухе овса до 0,4% при самых жестких условиях обработки. Установлено, что наибольшее влияние на убыль гемицеллюлоз оказывает действие температуры при равном времени обработки (см. табл. 3). На первоначальной стадии автогидролиза происходит наиболее интенсивное удаление гемицеллюлоз при изменении фактора жесткости от исходного значения 2,50 до значения 3,79. При этих условиях обработки происходит снижение концентрации гемицеллюлоз в твердой фазе с 31,83 до 1,7%. Дальнейшее повышение жесткости условий обработки от значения фактора жесткости автогидролиза 3,69 до значения 5,37 происходит при снижении скорости удаления, и содержание гемицеллюлоз сокращается от 1,7 до 0,4%. Наиболее жесткие условия обработки при факторе жесткости автогидролиза, превышающем 4,29, приводят к практически полному удалению гемицеллюлоз до конечного содержания 0,4%. Подобный достигаемый эффект зафиксирован авторами многих исследований, проводивших обработку в условиях автогидролиза [16]. Гемицеллюлозы при увеличении температуры и времени обработки переходят в жидкую фазу, где происходит их разрушение до органических кислот, таких как муравьиная, уксусная, молочная, гликолевая. С повышением жесткости условий автогидролиза концентрация кислот в жидкой фазе увеличивается, о чем свидетельствует изменение кислотности среды от первоначального значения рН 4,21 до конечного значения рН при выбранных условиях обработки, равного 3,02 (см. табл. 3), что также хорошо согласуется с результатами исследований многих авторов [13]. В ряде работ указывается на позитивное изменение структуры лигноцеллюлозного растительного сырья при сочетании воздействия предварительной обработки автогидролизом с дополнительной механической обработкой, что обеспечивает позитивное изменение структуры исходного сырья [17].

Далее проведена оценка влияния условий обработки на изменение содержания лигнина после проведенного автогидролиза в твердой фазе. Характер изменения концентрации лигнина с повышением жесткости условий обработки представлен на рис. 2.

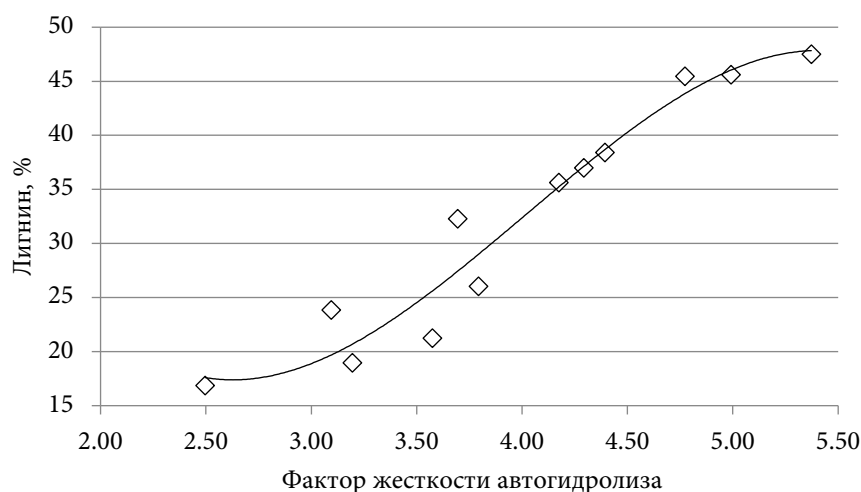


Рис. 2. Изменение содержания лигнина в зависимости от жесткости условий автогидролиза

В ходе обработки жесткость условий автогидролиза при начальном значении жесткости обработки 2,50 приводит к незначительному снижению концентрации лигнина до



15,9% относительно исходного содержания лигнина в нативной шелухе овса. Однако последующее ужесточение условий обработки в интервале значений фактора жесткости от 3,20 до 5,37, которое происходит прежде всего при повышении температуры процесса, приводит к обратному накоплению лигнина в твердой фракции. Этот факт установлен многими исследователями и связан с тем, что при увеличении жесткости обработки возможно протекание реакции конденсации лигнина. Жесткие условия обработки способствуют протеканию реакции конденсации лигнина на поверхности твердой фракции, скорость которой преобладает над скоростью гидролиза лигнина. В результате такого протекания реакции происходит образование псевдолигнина в твердой фракции [18].

Влияние условий обработки на целлюлозу в составе твердой фракции показано на рис. 3 в зависимости от фактора жесткости автогидролиза.

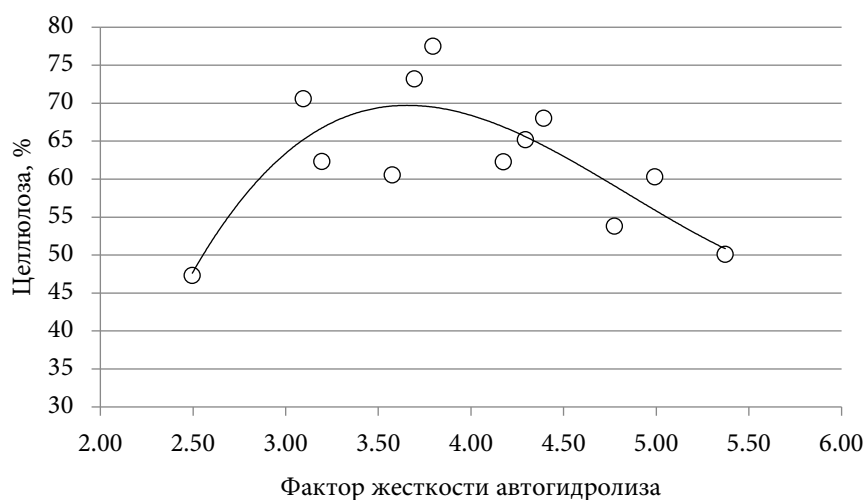


Рис. 3. Изменение содержания целлюлозы в зависимости от жесткости условий автогидролиза

Исследования, проведенные с различными видами сырья, показывают, что воздействие на целлюлозу при проведении автогидролиза зависит прежде всего от происхождения лигноцеллюлозного сырья. Так, при древесных видах сырья исследователи отмечают, что гидролиз целлюлозы является незначительным, в то время как при обработке травянистого сырья и сельскохозяйственных отходов может протекать интенсивный гидролиз целлюлозы. В данной работе при обработке шелухи овса при росте фактора жесткости условий автогидролиза от 2,50 до 3,79 происходит рост концентрации целлюлозы в твердой фракции (см. рис. 3). В условиях обработки в температурном диапазоне 160–180 °С независимо от времени обработки гидролиз целлюлозы незначительный. При этом происходит рост концентрации в твердой фазе на фоне удаления большей части гемицеллюлоз (см. рис. 1). При жесткости условий обработки, соответствующих значению фактора жесткости 3,79, достигается наибольшая концентрация целлюлозы 75,7%, что соответствует условиям обработки при температуре 180 °С и времени выдержки 25 мин (см. табл. 3). Проведение обработки при высоких температурах от 200 до 220 °С и, соответственно, ужесточении условий обработки, связанных также с повышением времени обработки, приводит к снижению концентрации целлюлозы в твердой фазе. Так, при росте фактора жесткости условий от 3,79 до 5,37 содержание целлюлозы в твердой фракции снижается от 75,7 до 50,1%. Это свидетельствует о том, что имеет место



гидролиз целлюлозы шелухи овса. Именно в этих условиях большое количество энергии, вводимое в реакционную массу, позволяет разорвать крепкую структуру целлюлозы [19]. Поэтому повышение жесткости условий обработки способствует разрыву волокон целлюлозы, и концентрация целлюлозы в твердой фракции снижается до 50,1%.

Проведенная предварительная обработка должна обеспечить доступ ферментных препаратов к целлюлозе для её дальнейшего гидролиза до редуцирующих веществ. Поэтому в дальнейшем твердую фракцию использовали в качестве субстрата для проведения ферментативного гидролиза. По накоплению редуцирующих веществ после гидролиза обработанной биомассы в сравнении с гидролизом необработанной биомассы шелухи овса делали оценку эффективности автогидролиза. Зависимость накопления редуцирующих веществ после ферментативного гидролиза твердой фракции от жесткости условий представлена на рис. 4. Первоначальное повышение жесткости условий обработки обеспечивает улучшение условий для доступа ферментов к поверхности целлюлозы.

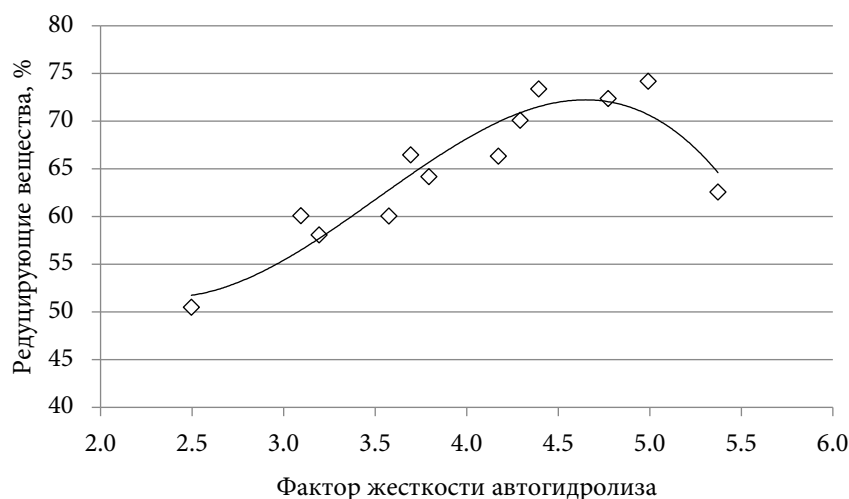


Рис. 4. Влияние жесткости условий автогидролиза на ферментативный гидролиз твердых фракций

После гидролиза необработанной биомассы получена концентрация редуцирующих веществ 8,5% через 72 ч. В результате повышения фактора жесткости от первоначального значения 2,50 до значения 4,17 действие ферментов усиливается, что приводит к росту выхода редуцирующих веществ до максимального значения 66,4%. Достижение максимального выхода в 7,8 раза превышает выход редуцирующих веществ из необработанной биомассы шелухи овса.

Действие условий обработки на этом этапе связано прежде всего с интенсивным удалением гемицеллюлоз, что отражается на графике зависимости содержания гемицеллюлоз при уменьшении их уровня до 2,1% (см. рис. 1). Накопление концентрации лигнина в результате реакции конденсации на этом этапе обработки также является незначительным и составляет до 30,0% (см. рис. 2). Дальнейший рост температуры и времени обработки сопровождается ужесточением условий автогидролиза с повышением фактора жесткости до максимального значения 5,37. При этом отмечается снижение концентрации накапливаемых редуцирующих веществ до 42,6%. На этом этапе биомасса шелухи овса подвергается слишком жестким условиям обработки, что приводит к конденсации



лигнина и осаждению растворимых соединений лигнина на поверхности целлюлозы [20]. Подтверждением протекания реакции конденсации является интенсивное накопление лигнина в твердой фракции при повышении фактора жесткости свыше значения 4,17 (см. рис. 2) и факт снижения реакционной способности целлюлозы, что привело к снижению накопления редуцирующих веществ при ферментативном гидролизе (см. рис. 4).

Выводы

Предварительная обработка автогидролизом, проведенная в условиях повышенного давления в воде, обеспечила благоприятные условия для обработки биомассы шелухи овса. Повышение кислотности среды до уровня pH 3,02 при ужесточении условий обработки до 5,37 свидетельствует о повышении кислотности реакционной массы, благодаря чему проходит процесс гидролиза биомассы шелухи овса. Жесткость условий обработки повышается вследствие роста температуры обработки и увеличения ее продолжительности. Повышение жесткости условий обработки на первом этапе в интервале значений фактора жесткости от 2,50 до 4,17 приводит к практически полному удалению гемицеллюлоз, что обеспечивает повышение концентрации целлюлозы в твердой фазе после обработки при низкой концентрации лигнина. На этом этапе обработки улучшается доступность целлюлозы для действия ферментов. В результате проведенного ферментативного гидролиза твердых остатков достигнут максимальный выход редуцирующих веществ 66,4%, что превышает выход после ферментации необработанной биомассы шелухи овса в 7,8 раза. Отмечено, что дальнейшее повышение жесткости условий обработки на втором этапе от значения фактора жесткости 4,17 до значения 5,37 приводит к ухудшению условий для проведения ферментативного гидролиза и к снижению выхода редуцирующих веществ до 42,6%. Причиной является снижение доступности поверхности целлюлозы для действия ферментов вследствие протекания реакции конденсации лигнина и осаждения его на поверхность волокна целлюлозы.

Исследование выполнено в рамках госзадания ИПХЭТ СО РАН "Фундаментальные основы создания интегрированной технологии переработки легковозобновляемого непищевого растительного сырья в востребованные экономикой РФ продукты" с номером госрегистрации проекта 121061500030-3.

Литература

1. Liu C.G., Xiao Y., Xia X.X., Zhao X.Q., Peng L., Srinophakun P., Bai F.W. Cellulosic ethanol production: Progress, challenges and strategies for solutions. *Biotechnology Advances*. 2019. Vol. 37. N 3. P. 491-504. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.03.002
2. Гладышева Е.К., Голубев Д.С., Скиба Е.А. Исследование биосинтеза бактериальной наноцеллюлозы продуцентом *Medusomyces gisevii* Sa-12 на ферментативном гидролизате продукта щелочной делигнификации мискантуса. *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*. 2019. Т. 9. N 2. С. 260–269. DOI: 10.21285/2227-2925-2019-9-2-260-269.
3. Kashcheyeva E.I., Gismatulina Y.A., Budaeva V.V. Pretreatments of Non-Woody Cellulosic Feedstocks for Bacterial Cellulose Synthesis. *Polymers*. 2019. Vol. 11. P. 1645. DOI:10.3390/polym11101645.



4. **Чащилов Д.В.** Опыт исследования процесса разволокнения целлюлозных материалов и анализ работы оборудования: от лабораторного стенда - к промышленной установке. *От химии к технологии шаг за шагом*. Т. 2. № 1. 2021. С. 29-39. DOI: 10.52957/27821900_2021_01_29.
5. **Bychkov A.L., Podgorbunskikh E.M., Ryabchikova E.I., Lomovsky O.I.** The role of mechanical action in the process of the thermomechanical isolation of lignin. *Cellulose*. 2018. Vol. 25. P. 1-5. DOI: 10.1007/s10570-017-1536-y
6. **Макарова Е.И., Будаева В.В.** Биоконверсия непищевого целлюлозосодержащего сырья. Часть 1. *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*. 2016. Т. 6. N 2. С. 43-50. DOI: 10.21285/2227-2925-2016-6-2-43-50.
7. **Jiang K., Li L., Long L., Ding S.** Comprehensive evaluation of combining hydrothermal pretreatment (auto-hydrolysis) with enzymatic hydrolysis for efficient release of monosaccharides and ferulic acid from corn bran. *Industrial Crops and Products*. 2018. Vol. 113. P. 348-357. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.01.047.
8. **Lyu H., Zhou J., Geng Z., Lyu C., Li Y.** Two-stage processing of liquid hot water pretreatment for recovering C5 and C6 sugars from cassava straw. *Process Biochemistry*. 2018. Vol. 75. P. 202-211. DOI: 10.1016/j.procbio.2018.10.003.
9. **Cardona E., Llano B., Penuela M., Juan Pena J., Rios L.A.** Liquid-hot-water pretreatment of palm-oil residues for ethanol production: An economic approach to the selection of the processing conditions. *Energy*. 2018. Vol. 160. P. 441-451. DOI: 10.1016/j.energy.2018.07.045.
10. **Pavlov I.N., Denisova M.N., Makarova E.I., Budaeva V.V., Sakovich G.V.** Versatile thermobaric setup and production of hydrotropic cellulose therein. *Cellulose Chemistry and Technology*. 2015. Vol. 49. N 9-10. P. 847-852.
11. **Кащеева Е.И., Будаева В.В.** Определение реакционной способности к ферментативному гидролизу целлюлозосодержащих субстратов. *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. 2018. Т. 84. N 10. С. 5-11. DOI: 0.26896/1028-6861-2018-84-10-5-11.
12. **Оболенская А.В., Ельницкая З.П., Леонович А.А.** Лабораторные работы по химии древесины и целлюлозы. М.: Экология, 1991. 320 с.
13. **Liu L., Liu, W., Hou Q., Chen J., Xu N.** Understanding of pH value and its effect on autohydrolysis pretreatment prior to poplar chemi-thermomechanical pulping. *Bioresource Technology*. 2015. Vol. 196. P. 662-667. DOI: 10.1016/j.biortech.2015.08.034.
14. **Batista G., Souza R.B.A., Pratto B., Dos Santos-Rocha M.S.R, Cruz A.J.G.** Effect of severity factor on the hydrothermal pretreatment of sugarcane straw. *Bioresource Technology*. 2019. Vol. 275. P. 321-327.
15. **Michelin M., Teixeira J.A.** Liquid hot water pretreatment of multi feedstocks and enzymatic hydrolysis of solids obtained thereof. *Bioresource Technology*. 2016. Vol. 216. P. 862-869. DOI: 10.1016/j.biortech.2016.06.018.
16. **Moniz P., Pereira H., Duarte L.C., Carvalho F.** Hydrothermal production and gel filtration purification of xylo-oligosaccharides from rice straw. *Industrial Crops and Products*. 2014. Vol. 62. P. 460-465. DOI: 10.1016/j.indcrop.2014.09.020.
17. **Podgorbunskikh E.M., Ryabchikova E.I., Bychkov A.L., Lomovskii O.I.** Changes in the structure of cell wall polymers in thermomechanical treatment of highly lignified plant feedstock. *Doklady Physical Chemistry*. 2017. Vol. 473. Part 1. P. 49-51. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0012501617030046>.
18. **Ko J.K., Kim Y, Ximenes E, Ladisch M.R.** Effect of liquid hot water pretreatment severity on properties of hardwood lignin and enzymatic hydrolysis of cellulose. *Biotechnology and Bioengineering*. 2015. Vol. 112. N 2. P. 252-262. DOI: 10.1002/bit.25349.
19. **Zhu R., Yadama V.** Effects of hot water extraction pretreatment on physicochemical changes of Douglas fir. *Biomass and Bioenergy*. 2016. Vol. 90. P. 78-89. DOI: 10.1016/j.biombioe.2016.03.028.
20. **Chen T-Y., Wen J-L., Wang B., Wang H-M., Liu C-F., Sun R-C.** Assessment of integrated process based on autohydrolysis and robust delignification process for enzymatic saccharification of bamboo. *Bioresource Technology*. 2017. Vol. 244. P. 717-725. DOI: 10.1016/j.biortech.2017.08.032.

Поступила в редакцию 07.09.2021

Принята к опубликованию 14.09.2021



ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕХАНОХИМИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ИНГРЕДИЕНТОВ ВУЛКАНИЗУЮЩЕЙ ГРУППЫ НА СВОЙСТВА НАПОЛНЕННОЙ РЕЗИНОВОЙ СМЕСИ И РЕЗИНЫ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНОГО КАУЧУКА

О. Ю. Соловьева, Е. Л. Никитина, М. Е. Соловьев

Соловьева О.Ю., канд. техн. наук, доцент; Никитина Е.Л., канд. техн. наук, доцент; Соловьев М.Е., д-р физ.-мат. наук, профессор

Институт химии и химической технологии, Ярославский государственный технический университет, Московский пр., 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023

E-mail: solovevaoy@ystu.ru, nikitinael@ystu.ru, soloviev56@gmail.com

Ключевые слова:

натуральный каучук, вулканизирующая группа, механохимическая обработка, вулканизационные характеристики, вулканизат, деформационно-прочностные свойства

Целью настоящей работы явилось исследование влияния механохимической обработки (МХО) компонентов вулканизирующей группы на свойства резиновой смеси и резины на основе натурального каучука, содержащей техуглерод N 330 с небольшой добавкой высокодисперсного кремнекислотного наполнителя. Показано, что обработка как отдельных компонентов: оксида цинка, ускорителя, так и всех составляющих серной вулканизирующей группы, приводит к повышению скорости и степени структурирования каучука в главном периоде вулканизации, снижению склонности резины к реверсии в стадии поствулканизации. При этом повышаются значения условных напряжений и условной прочности при растяжении резины.

Введение

В последнее время твердофазные процессы, инициируемые механическим воздействием связаны с перспективами использования «сухих» технологических операций, которые более экологически безопасны и экономически выгодны по сравнению с существующими. Механохимическая активация – это процесс, способный вызвать структурное нарушение, аморфизацию и повышенную химическую реактивность в материале, подвергнутом интенсивному измельчению [1-3]. Примером механохимической обработки ингредиентов может служить обработка в различного рода мельницах, дезинтеграторах и т.д. [4-7]. Предварительная механохимическая обработка ингредиентов резиновых смесей является эффективным способом повышения их вулканизационной активности и улучшения ряда приоритетных свойств резин [8-11]. В основу механоактивации положены принципы импульсного характера процесса с локальным воздействием на вещество. При механообработке возникает поле напряжений не во всем объеме твердой частицы, а только на ее контакте с другой частицей или рабочим телом. Ранее [12] были проведены исследования по влиянию механохимической обработки компонентов вулканизирующей группы (ВГ), а также продолжительности хранения обработанных



ингредиентов на свойства резиновых смесей и резин модельного состава на основе синтетического 1,4-*цис*-изопренового каучука СКИ-3. Показано, что механохимическая обработка компонентов вулканизирующей группы приводит к повышению скорости и степени структурирования каучука в главном периоде вулканизации, снижению склонности резин к реверсии в стадии поствулканизации.

Основная часть

Представляло интерес оценить, в какой мере проявляется эффект ускорения процесса вулканизации при введении компонентов ВГ, подвергнутых МХО в электромагнитном аппарате, в серийные резиновые смеси.

В связи с этим в качестве базовой (эталона) была выбрана резиновая смесь на основе натурального каучука марки SVR-3L, содержащая активный технический углерод марки N 330 с небольшой добавкой высокодисперсного кремнекислотного наполнителя (шифр смеси НКС-1). По перечню и содержанию основных компонентов смесь была приближена к смесям, предназначенным для обкладки металлокорда брекера шин. Вулканизирующая группа включала полимерную серу в качестве вулканизирующего агента, ускоритель сульфенамидного типа и активаторы – белила цинковые, стеарин технический. С точки зрения массового соотношения серы и ускорителя ВГ следует отнести к обычным вулканизирующим системам [13, с. 186]. Механохимическая активация компонентов ВГ осуществлялась путем их обработки в аппарате, представляющем собой камеру (реактор), окруженную электромагнитной катушкой, обеспечивающей получение пульсирующего магнитного поля, на которую подается напряжение переменного тока 220–380 В с частотой 50 Гц. Внутри реактора имеются рабочие магнитные элементы, изготовленные из магнитотвердого материала. При включении индуктора в электрическую сеть рабочие элементы подвергаются воздействию магнитного поля и приводятся в интенсивное хаотическое движение с передачей энергии компонентам ВГ в течение 2 минут [12]. Обработке подвергали отдельно взятые белила цинковые (НКС-2), ускоритель вулканизации (НКС-3), а также одновременно все ингредиенты, входящие в состав вулканизирующей группы (сера, ускоритель, белила цинковые, стеарин) НКС-4. Резиновые смеси готовили на лабораторных вальцах. Температурный режим и общая продолжительность смещения были одинаковыми в случае всех смесей.

Вязкоупругие свойства резиновых смесей определяли на приборе RPA 2000 [14], вулканизационные характеристики смесей в изотермическом режиме при температурах 143, 155 и 170 °С – на приборе MDR-2000 (ГОСТ Р 54547-2011).

Анализ данных табл. 1 показывает, что при введении в резиновую смесь компонентов ВГ, подвергнутых МХО, увеличивается её комплексный динамический модуль сдвига G^* при малой (0,98%) и большой (1000%) амплитудах деформации за счет увеличения обеих его частей: и модуля накопления G' , и модуля потерь G'' . Характер изменения модулей симбатен изменению минимального крутящего момента M_L , коррелирующего с минимальной вязкостью смесей в индукционном периоде вулканизации. Как видно из



рис. 1, а, значения M_L для смесей с обработанными компонентами также оказываются более высокими по сравнению с эталоном при всех температурах испытания. Отмеченный эффект в несколько большей мере проявляется при обработке ускорителя.

Наиболее вероятной причиной изменения модулей и вязкости смесей является образование дополнительного количества локальных сшивок, устойчивых при температуре испытания. Свидетельством в пользу этого предположения может служить снижение тангенса угла механических потерь ($tg\delta$) в смеси, в частности при амплитуде деформации 1000% ($tg\delta_{1000\%}$) (см. табл. 1) по результатам испытания на приборе RPA 2000 и снижение $tg\delta$ при достижении минимального крутящего момента ($tg\delta@M_L$) по результатам испытания на приборе MDR 2000 (табл. 2).

Таблица 1. Изменение вязкоупругих свойств* наполненных резиновых смесей на основе НК под влиянием механохимической обработки компонентов ВГ

Показатель	Шифр смеси			
	НКС-1 (эталон)	НКС-2	НКС-3	НКС-4
$G'_{0,98\%}$, кПа	206	289	342	294
$G''_{0,98\%}$, кПа	137	190	215	181
$G^*_{0,98\%}$, кПа	247	346	404	345
$G'_{1000\%}$, кПа	2,72	3,52	4,16	3,84
$G''_{1000\%}$, кПа	9,99	12,7	14,4	12,8
$G^*_{1000\%}$, кПа	10,35	13,18	14,99	13,36
$tg\delta_{1000\%}$, кПа	3,67	3,61	3,46	3,33

*Режим испытания на приборе RPA 2000: температура 100 °С; частота 0,1 Гц; пределы изменения амплитуды деформации 0,56–1000%.

Увеличение модулей сдвига и вязкости, как правило, сопровождается повышением когезионной прочности невулканизированных смесей. Как известно [15, с. 266-267], этот показатель является чрезвычайно важным для обкладочных смесей, поскольку при высокой когезионной прочности снижается вероятность разрежения нитей корда и образования пор в невулканизированных заготовках, подвергающихся в процессе сборки полуфабрикатов значительным деформациям.

Результаты обработки реометрических кривых, полученных при испытании смесей на виброреометре MDR 2000, показывают, что МХО как одного из компонентов, так и всей вулканизирующей группы повышает активность последней. Это выражается в увеличении максимума скорости R_h химического сшивания в главном периоде и степени сшивания в технологическом оптимуме вулканизации, которую косвенно можно оценить [15, с. 269; 16] по разности между максимальным и минимальным значениями крутящего момента ($M_H - M_L$) (рис. 1, б и в). Продолжительность индукционного периода вулканизации смесей t_{SI} с компонентами, подвергнутыми МХО, несколько увеличивается по сравнению с эталоном при более низкой температуре испытания (143 °С) и, наоборот, проявляет тенденцию к уменьшению при более высоких температурах испытания.

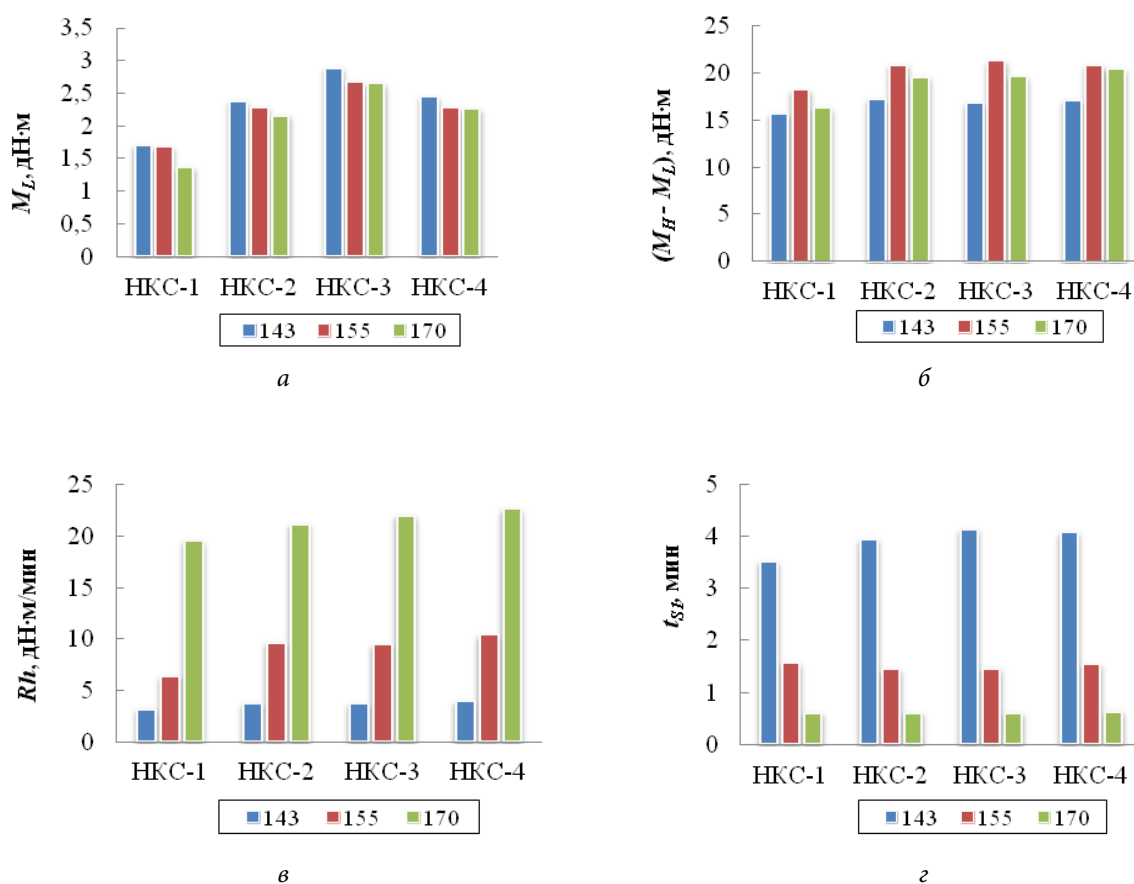


Рис. 1. Влияние МХО компонентов вулканизирующей группы на реометрические и вулканизационные характеристики наполненных резиновых смесей на основе НК

Как следует из анализа данных табл. 2, вулканизаты смесей, при изготовлении которых вводили подвергнутые МХО компоненты ВГ, характеризуются меньшей склонностью к реверсии, которую определяли согласно ГОСТ 12535-84 по шкале времени в минутах (t_r) от начала записи реометрической кривой до момента времени, соответствующего снижению M_H на величину $\frac{x}{100} \cdot \Delta M$, где $\Delta M = (M_H - M_L)$, а $x = 10\%$.

Таблица 2. Влияние МХО компонентов вулканизирующей группы на механические потери в резиновых смесях и реверсию резин на основе НК

Показатель	Шифр смеси				
	НКС-1	НКС-2	НКС-3	НКС-4	
tgδ@ M_L при температуре:					
	143 °C	0,735	0,693	0,633	0,673
	155 °C	0,766	0,759	0,720	0,755
	170 °C	0,804	0,782	0,743	0,772
Время реверсии при температуре 170 °C t_r , мин	18,3	20,8	20,8	20,2	

Из табл. 3 следует, что МХО компонентов ВГ приводит к значимому повышению условных напряжений вулканизатов f_{100} и f_{300} , условной прочности при растяжении f_p и некоторому снижению относительного удлинения при разрыве ϵ_p при одном и том же



времени вулканизации. Это указывает на более высокую степень сшивания опытных резин по сравнению с эталоном.

Таблица 3. Изменение деформационно-прочностных свойств резин на основе НК при одноосном растяжении под влиянием механохимической обработки компонентов ВГ

Показатель	Шифр смеси		
	НКС-2	НКС-3	НКС-4
Δf_{100}	1,07	1,08	1,10
Δf_{300}	1,13	1,34	1,25
Δf_p	1,04	1,15	1,09
$\Delta \varepsilon_p$	0,98	0,96	0,97

Режим вулканизации в электропрессе 155 °С, 15 мин.

Δ рассчитывали как отношение значения показателя опытной резины к значению показателя, полученному при испытании эталона.

Для оценки возможного механизма МХО было проведено моделирование кинетики вулканизации композиций, используя кинетическую схему вулканизации и методику расчета, предложенную в работах [17, 18]. В результате установлено, что наблюдаемые в экспериментах по кинетике вулканизации изменения кинетических параметров, представленные на рис. 1 и в табл. 2 обусловлены увеличением констант скоростей реакций образования сульфидирующего комплекса (действительного агента вулканизации, ДАВ) и его взаимодействия с каучуком. Это связано, по-видимому, с тем, что в ходе обработки компонентов вулканизирующей группы происходит механохимическое инициирование радикальных реакций распада ускорителя и серы, приводящих к образованию соединений, входящих в состав ДАВ.

Выводы и рекомендации

Таким образом, предварительная механохимическая обработка компонентов серной вулканизирующей группы позволяет повысить ее активность, улучшить деформационно-прочностные свойства резиновых смесей и резин на основе НК, повысить стойкость последних к реверсии при вулканизации. С учетом суммарного эффекта изменения свойств резиновых смесей и резин наиболее целесообразной является механохимическая обработка либо отдельно ускорителя вулканизации, либо всей вулканизирующей группы. При условии сохранения свойств смесей и резин на уровне эталона использование МХО компонентов открывает дополнительные возможности снижения содержания структурирующих агентов, прежде всего ускорителя в резиновой смеси.

Литература

1. **Авакумов Е.Г.** Механические методы активации химических процессов. Новосибирск: Наука. 1989. 306 с.
2. **Kajdas C.** General Approach to Mechanochemistry and its Relation to Tribochemistry. Chapter 11. 2013. 240 p. DOI: 10.5772/50507.
3. **Tricker A.W.** Hot spot generation, reactivity, and decay in mechanochemical reactors. *Chemical Engineering Journal*. 2020. V. 382. P. 122954. DOI: 10.1002 / advs.201700132.
4. **Kajdas C.** Mechanical Activation of Chemical Process. *Materials Sciences and Applications*. 2015. N 6. P. 60-67. DOI: 10.4236/msa.2015.61008.



5. **Barton S.S.** Acidic and basic sites on the surface of porous carbon. *Carbon*. 1997. V. 35. N 9. P. 1361–1366.
6. **Razumovskii S.D.** Mechanochemical methods of activating processes of biomass pretreatment. *Catalysis in Industry*. 2011. V. 3. P. 23–27. DOI: 10.1134/S2070050411010107.
7. **Juhász A.Z.** Aspects of mechanochemical activation in terms of comminution theory. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 1998. V. 141. P. 449–462.
8. **Болдырев В.В.** Фундаментальные основы механической активации, механосинтеза и механохимических технологий. Новосибирск: Изд-во Сибирского отделения РАН, 2009. 343 с.
9. **Моисеевская Г.В., Шпаков М.Ю., Раздьяконова Т.Н.** Об эффективности механоактивации шунгитового наполнителя резин марки таурит ТС-Д. Ч. 1. Свойства шунгитового порошка. *Каучук и резина*. 2012. № 6. С. 14–16.
10. **Моисеевская Г.В., Шпаков М.Ю., Раздьяконова Т.Н.** Об эффективности механоактивации шунгитового наполнителя резин марки таурит ТС-Д. Ч. 2. Результаты испытаний шунгитовых наполнителей в резиновых смесях. *Каучук и резина*. 2012. № 6. С. 16–20.
11. **Петрова Н.Н.** Механохимическая активация природных цеолитов как способ получения полифункциональных модификаторов резин. *Каучук и резина*. 2008. № 4. С. 17–22.
12. **Макаров В.М., Соловьева О.Ю., Никитина Е.Л.** Влияние механохимической обработки ингредиентов на структуру и свойства резиновых смесей и резин на основе 1,4-цис-полиизопрена. *Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология*. 2020. Т. 63. Вып. № 5. С. 89–93. DOI: 10.6060/ivkkt.20206305.6162.
13. **Махлис Ф.А., Федюкин Д.Л.** Терминологический справочник по резине. М.: Химия, 1989. 400 с.
14. **Кандырин К.Л., Седов А.С.** Применение прибора RPA для оценки свойств наполненных резин. *Вопросы практической технологии изготовления шин*. 2010. № 1 (50). С. 93–100.
15. **Пичугин А.М.** Материаловедческие аспекты создания шинных резин. М.: Машиностроение, 2008. 383 с.
16. **Соловьева О.Ю., Ветошкин А.Б., Гудков С.В., Никитина Е.Л.** Модификация смесей на основе этиленпропиленового каучука и кремнекислотного наполнителя. *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2021. Т. 64. № 2. С. 81–86. URL: <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20216402.6309>
17. **Маркелов В.Г., Соловьев М.Е.** Моделирование процесса вулканизации толстостенных резиновых изделий. *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2007. Т. 50. № 4. С. 95–98.
18. **Маркелов В.Г., Соловьев М.Е.** Оценка параметров модели реакции вулканизации шинных резин в рамках формальной кинетической схемы. *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2008. Т. 51. № 4. С. 40–41.

Поступила в редакцию 10.09.2021

Принята к опубликованию 21.09.2021



ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ «КИСЛЫХ» ПРОМЫШЛЕННЫХ СТОКОВ

О. П. Филиппова, Е. С. Сергеев

Филиппова О.П., д-р техн. наук, профессор; Сергеев Е.С., магистр
Институт химии и химической технологии, Ярославский государственный технический университет,
Московский пр., 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023
E-mail: filippovaop@ystu.ru

Ключевые слова:

электрохимическая нейтрализация,
«кислые» стоки, электропровод-
ность, электроды, график зависимо-
сти

Рассматривается электрохимический метод нейтрализации
«кислых» промышленных стоков. Сравниваются зависимости
электропроводности промышленной воды от времени
нейтрализации на платиновых и стальных электродах.

Введение

Современные технологические процессы нефтепереработки часто сопровождаются образованием токсичных отходов, складирование и/или захоронение которых может наносить существенный вред окружающей среде. В Ярославской области к числу таковых относятся кислородные пруды нефтеперерабатывающего завода ОАО «ЯНПЗ им. Д.И. Менделеева» [1]. Это предприятие специализируется на производстве так называемых белых нефтяных масел – трансформаторных, медицинских, вазелиновых, изоляционных, парфюмерных, а также ряда других нефтепродуктов. Для их очистки применялся сернокислый метод с использованием серной кислоты и олеума [2]. Недостатком данного метода является образование крупнотоннажного отхода – кислого гудрона, который складывается в прудах-накопителях, принадлежащих заводу (рис. 1, 2). С течением времени содержимое прудов расслаивалось; при этом в среднем слое образовывалась так называемая «кислая» вода, содержащая значительное количество нефтепродуктов и серную кислоту.

Пруды находятся в непосредственной близости от реки Печегда, впадающей в Волгу [3]. При таянии снега и/или при наличии атмосферных осадков уровень «кислой» воды в прудах поднимается, вследствие чего создается опасность ее перелива в Печегду, что приводит далее к загрязнению Волги [1, 2].



Рис. 1. Пруд-накопитель «кислого» гудрона и «кислой» воды



Рис. 2. «Кислая» вода, которая стекает в р. Печегду, а далее в р. Волгу

Экспериментальная часть

Для устранения указанной проблемы впервые разработан метод нейтрализации «кислой» воды электрохимическим способом [4]. Последний учитывает кислотное число и электропроводность сырья и обеспечивает необходимую очистку воды, пригодной для дальнейшего использования.

Предварительно адсорбционным методом проводилась очистка воды от излишков нефтепродуктов с использованием различных адсорбентов. Состав и свойства «кислой» воды определялись по стандартным методикам (табл. 1).

Таблица 1. Содержание загрязняющих веществ в «кислой» воде

№ пробы	pH	Нефтепродукты, мг/дм ³	ПАВ, мг/дм ³	Сульфаты, мг/дм ³
1	2,9	14,4	60,3	944,8
2	2,7	14,1	57,7	980,1
3	3,0	11,3	59,7	937,6

«Кислая» вода из прудов-накопителей ОАО «ЯНПЗ им. Д. И. Менделеева» является электропроводной средой, т.к. имеет кислотное число около 60 мг КОН/г. В связи с этим была предпринята попытка электрохимической нейтрализации воды без использования нейтрализующего реагента [5]. Эксперимент проводился при использовании переменного тока с напряжением 60 В и частотой 50 Гц на платиновых или стальных электродах площадью 0,165 м², находящихся на расстоянии 5 см друг от друга. При этом сила тока достигала 40 А. Время нейтрализации на платиновых электродах составляло 45 мин, на стальных электродах – 40 мин [6].

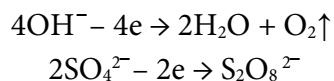
Процесс сопровождался интенсивным выделением водорода, который в этом случае играет роль флотирующего газа.

Выделение водорода – многостадийный процесс, состоящий из транспортирования молекул воды или ионов гидроксония к поверхности катода; превращения иона гидроксония в адсорбированный на поверхности металла атом водорода.

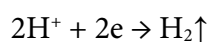
Диффузия водорода обуславливает перемешивание «кислой» воды. Нейтрализация кислых компонентов происходит за счёт образования ОН⁻-групп [7].



При электролизе «кислых» стоков на аноде идут реакции:



Вероятность разряда на аноде сульфатных групп мала, поэтому в первую очередь, согласно потенциалу выделения, разряжаются гидроксильные группы, а анодный поток подкисляется. На катоде электроны присоединяются к положительно заряженным ионам из раствора:



Об окончании процесса нейтрализации свидетельствует уменьшение силы тока на электродах до нуля (на стальных электродах это происходит через 40 мин, на платиновых – через 45 мин); одновременно при этом до нуля уменьшалась электропроводность (рис. 3–5).

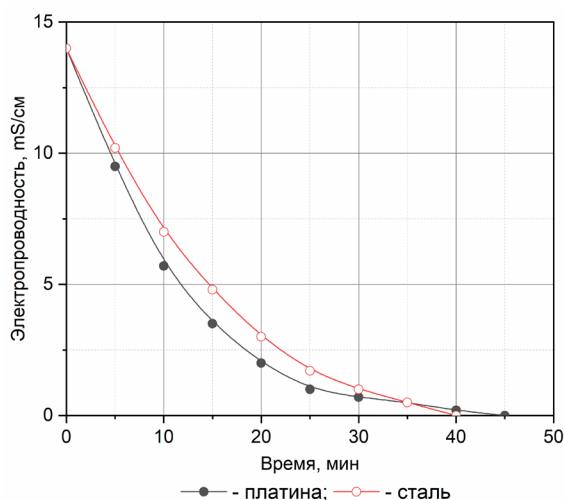


Рис. 4. Изменение электропроводности «кислой» воды с течением времени

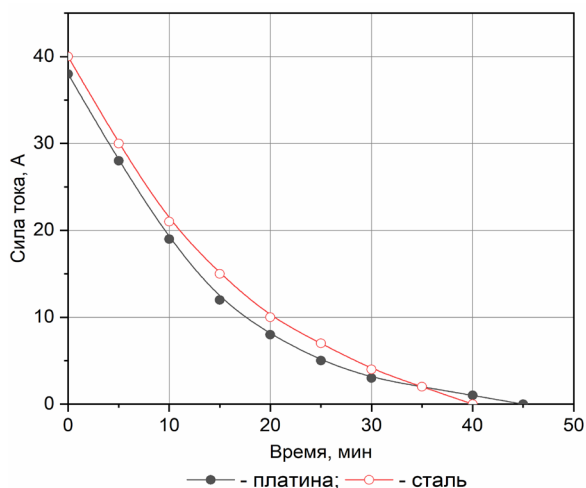


Рис. 3. Изменение силы тока от времени нейтрализации

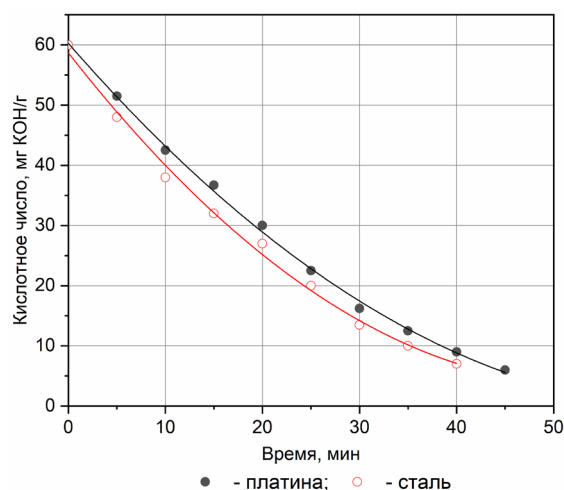


Рис. 5. Изменение кислотного числа от времени нейтрализации

В табл. 2, 3 приведены результаты электрохимической нейтрализации и показатели ее эффективности.

Таблица 2. Эффективность электрохимической нейтрализации

Загрязняющее вещество	Содержание, мг/дм ³			Эффективность нейтрализации, %	
	до нейтрализации	через 45 мин (платиновые электроды)	через 40 мин (стальные электроды)	платиновые электроды	стальные электроды
Нефтепродукты	5	1,2	1,6	76	68
Сульфат-ионы	330	0	30	100	90,9
ПАВ	26	15,5	17	40,4	34,6
Серная кислота	38	3	4	99,2	98,9



Таблица 3. Показатели «кислой» воды после электрохимической нейтрализации

Показатели	Значения показателей		
	до нейтрализации*	через 45 мин (платиновые электроды)	через 40 мин (стальные электроды)
Сила тока, А	38/40	0	0
Электрическая плотность, А/м ²	230/242	0	0
Электропроводность, мС/см	14	0	0
Кислотное число, мг КОН/г	60	6	6
Сопротивление электродов, Ом	0,79/1,5	200	200
Температура, °С	+18	+98	+95
рН	2	7	7

* В числителе – для платиновых, в знаменателе – для стальных электродов.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что электрохимическая нейтрализация «кислой воды» более эффективна (в особенности, на платиновых электродах: разница по сравнению с процессом на стальных электродах достигает 8%) по сравнению с методами, основанными на применении нейтрализующих агентов [8]. Применение платиновых электродов в промышленных масштабах практически исключено; при этом следует заметить, что нейтрализация на стальных электродах протекает быстрее.

Разработанная технология нейтрализации «кислой» воды – крупнотоннажного отхода нефтеперерабатывающей промышленности – обеспечивает охрану окружающей среды, ресурсосбережение и сохранение здоровья населения.

Литература

1. О Ярославском нефтеперерабатывающем заводе им. Д.И. Менделеева. URL: <http://npz-mendeleev.ru/?a=about>
2. Филиппова О.П. Комплексная утилизация кислых гудронов – крупнотоннажного отхода процесса получения нефтяных масел: автореф. дис. д-ра техн. наук: 03.00.16. Иваново, 2008. 32 с.
3. Сингх С., Шарма Л.К., Сарасват А., Сиддики И.К., Сингх Р.К.П. Электрохимическое окисление альдегид-п-арилгидразонов на платиновом электроде и характеристики полученных продуктов. *Электрохимия*. 2014. Т. 50. № 9. С. 924-931. DOI: 10.7868/S0424857014090096.
4. Галикова Э.В., Филиппова О.П. Образование кислых стоков в кислородных прудах, нейтрализация кислых стоков электрохимическим способом. *Пятая Всероссийская студенческая научно-техническая конференция «Интенсификация тепло-массообменных процессов, промышленная безопасность и экология», г. Казань, 23-25 мая 2018 г.: сб. материалов конф., секция 4*. Казань: Изд-во КНИТУ, 2018. С. 364-366.
5. Кузьмина Е.В., Карасева Е.В., Чудова Н.В., Иванов А.Л., Колосницын В.С. Нефтяной кокс как активный материал отрицательного электрода литий-серных аккумуляторов. *Электрохимия*. 2021. Т. 57. № 3. С. 131-141. DOI: 10.31857/S0424857021030063.
6. Тюнина Е.Ю., Чекунова М.Д. Электропроводность и потенциалы разложения растворов LiASF₆ в смешанном растворителе пропиленкарбонат-N,N-диметилформамид. *Электрохимия*. 2021. Т. 57. № 3. С. 152-161. DOI: 10.31857/S0424857021030129.
7. Сахибгареев С.Р., Цадкин М.А., Бадикова А.Д., Осипенко Е.В. Некоторые закономерности деструктивно-каталитической переработки нефтяного сырья на модифицированных катализаторах на основе хлоридов щелочноземельных металлов. *Баширский хим. журн.* 2020. Т. 27. № 3. С. 47-51. DOI: 10.17122/bcj-2020-3-47-51.
8. Почиталкина И.А., Артамонов А.В., Бессолова Ю.А., Торочков Е.Л. Технология нейтрализации сточных вод с рециркуляцией шлама. *Труды Кольского научного центра РАН*. 2020. Т. 11. № 3-4. С. 18-23. DOI 10/37614/2307-5252/2020/4/4/003.

Поступила в редакцию 16.04.2021

Принята к опубликованию 20.09.2021



КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТИ ГЕТЕРОРЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА α,β -НЕПРЕДЕЛЬНЫХ ТИОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С НЕСИММЕТРИЧНЫМИ ДИЕНОФИЛАМИ

К. Л. Овчинников, М. В. Старостин, Н. Н. Ларионов

Овчинников К.Л., канд. хим. наук, доцент, Старостин М.В., магистрант, Ларионов Н.Н., магистрант
Институт химии и химической технологии, Ярославский государственный технический университет,
Московский пр., 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023
E-mail: ovchinnikovkl@ystu.ru, misha.starostin@yandex.ru, larionov.company@gmail.com

Ключевые слова:

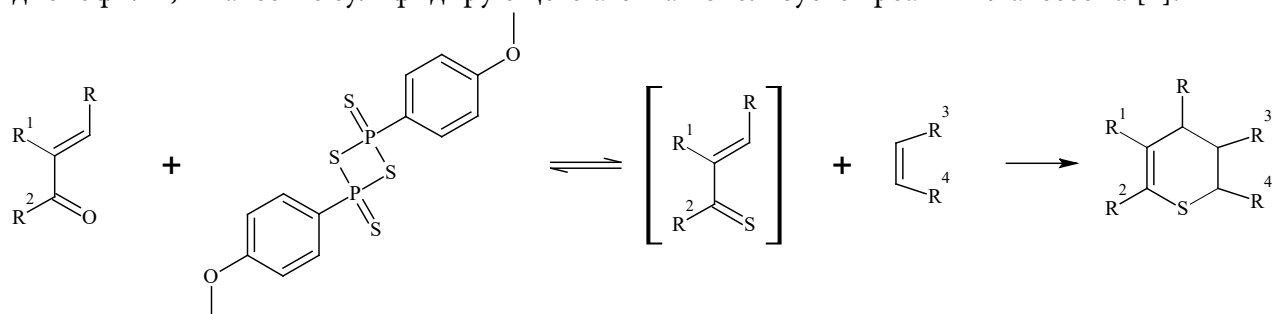
непределённые тиокарбонильные соединения, гетерореакция Дильса-Альдера, тиопираны, квантово-химическое моделирование, теория функционала плотности

Выполнено квантово-химическое исследование гетерореакции Дильса-Альдера получения различных замещённых 3,4-дигидро-2H-тиопиранов. Исследованы стерический и электронный факторы, влияющие на протекание реакции α,β -непределённых тиокарбонильных соединений с несимметричными диенофилами. Использованы методы AM1, B3LYP. В результате анализа расчетных данных для случая несимметричных диенофилов было доказано, что региоселективность реакции подчиняется электронному фактору и может быть описана энергиями активации реакции, энергиями и параметрами локализации граничных орбиталей. Расчетные данные подтверждаются экспериментальными.

Введение

Тиопираны являются практически значимыми соединениями и представляют интерес с позиций синтетической органической химии. Они могут являться исходными соединениями для синтеза различных биологически активных веществ, лекарственных препаратов. В связи со значимостью тиопиранов актуальной задачей является разработка и совершенствование способов их получения из доступных исходных соединений.

Одним из наиболее перспективных является способ получения тиопиранов по гетерореакции Дильса-Альдера [1-3]. Исходными соединениями для данной реакции являются α,β -непределённые карбонильные соединения в качестве диена и различные диенофилы; в качестве сульфидирующего агента используется реактив Лавессона [4]:





В настоящем исследовании нами было проведено математическое моделирование данного способа получения тиопиранов для случая взаимодействия 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она со стиолом и акрилонитрилом и рассмотрены факторы, влияющие на региоселективность протекания реакции.

Основная часть

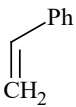
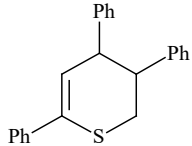
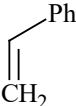
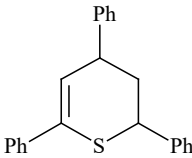
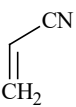
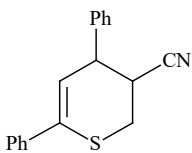
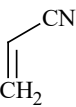
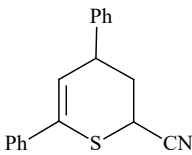
Для быстрого расчета всех структур и реакционных путей был использован полуэмпирический метод AM1 [5, 6]. Для получения более точных результатов расчеты также проводились методом функционала электронной плотности B3LYP [7], обеспечивающим достаточно высокую точность определения геометрии при относительно невысоких требованиях к компьютеру.

Для расчетов был выбран современный трехэкспоненциальный 3 ζ (трипл-зета) базис def2-TZVP(-f) с поляризационными функциями [8, 9], который обеспечивает вполне приемлемую точность для расчета геометрии, энергетических и электронных параметров органических молекул и исследования реакций.

Все полуэмпирические квантово-химические расчеты были выполнены с помощью программы MOPAC 2016. Все расчеты методами функционала электронной плотности – с помощью программы Orca 4.0.1.2 [10].

Сначала для оценки влияния стерического фактора на строение переходного состояния для несимметричных диенофилов были рассчитаны структуры продуктов и переходных состояний обоих вариантов присоединения (табл. 1).

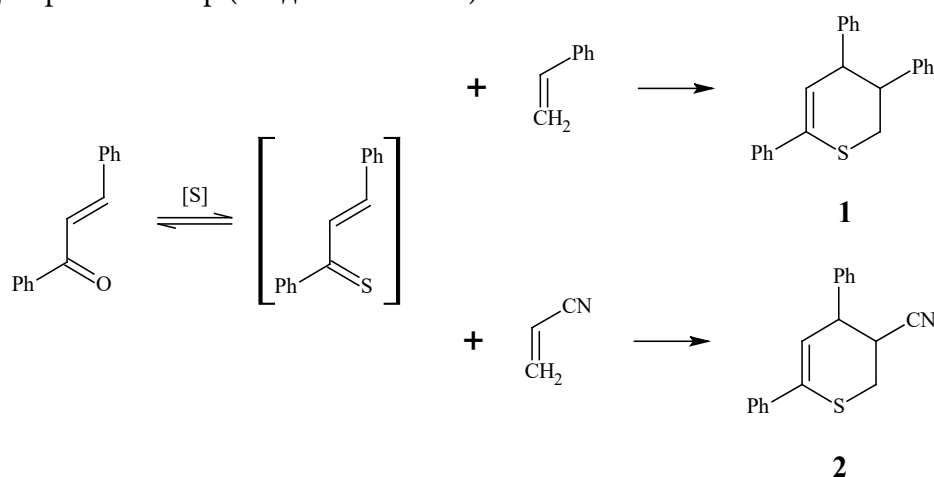
Таблица 1. Длины связей в региоизомерах некоторых тиопиранов и переходных состояниях их образования (метод B3LYP)

Диенофил	Тиопиран	Тиопиран		Переходное состояние	
		R_{C-S} , Å	R_{C-C} , Å	R_{C-S} , Å	R_{C-C} , Å
		1,83	1,56	2,20	2,48
		1,85	1,54	2,60	2,13
		1,83	1,56	2,21	2,44
		1,85	1,54	2,47	2,17



Из таблицы видно, что в переходных состояниях во всех случаях наблюдается увеличенное межатомное расстояние со стороны объемного заместителя в диенофиле, независимо от направления его присоединения. Такая ситуация полностью соответствует классическим представлениям о стерическом эффекте, поэтому можно с уверенностью говорить о влиянии стерического фактора на геометрию переходного состояния в этих реакциях. Для конечных продуктов влияние стерического фактора на геометрию нивелируется, судя по минимальным различиям в длинах соответствующих связей.

Однако, по экспериментальным данным [1], в результате реакций образуется только один региоизомер (соединения 1 и 2):



Поскольку наблюдаемая экспериментально региоселективность не согласуется с влиянием стерического фактора, описанного выше, нами было сделано предположение, что протекание реакции подчиняется электронному фактору.

В табл. 2 приведены расчетные энергии активации реакции получения различных региоизомеров циклоприсоединения тиохалкона к стиролу и акрилонитрилу.

Таблица 2. Расчетные энергии активации реакции получения различных региоизомеров циклоприсоединения тиохалкона к стиролу и акрилонитрилу (метод B3LYP)

Диенофил	Тиопиран	E_a , кДж
		65,10
		79,59
		55,89
		75,70

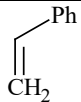
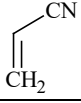


Как видно из таблицы, для стирола и акрилонитрила расчетные энергии активации меньше именно для экспериментально полученных продуктов. То есть энергетически выгодно присоединение диенофила к диену таким образом, что его незамещенный атом углерода образует связь с атомом серы тиохалкона.

Вероятно, это связано со значительной долей ВЗМО, локализуемой на атоме серы, что обеспечивает нуклеофильные свойства серы. Для диенофила, содержащего электроноакцепторную группу, электрофильные свойства характерны для бета-углеродного атома по отношению к этой группе.

Для проверки этого предположения были рассчитаны квадраты коэффициентов волновой функции p_z -орбитали ВЗМО на реакционных центрах в диене и НСМО в диенофиле. Так, энергия ВЗМО тиохалкона составляет -8,508 эВ, C^2p_z ВЗМО на атоме серы 0,862 эВ, а на атоме углерода – 0,011 эВ. Для диенофилов энергии НСМО и C^2p_z на реакционных центрах представлены в табл. 3.

Таблица 3. Расчетные энергии НСМО некоторых несимметричных диенофилов и квадраты коэффициентов волновой функции на α - и β -углеродных атомах (метод AM1)

Диенофил	$E_{НСМО}$, эВ	C^2p_z α -углеродного атома	C^2p_z β -углеродного атома
	0,019	0,089	0,202
	-0,050	0,305	0,466

Из таблицы видно, что во всех случаях наибольшая доля НСМО диенофилов приходится на бета-углеродный атом, обуславливая его высокую электрофильность относительно альфа-углеродного атома. Таким образом, наиболее предпочтительной мишенью для атаки нуклеофильного атома серы тиохалкона является высокоэлектрофильный бета-углеродный атом несимметричного диенофила. Это объясняет наблюдаемую региоселективность протекания таких реакций.

Выводы и рекомендации

В результате анализа расчетных данных, полученных методами AM1 и V3LYP, для гетерореакции Дильса-Альдера синтеза 3,4-дигидро-2H-тиопиранов из несимметричных диенофилов и α,β -непредельных тиокарбонильных соединений было показано, что региоселективность реакции соответствует рассчитанной энергии активации, подчиняется электронному фактору и может быть охарактеризована энергиями и параметрами локализации граничных орбиталей. Расчетные данные полностью согласуются с экспериментально наблюдаемой региоселективностью протекания реакции.

Литература

1. Takayuki Karakasa, Shinichi Motoki. Chemistry of α,β -Unsaturated Thione Dimers. 1. Preparation of α,β -Unsaturated Thione Dimers and Thermolysis of These Dimers in the Presence of Acrylonitrile or Acrylamide. *J. Org. Chem.* 1978. Vol. 43. N 21. P. 4147-4150. DOI: 10.1021/jo00415a036.



2. **Takayuki Karakasa, Shinichi Motoki.** Chemistry of α,β -Unsaturated Thione Dimers. 2. Reactions of Thiochalcones and 2-Arylidene-1-thiotetralones with Some Olefins and the Parent Ketones of the Thiones. *J. Org. Chem.* 1979. Vol. 44. N 23. P. 4151-4155. DOI: 10.1021/jo01337a029.
3. **Takayuki Karakasa, Hiroshi Yamaguchi, Shinichi Motoki.** Chemistry of α,β -Unsaturated Thione Dimers. 3. Reactions of Thiochalcones and 2-Arylidene-1-thiotetralones with Cumulenes Containing a Carbon-Carbon Double Bond. *J. Org. Chem.* 1980. Vol. 45. N 6. P. 927-930. DOI: 10.1021/jo01294a001.
4. **Merkulova E.A., Kolobov A.V., Ovchinnikov K.L.** A convenient synthesis of 3,4-dihydro-2H-thiopyran-2,3-dicarboxylic acid derivatives. *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* 2019. Vol. 68. N 3. P. 606-609. DOI: 10.1007/s11172-019-2462-y.
5. **Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P.** Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* 1985. Vol. 107. N 13. P. 3902-3909. DOI: 10.1021/ja00299a024.
6. **Dewar M.J.S., Yuan Y.C.** AM1 parameters for sulfur. *Inorg. Chem.* 1990. Vol. 29. N 19. P. 3881-3890. DOI: 10.1021/ic00344a045.
7. **Becke A.D.** A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 98. Iss. 2. P. 1372-1377. DOI: 10.1063/1.464304.
8. **Weigend F.** Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2006. Vol. 8. Iss. 9. P. 1057-1065. DOI: doi.org/10.1039/B515623H.
9. **Weigend F., Ahlrichs R.** Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005. Vol. 7. Iss. 18. P. 3297-3305. DOI: 10.1039/B508541A.
10. **Neese F.** The ORCA program system. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2012. Vol. 2. Iss. 1. P. 73-78. DOI: 10.1002/wcms.81.

Поступила в редакцию 06.09.2021

Принята к опубликованию 20.09.2021



СПОСОБ СИНТЕЗА 1,2,4,5-ТЕТРАКИС(БЕНЗАЗОЛ)БЕНЗОЛОВ

Р. С. Бегунов, А. А. Соколов

Бегунов Р.С., канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник; Соколов А.А., канд. хим. наук, старший научный сотрудник

Институт химии и химической технологии, Ярославский государственный технический университет, Московский пр., 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023

E-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru

Ключевые слова:

Реакция S_NAr , 1,3-дихлор-4,6-динитробензол, бензимидазол, бензотриазол, 1,2,4,5-тетраakis(бензимидазолил)бензол, 1,2,4,5-тетраakis(1H-бензотриазол-1-ил)бензол

Разработан простой метод получения 1,2,4,5-тетраakis(бензимидазолил)бензола и 1,2,4,5-тетраakis(1H-бензотриазол-1-ил)бензола, основанный на замещении всех функциональных групп в 1,3-дихлор-4,6-динитробензоле в условиях реакции S_NAr .

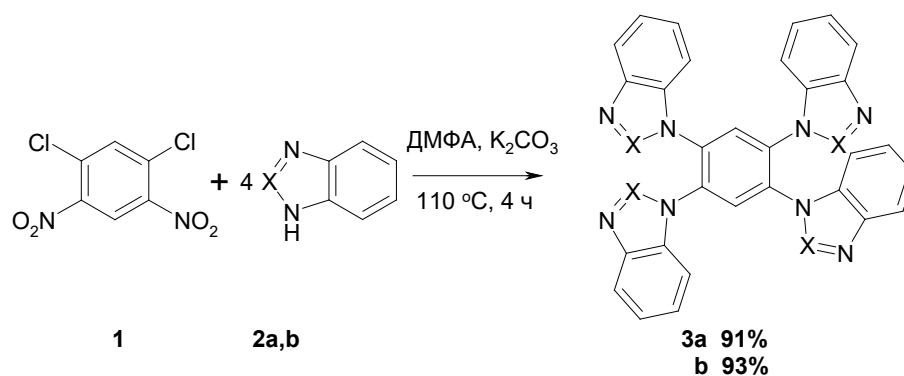
Введение

Симметричные полизамещенные производные бензола являются широко востребованными соединениями. Особенно это относится к аренам, содержащим первичные или циклические амины одинакового строения. Это связано с тем, что такие функциональные группы в 1,2,4,5-замещенных бензолах могут выступать в качестве координационных центров [1-5] для образования комплексов с различными соединениями. Поэтому подобные структуры используются в качестве лигандов для получения катализаторов [6], создания светопоглощающих комплексов, способных найти применение в оптоэлектронике [7] и т.д. Присутствие в молекулах лигандов циклических аминов открывает возможность их применения при разработке лекарственных препаратов. Так, комплексы 1,2,4,5-тетраakis(бензимидазолил)бензолов с цинком являются перспективным противоопухолевым средством. Их действие основано на способности преодолевать резистентность карциномы за счет индукции митохондриально-опосредованного апоптоза или запуска фрагментации митохондрий [8]. Однако исследований по изучению биологической активности подобных комплексных соединений известно незначительное количество. Это связано с отсутствием простых, экологически безопасных способов синтеза симметричных аренов, содержащих несколько циклических аминов в качестве заместителя. Например, для получения тетраakis(бензимидазолил)бензолов использовали нагревание 1,2,4,5-тетрацианобензола [9] или 1,2,4,5-бензолтетракарбоновой кислоты [8] с 1,2-фенилендиамином или его производным в полифосфорной кислоте при 190 °С в течение 4 ч.

Поэтому целью данной работы являлась разработка эффективного способа синтеза 1,2,4,5-тетраakis(бензазол)бензолов.



Ранее нами в статье [10] была показана возможность замещения в 1,3-дихлор-4,6-динитробензоле (1) всех функциональных групп в реакции S_NAr с тиофенолами при температуре 140 °С в течение 4 ч. В то же время образования тетразамещенных продуктов при взаимодействии с фенолом, анилином и морфолином не происходило. В связи с этим была исследована возможность использования в данном превращении в качестве нуклеофилов гетероциклических аминов – бензимидазола (2a) и бензотриазола (2b). Реакцию проводили в ДМФА в присутствии карбоната калия. Оказалось, что оба атома галогена и две нитрогруппы успешно замещались на используемые реагенты уже при 110 °С согласно схеме:



X = a) CH, b) N

Для полученных веществ были записаны ^1H ЯМР- (рис. 1 и 2) и ИК-спектры, а также масс-спектры низкого и высокого разрешения.

В ^1H ЯМР-спектре продукта 3a (см. рис. 1) присутствовали 5 сигналов от 22 протонов 1,2,4,5-тетракис(бензимидазолил)бензола. В самом слабом поле (8.53 м.д.) выходил синглет от H^3 и H^6 центрального бензольного кольца, сильно дезэкраанированный 4 электроноакцепторными азагетероциклическими фрагментами. При 8.38 м.д. наблюдался синглет от 4 протонов бензимидазолов, находящихся в положении 2 гетероцикла. Сигналы остальных протонов выходили в более сильном поле и имели вид двух дублетов и двух дублетов триплетов.

В масс-спектре низкого разрешения 1,2,4,5-тетракис(бензимидазолил)бензола отмечался только один сигнал от молекулярного иона с большой интенсивностью и m/z 541. Также около него присутствовал ряд изотопных пиков. Интересно, что все осколочные ионы, по-видимому, были малостабильны и имели очень малую интенсивность.

На ЯМР ^1H спектре 1,2,4,5-тетракис(1H-бензотриазол-1-ил)бензола (см. рис. 2) присутствовали 5 сигналов: четыре от протонов бензотриазольных фрагментов (интегральная площадь 16) и один синглет от двух протонов центрального бензольного кольца (интегральная площадь 2). Оба протона H^3 и H^6 являлись эквивалентными, поэтому выходили в виде синглета при 8.94 м.д. Такое сильное смещение в область высоких частот было вызвано наличием четырех электроноакцепторных гетероциклических фрагментов, два в *орто*-положении, а два в *мета*-положении к каждому из атомов водорода бензола. Протоны бензотриазольных колец имели вид двух дублетов и двух триплетов.

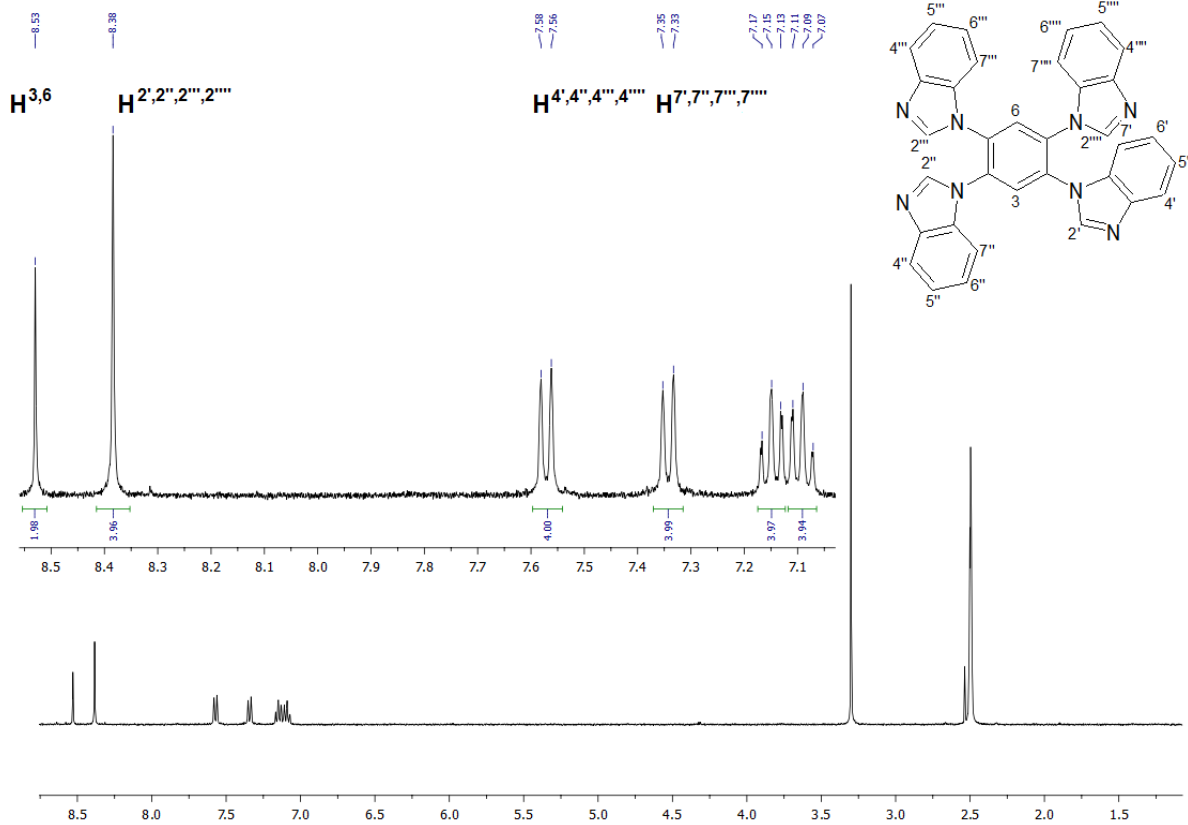


Рис. 1. ¹H ЯМР-спектр 1,2,4,5-тетракис(бензимидазол)бензола (Bruker DRX400, 400 МГц, DMSO-*d*₆, 303 К)

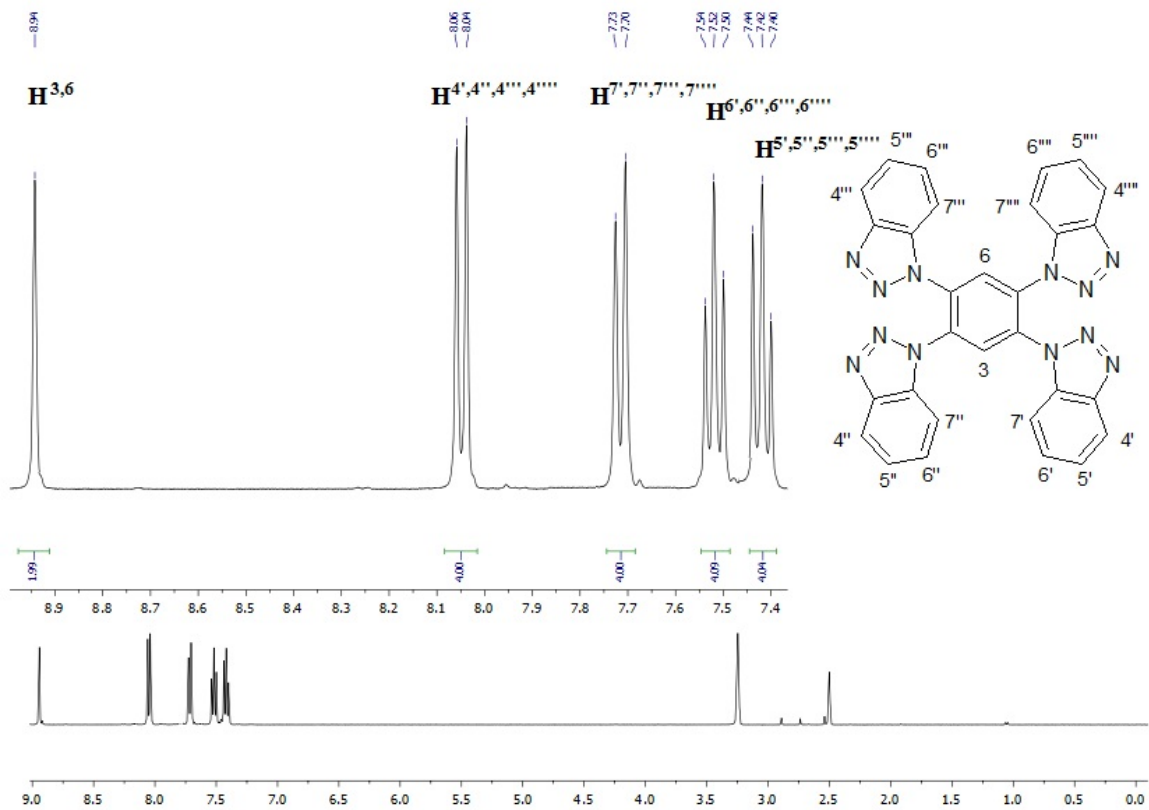


Рис. 2. ЯМР ¹H-спектр 1,2,4,5-тетракис(1H-бензотриазол-1-ил)бензола (BrukerDRX400, 400 МГц, DMSO-*d*₆, 303 К)



Сравнительную легкость получения N-замещенных 1,2,4,5-тетрааминобензолов в равнении с описанными ранее результатами с тиофенолами [10] можно объяснить тем, что многие гетероциклические фрагменты обладают активирующим эффектом, сравнимым с таковым для CN и CF₃ групп [11]. Таким образом, полученные нами данные являются новым примером реакций S_NAr, активированных азолами.

Синтезированные продукты могут быть интересны как лиганды для металлоорганических полимеров и для π-комплексобразования в супрамолекулярных системах.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе PolyTherm A со скоростью нагревания 3 °С/мин и не корректировали. ИК спектры регистрировали на приборе «Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer» на приставке Universal ATR Sampling Accessory методом НПВО. Условия записи спектров: диапазон 4000–600 см⁻¹, разрешение 4 см⁻¹, 32 сканирования. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» для растворов ДМСО-*d*₆ при 30 °С. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ¹H (δ_H 2,50 м.д.). Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «FINNIGAN MAT.INCOS 50» при ионизационном напряжении 70 эВ и температуре в камере ионизации 100–220 °С. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе «Bruker micrOTOF II» (Bruker Daltonics), 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 соединений 3 а,б. К раствору 2.09 г (17.7 ммоль) бензимидазола или 2.11 г (17.7 ммоль) бензотриазола в 20 мл ДМФА прибавляли 2.93 г (21.2 ммоль) безводного K₂CO₃ и 1.00 г (4.22 ммоль) реагента 1, перемешивали 4 ч при 110 °С, охлаждали и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, несколько раз промывали водой, сушили в сушильном шкафу и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол – ДМФА.

1,2,4,5-тетракис(бензимидазолил)бензол (3а). Выход: 91%. т. пл. = 350–353 °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 7.09 (т, 4H, H, J 7.6 Гц, H^{5',5'',5''',5''''}), 7.15 (т, 4H, H, J 7.0 Гц, H^{6',6'',6''',6''''}); 7.34 (д, 4H, H^{7',7'',7''',7''''}, J 8.0 Гц); 7.57 (д, 4H, H^{4',4'',4''',4''''}, J 7.7 Гц), 8.38 (с, 4H, H^{2',2'',2''',2''''}), 8.53 (с, 2H, H^{3,6}), MS, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 541 (100) [M⁺]. ИК (НПВО) ν/см⁻¹: 3029 (Ar), 1611 (Ar), 1529 (Ar), 1490 (Ar), 1464 (Ar), 1229 (Ar). HRMS: *m/z* вычислено C₃₄H₂₃N₈⁺ 543.2046 [M+H]⁺, найдено: 543.2031.

1,2,4,5-тетракис(1H-бензотриазол-1-ил)бензол (3б). Выход: 93%. т. пл. = 309–313 °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 7.42 (т, 4H, J 7.5 Гц); 7.52 (т, 4H, J 7.6 Гц); 7.72 (д, 4H, J 8.3 Гц); 8.05 (д, 4H, J 8.3 Гц); 8.94 (с, 2H, H^{3,6}). ИК (НПВО) ν/см⁻¹: 3091, 3058, 1606, 1493, 1450, 1282, 999, 768, 748. HRMS: *m/z* вычислено C₃₀H₁₉N₁₂⁺ 547.1856 [M+H]⁺, найдено: 547.1839.



Литература

1. **Khramov D.M., Boydston A.J., Bielawski C.W.** Highly Efficient Synthesis and Solid-State Characterization of 1,2,4,5-Tetrakis(alkyl- and arylamino)benzenes and Cyclization to Their Respective Benzobis(imidazolium) Salts. *Org. Lett.* 2006. V. 8. P. 1834. DOI: 10.1021/ol060349c.
2. **Chuang C.-H., Sathiyendiran M., Tseng Y.-H., Wu J.-Y., Hsu K.-C., Hung C.-H., Wen Y.-S., Lu K.-L.** Rigidity-Modulated Approach toward the Construction of Metallacycles from a Flexible Tetratopic Ligand. *Organometallics*. 2010. V. 29. P. 283. DOI: 10.1021/om9007604.
3. **Pan R.-K., Song J.-L., Li G.-B., Lu C.-Y., Liu S.-G.** Synthesis, crystal structure, redox property, and cytotoxic activity of a dinuclearcobalt(II) complex bearing a tetradentate benzimidazole ligand. *Monatshefte für Chemie*. 2019. V. 150. P. 1453. DOI: 10.1007/s00706-019-02477-5.
4. **Seillan C., Siri O.** Synthesis and characterization of N-alkyl 1,3-diamino-4,6-diamidobenzenes. *Tetrahedron Lett.* 2009. V. 50. P. 630. DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.11.089.
5. **Adams C.J., Costa R.C., Edge R., Evans D.H., Hood M.F.** On the Causes of Potential Inversion in 1,2,4,5-Tetrakis(amino)benzenes. *J. Org. Chem.* 2010. V. 75. P. 1168. DOI: 10.1021/jo902411b.
6. **Gurbuz N., Demir S., Ozdemir I., Cetinkaya B., Bruneau C.** New 1,2,4,5-tetrakis-(N-imidazoliniummethyl)benzene and 1,2,4,5-tetrakis-(N-benzimidazoliummethyl)benzene salts as N-heterocyclic tetracarbene precursors: synthesis and involvement in ruthenium-catalyzed allylation reactions. *Tetrahedron*. 2010. V. 66. P. 1346. DOI: 10.1016/j.tet.2009.12.004.
7. **Chen Z., Canard G., Jacquemin D., Bucher C., Giorgi M., Siri O.** Hetero-Bimetallic Effect as a Route to Access Multinuclear Complexes. *Inorg. Chem.* 2018. V. 57. P. 12536–12542. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01466.
8. **Xie Q., Liu S., Li X., Wu Q., Luo Z., Fu X., Cao W., Lan G., Li D., Zheng W., Chen T.** Dinuclearzinc (II) complexes containing (benzimidazol-2-yl)benzene that overcome drug resistance in hepatocellular carcinoma cells through induction of mitochondria fragmentation. *Dalton Trans.* 2014. V. 43. P. 6973. DOI: 10.1039/C4DT00198B.
9. **Tandon S.S., Thompson L.K., Bridson J.N., Dewan J.** Dinuclear Copper (II) and Cobalt (II) Complexes of the Tetradentate Ligand 1,2,4,5-Tetrakis(benzimidazol-2-yl)benzene (BTBI): Metallacyclic and Nonmetallacyclic Derivatives. X-ray Crystal Structures of $[\text{Cu}_2(\text{BTBI})_2\text{Cl}_2][\text{Cu}_2(\text{BTBI})\text{Cl}_2(\text{DMF})_4]\text{Cl}_4$ and $[\text{Co}_2(\text{BTBI})\text{Br}_4]_4\text{DMF}$. *Inorg. Chem.* 1994. V. 33. P. 54. DOI: 10.1021/ic00079a011.
10. **Begunov R.S., Gopanyuk P.D., Sokolov A.A., Sakulina V.O.** $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ Reaction of 1,5-Dichloro-2,4-dinitrobenzene with S-, O-, and N-Nucleophiles. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2018. V. 54. N 6. P. 945. DOI: 10.1134/S1070428018060209.
11. **Fekner T., Gallucci J., Chan M.K.** Intramolecular Aromatic Nucleophilic Substitution of the Benzimidazole-Activated Nitro Group. *Org. Lett.* 2003. V. 5. P. 4795. DOI: 10.1021/ol035761w.

Поступила в редакцию 30.08.2021

Принята к опубликованию 23.09.2021



INFLUENCE OF THE NATURE OF N-ALKYLATION OF GLYCOLURILS ON THEIR SOLVATION STRUCTURAL EFFECTS IN H/D-ISOTOPOLOGUES OF WATER BASED ON THE RESULTS OF THERMODYNAMIC STUDY OF SOLUTIONS

E. V. Ivanov, E. Yu. Lebedeva

Ivanov E.V., Candidate of Chemical Sciences, Senior Research; Lebedeva E.Yu., Candidate of Chemical Sciences Laboratory of thermodynamics of non-electrolyte solutions and biologically active substances, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry, Russian Academy of Sciences, Akademicheskaya st., 1, Ivanovo, 153045, Russia E-mail: evi@isc-ras.ru; eyl@isc-ras.ru

Keywords:

tetra-N-alkyl-substituted glycolurils; H/D water isotopologues; standard molar volumes and dissolution enthalpies; solvent isotope effects; molecular parameters; hydrophilic and hydrophobic hydration

This review is based on the analysis of data on the structural and thermodynamic properties of tetra-N-alkyl-substituted bicyclic bis-urea of the octane series (glycolurils), singly and dissolved in H₂O and D₂O, obtained by other authors. The paper discusses issues of the influence of the stereochemical nature of these bioactive compounds on their hydration processes. The researched substances are the low-toxic glycolurils with pharmacologically pronounced psychotropic effects, known under the commercial names Mebicar (tetra-N-methylanalog), Bicaret (tetra-N-ethylanalog), and the cis- and trans-N-diethyl-dimethyl-analogs, Mebicaret and Albicar. The last listed glycoluril, which is chiral in stereochemical nature, was investigated as racemate. The study also included the analysis of the available results of calorimetric, densitometric, and spectroscopic (for Mebicar) studies of glycolurils solutions in H/D isotopologues of water as well as quantum-chemical calculations of molecular parameters of these heterocyclic compounds in the ideal gas phase. It has been shown that the hydration of each of the studied tetra-N-alkyl-substituted glycolurils can be generally regarded as a superposition of two mechanisms – hydrophobic and hydrophilic. In the case of Bicaret, the former is dominant, while for Mebicar the latter obviously predominates. Regarding to the structural state and solvation in aqueous medium of glycolurils with mixed N-alkyl-substitution such as Albicar and Mebicaret, the stereochemical nature of their molecules predetermines a kind of "thermodynamic balance (dualism)" between the mentioned mechanisms. The paper outlines the distinctive features of the hydration process of racemic Albicar against the effects of intermolecular interaction in aqueous solution of achiral Mebicaret.

Introduction

Alkylsubstituted urea derivatives are mostly bio- and physiologically active compounds, among which bicyclic bis-ureas of the octane series, trivially called glycolurils, are of special interest [1-6]. The structure of the "molecular framework" of glycoluril is illustrated in Fig. 1.

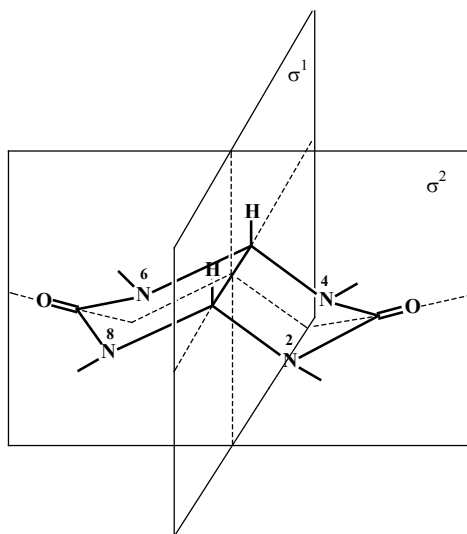


Fig. 1. Structure of glycoluril molecule with symmetry planes (σ^1 and σ^2) [2, 4]

Many representatives of this class of heterocyclic compounds possess rather wide spectrum of pharmacological effects and either are already effectively applied in medical practice, or serve as a basis for promising medicines. For example, over the past decades, the low-toxicity psychotropic drug *mebicar* (other names are *adaptole* and *mebix*), where the active substance is 2,4,6,8-tetramethylglycoluril, has been successfully used in medicine as a daytime tranquilizer, adaptogen, and antidepressant [3, 7-12]. A drug of chiral origin, *albicar* (2,6-diethyl-4,8-dimethylglycoluril, see Fig. 1), is being put into clinical trials. It has a broader spectrum of pharmacological effects in terms of treatment of neuropsychiatric disorders [13-17]. Additionally, the achiral equimolecular analogues of *albicar* with potential medical (antidepressant/anxiolytic) application – *N,N-mebicaret* and *N,N'-mebicaret* (2,4-diethyl-6,8-dimethyl- and 2,8-diethyl-4,6-dimethylglycoluril, respectively) were synthesized recently [1, 4-6, 18, 19]. *Bicaret* (2,4,6,8-tetraethylglycoluril), which possesses evident sedative activity, should be singled out among other tranquilizer drugs of this family of azaheterocycles [3-6, 20, 21].

The uniqueness of the nitrogen-containing compounds under consideration is because their relatively simple in structure bicyclic molecules possess extremely low toxicity and high speed of passage through lipid membranes *in vivo*. In particular, *mebicar* is ~150 times less toxic than known similar pharmacological agents – *diazepam* (*seduxen*) or *phenazepam* [3, 7, 11]. It is assumed [22] that the ability of these compounds to exhibit both hydrophilic and lipophilic properties is responsible for the bio- and physical availability of the considered alkylsubstituted glycolurils: they can easily penetrate cell membranes in the living organism and cross the *blood-brain* barrier, establishing a "relationship" between brain tissue cells (neural networks) and the capillaries of the circulatory system. Moreover, a high degree of bioavailability of this group of drugs is combined with the ease of their excretion from the living body [7, 14, 20]. However, the molecular mechanism of the pharmacological action of these compounds remains poorly understood.

To establish the nature of the physiological effect of the glycolurils considered, it is important to have information not only about the membrane permeability and the structure features of their molecules, but also about the structural and thermodynamic properties of these



compounds both in the crystalline and in the dissolved (solvated) state [4, 8-10, 12]. This information is necessary, first of all, to reveal *pharmacophoric activity* of functional (hydrophobic and proton-donor/acceptor) groups during the formation of "hydrate (solvate) complexes" involving the biomolecules in question. To describe pharmacophore in more detail [23, 24], the concepts of "excluded volume" as well as the allowed intervals of spatial orientation of hydrogen bonds are often introduced. Gathering information about these properties is also important in terms of creating models reflecting the state of a physiologically active compound in a living organism. This can be developed further by creating the physicochemical basis for QSPR (*Quantitative Structure-Property Relationships*) models that predict functional activity and allow screening of newly synthesized drugs with potential medical applications [4].

The results of studies conducted in this field of solution physicochemistry show that, along with conclusions from spectroscopic analysis [1, 6, 25], data on the standard thermodynamic characteristics of glycolurils dissolution in water and mixed solvents provide indispensable information on both intermolecular interactions in the formed binary (triple) system and on its structural features. These features are known to carry information only about *supramolecular* (i.e., structural-average) properties of the liquid-phase system [26-29], so the necessary information about the intermolecular interaction can be obtained indirectly using various approaches and approximations [27-30]. A number of problems were avoided when studying the thermodynamic properties of tetra-*N*-alkyl-substituted glycolurils in isotopic analogues of water (H_2O and D_2O). The $\text{D}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ -isotope effects (IEs) of the solvent, due to the quantum nature of their origin [30-36], carry valuable information on the nature of intermolecular specific interactions and hydrophobic effects, as well as on the structural transformations in the newly formed hydrate complex [4].

We wanted to summarize the results of our works and works of other authors during the last two decades. To do that, in this review, we have systematized the data from calorimetric, densitometric, spectroscopic, and some other studies on the solutions of tetra-*N*-alkyl-substituted glycoluril derivatives (*mebicar*, *albicar*, *N,N-mebicaret*, and *bicaret*) in plain and deuterated water. The approach based on the reasonable combination of precision experimental methods with the $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O}$ -isotopic substitution procedure allowed us to analyze in detail the manifestations and specific features of hydrophilic and hydrophobic hydration of the pharmacophore molecules of the considered group of substances and to draw conclusions about the state of the latter in the aqueous medium under insignificant solvent structure perturbation.

For the comprehensive analysis of the obtained standard volumetric and enthalpy characteristics of dissolution and solvation of the mentioned glycoluriles in H_2O and D_2O , we deemed necessary to involve available data on their physico-chemical and thermodynamic properties in individual (crystalline and gaseous) state. We would like to remind that according to IUPAC recommendations [26, 36], its state in a hypothetical ideal solution of unit concentration, in which molecules are in the same energy and structural state as in an infinitely diluted by component 2 solution, is taken as the *standard state* of the dissolved substance (2) in solution. The standard solvent state (1) in solution is the pure solvent state at pressure 0.1 MPa and "current" temperature. In other words, the standard state postulates the complete absence of concentration-dependent 2-2-interactions of the dissolved compound, which greatly facilitates



the interpretation of thermodynamic effects induced by 1-2-interactions in the resulting binary liquid-phase system.

COMPARATIVE CHARACTERIZATION OF TETRA-*N*-ALKYLSUBSTITUTED GLYCOLURIL DERIVATIVES AND H/D-ISOTOPE WATER ANALOGUES

Properties of tetraalkylated glycolurils in the individual state

As we noted above, the bicyclic alkyl derivatives of urea under consideration are mostly effective low-toxicity drugs for psychotropic (neurotropic) purposes. Thanks to the purposeful efforts of the staff of the Laboratory of Nitrogen-Containing Compounds at the N.D. Zelensky Institute of Organic Chemistry, RAS, the process of stereocontrolled synthesis of these glycolurils, based on cyclocondensation reaction involving glyoxal or 4,5-dihydroxy-2-imidazolidinone [37], is constantly being improved [2, 5, 17].

Stereochemical aspects of the tetra-*N*-alkylated glycoluril structure are that due to the rigidity of the heterocyclic framework and *cis*-membering of annelated imidazolidine (five-membered) rings, their molecular structures in general have the shape of a *half-opened book* or "seagull wings" [1-6, 17, 38, 39] (see Fig. 1). Due to the presence of asymmetric "glyoxal" carbon atoms C(1) and C(5), many of these compounds are *chiral* and are in racemic form. Among the glycolurils considered here, only the *trans*-coordinated *albicar* has both properties (Fig. 2). However, due to the existing problems of isolation of *R/S*-enantiomerically pure crystals of this compound [2, 5, 13, 15], hereinafter we will discuss only the results of studies of structural and thermodynamic properties of racemic form of *albicar* in individual and dissolved (in H₂O and D₂O) states. In turn, glycolurils are *achiral* if they have the symmetry plane σ^1 or σ^2 , i.e. corresponding to *N*(2,4)-, *N*(2,8)- or *N*(2,4,6,8)-positions of the same alkyl substituents. This group of compounds includes *mebicar*, *bicaret*, and *N,N*(*N'*)-*cis*-isomers of *mebicaret* (see Fig. 1 and 2). Unfortunately, we have not yet been able to obtain reliable experimental data on the physicochemical and thermodynamic characteristics of *N,N'*-*mebicaret* (2,8-diethyl-4,6-dimethylglycoluril) both in the individual state and as a dissolved substance in aqueous media H₂O and D₂O. Therefore, hereinafter we will discuss only achiral *N,N*- or 2,4-diethyl-6,8-dimethyl-substituted glycoluril (for convenience we will call it *mebicaret* — see Fig. 2, c), the relevant properties of which are well studied.

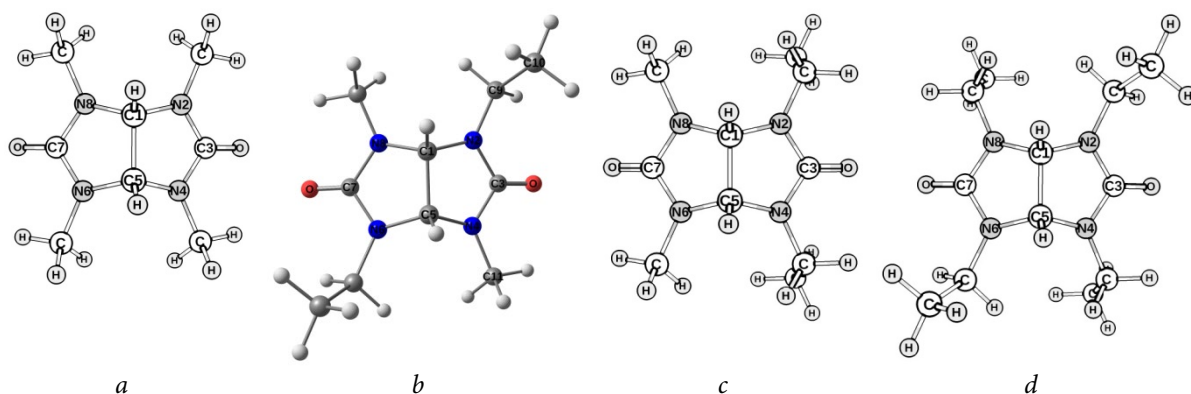


Fig. 2. Equilibrium structures of the investigated glycolurils according to quantum-chemical (DFT) calculations: a – *mebicar*, b – *albicar*, c – *mebicaret*, d – *bicaret*



Table 1 contains compiled information on the properties of the compared glycolurils in the crystalline state. Note that there are different interpretations of the names of these compounds in the scientific literature. Thus, according to the IUPAC nomenclature classification, they form a family of tetra-*N*-alkyl-substituted tetrahydroimidazo[4,5-*d*]imidazole-2,5(1*H*,3*H*)-dions [37]. At the same time, currently another (trivial) nomenclature is more widely used for naming the representatives of this class of organic compounds [1-5, 40]: alkylsubstituted in corresponding *N*-positions of 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dions (or glycolurils).

Table 1. Some physico-chemical and thermodynamic characteristics of the studied tetra-*N*-alkyl-substituted glycolurils [4]

Glycoluril	CAS ^a	M_2^b	$T_{\text{melt.}}^c$	$\Delta_{\text{melt.}}H_2^*^d$
<i>Mebicar</i> C ₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	10095-06-4	198.223	507.3	36.4
<i>Albicar</i> C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	71540-88-0	226.279	392.3	20.2
<i>Mebicaret</i> C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	71540-89-1	226.279	367.7	25.4
<i>Bicaret</i> C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	42563-65-5	254.332	388.2	27.4

^a Chemical Abstracts Service registration number.

^b Molar mass, g·mol⁻¹.

^c Melting point, K.

^d Standard enthalpy of melting, kJ·mol⁻¹.

Comparison of the values $T_{\text{melt.}}$ and $\Delta_{\text{melt.}}H_2^*$ measured by differential scanning calorimetry (using DSC 204 F1 Phoenix) (see Table 1) suggests that the significant increase in temperature and enthalpy of melting of *mebicar* is associated with a significant strengthening of the molecular crystal lattice of tetra-*N*-methylated glycoluril. Although there is a relative comparability of $T_{\text{melt.}}$ for *mebicaret*, *bicaret*, and chiral *albicar*, the latter has the lowest the melting heat, apparently, due to the stereochemical features of the structure of the racemic form of this compound. According to [13], due to the formation of H-bonds via methine groups of glyoxal bridge, *albicar* molecules are grouped into layers with hydrophobic "coating" from ethyl radicals that in many respects explains the fact of metastability of the formed racemic crystals.

The enthalpy of sublimation, which is more sensitive to the energy state of the crystal structure, $\Delta_{\text{subl.}}H_2^*$, has so far been obtained only for *mebicar* (108.6 ± 3) kJ·mol⁻¹ at $T = 298.15$ K) by mass spectroscopic method with a Knudsen effusion cell [39]. The crystal structures of other compounds of the studied series showed quite low thermal stability, decomposing under heating or temperature hysteresis (metastability) in heating-cooling processes indicating the absence of thermodynamic equilibrium in the effusion cell due to the phase transformations in the system. In turn, crystallographic data were obtained only for *bicaret* and *albicar* [1, 13]. There are no similar results for *mebicar* in the literature due to the problems associated with the *biniality* (dichotomy) of its crystal in diffraction studies, but the common conclusions of the authors [1, 13, 38] indicate that the molecular structures of the glycolurils compared are conformationally similar. Each of the pentanuclear cycles of the molecule individually has an almost planar structure with a maximum deviation of atoms from the average cycle plane not exceeding $5 \cdot 10^{-10}$ cm. This can also be seen in the small values of the corresponding dihedral angles of no more than 9.5°. However, due to the significant steric tension that exists between



adjacent cycles, the structure of the glycoluril molecule as a whole is far from planar [1, 4, 13, 38, 39, 42].

We have carried out (jointly with assoc. prof. Yu. A. Zhabanov from ISUCT, Ivanovo) the quantum-chemical calculations of the geometric parameters of molecules and electron spectra of the glycolurils of the considered series. They allowed us to detail the conformational features of their structure (see Fig. 1 and 2) due to the rigidity of the heterocyclic framework and the annelated *cis*-joining between adjacent nitrogen atoms. To do that, we have applied the high-level density functional theory (DFT) method with the basis sets B3LYP/cc-pVTZ and B3LYP/cc-pVQZ [39, 41, 42]. It was found that the difference in inter-nuclear distances of the compared molecules does not exceed $1 \cdot 10^{-10}$ cm, and the values of the valence angles diverge by no more than 2° . In other words, the introduction of C_2H_5 groups into the *N*-methyl-substituted positions of the heterocyclic backbone has no significant influence on the geometrical structure of the studied molecules (see Fig. 1 and 2). This is indicated by the similarity of electronic absorption spectra for tetra-*N*-alkyl-substituted glycolurils with maximum wavelength in the UV region around 180 nm (Fig. 3).

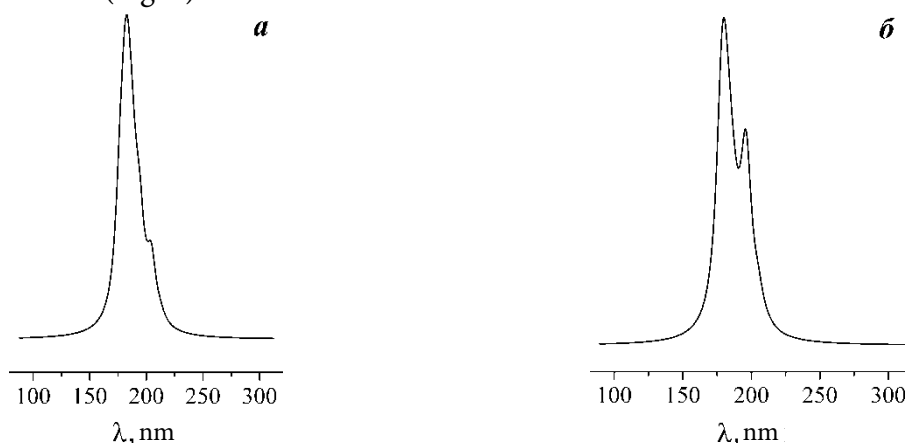


Fig. 3. Calculated (within DFT) electronic spectra of *mebicaret* (a) and *bicaret* (b)

At the same time, the branching of the peripheral hydrocarbon *N*-substituents in the transition from *mebicar* to *bicaret* complicates the stereochemical nature of the molecule because of several additional conformational states which differ in the position of ethyl radicals relative to the plane of the heterocyclic structure. Conformers of this kind differ not only in the energy state, but also in the type of structural symmetry. For example, the *mebicar* molecule in equilibrium has the C_2 symmetry structure, and the structure of *N,N*-*mebicaret* conformer with minimal energy in the equilibrium state belongs to the C_s symmetry point group. In turn, the basic *N,N'*-*mebicaret* conformers possess a C_1 symmetry structure. From the calculated six energy states of *bicaret* molecule, the minimal energy level appeared to be possessed by a conformer with such an arrangement of ethyl groups, which provides the greatest distance from each other of the corresponding CH_3 -groups. The structure of the indicated conformer (with non-planar cycles) belongs to the point group of symmetry C_1 .

As mentioned above, the conformation of the bicyclic backbone in all studied cases has a structure resembling the shape of seagull wings or a half-opened book (see Fig. 1), with an average labile "opening angle" between the planes of two cyclic fragments $\sim 119^\circ$ [1, 38]. In *bicaret*, *albicar*, or *mebicaret* crystals, the terminal CH_3 -groups of ethyl radicals are located under the



wings of the "folded" structure of the molecule in the *gosh*-position with respect to the C-N-bonds that connect both cycles with the C-C-junction (glyoxal bridge, see Fig. 1). It should be noted that C-H...O contacts play an important role in the redistribution of electron density in glycoluril molecule at its full *N*-alkylation, associated with the increase of "peripheral" hydrocarbon chain [13]. Thus, the transition from *mebicar* to *bicaret* can lead not only to a change in the donor/acceptor capacity of carbonyl oxygen and methine ("bridging") protons but also to the *elimination* of "activity" of said protons due to the screening of pharmacophore centers because of increasing steric obstacles to the formation of hydrogen bonds. Consideration of such factors is a necessary condition for justification of thermodynamic effects of dissolution and solvation of the considered glycoluril derivatives in H/D-isotopologues of water [4].

Structural and isotopic differences between ordinary and heavy (deuterated) water

According to IUPAC terminology [43], isomeric compounds whose molecules differ only in isotopic composition should be referred to as *isotopologues*. The latter include the H/D-isotopologues of water, H₂O and D₂O, which allows us to use these names further when discussing the thermodynamic and structural effects of dissolution and hydration of glycolurils.

Based on numerous previous studies (compiled, for example, in [4, 30-36, 44-46]), we can state that the liquid phase of heavy water (D₂O) is inherently more structured than the H₂O medium. The greater structuredness of D₂O is combined with a higher rate of change of its structural state under the influence of changing temperature and concentration of the dissolved substance. This can be explained by the fact that the local structural formations of H/D-isotopologues of water are highly mobile near-ordered systems with slightly different intermolecular hydrogen bonding energies. If the value of the latter in an environment of ordinary water: is on average ~15.5 kJ·mol⁻¹ [34, 44, 47], then in absolutely deuterated water the D-bonding energy increases by ~1 kJ·mol⁻¹ [4, 30, 31, 34-36]. Therefore, the same effects on the H/D isotopologues of water cause approximately the same effect, but since the relative number of hydrogen bonds and their strength are greater in the case of D₂O, the overall structural change is greater in the heavy water environment.

One of the main reasons for the H/D-isotopic difference in the hydrogen bonding energy of water is the quantum effect, which is the difference in the amplitudes of the anharmonic zero oscillations of H₂O and D₂O molecules [31-34, 45, 46]. This circumstance also causes a change in the inter-nuclear distances in the water molecule and, as a consequence, its van der Waals volume $v_{vdw,2}$. Thus, O-H → O-D substitution induces a ~3% bond reduction [35], while the values $v_{vdw,2}$ reduce for 0.07 nm³ [34, 36]. In turn, this leads to a change in the donor-acceptor properties of the water molecule, i.e., its ability to form hydrogen bonds with neighboring molecules. According to the conclusions [34, 48], the consequence of the electron density redistribution in the molecular quantum-chemical complexes of water at the substitution of H₂O for D₂O is the strengthening of the electron-accepting ability of aqueous medium during a general weakening of its electron-donating properties. This circumstance, along with a decrease in the frequencies of hindered libration (torsion vibrations) by ~2.4 kJ·mol⁻¹ [49] and the valence deformation vibrations of the intramolecular O-H bond at the proton replacement by a deuteron, predetermines an increase in the dissociation energy of hydrogen bonds in heavy water [4, 31-34].



Note that the approaches available in the literature for the analysis of differences in the structural properties of H/D-isotopologues of water contain many conditions. However, in the study of the inherently relative thermodynamic characteristics of dissolution with the corresponding IEs, the change in the supramolecular (or macro-) structure of the liquid, which does not require any particular model, is paramount.

RESULTS OF EXPERIMENTAL STUDY OF PROPERTIES OF GLYCOLURILS AS DISSOLVED SUBSTANCES IN WATER ISOTOPOLOGUES

Analysis of spectroscopic data on mebicarsolutions

The results of ^{13}C -NMR spectroscopic study of *mebicar* solutions in water isotopologues [4] are important for the investigation of hydration specifics of tetra-*N*-alkyl-substituted glycolurils.

Analysis of the evolutions temperature dependences of the chemical shifts δ of the carbon atoms (^{13}C) of *mebicar* in H_2O and D_2O presented in Fig. 4 show that the main contribution to the formation of heterocomponent hydrogen bonds in solution is made by carbonyl ($>\text{C}=\text{O}$) groups. At the same time, the way the dependences change in Fig. 4 suggests that H(D)-bonds can form with the aqueous environment by bridging C-H-groups of the *mebicar* molecule. The latter is especially important for such a different (from the more "branched" tetra-*N*-alkylated glycolurils) nature of *mebicar* hydration. Moreover, the temperature dependences illustrated in Fig. 4 of the relative IEs in $\delta(^{13}\text{C})$ induced by different molecular fragments of *mebicar* lead to a number of other important conclusions.

Firstly, the most significant transformations of the solvent structure (H_2O or D_2O) with increasing temperature happen in the area of hydration of the methyl group of the *mebicar* molecule. This indicates the dominant role of the hydrophobic component in the hydration process of this group. On the other hand, this fact confirms the conclusions [50] that in D_2O medium, the effects of hydrophobic hydration of non-polar molecules (fragments) are more pronounced than in ordinary water. Secondly, the contribution from specific $>\dot{\text{C}}\text{-H}\cdots\text{O}$ interactions to the structural effects of the solvent around the glyoxal bridge of the *mebicar* molecule appears to be more significant compared to the contribution from the hydrophobic hydration of this grouping. Thirdly, the effects of the formation of heterocomponent hydrogen bonds (hydrophilic hydration) apparently make the main contribution to the changes in enthalpy and volume characteristics of the *mebicar* dissolution process in H_2O and D_2O with the formation of the corresponding hydrate complexes.

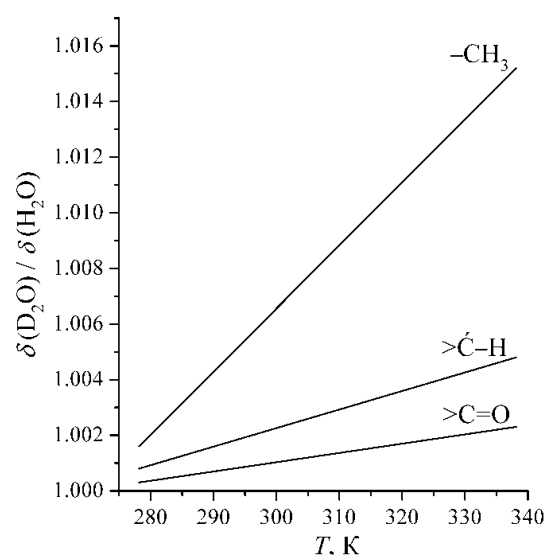


Fig. 4. Temperature dependences of relative IEs in chemosweeps $\delta(^{13}\text{C})$ for a *mebicar* molecule in an aqueous solution with a molar concentration $m \approx 4 \text{ mol}\cdot(\text{kg water})^{-1}$



Based on the results of millimeter absorption (MMA-) spectroscopy [25], the carbonyl group of the *mebicar* molecule is capable of forming up to four bonds with H₂O (D₂O) molecules in accordance with the "polar positive hydration" mechanism. At the same time, as we have already noted above, the character of changes in the data presented in Fig. 4 dependence suggests that H(D)-bonds can form with the aqueous environment by bridging C–H-groups of the *mebicar* molecule. However, according to the authors [25], this structuring effect is due to "hydrophobic immobilization" of two to three water molecules in the space around two methyl and four methyl groups (see Fig. 2, *a*). Moreover, at least two more water molecules in the hydrate shell are retained with rotational mobility, similar to the case of the so-called "negative hydration" of urea [51].

As the volume (branching) of alkyl *N*-substituents increases, the hydrophobic properties of the glycoluril molecule increase with the transition from *mebicar* to *mebicaret* (*albicar*) and further to *bicaret*. At the same time, steric hindrances for its specific (through hydrogen bonds) interactions with the surrounding aqueous medium also increase. Together, this leads both to the elimination of the ability of methyl groups of *bicaret* molecule to form heterocomponent hydrogen bonds with water isotope molecules and to the disappearance of the structural basis for the effect of negative hydration of tetra-*N*-alkylated glycoluril.

Enthalpy and heat capacity characteristics of dissolution and hydration

Table 2 combines data on standard (which is infinite dilution) molar enthalpy characteristics of the dissolution process ($\Delta_p H_2^\circ$) of the considered tetra-*N*-alkyl-substituted glycoluril derivatives in H₂O and D₂O media [4, 18, 52-55]. The values $\Delta_d H_2^\circ$ were obtained by averaging the integral enthalpic dissolution effects $\Delta_d H_2^m$, measured in the range $T = (278-318 \text{ K})$ using a high-precision isoperibolic (variable temperature with isothermal shell) calorimeter [56].

Table 2. Standard enthalpic dissolution characteristics, $\Delta_d H_2^\circ / (\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$, of tetra-*N*-alkyl-substituted glycolurils in plain and heavy water at different temperatures and $p = 0.1 \text{ MPa}$

<i>T</i> , K	<i>Mebicar</i> ^a		<i>Albicar</i>		<i>Mebicaret</i>		<i>Bicaret</i>	
	H ₂ O	D ₂ O	H ₂ O	D ₂ O	H ₂ O	D ₂ O	H ₂ O	D ₂ O
278.15	-	-	-7.80 ± 0.05	-8.37 ± 0.07	-6.95 ± 0.07	-7.35 ± 0.05	-15.66 ± 0.06	-16.67 ± 0.08
279.15	-	-	-7.49 ± 0.06	-8.06 ± 0.05	-6.67 ± 0.05	-7.03 ± 0.07	-	-
288.15	1.96 ± 0.13	2.37 ± 0.03	-4.98 ± 0.05	-5.46 ± 0.06	-4.17 ± 0.04	-4.52 ± 0.07	-11.20 ± 0.10	-12.13 ± 0.05
298.15	3.67 ± 0.01	3.87 ± 0.01	-2.15 ± 0.04	-2.53 ± 0.04	-1.47 ± 0.06	-1.76 ± 0.04	-6.83 ± 0.10	-7.68 ± 0.07
308.15	-	-	0.63 ± 0.07	0.38 ± 0.08	1.41 ± 0.06	1.17 ± 0.06	-2.33 ± 0.04	-3.08 ± 0.10
313.15	-	-	2.15 ± 0.06	1.92 ± 0.06	2.80 ± 0.07	2.64 ± 0.04	-	-
318.15	7.03 ± 0.03	7.00 ± 0.06	-	-	-	-	1.97 ± 0.09	1.33 ± 0.08

^a Data for the protonated system from [53] (in kJ·mol⁻¹): 1.96 ± 0.07 (288.15 K); 3.58 ± 0.04 (298.15 K) and 7.03 ± 0.07 (318.15 K).



Table 2 shows that the currently available information on the values $\Delta_d H_2^{\circ}(T)$ for H/D-isotope-differentiated aqueous glycoluril-containing systems can be directly compared only at two temperatures (288.15 and 298.15 K). With this in mind, Fig. 5 illustrates the temperature-dependent trends of solvent IE in $\Delta_d H_2^{\circ}(T)$. Moreover, the size of the geometrical symbols in the figure generally corresponds to the measurement error of $\delta\Delta_d H_2^{\circ}(\text{H}_2\text{O}\rightarrow\text{D}_2\text{O})$.

As can be seen from the data in Table 2, the dissolution of *mebicar* in H/D-isotopologies of water is accompanied by a heat absorption that increases with increasing temperature. Extrapolation of $\Delta_d H_2^{\circ}$ to $T = 278.15$ K shows that the enthalpic effect of *mebicar* dissolution in H_2O comes close to zero. In this case, the positive IE in $\Delta_d H_2^{\circ}$ increases to ~ 0.6 kJ $\cdot\text{mol}^{-1}$ (see Fig. 5). However, when $T = 318.15$ K is reached, the value $\delta\Delta_d H_2^{\circ}(\text{H}_2\text{O}\rightarrow\text{D}_2\text{O})$ for tetra-*N*-methylated glycoluril becomes zero. The transition to *N*-dimethyl-diethyl analogues (*albicar*, *mebicaret*) and from the latter to *bicaret* is accompanied by a sequential increase in the exothermicity of the dissolution process in H_2O and D_2O , essentially by the same value: ~ 8 kJ $\cdot\text{mol}^{-1}$ at $T = 278.15$ K and ~ 5.5 kJ $\cdot\text{mol}^{-1}$ at $T = 298.15$ K (see Table 2).

At the same time, the most interesting fact is the inversion of the sign $\Delta_d H_2^{\circ}$ from negative to positive for ethyl-containing glycolurils in each of the water isotopologies (see Table 2). The temperature $T_{\text{inv},2}$ at which this inversion is observed is close, on average, to 304 K for *mebicaret*, to 307 K for *albicaret*, and to 315 K for *bicaret*. If we represent $\Delta_d H_2^{\circ}$ as the difference between the enthalpy of solvation of the dissolved substance $\Delta_s H_2^{\circ}$ and its condensation in its own (crystalline) medium, $\Delta_{\text{cond}} H_2^* = -\Delta_{\text{subl}} H_2^*$ [4, 27], we can conclude that at temperatures higher than $T_{\text{inv},2}$, the dehydration process of glycoluril molecules becomes dominant due to the shift in the balance of intermolecular interactions. Obviously, as in the case of *mebicar*, the total energy expenditure for the destruction of the crystal lattice of the dissolved glycoluril and the formation of a solvate cavity in the solvent are no longer fully offset by the effects of stabilization of the structure of the latter due to the formation of heterocomponent hydrogen bonds and hydrophobic hydration. The deuterium substitution in water molecules has very little effect on the indicated redistribution of contributions in $\Delta_d H_2^{\circ}(T)$ (see Table 2). However, given the independence of the enthalpy-isotope effect as a transfer function from 2–2-interactions, analysis of $\delta\Delta_d H_2^{\circ}(\text{H}_2\text{O}\rightarrow\text{D}_2\text{O})$ in Fig. 5 is a more reasonable step in terms of obtaining additional information on the hydration features of the heterocyclic compounds discussed here.

Fig. 5 shows that temperature has a differentiating effect on the direction of changes of $\delta\Delta_d H_2^{\circ}$ when comparing *mebicar* with its ethyl-containing analogues. On the one hand, the demonstrated distribution of enthalpy-isotopic effects is in agreement with the generally accepted conclusion [4, 54, 57, 58] that both positive and negative values of thermodynamic

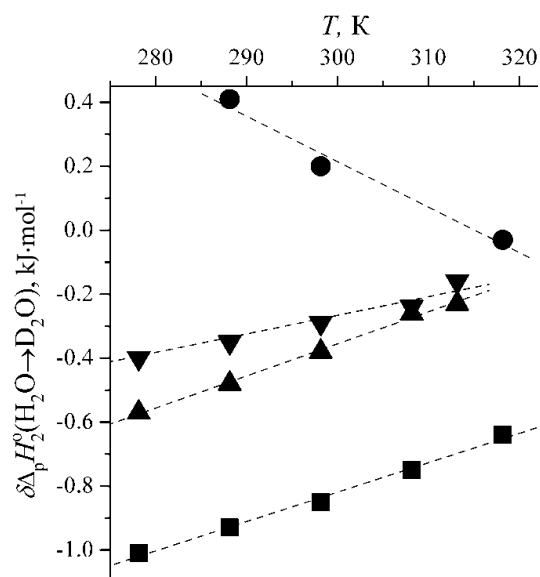


Fig. 5. Temperature dependences of H/D-isotope effects of solvent in the standard molar enthalpy of dissolution of *mebicar* (●), *mebicaret* (▼), *albicar* (▲) and *bicaret* (■) in aqueous medium



quantities should increase in absolute terms during transfer from H₂O from D₂O. On the other hand, the difference in the signs of the derivative of $(\partial(\delta\Delta_d H_2^\circ)/\partial T)_d$ or IE in the dissolution heat capacity, $\delta\Delta_p C_{p,2}^\circ(\text{H}_2\text{O}\rightarrow\text{D}_2\text{O})$, indicates an obvious difference in the hydration mechanisms of *mebicar* and *bicaret*. In the case of *mebicaret* and *albicar*, a conclusion can be drawn about the presence of a certain "structural dualism" in the influence of their molecules on the hydrate environment.

Table 3. Thermal capacity characteristics of the dissolution process, $\Delta_d C_{d,2}^\circ$ (J·mol⁻¹·K⁻¹) of the studied glycolurils in normal and heavy water with the corresponding solvent isotope effects at $T = 298.15$ K and $p = 0.1$ MPa [4, 18, 52, 54, 55]

Compound	$\Delta_d C_{d,2}^\circ$		$\delta\Delta_d C_{d,2}^\circ$
	H ₂ O	D ₂ O	H ₂ O→D ₂ O
<i>Mebicar</i>	169 ± 9 ^a	155±11	-14 ± 14
<i>Albicar</i>	282.7±3.4	292.9±2.6	10.2 ± 4.3
<i>Mebicaret</i>	278.3±3.5	284.1±4.6	10.2 ± 5.8
<i>Bicaret</i>	441.3±5.2	450.5±4.7	9.2 ± 7.0

^a Data from [53]: (167 ± 18) J·mol⁻¹·K⁻¹

As can be seen from data from Table 3, the heat capacity component of the dissolution process $\Delta_d C_{d,2}^\circ = (\partial(\Delta_d H_2^\circ)/\partial T)_d$ increases by almost 100% when transitioning from *mebicar* to *albicar* and *mebicaret* and almost 200% when replacing *mebicar* with *bicaret*, which indicates the molecules hydrophobic properties strengthening in the indicated directions. At the same time, the value $\delta\Delta_{d(c)} C_{d,2}^\circ(\text{H}_2\text{O}\rightarrow\text{D}_2\text{O})$ for *mebicar* is, within the margin of error, the same as that for typically hydrophilic urea ($\Delta_d C_{d,2}^\circ \approx -10.4$ J·mol⁻¹·K⁻¹ [59]), which is a strong argument for the above assumption that the tetra-*N*-methylated glycoluril is predominantly hydrophilic. On the contrary, the IE in the heat capacity of hydration of other (ethyl-containing) heterocycles is positive, but numerically indistinguishable due to a sufficiently high error of their calculation (see Table 3). Let us also note that larger positive values of $\Delta_d C_{d,2}^\circ$ in absolute value (see Table 3) indicate the presence of not only hydrophobicity, but also a general strong interaction of dissolved glycoluril molecules with water isotopologue, including the effects of H(D)-bond formation. An example of this is the heat capacity effects of dissolution of saccharides in water [60].

At the same time, while large (in absolute value) $\delta\Delta_d H_2^\circ(\text{H}_2\text{O}\rightarrow\text{D}_2\text{O})$ and $\Delta_d C_{d,2}^\circ$ for *bicaret* (see Fig. 5 and Table 3) are associated with the predominantly hydrophobic nature of its molecules, there is a much more structurally complex situation in the case of hydration of *mebicaret* and its chiral in nature *trans*-analog *albicar* (see Fig. 2, *b*, *c*). The molecules of the mentioned glycolurils can be represented as a kind of "intermediates" of *mebicar* and *bicaret* molecules. However, unlike the latter, they have a more balanced "set" of pharmacophores (hydrophilic and hydrophobic) centers.

The thermodynamic dissolution characteristics of these mixed-alkylated heterocyclic compounds have generally comparable values. Small (up to (0.2 ± 0.1) kJ·mol⁻¹) differences are found only in $\delta\Delta_d H_2^\circ(\text{H}_2\text{O}\rightarrow\text{D}_2\text{O})$ at low temperatures (see Fig. 5). This leads us to note the absence of a noticeable influence of the stereochemical nature (i.e., mutual arrangement of *N*-substituted positions) of dimethyldiethylglycoluril molecule on the character of interaction of this compound with water isotopologue. It is possible that in the steric transition from



mebicar to *albicar* or *mebicaret*, there is still an opportunity for specific interaction of the solute molecule with H₂O or D₂O molecules through bridging (methine) hydrogen atoms. And this possibility, judging by the available insignificant differences of IE in $\delta\Delta_{p(c)}H_2^{\circ}$, is connected with specifics of coordination of *N*-substituted positions in the glycoluril molecule.

Table 4. Enthalpy homotactic factors of 2-2-interactions, h_{22} / (J·kg·mol⁻²), between tetra-*N*-alkylated glycoluril molecules in H/D isotopologues of water and corresponding solvent isotopic effects, δh_{22} (H₂O→D₂O), at $T = 298.15$ K [18, 54, 63, 64]

Compound	h_{22} (H ₂ O)	h_{22} (D ₂ O)	δh_{22} (H ₂ O →D ₂ O)
<i>Mebicar</i> ^a	-2042 ± 68	2663 ± 122	-621 ± 140
<i>Albicar</i>	-627 ± 15	-804 ± 34	-177 ± 37
<i>Mebicaret</i>	-358 ± 23	-436 ± 39	-78 ± 45
<i>Bicaret</i>	1389 ± 102	1804 ± 164	415 ± 193

^a Data from [61,62] (J·kg·mol⁻²): (-1870 ± 270) in H₂O and (-2660 ± 300) in D₂O.

Given the fact that there is a thermodynamically valid relationship between the enthalpic characteristics of 1-2- and 2-2-interactions [18, 28, 60, 63], additional information on the state of *albicar* and *mebicaret* molecules in H/D-isotope-different aqueous media was extracted from the analysis of the Table 4 parameters of pairwise interactions h_{22} . The latter were obtained by measuring the enthalpies of dilution solutions of tetra-*N*-alkylated glycolurils, $\Delta_{\text{dil}}H_2^m$, in normal and heavy water at 298.15 K followed by processing (decomposition) of $\Delta_{\text{dil}}H_2^m$ within known approximations [9, 28, 63-66].

Table 4 shows that the values of h_{22} with the corresponding IE of the solvent quite clearly reflect the stereospecificity of the hydration of the compared glycolurils. Aqueous solutions of *mebicaret* and *albicar* correspond to negative values of h_{22} . In the transition from the first of these compounds to the second, there is an almost 100% increase in the numerical values of h_{22} and δh_{22} (H₂O→D₂O). The negative sign of h_{22} formally indicates that displacement of H₂O or D₂O molecules from more densely packed hydrate *co*-sphere into the environment (*in bulk*) leads in general to the growth of H(D)-bonding degree of these molecules [4,60]. If we postulate the invariability of the hydrophobic component of h_{22} , then the fact of the increase in the negative value of this parameter should most likely be attributed to the greater availability of proton-donor/acceptor centers of *albicar* to specific 2–2-interactions with the formation of solvate-divided pairs. Proton substitution by deuterons in water molecules causes a more prominent association between *albicar* molecules compared to *mebicaret*, indicating an increasing role of H(D)-bonding in the hydration of the chiral (*trans*-)isomer.

Considering a noticeable increase of negative values of h_{22} for *mebicar* in H₂O and D₂O (see Table 4), as well as patterns of changes in thermodynamic characteristics for these systems in Table 3 and Fig. 5, it can be argued that in this case the predominance of the hydrophilic "mechanism" of glycoluril hydration is obvious. On the other hand, the positive h_{22} for *bicaret* in H/D water isotopologues are in agreement with the conclusion we made above about the predominantly hydrophobic nature of the molecules of this compound. This means that the overlapping of molecular hydrate *co*-spheres leads to a marked enhancement of clathrate formation (strengthening of the aqueous environment structure with an increase in its openwork) near alkyl groups, which contributes to the separation of molecules [60-63]. This assumption is



confirmed by the growth of h_{22} during the formation of bicaret solution in heavy water (see Table 4).

As for the structural state in aqueous medium of heterocycles with mixed N-alkyl substitution - albicar and mebicaret, the stereochemical nature of their molecules predetermines a kind of balance between the above mechanisms or structural-thermodynamic dualism in the hydration process. Fig. 6 correlations prove the existence of thermodynamically reasonable relationship between the values $\Delta_d H_2^\circ$ (see Table 2) and h_{22} (see Table 4). Moreover, the analysis of functions $\Delta_d H_2^\circ - h_{22}$ suggests that the "realization" of such a relationship in the case of glycolurils dissolved in H_2O and D_2O depends largely on the presence or absence of optical isomerism in their bicyclic molecules. Obviously, the characteristics of racemic *albicar* do not correspond to those illustrated in Fig. 6 correlation dependences for its achiral analogues.

As can be seen from Fig. 6, each of the correlation relationships between the parameters $\Delta_d H_2^\circ$ and h_{22} at $T = 298.15$ K is an almost linear function that can be expressed analytically by the results of its approximation (using the least squares method) by a first order equation:

$$\Delta_d H_2^\circ (H_2O) = -(2.58 \pm 0.09) \cdot 10^3 - (3.06 \pm 0.06)h_{22}, \quad R \approx 1.0; \quad \sigma_{0,95} = 11,1 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}, \quad (1)$$

$$\Delta_d H_2^\circ (D_2O) = -(2.97 \pm 0.80) \cdot 10^3 - (2.59 \pm 0.43)h_{22}, \quad R \approx 0.9998; \quad \sigma_{0,95} = 105 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}. \quad (2)$$

The data described by relations (1) and (2) in Fig. 6 prove that the effects of hydrophobic hydration and formation of hydrogen bonds are more pronounced in deuterated aqueous medium. At the same time, the solvation behavior of *bicaret* confirms the conclusion about the predominantly hydrophobic nature of its molecules. At the same time, the inclusion of *mebicar* molecules in the structural matrix of normal or heavy (D_2O) water leads to a radically different effect peculiar to the process of hydration of predominantly hydrophilic molecules. Fig. 6 clearly shows the mentioned "duality" of the solvation nature of the *mebicaret*, expressed through the correlated thermodynamic characteristics.

Standard volumetric ("packing") characteristics of the studied glycolurils in H/D isotopologues of water

Table 5 contains the results of calculations of the standard partial molar volumes, V_2° , glycolurils of the studied series (see Fig. 2, *a-d*) in H_2O and D_2O environments [19, 67-69]. The values V_2° were obtained by extrapolating the concentration dependences of the apparent molar volume, $V_{f,2}$, of dissolved glycoluril to the state of its infinitely diluted solution. In turn, the

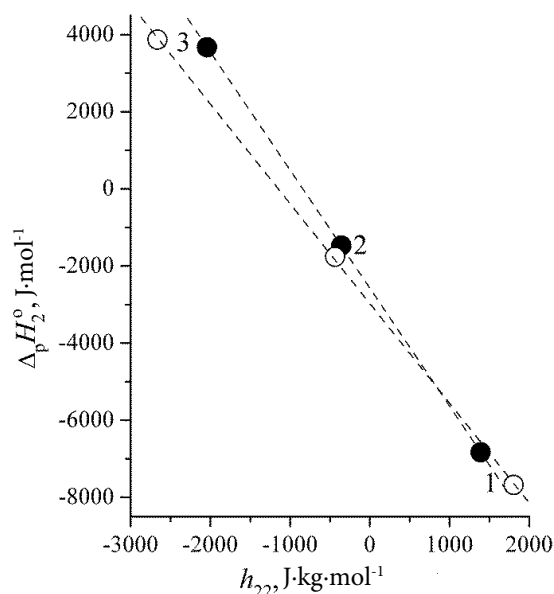


Fig. 6. Correlation relationships between standard molar enthalpies of dissolution and homotactic enthalpy coefficients of paired 2-2-interactions for compared achiral glycolurils in plain water (●) and heavy water (○) at 298.15 K [18]: *bicaret* (1), *mebicaret* (2), and *mebicar* (3)



calculation procedure V_2° and $V_{f,2}$ [67-71] were based on solution density data, which were obtained with an error 0.01-0.03 kg·m⁻³ by measurements on an Anton Paar DMA 5000 M precision densimeter (with a vibrating U-tube) [71, 72].

Table 5. Standard (partial at infinite dilution) molar volumes, V_2° /(m³·mol⁻¹), tetra-*N*-alkyl-substituted glycolurils in normal and heavy water at different temperatures and $p = 0.1$ MPa

<i>T</i> , K	<i>Mebicar</i>		<i>Albicar</i>		<i>Mebicaret</i>		<i>Bicaret</i>	
	H ₂ O	D ₂ O	H ₂ O	D ₂ O	H ₂ O	D ₂ O	H ₂ O	D ₂ O
278.15	-	-	188.34 ± 0.02	186.93 ± 0.03	188.43 ± 0.02	186.83 ± 0.02	220.58 ± 0.01	219.78 ± 0.01
288.15	157.02 ± 0.10	156.28 ± 0.06	189.85 ± 0.02	189.00 ± 0.02	190.11 ± 0.02	189.00 ± 0.02	222.54 ± 0.01	222.06 ± 0.01
298.15	158.87 ± 0.13	158.40 ± 0.07	191.29 ± 0.03	190.89 ± 0.04	191.72 ± 0.02	190.96 ± 0.02	224.47 ± 0.01	224.14 ± 0.01
308.15	160.29 ± 0.10	160.09 ± 0.08	192.81 ± 0.03	192.78 ± 0.04	193.25 ± 0.02	192.85 ± 0.01	226.34 ± 0.01	226.14 ± 0.01
318.15	161.34 ± 0.04	161.31 ± 0.08	194.34 ± 0.01	194.56 ± 0.03	194.80 ± 0.01	194.68 ± 0.01	228.17 ± 0.01	228.10 ± 0.01

Analysis of the data in Table 5 and Fig. 7 shows that in all cases considered here, the deuteriosubstitution in the solvent molecules (water) leads to a decrease in V_2° , especially noticeable at low temperatures. That is, as the temperature decreases around the molecules of each of the tetra-*N*-alkyl-substituted glycolurils in heavy water, an increasingly denser hydrate shell is formed than in "normal" water. This is not unusual given the fact that the negative volume contributions to V_2° hydrophobic and heterocomponent hydrogen bond formation effects in solution increase (in absolute value) at H₂O→D₂O substitution [19, 59, 67-69]. Obviously, the differences in the intermolecular interaction that determine the sign and magnitude of the IE in V_2° (Fig. 7) become most noticeable in the region of temperatures corresponding to the highest structurization of H/D-isotopes of water, i.e., between the temperatures at which the molar volumes of H₂O and D₂O take minimum values ($V_{min,1}$): ~ 277 K and ~ 284 K, respectively [31, 34, 44].

The values of all studied glycolurils increase with increasing temperature V_2° , which is associated with the weakening of hydration and loosening of hydrate shells due to thermal expansion of the standard solution. Since the medium of heavy water is more structured compared to that of normal water [4, 31-34, 44, 48], there is a regular thermoactivated decrease in the solvent IE in V_2° (see Fig. 7). At $T = 318.15$ K the IE in V_2° becomes nearly zero regardless of the stereochemical nature of the achiral tetra-*N*-alkylated glycoluril, and in the case of the chiral *albicar* at the same temperature, the structure of the deuterated hydrate complex becomes even

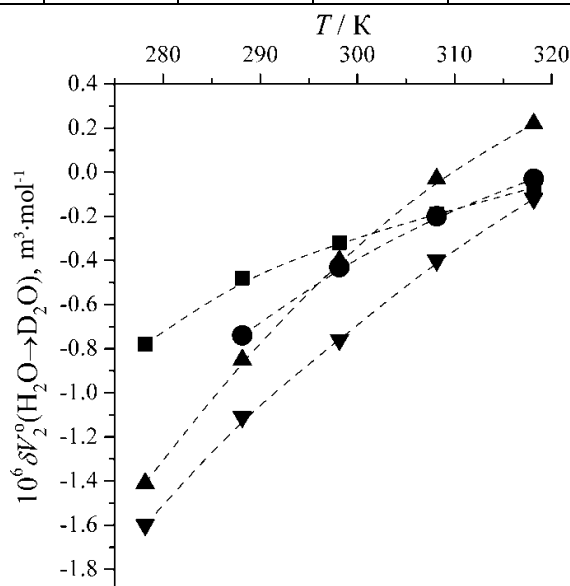


Fig. 7. Temperature dependences of H/D-isotopic solvent effects in standard molar volume for tetra-*N*-alkylated glycolurils in aqueous medium: *mebicar* (●), *mebicaret* (▼), *albicar* (▲), and *bicaret* (■)



more loose, as compared to the protonated analogue. Meanwhile, the results shown in Fig. 7 do not give a complete picture of the nature of the packing of the aqueous environment of the solvated glycoluril molecule.

In part, this kind of information can be extracted from the analysis of the relative *packing density* of the formed hydrate complex [34,73]: $d = V_2^\circ / V_{\text{vdv},2}$ where $V_{\text{vdv},2} = v_{\text{vdv},2} N_A$ is the volume which formally occupies one mole of van der Waals molecules with volume $v_{\text{vdv},2}$ (N_A – Avogadro number). d basically represents the fraction V_2° , occupied by the internal volume of the dissolved substance [73], which here is $V_{\text{vdv},2}$. The values $V_{\text{vdv},2}$ were calculated based on the approach [74] (using *Cambridge Structural Database*) as the sum of the volumes of atomic increments depending on the structural features of the environment of each C, O, N, and H atom in an alicyclic organic molecule. The values $V_{\text{vdv},2}$ thus estimated for *mebicar*, *mebicaret* / *albicar*, and *bicaret* were $101.3 \cdot 10^{-6}$, $120.2 \cdot 10^{-6}$, and $139.1 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, respectively.

Fig. 8 shows data on the d parameter in isotope-differentiated glycoluril-containing aqueous systems, from which it is seen that the transition from *mebicar* to *mebicaret* or *albicar* and further to *bicaret* is accompanied by a significant loosening of the hydrate shell of the molecule. This confirms the conclusions about the increasing effect of hydrophobic hydration in the indicated direction drawn from the analysis of the calorimetric results of the standard solutions discussed here in H/D-isotopes of water. The share of free (or so-called *excluded* [73]) space in the structural packing of the formed hydrate complex when replacing H_2O with D_2O in the solvent molecules is markedly reduced only in the region of temperatures below $T = 298 \text{ K}$. There are clear "packing" differences in stereochemical nature of glycolurils with mixed type of alkyl substitution in the same area. Another fact to note is the formation of significantly more densely packed local structures involving *mebicar* molecules in the environment of H(D)-isotopologue of water, emphasizing the predominantly hydrophilic nature of the hydration of this glycoluril.

Similar conclusions follow from the analysis of standard molar (isobaric) expansibilities of tetra-*N*-alkyl-substituted glycolurils, $E_{d,2}^\circ = (\partial V_2^\circ / \partial T)_d$, in normal and heavy water (Fig. 9). The values $E_{p,2}^\circ$ were obtained by approximating the temperature dependences V_2° in H_2O and D_2O by a second-degree equation using the least squares method (LSM) followed by differentiation by $(T - \theta)$, where $\theta = 298.15 \text{ K}$ is the comparison temperature [67-69, 71].

Fig. 9 shows that increasing the temperature in general has a rather weak effect on the structural packing of each of the hydrate complexes with ethyl-containing glycolurils. The fact

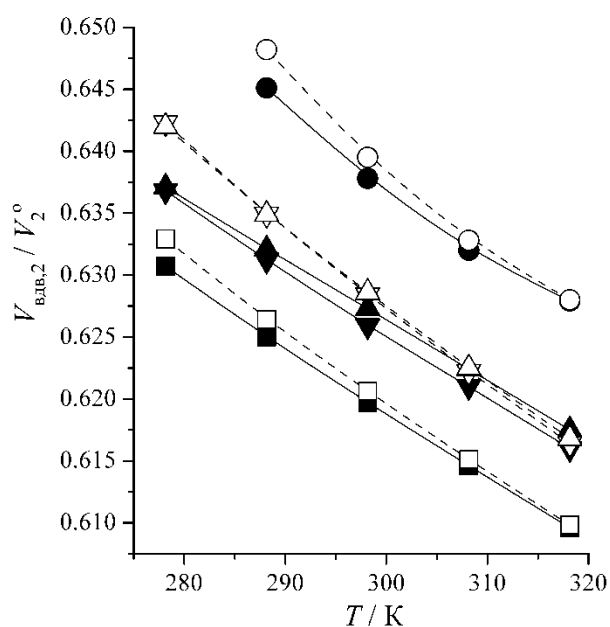


Fig. 8. Temperature dependences of the relative packing density of solvated tetra-*N*-alkylglycoluril molecules in H_2O (solid symbols) and D_2O (hollow symbols): *mebicar* (○, ●), *mebicaret* (▽, ▼), *albicar* (△, ▲) and *bicaret* (□, ■). (Values $V_{\text{vdv},2}$ are postulated to be constant over the selected temperature range)



of a sharp weakening of the "thermal sensitivity" of the latter, as compared with local structural formations in aqueous solutions of *mebicar*, is most likely associated with the greater hydrophobicity of the *mebicaret/albicar* and *bicaret* molecules and the lower availability of their donor and acceptor pharmacophore centers for specific (through the formation of H or D bonds) interaction with water isotopologue molecules. When analyzing the data presented in Fig. 9, one can note the differentiating influence of temperature on the direction of changes in $E_{p,2}^{\circ}$ in *albicar* solution in H_2O and D_2O , which proves that there are distinctive features of hydration of this isomer of *mebicaret*, which is chiral in stereochemical nature.

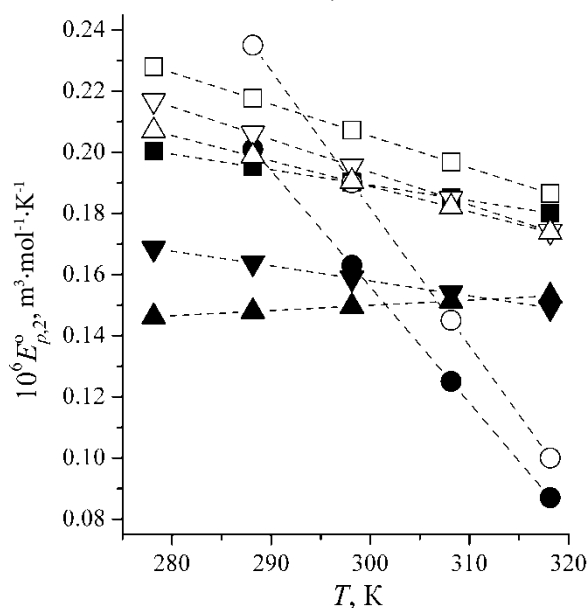


Fig. 9. Temperature dependences of standard molar expansibilities of tetra-*N*-alkylated glycolurils in H_2O (solid symbols) and D_2O (hollow symbols): *mebicar* (\circ, \bullet), *mebicaret* ($\nabla, \blacktriangledown$), *albicar* (Δ, \blacktriangle) and *bicarat* (\square, \blacksquare)

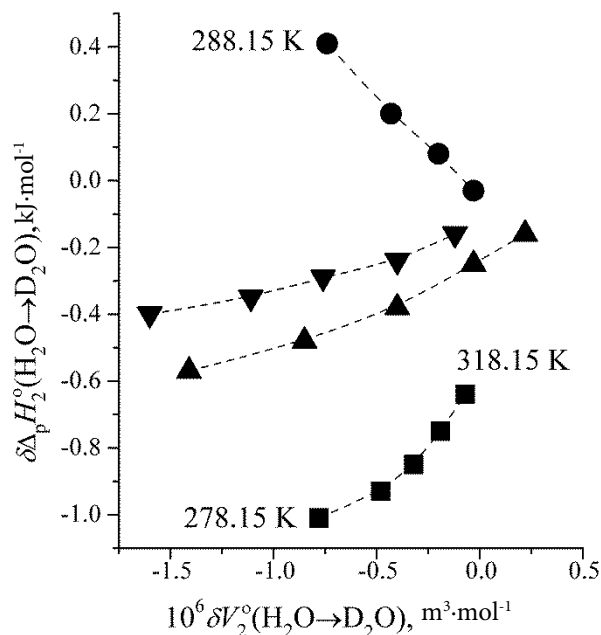


Fig. 10. Correlation relationships between H/D-isotope effects of solvent in standard molar enthalpy of dissolution and standard molar volume of *mebicar* (\bullet), *mebicaret* (\blacktriangledown), *albicar* (\blacktriangle), and *bicaret* (\blacksquare) in water in the studied temperature range

Finally, Fig. 10 demonstrates the possibility of a thermodynamically reasonable relationship not only between the thermochemical characteristics of 2-1 2-2 interactions in aqueous (H_2O or D_2O) solutions of tetra-*N*-alkyl-substituted glycolurils (see Fig. 6), but also between the solvent IEs in the enthalpy and volumetric characteristics of the hydration process of these compounds. Fig. 10 also presents the correlation data for *bicaret* and *mebicaret*, which are upward and downward curves in opposite sign IE temperature regions. In turn, the corresponding functions for *mebicaret* and *albicar* together form a kind of "arrow rod" with a "tip" corresponding to the positive value of $\delta \Delta_d H_2^{\circ}$ ($H_2O \rightarrow D_2O$) in chiral glycoluril. The IEs in V_2° for hydrated achiral glycolurils take on a zero value near $T = 318.15$ K during an additional enthalpic-isotopic contribution due to differences in both specific interactions and the effects of hydrophobic nature (see Fig. 10).

Conclusions

We can state that the hydration of each of the studied tetra-*N*-alkyl-substituted glycolurils can be generally regarded as a superposition of two mechanisms – hydrophobic and



hydrophilic. In the case of *bicaret* (tetraethylglycoluril), the first one dominates, while for *mebicar*, (tetramethylglycoluril), the second one dominates. Regarding to the structural state and solvation in aqueous medium of heterocycles with mixed substitution such as *albicar* and *mebicaret* (*N*-diethyldimethylglycolurils), the stereochemical nature of their molecules pre-determines a kind of "thermodynamic balance" between the mentioned mechanisms. The presence of racemic form of *albicar* (*trans*-substituted isomer) due to equilibrium existence of two optical *R/S*-enantiomers is revealed in a number of distinctive features of hydration process of this chiral tetra-*N*-alkylated glycoluril. In particular, this is reflected in a decrease in the melting heat and an increase in the enthalpy effects of dissolution in H₂O and D₂O, including the corresponding solvent IEs, as compared to those of the achiral *cis*-substituted isomer (*mebicaret*).

Obviously, the results discussed in this review may be useful for understanding both the stereochemical features of hydration and the contribution of solvent (water) effects to the mechanism of pharmacological activity of *mebicar*, *albicar*, and other glycoluril derivatives - from among those reviewed here and newly synthesized. This is due to the fact that H₂O→D₂O-substitution, being a quantum effect, is a very subtle tool to analyze changes in the solvent structure and intermolecular interactions induced both by temperature effects and the presence of dissolved glycoluril molecules. The specified circumstances assume the conditions of thermodynamic and other studies at which a set of objects of studying and methodology of experiments and calculations should be kept unchanged. These requirements formed the basis of the concept that defined the content of this review.

The authors are grateful to Dr. Chem. Professor A.N. Kravchenko and PhD Chem. V.V. Baranov (IOC RAS, Moscow, Russia), as well as Dr. Chem. D.V. Batov (ICR RAS), Dr. Chem. V.V. Alexandriiskii and PhD Chem. Yu.A. Zhabanov (ISUCT, Ivanovo, Russia) for invaluable assistance in the synthesis and preparation of glycolurils for experiments as well as experimental and quantum-chemical investigation of their properties in dissolved, crystalline and gaseous states.

References

1. Pletnev V.Z., Mikhailova I.Yu., Sobolev A.N., Galitskii N.M., Verenich A.I., Khmel'nitskii L.I., Lebedev O.V., Kravchenko A.N., Suvorova L.I. Spatial structure of psychotropic-active compounds of a number of *N*-polyalkyl derivatives of 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0] octanedione-3.7 in the crystal according to X-ray diffraction analysis. *Bioorg. khimiya*. 1993. V. 19. N 6. P. 671-681 (in Russian).
2. Kravchenko A.N., Sigachev A.S., Maksareva E.Yu., Gazieva G.A., Trunova N.S., Lozhkin B.V., Pivina T.S., Iliin M.M., Nelyubina Yu.V., Davankov V.A., Lebedev O.V., Makhova N.N., Tartakovskii V.A.. Synthesis of novel chiral mono-, di-, tri- and tetra glycolurils. *Izv. Akad. nauk. Ser. khim.* 2005. N 3. P. 1680-1692 (in Russian).
3. Vikharev Yu.B., Anikina L.V., Chikunov I.E., Sigachev A.S., Kravchenko A.N., Shklyayev Yu.V., Makhova N.N. Neuroprotective properties of *N*-functionally substituted glycolurils. *Voprosy biol. med. farm. khimii*. 2006. N 2. P. 12-16 (in Russian).
4. Ivanov E.V., Abrosimov V.K. Solvent isotope effects in the thermodynamics of hydration of cyclic urea derivatives. *Khimiya rastvorov biologicheskii aktivnykh veshchestv. Ser. "Problemy khimii rastvorov"*. Ivanovo: EID. 2016. P. 17-92 (in Russian).



5. **Kravchenko A.N., Baranov V.V., Gazieva G.A.** Synthesis of glycolurils and their analogues. *Uspekhi khimii*. 2018. V. 87. N 1. P. 89-108 (in Russian).
6. **Panshina S.Yu., Ponomarenko O.V., Bakibaev A.A., Malkov V.S., Kotelnikov O.A., Tashenov A.K.** Study of glycoluril and its derivatives by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. *Bull. Karaganda Univ. Chem. Ser.* 2020. V. 99. N 3. P. 21-37. DOI: 10.31489/2020Ch3/21-37.
7. **Valdman A.V., Zaikonnikova I.V., Kozlovskaya M.M., Zimakova I.E.** Study of specifics of the spectrum of psychotropic activity of mebicar. *Byulleten eksperim. biol. med.* 1980. V. 89. N 5. P. 568-570 (in Russian).
8. **Ryzhkina I.S., Kiseleva, Yu.V., Mishina O.A. Timosheva A.P., Sergeeva S.Yu., Kravchenko A.N., Konovalov A.I.** Correlations between the self-organization, physicochemical properties, and biological activity of Mebicar in dilute aqueous solutions. *Mendeleev Commun.* 2013. V. 23. N 5. P. 262-264. DOI: 10.1016/j.mencom.2013.09.008.
9. **Ivanov E.V., Batov D.V.** Enthalpy-related parameters of interaction of simplest α -amino acids with the pharmaceutical mebicar (*N*-tetramethylglycoluril) in water at 298.15 K. *J. Chem. Thermodyn.* 2019. V. 128 P. 159-163. DOI: 10.1016/j.jct.2018.08.022.
10. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu.** Effect of temperature on volumetric behavior of glycine in aqueous mebicar (*N*-tetramethylglycoluril) at $p \sim 0.1$ MPa. *J. Mol. Liq.* 2017. V. 242. P. 235-243. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.07.015.
11. **Mashkovskii, M.D.** Drugs. 16 ed. Moscow: Novaya volna, 2020. 1216 p. (in Russian).
12. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu.** Interaction-related volumetric and some other properties of urea solutions in aqueous *N*-tetramethylglycoluril (the mebicar drug) at different temperatures and under the ambient pressure. *J. Mol. Liq.* 2021. V. 331. P. 11512/1-115812/9. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115812.
13. **Kostyanovsky R.G., Kadorkina G.K., Lyssenko K.A., Torbeev V.Yu., Kravchenko A.N., Lebedev O.V., Grintselev-Knyazev G.V., Kostyanovsky V.R.** Chiral drugs via the spontaneous resolution. *Mendeleev Commun.* 2002. V. 12. N 1. P. 6-8. DOI: 10.1070/MC2002v012n01ABEH001521
14. **Prokopov A.A., Kostebelov N.V., Berlyand A.A.** Experimental pharmacokinetics of albicar. *Khim.-farm. zhurn.* 2002. N 3. P. 13-16 (in Russian).
15. **Lenev D.A., Lyssenko K.A., Kostyanovsky R.G.** The chiral drug Albicar: resolution of its racemate via complexation with BINOL. *New J. Chem.* 2010. V. 34. N 3. P. 403-404. DOI: 10.1039/b9nj00701f.
16. **Berlyand A.S., Lebedev O.V., Prokopov A.A.** Chemical-pharmaceutical analysis of the biologically active substance albicar. *Khim.-farm. zhurn.* 2013. V. 47. N 3. P. 52-54 (in Russian).
17. **Anikina L.V., Vikharev Yu.B., Baranov V.V., Malyshev O.R., Kravchenko A.N.** Preparative synthesis and pharmacological activity of Albicar racemate and enantiomers. *Mendeleev Commun.* 2018. V. 28. N 3. P. 317-319. DOI: 10.1016/j.mencom.2018.05.030.
18. **Ivanov E.V., Batov D.V., Baranov V.V., Kravchenko A.N.** Temperature-dependent thermochemical properties of the Mebicaret (2,4-dimethyl-6,8-diethylglycoluril) solutions in H_2O and D_2O at the ambient pressure. *Thermochim. Acta.* 2016. V. 627. P. 48-54. DOI: 10.1016/j.tca.2016.01.010.
19. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Petrovskaya S.G., Baranov V.V., Kravchenko A.N., Ivanova N.G.** Volume-related interaction parameters for dilute solutions of Mebicaret (2,4-dimethyl-6,8-diethylglycoluril) in normal and heavy water between 278.15 K and 318.15 K. *J. Mol. Liq.* 2017. V. 242. P. 160-167. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.07.003.
20. **Prokopov A.A., Berlyand A.S., Kazantseva O.N.** A study of bicaret metabolism. *Khim.-farm. zhurn.* 2002. V. 36. N 10. P. 5-6 (in Russian).
21. **Prokopov A.A., Berlyand A.S., Kazantseva O.N.** A study of the experimental pharmacokinetics of bicarb. *Khim.-farm. zhurn.* 2003. V. 37. N 3. P. 25-28 (in Russian).
22. **Chegaev K.Yu., Kravchenko A.N., Lebedev O.V., Strelenko Yu.A.** New functional glycoluril derivatives. *Mendeleev Commun.* 2001. V. 11. N 1. P. 32-33. DOI: 10.1070/MC2001v011n01ABEH00135.



23. **Sanders M.P.A., Barbosa A.J.M., Zarzycka B., Nicolaes G.A.F., Klomp J.P.G., de Vlieg J., Del Rio A.** Comparative analysis of pharmacophore screening tools. *J. Chem. Inf. Model.* 2012. V. 52. N 6. P. 1607-1620. DOI: 10.1021/ci2005274.
24. **Katzung B.G., Vanderah T.W.** Basic & Clinical Pharmacology. 15th ed. New York: McGraw Hill Professional, 2018. 1310 p.
25. **Khurgin Yu.I., Lebedev O.V., Maksareva E.Yu., Zavizion V.A., Kudryashova V.A., Vorobiev M.M., Orekhova G.A., Danilenko A.N.** Intermolecular interactions in aqueous solutions of mebicar. *Izv. Akad. nauk. Ser. khim.* 1995. N 6. P. 1178-1179 (in Russian).
26. **Ewing M.B., Lilley T.H., Olofsson G.M., Ratzsch M.T., Somsen G.** Standard quantities in chemical thermodynamics. Fugacities, activities and equilibrium constants for pure and mixed phases (IUPAC Recommendations 1994). *Pure Appl. Chem.* 1994. V. 66. N 3. P. 533-552. DOI: 10.1351/pac199466030533.
27. **Ivanov E.V.** Thermodynamic interrelation between excess limiting partial molar characteristics of a liquid nonelectrolyte. *J. Chem. Thermodyn.* 2012. V. 47. P. 437-440. DOI: 10.1016/j.jct.2011.11.018.
28. **Kustov A.V.** Hydrophobic effects: Structural, thermodynamic, applied aspects. Achievements of recent years. Moscow: Krasand, 2013. 224 p. (in Russian).
29. **Wilhelm E.** Chemical thermodynamics: A journey of many vistas. *J. Solution Chem.* 2014. V. 43. N 3. P. 525-576. DOI: 10.1007/s10953-014-0140-0.
30. **Ben-Naim A.** Solvation Thermodynamics. New York: Springer, 1987. 246 p. DOI: 10.1007/978-1-4757-6550-2.
31. **Rabinovich I.B.** Influence of isotopy on the physico-chemical properties of liquids. Moscow: Nauka, 1968. 308 p. (in Russian).
32. **Lobyshev V.I., Kalinichenko L.P.** Isotopic effects of D₂O in biological systems. Moscow: Nauka, 1978. 216 p. (in Russian).
33. **Engdahl A., Nelander B.** On the relative stabilities of H- and D-bonded water dimers. *J. Chem. Phys.* 1987. V. 86. N 4. P. 1819-1823. DOI: 10.1063/1.452182.
34. **Abrosimov V.K., Ivanov E.V.** Water in non-aqueous solvents: state and solvation. *Voda: Struktura, sostoyanie, sol'vatatsiya. Dostizheniyaposlednikh let. Ser. "Problemykhimiiirastvorov"*. Moscow: Nauka, 2003. P. 277-346 (in Russian).
35. **Soper A.K., Benmore C.J.** Quantum differences between heavy and light water. *Phys. Rev. Lett.* 2008. V. 101. N 6. N 065502/1-065502/4. DOI: 10.1103/PhysRevLett.101.065502.
36. **Ivanov E.V., Ivanova N.G.** State and solvation of H/D-isotopes of water in aprotic dipolar organic media by thermochemical studies. *Ot khimii k tekhnologii. Shag za shagom.* 2021. V. 2. N 1. P. 42-62. URL: <https://drive.google.com/file/d/17wkupCzIU5z5SoxK58Ux7OgZY7sfhj-1/view> (in Russian).
37. **Grillon E., Gallo R., Pierrot M., Boileau J., Wimmer E.** Isolation and X-ray structure of the intermediate dihydroxyimidazolidine (DHI) in the synthesis of glycoluril from glyoxal and urea. *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. N 9. P. 1015-1016. DOI: 10.1016/0040-4039(88)85322-X.
38. **Atavin E.G., Golubinskii A.V., Kravchenko A.N., Lebedev O.V., Vilkov L.V.** An electronographic study of the structure of the mebicar molecule. *Zhurn. strukturnoi khimii.* 2005. V. 46. N 3. P. 430-434 (in Russian).
39. **Abrosimov V.K., Krasnov A.V., Zhabanov Yu.A., Ivanov E.V.** Molecular structure and sublimation enthalpy of 2,4,6,8-tetramethylglycoluril, a drug Mebicar. *Izv. vuzov. Khimiya i khim. tekhnologiya.* 2015. V. 58. N 1. P. 3-5 (in Russian).
40. **Rezaei-Seresht E., Tayeb R.** Synthesis of glycoluril derivatives catalyzed by some heteropolyoxometalates. *J. Chem. Pharm. Res.* 2011. V. 3. N 1. P. 103-107.
41. **Dunning T.H., Jr.** Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *J. Chem. Phys.* 1989. V. 90. N 2. P. 1007-1023. DOI: 10.1063/1.456153.



42. **Abrosimov V.K., Zhabanov Yu.A., Krasnov A.V., Ivanov E.V.** Molecular structure of methyl-N-substituted chiral glycoluriles by quantum chemical DFT calculations. *Izv. vuzov. Khimiya i khim. tekhnologiya*. 2015. V. 58. N 8. P. 29-32 (in Russian).
43. **Muller P.** Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure Appl. Chem.* 1994. V. 66. N 5. P. 1077-1184. DOI: 10.1351/pac199466051077.
44. **Zatsepina G.N.** Physical properties and structure of water. Moscow: Izdatelstvo MGU, 1987. 171 p. (in Russian).
45. **Machida M., Kato K., Shiga M.** Nuclear quantum effects of light and heavy water studied by all-electron first principles path integral simulations. *J. Chem. Phys.* 2018. V. 148. N 10. P. 102324/1-102324/11. DOI: 10.1063/1.5000091.
46. **Berger A., Ciardi G., Sidler D., Hamm P., Shalit A.** Impact of nuclear quantum effects on the structural inhomogeneity of liquid water. *PNAS USA*. 2019. V. 116. N 7. DOI: 10.1073/pnas.1818182116.
47. **Belousov V.P., Panov M.Yu.** Thermodynamics of aqueous solutions of non-electrolytes. Leningrad: Khimiya, 1983. 265 p. (in Russian).
48. **Krestov G.A., Korolev V.P., Batov D.V.** Differential substitution of protium by deuterium on solvent properties. *Dokl. Akad. nauk SSSR*. 1987. V. 293. N 4. P. 882-884 (in Russian).
49. **Swain C.G., Bader R.F.W.** The nature of the structure difference between light and heavy water and the origin of the solvent isotope effect—I. *Tetrahedron*. 1960. V. 10. N 3-4. P. 182-199. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)97806-8.
50. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Abrosimov V.K., Ivanova N.G.** Structural contribution of the hydrophobic hydration effect of noble gases. *Zhurn. strukturnoi khimii*. 2005. V. 46. N 2. P. 262-272 (in Russian).
51. **Khurgin Yu.I., Kudryashova V.A., Zavizion V.A.** Investigation of intermolecular interactions by millimeter spectroscopy. Negative and positive hydration in aqueous urea solutions. *Izv. akad. nauk SSSR. Ser. khim.* 1990. N 2. P. 314-320 (in Russian).
52. **Ivanov E.V., Abrosimov V.K., Batov D.V.** Effect of temperature on H/D isotope effects in the hydration enthalpy of tetramethyl-bis-carbamide. *Izv. Akad. nauk. Ser. khim.* 2006. N 4. P. 715-717 (in Russian).
53. **Korolev V.P., Kustov A.V., Batov D.V., Smirnova N.L., Lebedev Yu.A.** Effects of hydrophilic and hydrophobic hydration groups of tetramethylbisurea and N,N'-dimethylpropyleneurea in solutions. *Biofizika*. 2008. V. 53. N 4. P. 544-549 (in Russian).
54. **Ivanov E.V., Batov D.V., Gazieva G.A., Kravchenko A.N., Abrosimov V.K.** D₂O–H₂O solvent isotope effects on the enthalpies of bicuret hydration and dilution of its aqueous solutions at different temperatures. *Thermochim. Acta*. 2014. V. 590. N 1-2. P. 145-150. DOI: 10.1016/j.tca.2014.05.011.
55. **Ivanov E.V., Batov D.V., Kravchenko A.N.** (D₂O–H₂O) solvent isotope effects on some thermodynamic properties of the Albicar dissolution (hydration) between T = (278.15 and 313.15) K at ambient pressure. *J. Chem. Thermodyn.* 2016. V. 97. P. 341-347. DOI: 10.1016/j.jct.2016.02.012.
56. **Kustov A.V., Batov D.V., Usacheva T.R.** Calorimetry of non-electrolyte solutions: theoretical framework, experiment, data analysis. Moscow: Krasand, 2016. P. 32-36 (288 p.) (in Russian).
57. **Nakamura M., Tamura K., Murakami S.** Isotope effects on thermodynamic properties: mixtures of x(D₂O or H₂O) + (1-x)CH₃CN at 298.15 K. *Thermochim. Acta*. 1995. V. 253. P. 127-136. DOI: 10.1016/0040-6031(94)02086-4.
58. **Jelinska-Kazimierzczuk M., Szydowski J.** Physicochemical properties of solutions of amides in H₂O and in D₂O. *J. Solution Chem.* 2001. V. 30. N 7. P. 623-640. DOI: 10.1023/A:1010454929640.
59. **Phillip P.R., Perron G., Desnoyers J.E.** Apparent molal volumes and heat capacities of urea and methyl-substituted ureas in H₂O and D₂O at 25°C. *Can. J. Chem.* 1974. V. 52. N 9. P. 1709-1713. DOI: 10.1139/v74-246.



60. **Abrosimov V.K., Chumakova R.V.** Thermodynamics of aqueous carbohydrate solutions: Mono- and disaccharides. Biologically active substances in solutions: Structure, thermodynamics, reactivity. Ser. "Problemy khimii rastvorov". Moscow: Nauka, 2001. P. 47-109 (in Russian).
61. **Abrosimov V.K., Ivanov E.V., Batov D.V.** Transfer enthalpies of Mebicar from water to aqueous solutions of urea and its methylsubstituted derivatives at 298.15 K. *Zhurn. fiz. khimii*. 2006. V. 80. N. 11. P. 2016-2019 (in Russian).
62. **Abrosimov V.K., Ivanov E.V., Batov D.D.** Intermolecular interactions in aqueous solutions of methyl derivatives of urea. *Dokl. Akad. nauk*. 2006. V. 407. N 6. P. 785-788 (in Russian).
63. **Ivanov E.V., Batov D.V.** Enthalpy-related interaction parameters in H/D isotopically distinguishable aqueous solutions of tetramethylurea cyclic derivatives at 298.15 K. *Thermochim. Acta*. 2011. V. 523. N 1-2. P. 253-257. DOI: 10.1016/j.tca.2011.05.019.
64. **Ivanov E.V., Batov D.V.** Effect of the H/D solvent isotope substitution on enthalpy-related interaction parameters in aqueous solutions of the racemic Albicar at T = 298.15 K and ambient pressure. *J. Chem. Thermodyn.* 2016. V. 102. P. 9-11. DOI: 10.1016/j.jct.2016.06.020.
65. **Franks F., Pedley M., Reid D.S.** Solute interactions in dilute aqueous solutions: part 1 – microcalorimetric study of the hydrophobic interaction. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*. 1976. V. 72. N 2. P. 359-367. DOI: 10.1039/F19767200359.
66. **Barone G., Cacace P., Castronuovo G., Elia V.** Interactions in aqueous solutions of urea-like compounds: heats of mixing of urea, monomethylurea and thiourea at 298.15 K. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*. 1981. V. 77. N 7. P. 1569-1577. DOI: 10.1039/F19817701569.
67. **Ivanov E.V., Abrosimov V.K.** D₂O–H₂O Solvent isotope effects on the apparent molar volumes of tetramethyl-bis-urea (Mebicarum) solutions. *J. Solution Chem.* 2007. V. 36. N 3. P. 313-325. DOI: 10.1007/s10953-006-9118-x.
68. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Abrosimov V.K.** Volumetric properties of Bicaret (tetra-N-ethylglycoluril) solutions in ordinary and heavy water at temperatures from (278.15 to 318.15) K and ambient pressure. *J. Chem. Eng. Data*. 2015. V. 60. N 7. P. 2079-2089. DOI: 10.1021/acs.jced.5b00154.
69. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Kravchenko A.N.** Standard volumetric properties of a chiral pharmaceutical Albicar in water H/D isotopologues in the temperature range from (278.15 to 318.15) K and at ambient pressure. *J. Chem. Thermodyn.* 2017. V. 115. P. 148-155. DOI: 10.1016/j.jct.2017.07.034.
70. **Wüzburger S., Sartorio R., Guarino G., Nisi M.** Volumetric properties of aqueous solutions of polyols between 0.5 and 25°C. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*. 1988. V. 81. N 7. 2279-2287. DOI: 10.1039/F19888402279.
71. **Abrosimov V.K., Ivanov E.V.** Densimetry of solutions. *Teoreticheskiye i eksperimentalnyye metody khimii rastvorov*. Ser. "Problemy khimii rastvorov". Moscow: Prospekt, 2011. P. 425-463 (in Russian).
72. **Fitzgerald D.** Technical Assessment of the Anton Paar DMA 5000 Density Meter. Wales (UK): L&D Fitzgerald Ltd. 2000. P. 2–8. URL: <https://density.co.uk>.
73. **Lepori L., Gianni P.** Partial molar volumes of ionic and nonionic organic solutes in water: A simple additivity scheme based on the intrinsic volume approach. *J. Solution Chem.* 2000. V. 29. N 5. P. 405-447. DOI: 10.1023/A:1005150616038.
74. **Kuzmin V.S., Katser S.B.** Calculation of van der Waals volumes of organic molecules. *Izv. Akad. nauk. Ser. khim.* 1992. N 4. P. 922-931 (in Russian).

Submitted 25.06.2021

Accepted 02.07.2021



ELECTROCHEMICAL DELAMINATION OF ACRYLIC URETHANE COATINGS FROM STEEL

I. A. Gryanko^{1,2}, A. A. Ilyin, E. A. Indeikin

Gryanko I.A., Research Engineer¹, PhD student²

¹JSC "NPK YARLI", October ave., 87, Yaroslavl, Russian Federation, 150044

²Institute of Chemistry and Chemical Technology, Yaroslavl State Technical University, Moskovsky ave., 88, Yaroslavl, Russia, 150023

Ilyin A.A., Doctor of Chemical Sciences, Professor; Indeikin E.A, Doctor of Chemical Sciences, Professor
Institute of Chemistry and Chemical Technology, Yaroslavl State Technical University, Moskovsky ave., 88, Yaroslavl, Russia, 150023

E-mail: ilyinaa@ystu.ru; indeikinea@ystu.ru

Keywords:

acrylurethane coatings, adhesion, curing regimes, acrylic oligomer structure

We study the adhesion of acrylic urethane coatings on steel by electrochemical delamination. The study established influence of the structure of hydroxyl acrylic oligomers and curing regimes on the electrochemical delamination of the formed acrylurethane coatings.

Introduction

The global paint industry is currently on a declining trend in terms of emissions of harmful and toxic organic solvents. Traditional organic solvent-based compounds are being replaced by coatings with limited or no volatile organic compounds (VOCs), including waterborne dispersion materials) [1, 2]. However, the transition to VOC-limited coatings from traditional compositions presents the following challenges: rheology and viscosity control; control of polymer adhesive film thickness and protective and decorative properties.

VOC reduction is relevant for all coatings with different film-forming systems. This is particularly relevant for acrylic urethane materials, which are widely used in a number of different applications. They are used to produce high quality long-lasting coatings with excellent physical, mechanical and protective properties [3, 4]. They are characterized by fast curing, chemical resistance, weather, water, abrasion, frost and heat resistance. Acrylic urethane coatings have excellent adhesion to various substrates including metal, wood, plastic, concrete, etc. In addition, the finished coatings usually have an excellent appearance.

In competitiveness, coatings manufacturers are forced to minimize not only the VOC content but also that of expensive raw materials in their coatings formulations in order to reduce the cost of their recipes. The cost of the final product and the properties of the paintwork is mainly influenced by the type of hydroxyl-containing polyol used as the main film forming agent in the paint system.

The hydroxyl acrylic copolymers by various manufacturers currently available on the market are often characterized by the same indicators (hydroxyl number (HN), acid number



(AN), viscosity, mass fraction of non-volatile substances in the delivery form, glass transition temperature, etc.). These properties are regulated by changing the composition and ratio of the monomeric units in the hydroxyl acrylic oligomer. Thus, two copolymers with similar physical properties can have different compositions. Such products are positioned by raw material suppliers as analogous. Their replacement in the formulation of coatings can lead to a significant change in the properties of the resulting coatings. In most cases, this is unacceptable to the paint manufacturer and the consumer. When replacing raw materials to make them cheaper, complex checking of the physical-mechanical and protective properties of the coatings is necessary.

This paper presents material on the influence of the structure of the hydroxyl-containing acrylic oligomer and the curing regimes on the adhesion to steel of the formed acrylurethane coatings. We studied adhesion by electrochemical delamination.

The method of cathodic delamination is based on the fact that the destruction of the adhesive contact is caused by the release of hydrogen. This study uses a method in which the substrate under the coating alternately changes sign according to the frequency of the applied voltage. The frequency of the AC voltage was 50 Hz. In this case there is no destruction of the inert anode causing environmental change. The sample is connected to one of the AC voltage source contacts. During the experiment, the current in the circuit changes, which is proportional to the area of the coating delaminated from the substrate if the voltage remains unchanged.

Study

The research was carried out using compositions containing various hydroxyl acrylic oligomers. The acrylic oligomer in Composition 1 (AO-1) contained mainly secondary hydroxyl groups. The acrylic oligomer of composition 2 (AO-2) contained primary hydroxyl groups. The acrylic oligomer of composition 3 (AO-3) contained both primary and secondary hydroxyl groups in 1:1 molar ratio. The aliphatic polyisocyanate biuret hexamethylene diisocyanate was used as a crosslinking agent and was added to the acrylic compositions at a ratio of $[-NCO]/[-ON] = 1.0$.

The acrylic compositions were made to a working viscosity by injecting a mixed solvent (xylene/butyl acetate = 1/1) and applied with a 70 μm thick slot applicator to the steel plates. The films were cured for 14 days at the following temperature regimes:

- at room temperature;
- 1 hour at 40 °C, then at room temperature;
- 1 hour at 60 °C, then at room temperature;
- 1 hour at 80 °C, then at room temperature.

The dry film was 30 μm thick.

The adhesion of acrylic urethane coatings to steel was assessed by plotting the relative change in current against the delamination energy. For this purpose, an incision was made in the coating to the steel of a certain area using a calibrated cutting tool. The plates were placed in 0.5M aqueous solution of NaOH, through which AC voltage was passed. The electrodes used were a stainless-steel plate and an acrylurethane-coated plate.

Fig. 1 shows the correlation between the relative current and delamination energy of acrylic urethane coatings on steel.



On the one hand, the increase of curing temperature of acrylic urethane coatings should lead to a reduction in the relative current at the same applied delamination energy due to an increase of the density of the chemical lattice, preventing the diffusion of electrolyte and water to the substrate. On the other hand, an increase in curing temperature should result in an increase in current due to the build-up of internal stresses in the forming coatings.

By Fig. 1 the locations of the relative current vs delamination energy dependencies indicate this conflict.

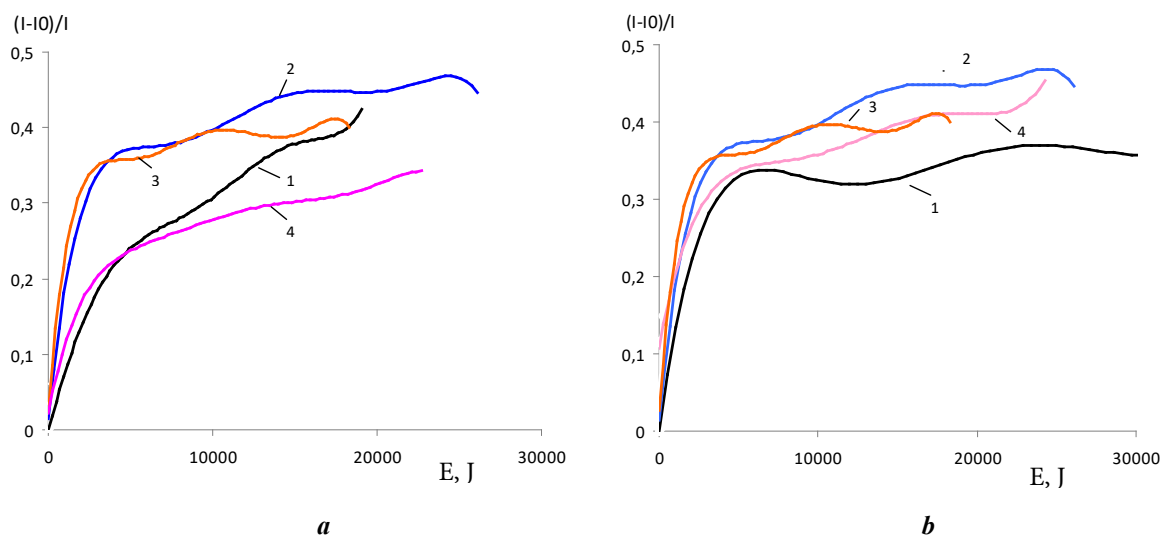


Fig. 1 Dependence of change in relative current on delamination energy of acrylicurethane coatings on steel formed on the basis of compositions with secondary OH-groups (a); primary OH-groups (b). The curing temperatures: 1 – 20 °C; 2 – 40 °C; 3 – 60 °C; 4 – 80 °C

The slices were made of these curves at delamination energies of 10,000 J and Table 1 was made.

The adhesion of acrylic urethane coatings is relatively high at the first curing mode. The increase of the curing temperature (transition to the second mode) leads to a sharp increase of the relative delamination current. However, a further increase of temperature (transition to curing modes 3 and 4) leads to its reduction.

It is evident that at room temperature curing (mode 1) an underdeveloped three-dimensional polymer film lattice is formed. High temperatures are required for the formation of allophanate, biuret chain fragments because the activation energy for their formation is 3-3.5 times higher than the reaction between hydroxyl groups and isocyanates. The incomplete three-dimensional chemical lattice weakly prevents the formation of intermolecular (dipole-dipole, dispersion) and chemical (chemisorption) bonds between functional groups of the polymer chain and the active centers on the metal surface. The low delamination of acrylic urethane coatings based on AO-1 and AO-2 oligomers in curing mode 1 (Table 1) is due to the high concentration of "polymer-metal" physical and chemical bonds.

The transition to the second and third curing regimes, with a curing time of 1 hour at 40 and 60 °C, leads to an increase of the chemical lattice density. The observed increase in delamination of formed coatings based on acrylic oligomers AO-1 and AO-2 (Table 1) indicates an increase of steric hindrances in the formation of "polymer-metal" physical and chemical bonds.

In contrast, a transition to the fourth curing regime, with films cured at 80 °C for 1 hour, leads to a sharp decrease of AO-1 and AO-2 based coatings delamination degree. In this curing



regime, the three-dimensional acrylicurethane lattice is the most advanced, with high steric hindrances for the formation of metal-polymer adhesion bonds. The poor delamination of these films is obviously caused by the low diffusion of corrosive agents (water, oxygen, electrolytes) to the substrate through the film.

Table 1. Relative corrosion current values at a delamination energy of 10,000 J, for coatings with NCO/OH = 1:1

Temperature mode	AO-1	AO-2	AO-3
№ 1	0.31	0.33	0.43
№ 2	0.41	0.42	0.41
№ 3	0.39	0.41	0.42
№ 4	0.27	0.37	0.44

Conclusions

According to the study, the structure of hydroxyl acrylic oligomers significantly affects the adhesion of acrylic urethane coatings. The coatings based on acrylic oligomer with secondary hydroxyl groups (AO-1) have the highest adhesion among the coatings formed at a stoichiometric NCO/OH ratio.

The best adhesion of the coatings is formed at curing modes 1 and 4. At mode 1 – by a more complete interaction of functional groups of polymers with metal active centers, and at mode 4 – by a denser three-dimensional chemical lattice preventing the diffusion of corrosive agents.

References

1. **Freudenberg U.** New Coating Raw Materials for 2K-PUR High-Solids and Very-High-Solids Systems Meeting the Challenge of VOC Legislation. *Pitture e Vernici (Europe)*. 2006. N 5. P. 5-12.
2. **Mayer-Westus U.** Polyurethanes. Coatings, adhesives and sealants. M.: Paint-Media, 2009. 399 p. (in Russian).
3. **Grianko I., Soloveva V., Kalinina I., Vasilev D., Ilin A.** Influence of NCO/OH Ratio and Acrylic Polymer Structure on Curing and Properties of 2K Polyurethane Coatings. *Advances in Coatings Technology. ACT¹⁶*. Sosnowiec, Poland. 2016. P. 808-818.
4. **Soloveva V., Grianko I., Prosorova U., Vasilev D., Ilin A.** The influence of hydroxyl-functional acrylic styrene copolymers structure on curing and properties of solventborne polyurethane coatings. *Farby I lakery*. 2017. N 4. P. 38-47.

Received 10.06.2021

Accepted 02.07.2021



ASSESSMENT OF CHANGES IN THE CHEMICAL COMPOSITION OF OAT HUSK DURING PRETREATMENT BY AUTOHYDROLYSIS

I. N. Pavlov

Igor N. Pavlov, PhD in Engineering, Senior Research Scientist¹, Associate Professor²

¹Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), Socialisticheskaya st., 1, Biysk, Russia, 659322

²Department of Machines and Apparatuses of Chemical and Food Production, Biysk Technological Institute (branch) of Altai State Technical University named after I.I. Polzunov, Hero of the Soviet Union Trofimov st., 27, Biysk, Russia, 659305

E-mail: pawlow-in@mail.ru

Keywords:

oat husk, pretreatment, auto-hydrolysis, hydro-thermal treatment, cel-lulose, enzymatic hy-drolysis

We carry out the preliminary processing of oat husk biomass by autohydrolysis. There was a change in the process temperature in the range of 160-220 °C, the processing time in the range of 5-60 minutes and the treatment hydromodule 1:10. To characterize the pre-treatment conditions, we use the autohydrolysis severity factor, which varied from 2.50 to 5.37. We assessed the effectiveness of the autohydrolysis performed by changing the chemical composition of the solid phase of the treated oat husk. The auto-hydrolysis of oat husk biomass with increasing hardness of the treatment conditions leads to a significant decline of hemicelluloses in the solid phase when the severity factor reaches 4.17 at the first stage and to a subsequent almost complete removal. Also, at the first stage, there is a slight change in the concentration of lignin and an increase in the proportion of cellulose in the solid fraction. A further increase in the severity of the conditions at the second stage with a change in the severity factor from 4.7 to 5.37 leads to the accumulation of lignin in the solid residue up to a maximum value of 45.7% as a result of the lignin condensation reaction. Due to the increase in the lignin content, the proportion of cellulose in the solid fraction decreases. The authors assessed the effectiveness of the pretreatment by the final accumulation of reducing substances obtained as a result of enzymatic hydrolysis using an enzyme complex consisting of the preparations "Cellolux-A" and "Bruzime BGX. At the first stage, with a decrease in the concentration of hemicelluloses, the availability of cellulose for enzymes significantly increases and the yield of reducing substances reaches a maximum value of 66.7% with a severity factor of autohydrolysis of 4.17. At the second stage, an increase of the severity of the processing conditions to a value of a factor of 5.37 leads to the accumulation of lignin in the fixed residue, which limits the effect of enzymes. It reduced the yield of substances during enzymatic hydrolysis to 30.0%.

Introduction

Lignocellulosic biomass is the renewable resource. The cellulose and hemicelluloses are extracted from it and used to produce various value-added products [1]. Oat husk is one of the widespread and accessible raw material sources in agricultural regions and is a zero-cost agro-industrial product. The use of cellulose and hemicelluloses as substrates in an enzymatic process treated with selected enzyme preparations makes it possible to obtain benign hydrolysates for



use as nutrient media in bacterial cellulose biosynthesis technology [2, 3] or for further digestion in bioethanol production technology. In lignocellulosic biomass technology pretreatment can affect the physico-chemical properties of the biomass and its structure. The efficiency of the subsequent enzymatic hydrolysis and biosynthesis processes depends on the pretreatment conditions [4, 5]. Nowadays there are various pretreatment methods [6]. Hydrothermal pretreatment (autohydrolysis) methods are widely used. By the process, the biomass is treated at high temperatures under increased pressure. As a result, a significant increase of the availability of the cellulose surface for the action of enzyme preparations can be achieved [7, 8]. Autohydrolysis involves the use of technology that treats the original biomass using water as the main reaction medium. Processing under these conditions allows complete removal of hemicelluloses, partial degradation of lignin and changes of cellulose structure [9]. This increases the availability of cellulose for the action of enzymes and its susceptibility to enzymatic hydrolysis.

The purpose of this paper is to investigate the effect of treatment temperature and residence time of oat husk (*Avena Sativa*) pretreatment by hydrothermal treatment (autohydrolysis) on the composition of the solid fractions of the biomass. We assessed the effectiveness of pretreatment by the results of enzymatic hydrolysis of the solid fraction of the treated biomass compared to the hydrolysis of untreated oat husk biomass.

Experimental part

The study contains the information about the processing of lignocellulosic raw material of oat husk (*Avena Sativa*). Oat husk is an agro-industrial product that is an oblong particle of 8-10 mm in size and does not require pre-shredding, and is used for processing in its native form. The chemical composition of oat husk is shown in Table 1.

Table 1. Chemical composition of native oat husk biomass

Biomass	Mass fraction, %		
	Kürchner cellulose	hemicellulose	lignin
Oat husk	49.26	31.83	16.86

We use 2.3 litre stainless steel reactor for the hydrothermal treatment (autohydrolysis). The reactor allows the process to be carried out at a maximum temperature of 300 °C and an operating pressure of up to 10 MPa. The reactor has an external electric heating element, the set temperature of the oat husk biomass treatment is achieved by it. The hinged bearing of reactor allows its rolling motion with an amplitude of 150° [10]. We premixed the oat husk with purified water in a liquid-solid ratio of 10:1. We placed the suspension in the reactor, hermetically sealed it and made an overpressure of 30 bar in a CO₂ atmosphere to keep the water in liquid form at high temperatures during the treatment process. Then we heated the suspension to the target temperature. When the temperature reached the desired value, we connected the reactor rolling system and pumped the suspension at maximum amplitude to mix the reaction mass and stabilise the temperature in the reactor. We treated the biomass of oat husk in the temperature range 160-220 °C, with holding times ranging from 5 to 60 min. After the assigned reaction time, we cooled the reactor down to below 100 °C and drained the reaction mass. We



separated the reaction mixture into liquid and solid fractions by filtration. We pre-washed the solid fraction with water, dried to a moisture content of 7-10% and used for chemical analysis

Then we carried out the enzymatic hydrolysis. And use the solid fraction as a substrate to study the reactivity to enzymatic hydrolysis using the industrial enzyme preparations "Cellolux-A" and "Bruisheim BGX". The enzymatic activity of the individual preparations is shown in Table 2.

Table 2. The enzymatic activity of the individual preparations

Name of the medicine	The enzymatic activity
"Cellolux-A" (standardised for cellulase) PA Sibbiofarm LLC, Russia	cellulase: (2000±200) units ClS/g xylanase: (8000±800) units KS/g β-Glucanase: up to (1500±150) units β-GcS/g
"Bruisheim BGX" (standardised for hemicellulase) «Polfa Tarchomin Pharmaceutical Works S.A.», Poland	cellulase: (2100±105) units ClS/g xylanase: (4200±210) units KS/g; β-Glucanase: (530±26.5) units β-GcS/g.

For the enzymatic hydrolysis, we placed a substrate with a mass of 5 g (absolute dry matter) into a 0.5 l conical flask. Also, we dissolve the enzyme preparations in acetate buffer solution (pH=4.7), each in an amount of 0.04 g/g substrate and placed the buffer solution into a flask to obtain 150 ml of substrate with a concentration of 33 g/l. Then we carried out the hydrolysis under constant stirring on a "PE-6410 M" platform (Russia) with a frequency of oscillation of 150 min⁻¹ for 72 h. During hydrolysis, there was a constant temperature of (45±2) °C to obtain the maximum yield of reducing substances at pH=4.6 [11] and the samples of the hydrolysates were taken every 8 hours. We identified the concentrations of reducing substances in the hydrolysate in terms of glucose by spectrophotometric method using 3,5-dinitrosalicylic acid reagent (Panreac, Spain) on a UNICOUV-2804 spectrophotometer (United products & instruments, USA).

Reducing substances (by weight of substrate, %) were calculated by the formula

$$n_{rs} = \frac{C_{rs} \cdot V_h}{m_s} \cdot 0,9 \cdot 100,$$

where C_{rs} is final concentration of reducing substances, g/l; V_h - hydrolysate volume, l; m_s - mass of substrate for fermentation, g; 0.9 - coefficient due to attachment of water molecule to anhydroglucose residues of corresponding monomeric links as a result of enzymatic hydrolysis.

The authors identified the chemical composition of the raw material and substrate samples by GOSTs and special methods for the analysis of plant raw materials [12]. The mass fraction of cellulose by Kürchner was analysed by treating the cellulose with an alcoholic solution of nitric acid and quantifying the undissolved residue. The mass fraction of acid-soluble lignin was analysed by the Komarov's method [13]. The mass fraction of hemicelluloses was analysed by the iron orsine method according to GOST 10820-75. The mass fraction of ash was analysed by the combustion method according to GOST 18461-93. We calculated the yield of the solid fraction per mass of raw material by the formula

$$n = \frac{m_{sf} \frac{(100-W)}{100}}{m_m} \cdot 100,$$



where m_{sf} - mass of solid fraction, g; m_m - mass of the original oat husk biomass sample, g; W - mass fraction of moisture in the solid fraction, %.

We analysed the mass fraction of moisture in the solid fraction by "MB23" moisture analyser (Ohaus, USA).

To assess the severity factor of the hydrothermal treatment conditions, which is a function of residence time and treatment temperature [14]:

$$R = \log \left(t \cdot \exp \left(\frac{T - T_R}{14,75} \right) \right),$$

where t is the treatment time, min; T - treatment temperature, °C; T_R - reference reaction temperature (equal to 100 °C). The value 14.75 is an empirical parameter depending on activation energy and temperature.

The research was carried out using equipment from the Biysk Regional Center for Collective Use of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS, Biysk).

Results and discussion

The effect of the auto-hydrolysis conditions influenced on changing of the solid fractions composition after pre-treatment of the oat husk. The change in solid fractions composition after treatment as a function of temperature and treatment time is shown in Table 3. The severity factor was 2.50-5.37 during the treatment.

Table 3. Solid fractions composition after pre-treatment

Temperature, °C	160			180			200			220		
Processing time, min	5	25	60	5	25	60	5	25	60	5	25	60
Auto-hydrolysis severity factor R	2.50	3.20	3.58	3.10	3.79	4.17	3.69	4.39	4.77	4.29	4.99	5.37
Yield, %	69.3	66.0	64.8	48.9	46.1	43.8	47.1	44.1	42.7	41.5	38.5	35.5
Mass fraction, %:												
- cellulose	47.3	62.3	60.6	70.6	75.7	62.3	70.2	65.0	53.8	62.2	58.3	50.1
- lignin	15.9	18.9	21.2	20.9	18.0	33.6	36.2	32.4	43.5	35.0	40.6	47.5
- hemicellulose	30.0	16.8	13.1	7.1	3.3	2.1	1.7	1.0	0.7	0.9	0.5	0.4
pH Level	4.21	4.15	4.03	3.98	3.94	3.30	3.44	3.14	3.08	3.22	3.06	3.02

When the treatment temperature is increased, more biomass is removed compared to the treatment time is increased. As the temperature increases, the water ion content of the solution increases. As a result, water acts as a weak polar solvent. Therefore, increasing the treatment temperature primarily removes hemicelluloses [15], which is reflected in a decrease in biomass yield at an average treatment time of 25 min from 66.0% at 160 °C to 38.5% at 220 °C.

We use the severity factor to assess the influence of the treatment conditions during autohydrolysis on the change in the solid fraction composition. The change of hemicelluloses content in the solid fraction as a result of the treatment is shown in Fig. 1.

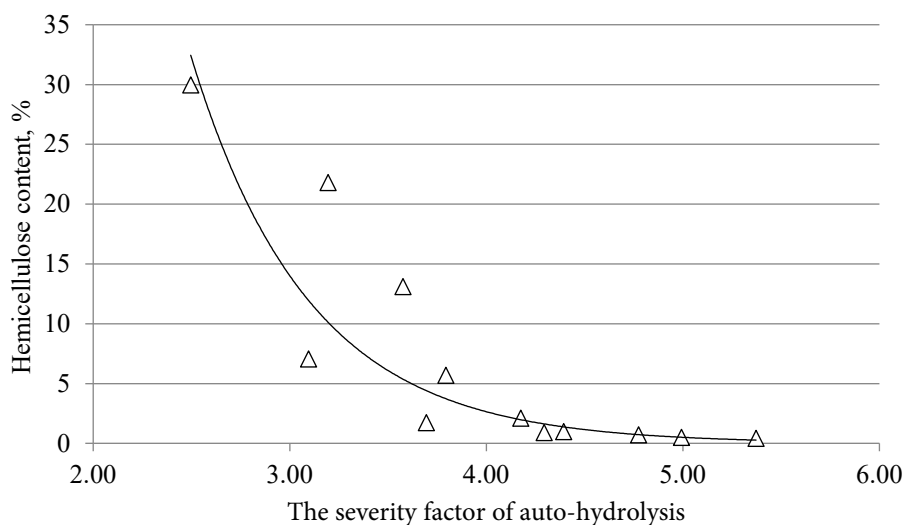


Fig. 1. The change of hemicellulose content depending on the auto-hydrolysis severity conditions

Autohydrolysis of oat husks is followed by almost complete removal of hemicelluloses from an initial content of 31.83% in the original oat husk to 0.4% under the most severe processing conditions. The greatest effect on the loss of hemicelluloses has the temperature at equal treatment time (see Table 3). At the initial auto-hydrolysis stage, the most intense removal of hemicelluloses occurs when the severity factor changes from an initial value of 2.50 to a value of 3.79. The concentration of hemicelluloses in the solid phase decreases from 31.83 to 1.7% under these processing conditions. The treatment conditions increase further from an auto-hydrolysis severity factor value of 3.69 to a value of 5.37 as the removal rate decreases, and the hemicellulose content decreases from 1.7 to 0.4%. The most severe treatment conditions with an autohydrolysis severity factor greater than 4.29 lead to almost complete removal of hemicelluloses to a final content of 0.4%. A similar effect has been recorded by many authors carried out treatments by auto-hydrolysis [16]. Hemicelluloses move to the liquid phase with increasing temperature and processing time, where they are decomposed to organic acids such as formic acid, acetic acid, lactic acid and glycolic acid. As the severity of the auto-hydrolysis conditions increases, the concentration of acids in the liquid phase increases, as indicated by the change in acidity of the medium from an initial pH value of 4.21 to a final pH value of 3.02 under the chosen treatment conditions (see Table 3), which is also in accordance with the studies of many authors [13]. Many works indicate a positive change in the structure of lignocellulosic plant raw materials when combining the effects of autohydrolysis pretreatment with additional mechanical treatment, which provides a positive change in the structure of the feedstock [17].

We assessed the effect of the treatment conditions on the change of lignin content after autohydrolysis in the solid phase. The change of lignin concentration with increasing severity of treatment conditions is shown in Fig. 2.

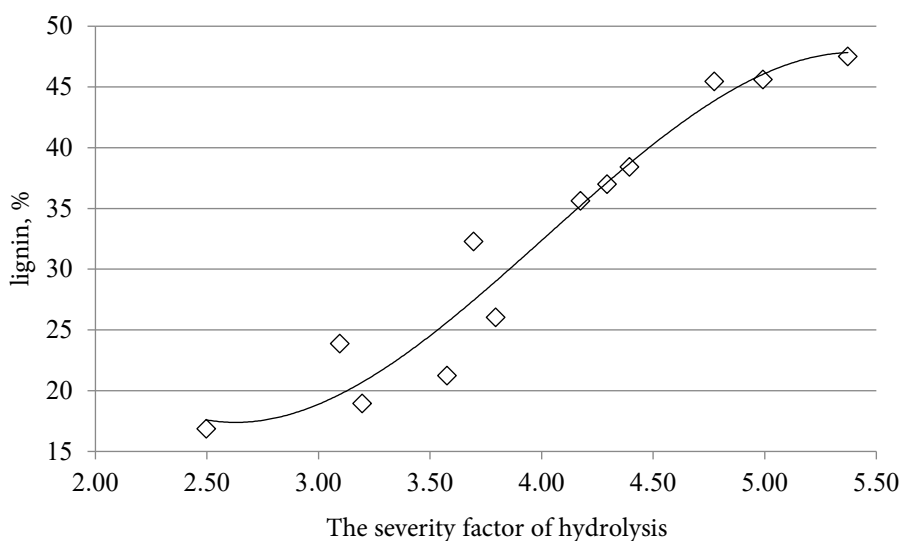


Fig. 2. The change of hemicellulose content depending on the auto-hydrolysis severity conditions

During the treatment, the severity of the auto-hydrolysis conditions at an initial treatment severity of 2.50 results in a slight reduction of the lignin concentration to 15.9% relative to the initial lignin content of the native oat husk. However, a subsequent increase in the processing conditions in the severity factor range of 3.20 to 5.37, which occurs especially with an increase in the process temperature, leads to a reverse accumulation of lignin in the solid fraction. It was confirmed by many researchers and related to the fact that a lignin condensation reaction may take place when the severity of the treatment is increased. The severe processing conditions cause a lignin condensation reaction on the surface of the solid fraction, at a rate that prevails over the rate of lignin hydrolysis. This reaction results in the formation of pseudolignin in the solid fraction [18].

The effect of the treatment conditions on the cellulose in the solids fraction is shown in Fig. 3 as a function of the auto-hydrolysis severity factor.

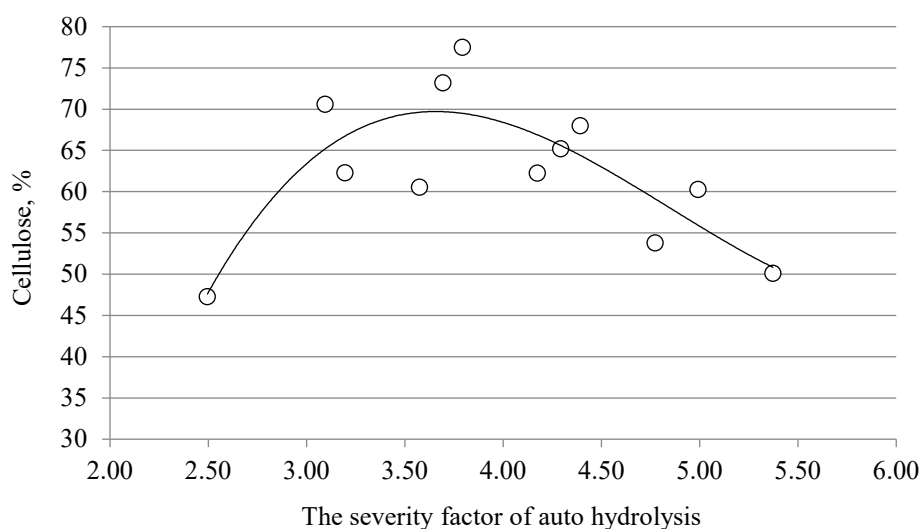


Fig. 3. The change of cellulose content depending on the auto-hydrolysis severity conditions

Studies of different raw materials show that the impact on cellulose during autohydrolysis depends primarily on the origin of the lignocellulosic raw material. For example, in case of



woody raw materials, researchers note that cellulose hydrolysis is negligible, whereas in the case of herbaceous raw materials and agricultural residues intensive cellulose hydrolysis may take place. This work shows the concentration of cellulose in the solid fraction increases when the severity factor of the auto-hydrolysis conditions rises from 2.50 to 3.79 (see Fig. 3) during the oak husk treatment. Under processing conditions in the temperature range 160–180 °C, irrespective of processing time, cellulose hydrolysis is negligible. This increases the concentration in the solid phase as most of the hemicelluloses are removed (see Fig. 1). At the severity of the processing conditions, corresponding to a hardness factor value of 3.79, the highest cellulose concentration of 75.7% is achieved, which corresponds to the processing conditions at 180 °C and a holding time of 25 min (see Table 3). Conducting the treatment at high temperatures of 200 to 220 °C and increasing the processing conditions, also involving longer processing times, results in a reduction of the cellulose concentration in the solid phase. Thus, with an increase in the severity factor of the conditions from 3.79 to 5.37, the cellulose content of the solid fraction decreases from 75.7 to 50.1%. This indicates that hydrolysis of the cellulose of the oat husk is taking place. Under these conditions the large amount of energy introduced into the reaction mass allows to break the strong cellulose structure [19]. Increasing the severity of the processing conditions promotes cellulose fibre rupture and its concentration in the solid fraction is reduced to 50.1%.

The pretreatment should allow the enzyme preparations to gain access to the cellulose for further hydrolysis to reducing substances. The solid fraction was therefore subsequently used as a substrate for enzymatic hydrolysis. The concentration of reducing substances after hydrolysis of the treated husk biomass compared to the untreated one was used to assess the efficiency of auto-hydrolysis. The dependence of the concentration of reducing substances after enzymatic hydrolysis of the solid fraction on the severity of the conditions is shown in Fig. 4. Initial intensification of the processing conditions provides improved conditions for enzyme access to the cellulose surface.

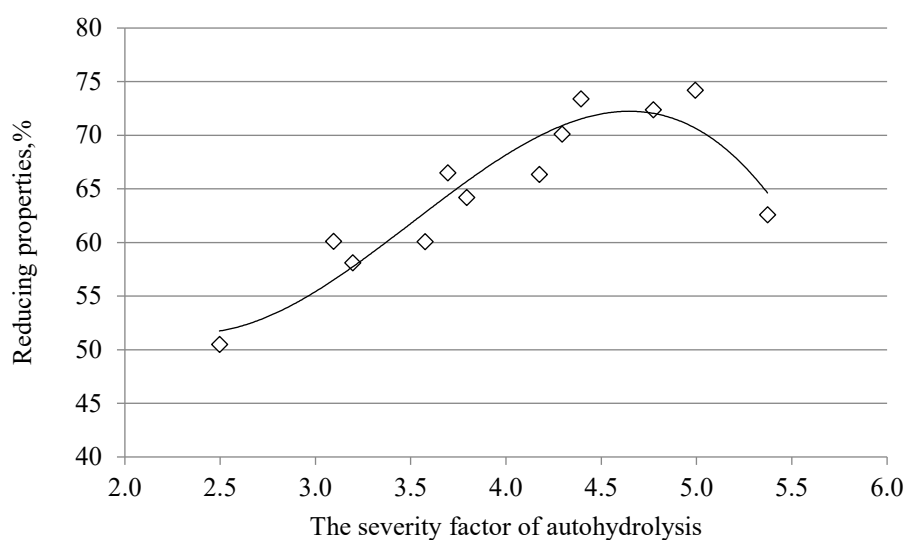


Fig. 4. Influence of the severity of the auto-hydrolysis conditions on the enzymatic hydrolysis of solid fractions



After hydrolysis of the untreated biomass, a reducing agent concentration of 8.5% was obtained after 72 h. By increasing the severity factor from an initial value of 2.50 to 4.17, the action of the enzymes is intensified, resulting in an increase in the yield of reducing substances to a maximum of 66.4%. The maximum yield is 7.8 times higher than the yield of reducing agents from untreated oat husk biomass.

At this stage the effect of the treatment conditions is primarily due to the intensive removal of hemicelluloses, which is reflected in the dependence plot of the hemicelluloses content when their level is reduced to 2.1% (see Fig. 1). The accumulation of lignin concentration as a result of the condensation reaction in this treatment step is also negligible, up to 30.0% (see Fig. 2). A further increase in temperature and treatment time is accompanied by a severer auto-hydrolysis condition with an increase in the severity factor to a maximum value of 5.37. At the same time, there is a reduction in the concentration of reducing substances accumulated up to 42.6%. At this stage, the biomass of oat husk is subjected to excessively severity processing conditions, leading to condensation of lignin and deposition of soluble lignin compounds on the cellulose surface [20]. The confirmation of the condensation reaction is the intensive accumulation of lignin in the solid fraction when the severity factor rises above the value of 4.17 (see Fig. 2) and the fact that the reactivity of cellulose decreased, resulting in a reduced accumulation of reducing substances in the enzymatic hydrolysis (see Fig. 4).

Conclusions

Pre-treatment by auto-hydrolysis, carried out under increased water pressure conditions, provided favourable conditions for the treatment of oat husk biomass. An increase of the acidity of the medium to pH of 3.02 with a more severe processing condition of 5.37 indicates an increase in the acidity of the reaction mixture, due to which the hydrolysis process of the oat husk biomass takes place. The severity of the processing conditions is increasing of processing temperature and time. Increasing the severity of the treatment conditions in the first stage in the range of severity factors from 2.50 to 4.17 leads to almost complete removal of hemicelluloses, resulting in a higher cellulose concentration in the solid phase after treatment with a low lignin concentration. This processing step improves the availability of cellulose for the action of enzymes. As a result of the enzymatic hydrolysis of solid residues, a maximum yield of reducing substances of 66.4% was achieved, which is 7.8 times higher than the yield after fermentation of untreated oat husk biomass. The further increase of the severity of the treatment conditions in the second stage from a severity factor value of 4.17 to 5.37 results to poorer conditions of enzymatic hydrolysis and a reduction of substances yield to 42.6%. The reason is the decrease of the cellulose surface availability for the action of enzymes due to the condensation reaction of lignin and its deposition on the surface of the cellulose fibre.

The research was carried out within the framework of the state task of IPCET SB RAS "Fundamental bases of creation of integrated technology for processing light renewable non-food plant raw materials into products demanded by the Russian economy" with the state registration number of the project 121061500030-3.



References

1. Liu C.G., Xiao Y., Xia X.X., Zhao X.Q., Peng L., Srinophakun P., Bai F.W. Cellulosic ethanol production: Progress, challenges and strategies for solutions. *Biotechnology Advances*. 2019. V. 37. N 3. P. 491-504. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.03.002
2. Gladysheva E.K., Golubev D.S., Skiba E.A. Investigation of bacterial nanocellulose biosynthesis by *Medusomyces gisevii* Sa-12 from enzymatic hydrolyzate obtained by alkaline delignification of miscanthus. *Izvestiya vuzov. Prikladnaya khimiya i biotekhnologiya*. 2019. V. 9. N 2. P. 260–269. DOI: 10.21285/2227-2925-2019-9-2-260-269 (in Russian).
3. Kashcheyeva E.I., Gismatulina Y.A., Budaeva V.V. Pretreatments of Non-Woody Cellulosic Feedstocks for Bacterial Cellulose Synthesis. *Polymers*. 2019. V. 11. P. 1645. DOI:10.3390/polym11101645.
4. Chashchilov D.V. Experience of pulping process research and equipment analysis: from laboratory bench to industrial plant. *Ot khimii k tekhnologii shag za shagom*. V. 2. N 1. 2021. P. 29-39. DOI: 10.52957/27821900_2021_01_29 (in Russian).
5. Bychkov A.L., Podgorbunskikh E.M., Ryabchikova E.I., Lomovsky O.I. The role of mechanical action in the process of the thermomechanical isolation of lignin. *Cellulose*. 2018. V. 25. P. 1-5. DOI: 10.1007/s10570-017-1536-y
6. Makarova E.I., Budaeva V.V. Bioconversion of non-food cellulosic biomass. Part 1. *Izvestiya vuzov. Prikladnaya khimiya i biotekhnologiya*. 2016. T. 6. N 2. P. 43-50. DOI:10.21285/2227-2925-2016-6-2-43-50 (in Russian).
7. Jiang K., Li L., Long L., Ding S. Comprehensive evaluation of combining hydrothermal pretreatment (autohydrolysis) with enzymatic hydrolysis for efficient release of monosaccharides and ferulic acid from corn bran. *Industrial Crops and Products*. 2018. V. 113. P. 348-357. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.01.047.
8. Lyu H., Zhou J., Geng Z., Lyu C., Li Y. Two-stage processing of liquid hot water pretreatment for recovering C5 and C6 sugars from cassava straw. *Process Biochemistry*. 2018. V. 75. P. 202-211. DOI: 10.1016/j.procbio.2018.10.003.
9. Cardona E., Llano B., Penuela M., Juan Pena J., Rios L.A. Liquid-hot-water pretreatment of palm-oil residues for ethanol production: An economic approach to the selection of the processing conditions. *Energy*. 2018. V. 160. P. 441-451. DOI: 10.1016/j.energy.2018.07.045.
10. Pavlov I.N., Denisova M.N., Makarova E.I., Budaeva V.V., Sakovich G.V. Versatile thermobaric setup and production of hydrotropic cellulose therein. *Cellulose Chemistry and Technology*. 2015. V. 49. N 9-10. P. 847-852.
11. Kashcheyeva E.I., Budaeva V.V. Determination of the reactivity of cellulosic substrates towards enzymatic hydrolysis. *Zavoskaya laboratoriya. Diagnostika materialov*. 2018. V. 84. N 10. P. 5-11. DOI: 0.26896/1028-6861-2018-84-10-5-11 (in Russian).
12. Obolenskaya A.V., Elnitskaya Z.P., Leonovich A.A. Laboratory work in wood and cellulose chemistry. M.: Ecologiya, 1991. 320 p. (in Russian).
13. Liu L., Liu W., Hou Q., Chen J., Xu N. Understanding of pH value and its effect on autohydrolysis pretreatment prior to poplar chemi-thermomechanical pulping. *Bioresource Technology*. 2015. V. 196. P. 662–667. DOI: 10.1016/j.biortech.2015.08.034.
14. Batista G., Souza R.B.A., Pratto B., Dos Santos-Rocha M.S.R., Cruz A.J.G. Effect of severity factor on the hydrothermal pretreatment of sugarcane straw. *Bioresource Technology*. 2019. V. 275. P. 321-327.
15. Michelin M., Teixeira J.A. Liquid hot water pretreatment of multi feedstocks and enzymatic hydrolysis of solids obtained thereof. *Bioresource Technology*. 2016. V. 216. P. 862–869. DOI: 10.1016/j.biortech.2016.06.018.
16. Moniz P., Pereira H., Duarte L.C., Carvalho F. Hydrothermal production and gel filtration purification of xylo-oligosaccharides from rice straw. *Industrial Crops and Products*. 2014. V. 62. P. 460-465. DOI: 10.1016/j.indcrop.2014.09.020.
17. Podgorbunskikh E.M., Ryabchikova E.I., Bychkov A.L., Lomovskii O.I. Changes in the structure of cell wall polymers in thermomechanical treatment of highly lignified plant feedstock. *Doklady Physical Chemistry*. 2017. V. 473. Part 1. P. 49-51. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0012501617030046>.



18. **Ko J.K., Kim Y, Ximenes E, Ladisch M.R.** Effect of liquid hot water pretreatment severity on properties of hardwood lignin and enzymatic hydrolysis of cellulose. *Biotechnology and Bioengineering*. 2015. V. 112. N 2. P. 252-262. DOI: 10.1002/bit.25349.
19. **Zhu R., Yadama V.** Effects of hot water extraction pretreatment on physicochemical changes of Douglas fir. *Biomass and Bioenergy*. 2016. V. 90. P. 78-89. DOI: 10.1016/j.biombioe.2016.03.028.
20. **Chen T-Y., Wen J-L., Wang B., Wang H-M., Liu C-F., Sun R-C.** Assessment of integrated process based on autohydrolysis and robust delignification process for enzymatic saccharification of bamboo. *Bioresource Technology*. 2017. V. 244. P. 717-725. DOI: 10.1016/j.biortech.2017.08.032.

Received 07.09.2021

Accepted 14.09.2021



STUDY OF THE EFFECT OF THE VULCANISING GROUP INGREDIENTS MECHANOCHEMICAL PROCESSING ON THE PROPERTIES OF THE FILLED RUBBER COMPOUND AND NATURAL RUBBER VULCANIZATE

O. Y. Solovieva, E. L. Nikitina, M. E. Soloviev

Solovieva O.Y., Candidate of Technical Sciences, Associate Professor; Nikitina E.L., Candidate of Technical Sciences, Associate Professor; Soloviev M.E., Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor
Institute of Chemistry and Chemical Technology, Yaroslavl State Technical University, Moskovsky ave., 88, Yaroslavl, Russia, 150023
E-mail: solovevaoy@ystu.ru, nikitinael@ystu.ru, soloviev56@gmail.com

Keywords:

natural rubber, vulcanising group, mechanochemical processing, vulcanisation characteristics, vulcanisate, deformation strength properties

The purpose of the article is to study the effect of mechanochemical processing (MCP) of vulcanising group components on the properties of rubber compound and natural rubber vulcanizate containing technocarbon N 330 with a small addition of high-dispersed silica filler. The processing of both individual components: zinc oxide as accelerator and all components of sulphuric curing group increases the speed and degree of rubber structuring during the main period of vulcanization, reduces the tendency of rubber to reversion at the postvulcanization stage. This increases both the conditional stress and tensile strength of rubber.

Introduction

Recently, solid-phase processes initiated by mechanical action have been associated with the prospect of using 'dry' process operations, which are more both ecologically and economical friendly. Mechanochemical activation is a process, causing structural failure, amorphisation and increased chemical reactivity of the material subjected to intense grinding [1-3]. The mechanochemical processing of ingredients proceed in various kinds of mills, disintegrators, etc. [4-7]. The mechanochemical preprocessing of rubber compound ingredients is an effective way to increase their vulcanisation activity and improve the rubber properties [8-11]. Mechanoactivation is based on the intermittence process with a local effect on the substance. The machining process does not generate a stress field in the entire volume of the solid, but only at its contact with another particles. Earlier [12] we studied the effect of mechanochemical processing of vulcanizing group (VG) components, as well as duration of processed ingredients storage of rubber screps and rubbers of model composition based on synthetic 1,4-*cis*-isoprene rubber SIR-3. The mechanochemical processing of vulcanizing group components increases the speed and degree of rubber structuring during the main vulcanization period, and decreases the reversibility of rubbers at the postvulcanization stage.



Study

It was interesting to assess the influence of the vulcanization process accelerated by the incorporation of VG components subjected to MCP in an electromagnetic apparatus on commercial rubber compounds.

For this reason, we choose a rubber compound based on SVR-3L natural rubber containing N330 active carbon black with a small addition of a highly dispersed silica filler (code NKS-1) as a reference one. In terms of the main components, it was similar for wire cord tyre breaker mixtures. The vulcanising group included polysulphur as vulcanising agent, sulphonamide type accelerator and activators - zinc white, technical stearin. In terms of mass ratio of sulphur and accelerator VG should be classified as conventional curing systems [13, p. 186]. We carry out the mechanochemical activation of VG components in apparatus. It is a chamber (reactor) surrounded by an electromagnetic coil producing a pulsating magnetic field, to which an alternating current of 220–380 V with a frequency of 50 Hz is applied. There are working magnetic elements made of magnetically hard material inside the reactor. When the inductor is plugged in, the working elements are subjected to a magnetic field and set in an intense, chaotic motion with energy transfer to the VG components for 2 minutes [12]. The processing included zinc white (NKS-2), vulcanisation accelerator (NKS-3) and all the ingredients in the vulcanisation group (sulphur, accelerator, zinc white, stearin) of NKS-4 at the same time. We prepared the rubber mixtures on lab mills. The temperature regime and total mixing time were the same for all mixtures.

We identify the viscoelastic properties of rubber compounds by the apparatus RPA 2000 [14]. The vulcanization characteristics of compounds in isothermal mode at temperatures 143, 155 and 170 °C - by the apparatus MDR-2000 (GOST R 54547-2011).

By Table 1, the introduction of MCP-treated VG components into the rubber compound increases its complex dynamic shear modulus G^* at low (0.98%) and high (1000%) strain amplitudes by increasing both its parts: both accumulation modulus G' and loss modulus G'' . The pattern of module change is symbiotic to the change in minimum torque M_L correlating to the minimum viscosity of the mixtures during the induction curing period. By Figure 1, *a*, the M_L values for the processed mixtures components are higher at all test temperatures. This effect is slightly more evident during the processing of accelerator.

Probably, the change of viscosity of the mixtures is the formation of an additional amount of local cross-linkings, which are stable at the test temperature. This hypothesis is supported by the reduction of the mechanical loss angle tangent ($\text{tg}\delta$) in the mixture, particularly at strain amplitude of 1000% ($\text{tg}\delta_{1000\%}$) (see Table 1) by RPA 2000 and the reduction in $\text{tg}\delta$ when the minimum torque is reached ($\text{tg}\delta@M_L$) by MDR 2000 (Table 2).

Increasing of shear modulus and viscosity are accompanied by increases the cohesive strength of unvulcanised mixtures. As known [15, p. 266–267], this parameter is extremely important for tyre core mixtures. The high cohesion strength provides the cord thread rarefaction and pore formation in non-vulcanised samples, which are subjected to significant deformations.



Table 1. Changes of the viscoelastic properties* of NR - based filled rubber compounds under the influence of mechanochemical processing of VG components

Parameters	Mixture code			
	NKS-1 (reference)	NKS-2	NKS-3	NKS-4
$G'_{0,98\%}$, kPa	206	289	342	294
$G''_{0,98\%}$, kPa	137	190	215	181
$G^*_{0,98\%}$, kPa	247	346	404	345
$G'_{1000\%}$, kPa	2.72	3.52	4.16	3.84
$G''_{1000\%}$, kPa	9.99	12.7	14.4	12.8
$G^*_{1000\%}$, kPa	10.35	13.18	14.99	13.36
$tg\delta_{1000\%}$, kPa	3.67	3.61	3.46	3.33

*Test mode on the RPA 2000: temperature 100 °C; frequency 0.1 Hz; strain amplitude range 0.56-1000%.

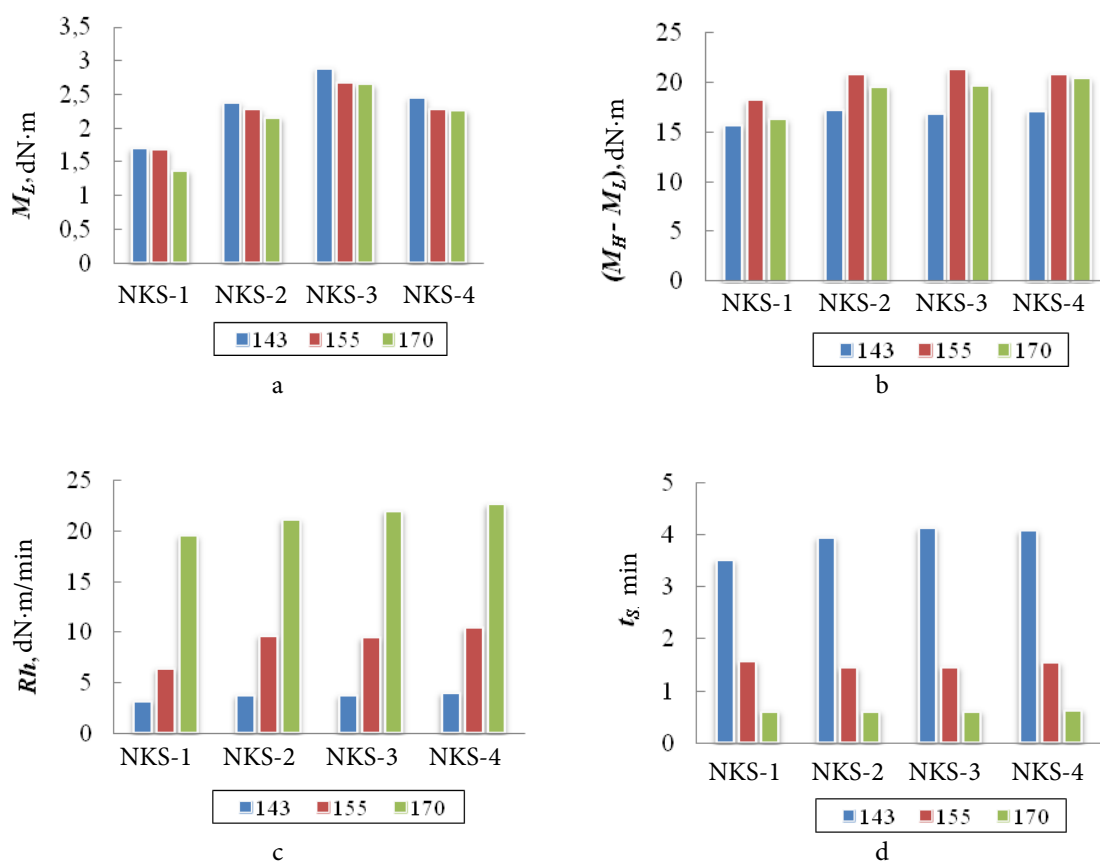


Fig. 1. Influence of MCP vulcanising group components on the rheometric and vulcanisation characteristics of NR-based filled rubber compounds

The results of the rheometer curves obtained by testing the mixtures on an MDR 2000 vibroreometer show that the MCP both the one component and the whole curing group increases the activity of VG. It expresses in the increase of the maximum rate R_h of chemical crosslinking for the main period and the degree of crosslinking in the technological optimum of curing, which can be indirectly estimated [15, p. 269; 16] by the difference between the maximum and minimum values of torque ($M_H - M_L$) (Fig. 1, b and c). The duration of the induction period of curing of t_{S1} mixtures with MCP-treated components increases slightly compared to



the reference at lower test temperatures (143 °C) and tends to decrease at higher test temperatures.

By Table 2, vulcanizates produced with the addition of MCP-treated VG components have a lower tendency to reversion, which was determined according to GOST 12535-84 using a time scale in minutes (t_r) from the beginning of the rheometric curve to the time corresponding to a reduction of M_H by the value $\frac{x}{100} \cdot \Delta M$, where $\Delta M = (M_H - M_L)$ and $x = 10\%$.

Table 2. Influence of MCP of curing group components on mechanical losses in rubber mixtures and the reversion of NR-based rubbers

Parameters	Mixture code			
	NKS-1	NKS-2	NKS-3	NKS-4
tgδ@ M_L at temperature:				
143 °C	0.735	0.693	0.633	0.673
155 °C	0.766	0.759	0.720	0.755
170 °C	0.804	0.782	0.743	0.772
Reversing time at 170 °C t_r , min	18.3	20.8	20.8	20.2

By Table 3, MCP of the VG components leads to a significant increase in conditional stresses f_{100} and f_{300} , conditional tensile strength f_p and a slight decrease of elongation at failure ϵ_p for the same curing time. This indicates a higher degree of cross-linking of the experimental rubbers compared to the reference.

Table 3. Changes of the deformation and strength properties of NR-based rubbers at uniaxial tension under the influence of mechanochemical processing of VG components

Parameters	Mixture code		
	NKS-2	NKS-3	NKS-4
Δf_{100}	1.07	1.08	1.10
Δf_{300}	1.13	1.34	1.25
Δf_p	1.04	1.15	1.09
$\Delta \epsilon_p$	0.98	0.96	0.97

Curing mode in an electric press 155 °C, 15 min.

we calculated Δ as the ratio of the index value of the tested rubber to the index value obtained in the reference test.

To assess the possible mechanism of MCP, we modelled the kinetics of curing of the compositions using the kinetic scheme of curing and the calculation method proposed in [17, 18]. As a result, the changes of kinetic parameters, presented in Fig. 1 and Table 2, observed in the experiments on vulcanization kinetics are caused by an increase of rate constants of formation of sulfidizing complex (actual agent of vulcanization, AAV) and its interaction with the rubber. Probably, during the processing of the components of the curing group there is a mechanochemical initiation of radical decomposition reactions of the accelerator and sulphur, leading to the formation of compounds which are part of the AAV.

Results and Conclusions

Thus, mechanochemical preprocessing of sulphuric curing group components allows to increase activity, improves deformation-strength properties of rubber mixtures and NR-based rubbers. It helps to increase their resistance of to reversion during vulcanization. By the cumulative effect of changing the properties of rubber mixtures and rubbers, a mechanochemical



processing of the individual vulcanisation accelerator or the entire vulcanisation group is most appropriate. If the properties of mixtures and rubbers are maintained at the referenced level, the use of MCP components provides additional possibilities to reduce the content of structuring agents, especially accelerator, for the rubber mixture.

References

1. **Avakumov E.G.** Mechanical methods of activation of chemical processes. Novosibirsk: Nauka, 1989. 306 p. (in Russian).
2. **Kajdas C.** General Approach to Mechanochemistry and its Relation to Tribochemistry. Chapter 11. 2013. 240 p. DOI: 10.5772/50507.
3. **Tricker A.W.** Hot spot generation, reactivity, and decay in mechanochemical reactors. *Chemical Engineering Journal*. 2020. V. 382. P. 122954. DOI: 10.1002 / advs.201700132.
4. **Kajdas C.** Mechanical Activation of Chemical Process. *Materials Sciences and Applications*. 2015. N 6. P. 60-67. DOI: 10.4236/msa.2015.61008.
5. **Barton S.S.** Acidic and basic sites on the surface of porous carbon. *Carbon*. 1997. V. 35. N 9. P. 1361–1366.
6. **Razumovskii S.D.** Mechanochemical methods of activating processes of biomass pretreatment. *Catalysis in Industry*. 2011. V. 3. P. 23-27. DOI: 10.1134/S2070050411010107.
7. **Juhász A.Z.** Aspects of mechanochemical activation in terms of comminution theory. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 1998. V. 141. P. 449-462.
8. **Boldyrev V.V.** Fundamental Bases of Mechanical Activation, Mechanosynthesis and Mechanochemical Technologies. Novosibirsk: Publishing house of Siberian Branch of RAS, 2009. 343 p. (in Russian).
9. **Moiseevskaya G.V., Shpakov M.Y., Razdyakonova T.N.** About efficiency of mechanoactivation of shungite filler for taurite TS-D rubber. P. 1. Properties of shungite powder. *Kauchuk i resina*. 2012. N 6. P. 14-16 (in Russian).
10. **Moiseevskaya G.V., Shpakov M.Y., Razdyakonova T.N.** About efficiency of mechanoactivation of shungite filler for taurite TS-D rubber. P. 2. The results of tests of shungite fillers in rubber mixtures. *Kauchuk i resina*. 2012. N 6. P. 16-20 (in Russian).
11. **Petrova N.N.** Mechanochemical activation of natural zeolites as a method of obtaining polyfunctional rubber modifiers. *Kauchuk i resina*. 2008. N 4. P. 17-22 (in Russian).
12. **Makarov V.M., Solovieva O.Yu., Nikitina E.L.** Effect of mechanochemical treatment of ingredients on structure and properties of rubber mixtures and rubbers on basis of 1,4-cis-polyisoprene. *Izvestiya vuzov. Himiya i himicheskaya tekhnologiya*. 2020. V. 63. N 5. C. 89-93. DOI: 10.6060/ivkkt.20206305.6162 (in Russian).
13. **Makhlis F.A., Fedyukin D.L.** Terminological Handbook for Rubber. Moscow: Chemistry, 1989. 400 p. (in Russian).
14. **Kandyrin K.L., Sedov A.S.** Application of RPA device for evaluation of properties of filled rubbers. *Voprosy prakticheskoy tekhnologii izgotovleniya shin*. 2010. N 1 (50). P. 93-100 (in Russian).
15. **Pichugin A.M.** Material science aspects of making tyre rubbers. Moscow: Mashinostroenie, 2008. 383 p. (in Russian).
16. **Solovieva O.Y., Vetoshkin A.B., Gudkov S.V., Nikitina E.L.** Modification of mixtures based on ethylene-propylene rubber and silicon acid filler. *Izvestiya vuzov. Himiya i himicheskaya tekhnologiya*. 2021. V. 64. N 2. P. 81-86. URL: <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20216402.6309> (in Russian).
17. **Markelov V.G., Solovyov M.E.** Vulcanization of Thick-Walled Rubber Products Simulation. *Izvestiya vuzov. Himiya i himicheskaya tekhnologiya*. 2007. V. 50. N 4. P. 95-98 (in Russian).
18. **Markelov V.G., Solovyov M.E.** Model Parametres Estimation of Tire Rubber Curing Reaction in the Frame of Formal Kinetic Scheme. *Izvestiya vuzov. Himiya i himicheskaya tekhnologiya*. 2008. V. 51. N 4. P. 40-41 (in Russian).

Received 10.09.2021

Accepted 21.09.2021



ELECTROCHEMICAL NEUTRALISATION OF “SOUR” WASTEWATER

O. P. Filippova, E. S. Sergeev

Filippova O.P., Doctor of Technical Sciences, Professor; Sergeev E.S., Magister
Institute of Chemistry and Chemical Technology, Yaroslavl State Technical University, Moskovsky ave., 88,
Yaroslavl, Russia, 150023
E-mail: filippovaop@ystu.ru

Keywords:
electrochemical neutralisation, “sour”
wastewater, conductivity, electrodes, de-
pendency diagram

The article considers the electrochemical method for neutralising
“sour” industrial wastewater. The authors analysed the dependencies
of the conductivity of industrial wastewater on the neutralisation
time on platinum and steel electrodes.

Introduction

Modern oil refining processes often generate toxic waste, the storage and/or disposal of which can be very harmful for the environment. In the Yaroslavl region, there are sour-fertiliser ponds of the oil refinery "PJSC named after D.I. Mendeleev" [1]. This company specialises in the production of so-called white petroleum oils - transformer, medical, vaseline, insulating, perfumery and a range of other petroleum products. A sulphuric acid method using sulphuric acid and oleum was used for their cleaning [2]. The disadvantage of this method is the generation of a large-tonnage waste, sour tar, which is accumulated in storage ponds belonging to the plant (Fig. 1, 2). As time passed, the contents of the ponds stratified, producing “sour” water in the middle layer. It contains significant quantities of petroleum products and sulphuric acid.

The ponds are located in close to the Pechegda River. It is flowing into the Volga River [3]. When snow melts and/or precipitation is present, the level of “sour” water in the ponds rises, thus creating the risk of its overflowing into the Pechegda, further polluting the Volga [1, 2].



Fig. 1. A storage pond for “sour” sludge and “sour” water



Fig. 2. The “sour” water drains into the Pechegda River and then into the Volga River



Experimental part

In order to eliminate this problem, we developed an original electrochemical method of “sour” water neutralising [4]. The method includes the acid number and electrical conductivity of the raw material and ensures the necessary purification of water suitable for further use.

We preliminarily cleaned water of oil products by adsorption using different adsorbents. The composition and properties of the “sour” water were determined according to the standard methods (Table 1).

Table 1. Pollutants in “sour” water

Nº Sample	pH	Oil products, mg/dm ³	Surface-active substances, mg/dm ³	Sulphates, mg/dm ³
1	2.9	14.4	60.3	944.8
2	2.7	14.1	57.7	980.1
3	3.0	11.3	59.7	937.6

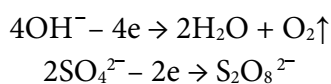
“Sour” water from the storage ponds of oil refinery “PJSC named after D.I. Mendeleev” is an electrically conductive medium, as it has an acid number of about 60 mg KOH/g. The authors made an attempt to neutralise water electrochemically without the neutralising reagent [5]. We used 60 V AC at 50 Hz on 0.165 m² platinum or steel electrodes, spaced 5 cm apart. The current was up to 40 A. The neutralisation time was 45 min on platinum electrodes and 40 min on steel electrodes [6].

The process was accompanied by an intense release of hydrogen, which in this case plays the role of a flotation gas.

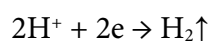
Hydrogen release is a multistage process consisting of the transport of water molecules or hydroxonium ions to the cathode surface; the conversion of the hydroxonium ion into a hydrogen atom adsorbed on the metal surface.

Hydrogen diffusion causes the mixing of “sour” water. The neutralisation of the acidic components is achieved by the formation of OH-groups [7].

During electrolysis of “sour” wastewater, at the anode:



The probability of the sulphate groups being discharged at the anode is low, so the hydroxyl groups are discharged first, according to the extraction potential, and the anode stream is acidified. At the cathode, electrons are attached to positively charged solution ions:



The reduction of the electrode current to zero (40 min for steel electrodes and 45 min for platinum electrodes) indicates the end of the neutralisation process. The conductivity decreased to zero simultaneously (Fig. 3-5).

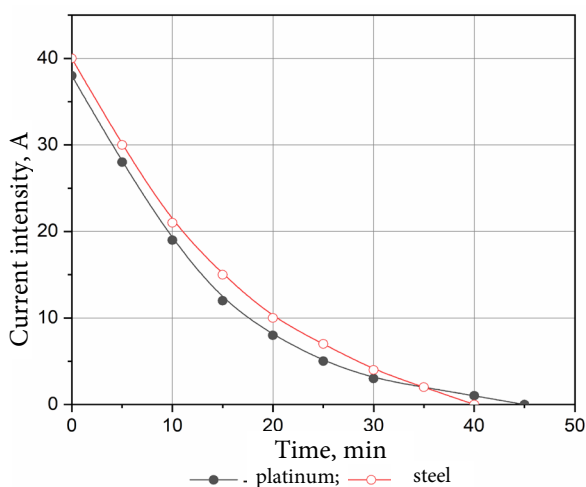


Fig. 3. Current intensity changes as a function of neutralisation time

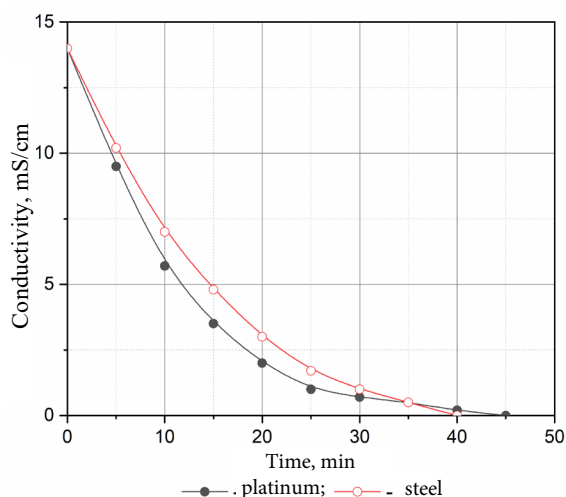


Fig. 4. "Sour" water conductivity change

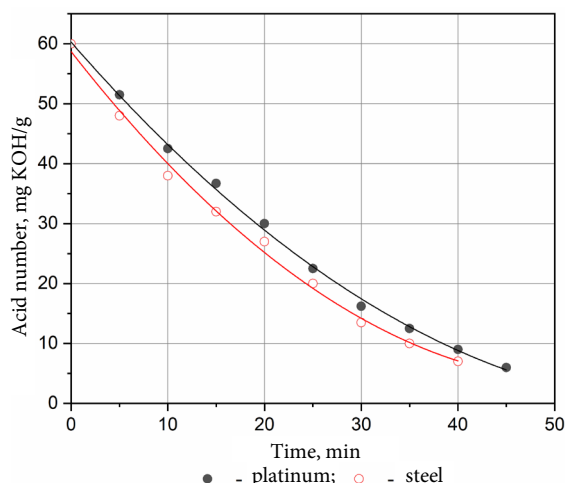


Fig. 5. Acid number change as a function of neutralisation time

Tables 2, 3 show the results of the electrochemical neutralisation and its efficiency parameters.

Table 2. Electrochemical neutralisation efficiency

Pollutant	Content, mg/dm ³			Efficiency neutralisation, %	
	before neutralisation	after 45 minutes (platinum electrodes)	after 40 minutes (steel electrodes)	platinum electrodes	steel electrodes
Oil products	5	1.2	1.6	76	68
Sulphate ions	330	0	30	100	90.9
Surface-active material	26	15.5	17	40.4	34.6
Sulfuric acid (H ₂ SO ₄)	38	3	4	99.2	98.9

Table 3. Parameters of "sour" water after electrochemical neutralisation

Parameters	Parameters value		
	before neutralisation*	after 45 minutes (platinum electrodes)	after 40 minutes (steel electrodes)
Current, A	38/40	0	0
Electrical density, A/m ²	230/242	0	0
Electrical conductivity, mS/cm	14	0	0
Acid index, mg KOH/g	60	6	6
Electrode resistance, Om	0,79/1,5	200	200
Temperature, °C	+18	+98	+95
pH	2	7	7

* Numerator is for platinum electrodes; denominator is for steel electrodes.

Conclusion

The results suggest the electrochemical neutralisation of "sour" water is effective (particularly on platinum electrodes). The difference compared to the process on steel electrodes is up to 8% in compare with methods based on the neutralising agents use [8]. The industrial



application of platinum electrodes is eliminated. However, the neutralisation on steel electrodes is faster.

The developed technology for neutralising “sour” water, a large-tonnage waste product of the oil refining industry, provides environmental protection, sustainability and preservation of public health.

References

1. About the Yaroslavl Oil Refinery named after D.I. Mendeleev. URL: <http://npz-mendeleev.ru/?a=about> (in Russian).
2. **Filippova O.P.** Complex utilization of acid tar - a large-tonnage waste of the process of oil production: doctoral thesis: 03.00.16. Ivanovo, 2008. 32 p. (in Russian).
3. **Singh S., Sharma L.K., Saraswat A., Siddiqui I.R., Singh R.K.P.** Electrochemical behaviour of aldenite-n-arylhydrazones at platinum electrode and their characterisation. *Elektrokhimiya*. 2014. T. 50. N 9. P. 924-931. DOI: 10.7868/S0424857014090096 (in Russian).
4. **Galikova E.V., Filippova O.P.** Acidic sludge formation in acidic ponds, neutralization of acidic sludge by electrochemical method. Pyataya Vserossiyskaya studencheskaya nauchno-tehnicheskaya konferenciya "Intensifikaciya teplo-massobmennyyh processov, promyshlennaya bezopasnost' i ekologiya", Kazan, May 23-25, 2018: sb. materialov konf., sekcija 4. Kazan: KNITU, 2018. P. 364-366 (in Russian).
5. **Kuz'mina E.V., Karaseva E.V., Chudova N.V., Ivanov A.L., Kolosnitsyn V.S.** Petroleum coke as the active material for negative electrodes in lithium-Sulfur batteries. *Elektrokhimiya*. 2021. T. 57. N 3. P. 131-141. DOI: 10.31857/S0424857021030063 (in Russian).
6. **Tyunina E.Y., Chekunova M.D.** Electrical conductivity and decomposition potentials of LIASF6 solutions in a mixed solvent propylene carbonate-N,N-dimethylformamide. *Elektrokhimiya*. 2021. T. 57. N 3. P. 152-161. DOI: 10.31857/S0424857021030129 (in Russian).
7. **Sakhibgareev S.R., Tsadkin M.A., Badikova A.D., Osipenko E.V.** Some regularities of destructive-catalytic processing of petroleum raw materials on modified catalysts based on alkali earth metal chlorides. *Bashkirskij khim. zhurn.* 2020. T. 27. N 3. P. 47-51. DOI: 10.17122/bcj-2020-3-47-51 (in Russian).
8. **Pochitalkina I.A., Artamonov A.V., Bessolova Y.A., Torochkov E.L.** Technology of waste water neutralisation with sludge recycling. *Trudy Kol'skogo nauchnogo centra RAN*. 2020. T. 11. N 3-4. P. 18-23. DOI: 10/37614/2307-5252/2020/4/4/003 (in Russian).

Received 16.04.2021

Accepted 20.09.2021



QUANTUM-CHEMICAL STUDY OF THE REGIOSELECTIVITY OF THE DIELS-ALDER HETEROREACTION OF α,β -UNSATURATED THIOCARBONYL COMPOUNDS WITH UNSYMMETRICAL DIENOPHILES

K. L. Ovchinnikov, M. V. Starostin, N. N. Larionov

Ovchinnikov K.L., Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Starostin M.V., Magister, N.N. Larionov, Magister

Institute of Chemistry and Chemical Technology, Yaroslavl State Technical University, Moskovsky ave., 88, Yaroslavl, Russia, 150023

E-mail: ovchinnikovkl@ystu.ru, misha.starostin@yandex.ru, larionov.company@gmail.com

Keywords:

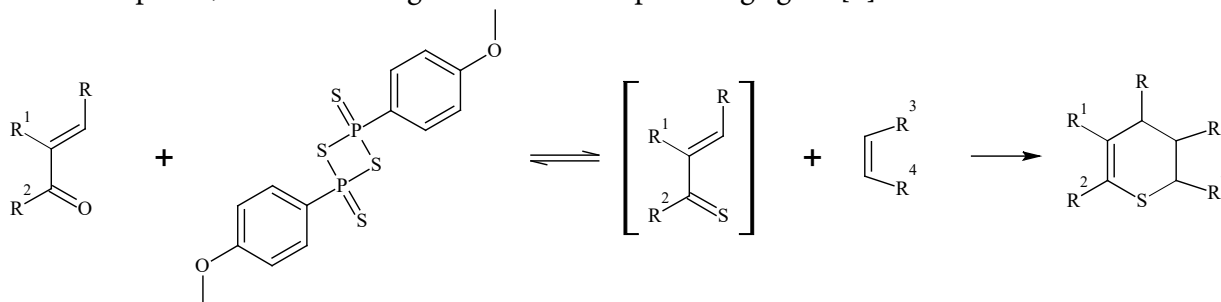
unsaturated thiocarbonyl compounds, Diels-Alder heteroreaction, thiopyrans, quantum-chemical modelling, density functional theory

The study considers the quantum-chemical study of the Diels-Alder heteroreaction of various substituted 3,4-dihydro-2H-thiopyrans. We study the steric and electronic factors influencing the reaction of α,β -unsaturated thiocarbonyl compounds with unsymmetrical dienophiles. We used the methods AM1, B3LYP. The analysis of calculated data for asymmetric dienophiles shows that the regioselectivity of the reaction is subject to the electron factor and can be described by the reaction activation energies, energies and localization parameters of the boundary orbitals. The calculations are confirmed by the experimental results.

Introduction

Thiopyranes are important compounds in terms of synthetic organic chemistry. They can be the starting compounds for the synthesis of various biologically active substances, pharmaceuticals. Thus, it is an urgent task to develop and improve methods of their production from available starting compounds.

One of the most promising is the Diels-Alder heteroreaction method of thiopyranes [1-3]. This reaction starting compounds are α,β unsaturated carbonyl compounds as diene and various dienophiles; Lavesson's reagent is used as sulphidising agent [4]:



This study contains the mathematical modelling of thiopyranes production in case of interaction of 1,3-diphenylprop-2-ene-1-one with styrene and acrylonitrile, and considers the factors influencing the regioselectivity of the reaction.



Study

We use the semi-empirical AM1 method for quick calculating of the structures and reactions [5, 6]. In order to obtain fine results, we made calculations by B3LYP electron density functional method [7], which provides a high accuracy of geometry determination with relatively low computer requirements

The modern triple-exponential 3 ζ (triple-zeta) basis def2-TZVP(-f) with polarisation functions [8, 9] was used for this purpose. It provides quite acceptable accuracy for calculating the geometry, energy and electronic parameters of organic molecules and reaction studies.

The semi-empirical quantum chemical calculations were made by the MOPAC 2016 software. The calculations by the electron density functional methods were made by the program Orca 4.0.1.2 [10].

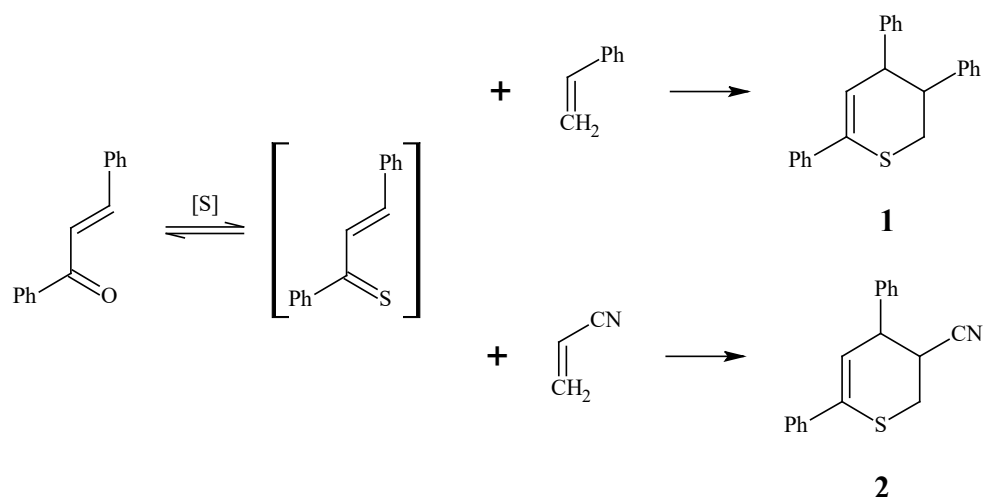
To assess the effect of the steric factor on the transition state structure, the product and transition state structures of both accession variants were calculated for asymmetric dienophiles (Table 1).

Table 1. Bond lengths in the regioisomers of some thiopyranes and their transition states of formation (B3LYP method)

Dienophile	Thiopyran	Thiopyran		Transition state	
		R_{C-S} , Å	R_{C-C} , Å	R_{C-S} , Å	R_{C-C} , Å
		1.83	1.56	2.20	2.48
		1.85	1.54	2.60	2.13
		1.83	1.56	2.21	2.44
		1.85	1.54	2.47	2.17

By the table, the transition states have increased interatomic distance on the bulk substituent side of the dienophile, irrespective of the direction of its addition. It correlates with the steric effect. So, we can note the influence of the steric factor on the geometry of the transition state in such reactions. The influence of the steric factor on the geometry is neutralising, judging by the minimal differences in the lengths of the corresponding bonds.

However, according to experimental data [1], only one regioisomer (compounds 1 and 2) is formed by the reactions:



The experimentally observed regioselectivity is not correlated with the influence of the steric factor described above. We suppose reaction is governed by an electron factor.

Table 2 shows the calculated activation energies for the reaction of various regioisomers of the cycloaddition of thiochalcon to styrene and acrylonitrile.

Table 2. Calculated activation energies for the reaction of various regioisomers of cycloaddition of thiochalcon to styrene and acrylonitrile (B3LYP method)

Dienophile	Thiopiran	E_a , kJ
		65.10
		79.59
		55.89
		75.70

By the table, for styrene and acrylonitrile the calculated activation energies are lower exactly for the experimentally obtained products. It is energetically efficient to attach a dienophile to a diene. Its unsubstituted carbon atom forms a bond with the sulphur atom of the thiochalcon.



Probably, it is the influence of HOMO (highest occupied molecular orbital). It is localising on the sulphur atom, which provides the nucleophilic properties of sulphur. For a dienophile



containing an electron acceptor group, the electrophilic properties are characteristic of the beta-carbon atom.

The squares of the coefficients of the p_z orbital wave function of HOMO at the reaction centres in diene and LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) in dienophile were calculated. Thus, the HOMO energy of the thiochalcon is -8.508 eV, C^2p_z HOMO at the sulphur atom is 0.862 eV, and at the carbon atom 0.011 eV. HOMO for diene C^2p_z by Table 3.

Table 3. Calculated LUMO energies of some asymmetric dienophiles and squares of wave function coefficients on α - and β -carbon atoms (AM1 method)

Dienophile	E_{LUMO} , eV	C^2p_z α -carbon atom	C^2p_z β -carbon atom
	0.019	0.089	0.202
	-0.050	0.305	0.466

By the table, the beta-carbon atom makes up the largest fraction of the LUMO of the dienophiles, giving rise to its high electrophilicity with the alpha-carbon atom. Thus, the most reactive for nucleophilic sulphur atom of the thiochalcon is the highly electrophilic beta-carbon atom of the asymmetric dienophile. This explains the observed regioselectivity of such reactions.

Conclusions

The analysis of the AM1 and B3LYP methods for the Diels-Alder heteroreaction of the synthesis of 3,4-dihydro-2H-thiopyrans from unsymmetrical dienophiles and α,β -unsaturated thiocarbonyl compounds shows the regioselectivity of the reaction corresponds to the calculated activation energy, depends on the electronic factor and characterized by the orbital localization energies and parameters. The results agree with the experimentally observed regioselectivity of the reaction.

References

1. **Takayuki Karakasa, Shinichi Motoki.** Chemistry of α,β -Unsaturated Thione Dimers. 1. Preparation of α,β -Unsaturated Thione Dimers and Thermolysis of These Dimers in the Presence of Acrylonitrile or Acrylamide. *J. Org. Chem.* 1978. Vol. 43. N 21. P. 4147-4150. DOI: 10.1021/jo00415a036.
2. **Takayuki Karakasa, Shinichi Motoki.** Chemistry of α,β -Unsaturated Thione Dimers. 2. Reactions of Thiochalcones and 2-Arylidene-1-thiotetralones with Some Olefins and the Parent Ketones of the Thiones. *J. Org. Chem.* 1979. Vol. 44. N 23. P. 4151-4155. DOI: 10.1021/jo01337a029.
3. **Takayuki Karakasa, Hiroshi Yamaguchi, Shinichi Motoki.** Chemistry of α,β -Unsaturated Thione Dimers. 3. Reactions of Thiochalcones and 2-Arylidene-1-thiotetralones with Cumulenes Containing a Carbon-Carbon Double Bond. *J. Org. Chem.* 1980. Vol. 45. N 6. P. 927-930. DOI: 10.1021/jo01294a001.
4. **Merkulova E.A., Kolobov A.V., Ovchinnikov K.L.** A convenient synthesis of 3,4-dihydro-2H-thiopyran-2,3-dicarboxylic acid derivatives. *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* 2019. Vol. 68. N 3. P. 606-609. DOI: 10.1007/s11172-019-2462-y.



5. **Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P.** Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* 1985. Vol. 107. N 13. P. 3902-3909. DOI: 10.1021/ja00299a024.
6. **Dewar M.J.S., Yuan Y.C.** AM1 parameters for sulfur. *Inorg. Chem.* 1990. Vol. 29. N 19. P. 3881-3890. DOI: 10.1021/ic00344a045.
7. **Becke A.D.** A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 98. Iss. 2. P. 1372-1377. DOI: 10.1063/1.464304.
8. **Weigend F.** Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2006. Vol. 8. Iss. 9. P. 1057-1065. DOI: doi.org/10.1039/B515623H.
9. **Weigend F., Ahlrichs R.** Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005. Vol. 7. Iss. 18. P. 3297-3305. DOI: 10.1039/B508541A.
10. **Neese F.** The ORCA program system. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2012. Vol. 2. Iss. 1. P. 73-78. DOI: 10.1002/wcms.81.

Received 06.09.2021

Accepted 20.09.2021



METHOD OF THE SYNTHESIS OF 1,2,4,5-TETRAKIS(BENZAZOL)BENZOLES

P. S. Begunov, A. A. Sokolov

Begunov R.S., Candidate of Chemical Sciences, Leading researcher; Sokolov A.A., Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher

Institute of Chemistry and Chemical Technology, Yaroslavl State Technical University, Moskovsky ave., 88, Yaroslavl, Russia, 150023

E-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru

Keywords:

reaction S_NAr , 1,3-dichloro-4,6-dinitrobenzene, benzimidazole, benzotriazole, 1,2,4,5-tetrakis(benzimidazolyl)benzene, 1,2,4,5-tetrakis(1H-benzotriazol-1-yl)benzene

We developed the simple method of obtaining of 1,2,4,5-tetrakis(benzimidazolyl)benzene and 1,2,4,5-tetrakis(1H-benzotriazol-1-yl)benzene based on the substitution of all functional groups in 1,3-dichloro-4,6-dinitrobenzene under S_NAr reaction conditions.

Introduction

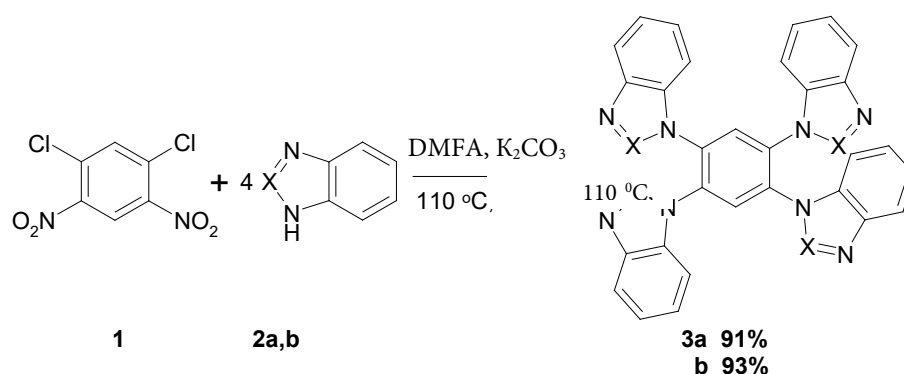
Symmetrical polysubstituted benzene derivatives are widely used compounds. This is especially true for arenes containing primary or cyclic amines of the same structure. The functional groups of 1,2,4,5-substituted benzene can act as coordination centres [1-5] form complexes with various compounds. Therefore, such structures are used as ligands to produce catalysts [6]. Also, they form light-absorbing complexes that can be used in optoelectronics [7], etc. The cyclic amines in the ligand molecules provide the possibility of their use in drug development. Thus, complexes of 1,2,4,5-tetrakis(benzimidazolyl)benzene with zinc are promising anticancer agents. Their action is based on the ability to overcome carcinoma resistance by inducing mitochondria-mediated apoptosis or triggering mitochondrial fragmentation (8). However, there are few studies on their biological activity. This is due to a lack of easy, environmentally friendly methods for the synthesis of symmetrical arenes containing several cyclic amines as substituents. For example, the heating of 1,2,4,5-tetracyanobenzene [9] or 1,2,4,5-benzotetracarboxylic acid [8] with 1,2-phenylenediamine in polyphosphoric acid at 190 °C for 4 h was used to obtain tetrakis(benzimidazolyl)benzenes.

Therefore, the aim of this work was to develop an efficient method for the synthesis of 1,2,4,5-tetrakis(benzazol)benzoles.

We consider [10] the substitution of all functional groups in 1,3-dichloro-4,6-dinitrobenzene (1) in reaction of S_NAr with thiophenols at 140 °C for 4 h. At the same time, there were no tetrasubstituted products with phenol, aniline and morpholine. Thus, the possibility of using heterocyclic amines, benzimidazole (2a) and benzotriazole (2b), as nucleophiles was investigated. The reaction proceeds in dimethyl formamide (DMFA) with the presence of potassium



carbonate (K_2CO_3) Both halogen atoms and two nitro groups were successfully substituted for the reagents used at $110\text{ }^\circ\text{C}$ according to the scheme:



X = a) CH, b) N

For the substances obtained, ^1H NMR- (Fig. 1 and 2) and IR spectra as well as low- and high-resolution mass spectra were recorded.

The ^1H NMR spectrum of product 3a (see Fig. 1) contains 5 signals from 22 protons of 1,2,4,5-tetrakis(benzimidazolyl)benzene. In the weakest field (8.53 m.d.) a singlet from H^3 and H^6 of the central benzene ring, strongly descreened by 4 electron acceptor azaheterocyclic fragments, emerged. At 8.38 m.d. there was a singlet from 4 benzimidazole protons in position 2 of the heterocycle. The remaining proton signals appeared in a stronger field and had the form of two doublets and two triplet doublets.

In the low resolution mass spectrum of 1,2,4,5-tetrakis(benzimidazolyl)benzene there was only one signal from a molecular ion with high intensity and m/z 541. There was also a number of isotopic peaks. All the fragment ions appeared were unstable and had very low intensity.

There were five signals in the ^1H NMR spectrum of 1,2,4,5-tetrakis(1H-benzotriazolyl)benzene (see Fig. 2). Four from protons of benzotriazole fragments (integral area 16) and one singlet from two protons of the central benzene ring (integral area 2). The protons H^3 and H^6 were both equivalent, so they appeared as a singlet at 8.94 m.d. This strong shift to the high frequency region was caused by the presence of four electron acceptor heterocyclic fragments, two in the *ortho*-position and two in the *meta*-position to each of the benzene hydrogen atoms. The protons of the benzotriazole rings were two doublets and two triplets.

The ease of obtaining N-substituted 1,2,4,5-tetraaminobenzenes in comparison with the previously described results with thiophenols [10] may be explained in terms of many heterocyclic fragments possess of activating effect comparable with that of CN and CF_3 groups [11]. Thus, our results are the new example of nitrogen-activated $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reactions.

The synthesised products are interesting as ligands for organometallic polymers and for π -complexation in supramolecular systems.

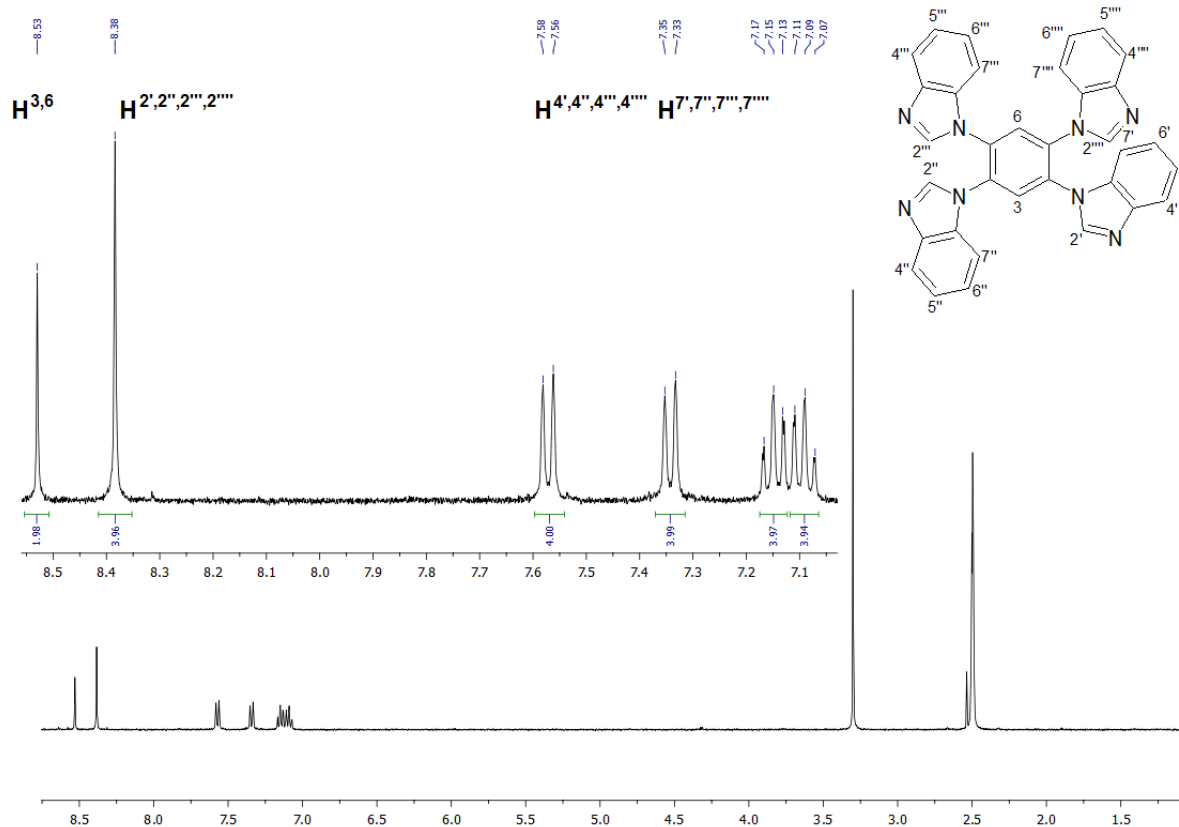


Fig. 1. ¹-N NMR spectrum of 1,2,4,5-tetrakis(benzimidazolyl)benzene (Bruker DRX400, 400 MHz, DMSO-*d*₆, 303 K)

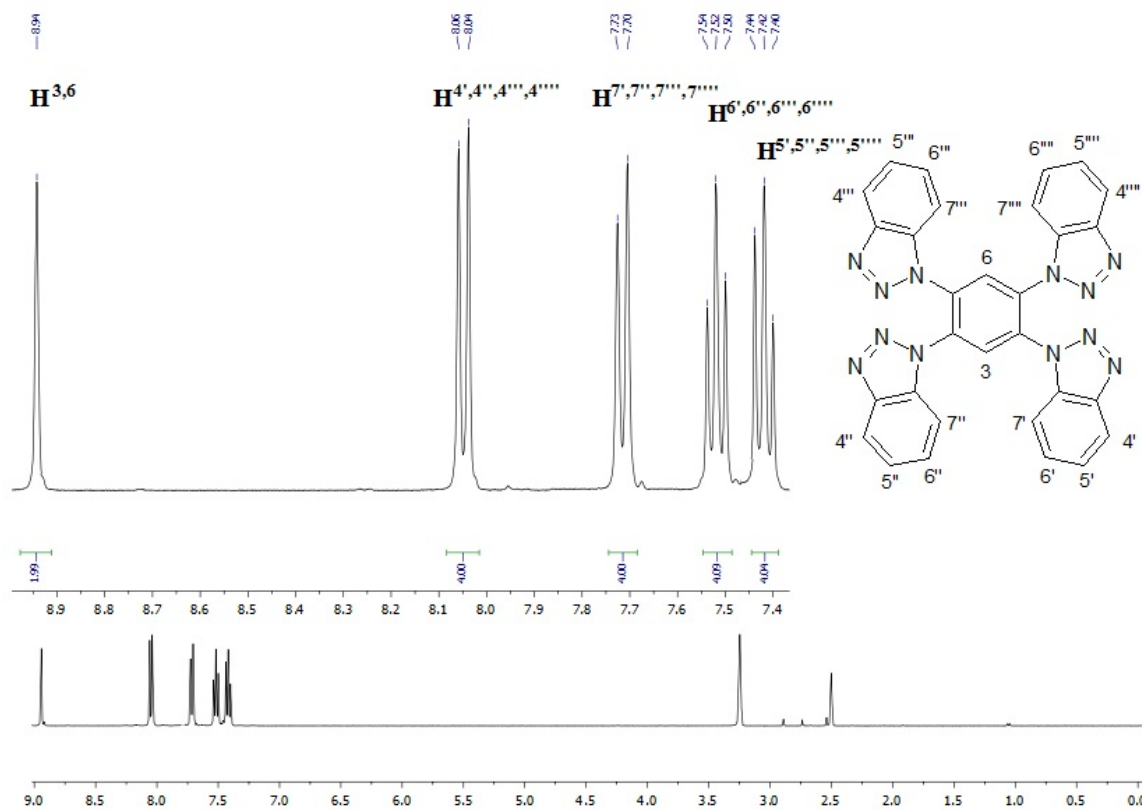


Fig. 2. ¹H NMR spectrum of 1,2,4,5-tetrakis(1H-benzotriazol-1-yl)benzene (Bruker DRX400, 400 MHz, DMSO-*d*₆, 303 K)



Experimental part

We determine the melting temperatures by apparatus PolyTherm A with a heating rate of 3 °C/min and do not correct the temperature values. We recorded IR spectra by apparatus «Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer» on a Universal ATR Sampling Accessory using Attenuation Total Reflection method (ATR). Spectrum recording conditions: Band 4000–600 cm^{-1} , resolution 4 cm^{-1} , 32 scans. We recorded NMR spectra by «Bruker DRX-400» for DMSO- d_6 solutions at 30 °C. The signals of the residual solvent protons in ^1H NMR (δ_{H} 2.50 m.p.) were used as a reference for the chemical shift readout. Mass spectra were recorded by «FINNIGAN MAT.INCOS 50» chromato-mass spectrometer at an ionisation voltage of 70 eV and an ionisation chamber temperature of 100–220 °C. The authors obtained the high resolution mass spectra by «Bruker micrOTOF II» (Bruker Daltonics), Electrospray Ionisation (ESI), mass scanning range (m/z 50) 3000 Da, syringe injection. Solvent MeCN or MeOH, solution flow rate 3 $\mu\text{l}/\text{min}$. Interface temperature 180 °C, atomiser gas is nitrogen (4.0 l/min).

Methodology for the synthesis of compounds 3 a,b. The researchers added solution of 2.09 g (17.7 mmol) benzimidazole or 2.11 g (17.7 mmol) benzotriazole in 20 mL DMFA to 2.93 g (21.2 mmol) anhydrous K_2CO_3 and 1.00 g (4.22 mmol) of reagent 1, stirred 4 h at 110 °C, cooled and poured into water. After they filtered the precipitate off, washed several times with water, dried in the desiccator and recrystallised from 2-propanol-DMFA.

1,2,4,5-tetrakis(benzimidazolyl)benzene (3a). Yield: 91%. m.p. = 350–353 °C. Spectrum ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 7.09 (t, 4H, H, J 7.6 Hz, $\text{H}^{5',5'',5''',5''''}$), 7.15 (t, 4H, H, J 7.0 Hz, $\text{H}^{6',6'',6''',6''''}$); 7.34 (d, 4H, $\text{H}^{7',7'',7''',7''''}$, J 8.0 Hz); 7.57 (d, 4H, $\text{H}^{4',4'',4''',4''''}$, J 7.7 Hz), 8.38 (s, 4H, $\text{H}^{2',2'',2''',2''''}$), 8.53 (s, 2H, $\text{H}^{3,6}$), MS, m/z (I_{ratio} , %): 541 (100) [M^+]. IR (ATR) ν/cm^{-1} : 3029 (Ar), 1611 (Ar), 1529 (Ar), 1490 (Ar), 1464 (Ar), 1229 (Ar). HRMS: m/z calculated $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{N}_8^+$ 543.2046 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, found: 543.2031.

1,2,4,5-tetrakis(1H-benzotriazol-1-yl)benzene (3b). Yield: 93%. m.p. = 309–313 °C. Spectrum ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 7.42 (t, 4H, J 7.5 Hz); 7.52 (t, 4H, J 7.6 Hz); 7.72 (d, 4H, J 8.3 Hz); 8.05 (d, 4H, J 8.3 Hz); 8.94 (s, 2H, $\text{H}^{3,6}$). IR (ATR) ν/cm^{-1} : 3091, 3058, 1606, 1493, 1450, 1282, 999, 768, 748. HRMS: m/z calculated $\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{N}_{12}^+$ 547.1856 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, found: 547.1839.

References

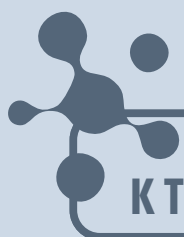
1. **Khramov D.M., Boydston A.J., Bielawski C.W.** Highly Efficient Synthesis and Solid-State Characterization of 1,2,4,5-Tetrakis(alkyl- and arylamino)benzenes and Cyclization to Their Respective Benzobis(imidazolium) Salts. *Org. Lett.* 2006. V. 8. P. 1834. DOI: 10.1021/ol060349c.
2. **Chuang C.-H., Sathiyendiran M., Tseng Y.-H., Wu J.-Y., Hsu K.-C., Hung C.-H., Wen Y.-S., Lu K.-L.** Rigidity-Modulated Approach toward the Construction of Metallacycles from a Flexible Tetratopic Ligand. *Organometallics*. 2010. V. 29. P. 283. DOI: 10.1021/om9007604.
3. **Pan R.-K., Song J.-L., Li G.-B., Lu C.-Y., Liu S.-G.** Synthesis, crystal structure, redox property, and cytotoxic activity of a dinuclearcobalt(II) complex bearing a tetradentate benzimidazole ligand. *Monatshfte für Chemie*. 2019. V. 150. P. 1453. DOI: 10.1007/s00706-019-02477-5.
4. **Seillan C., Siri O.** Synthesis and characterization of N-alkyl 1,3-diamino-4,6-diamidobenzenes. *Tetrahedron Lett.* 2009. V. 50. P. 630. DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.11.089.



5. **Adams C.J., Costa R.C., Edge R., Evans D.H., Hood M.F.** On the Causes of Potential Inversion in 1,2,4,5-Tetrakis(amino)benzenes. *J. Org. Chem.* 2010. V. 75. P. 1168. DOI: 10.1021/jo902411b.
6. **Gurbuz N., Demir S., Ozdemir I., Cetinkaya B., Bruneau C.** New 1,2,4,5-tetrakis-(N-imidazoliummethyl)benzene and 1,2,4,5-tetrakis-(N-benzimidazoliummethyl)benzene salts as N-heterocyclic tetracarbene precursors: synthesis and involvement in ruthenium-catalyzed allylation reactions. *Tetrahedron.* 2010. V. 66. P. 1346. DOI: 10.1016/j.tet.2009.12.004.
7. **Chen Z., Canard G., Jacquemin D., Bucher C., Giorgi M., Siri O.** Hetero-Bimetallic Effect as a Route to Access Multinuclear Complexes. *Inorg. Chem.* 2018. V. 57. P. 12536–12542. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01466.
8. **Xie Q., Liu S., Li X., Wu Q., Luo Z., Fu X., Cao W., Lan G., Li D., Zheng W., Chen T.** Dinuclearzinc (II) complexes containing (benzimidazol-2-yl)benzene that overcome drug resistance in hepatocellular carcinoma cells through induction of mitochondria fragmentation. *Dalton Trans.* 2014. V. 43. P. 6973. DOI: 10.1039/C4DT00198B.
9. **Tandon S.S., Thompson L.K., Bridson J.N., Dewan J.** Dinuclear Copper (II) and Cobalt (II) Complexes of the Tetradentate Ligand 1,2,4,5-Tetrakis(benzimidazol-2-yl)benzene (BTBI): Metallacyclic and Nonmetallacyclic Derivatives. X-ray Crystal Structures of $[\text{Cu}_2(\text{BTBI})_2\text{Cl}_2][\text{Cu}_2(\text{BTBI})\text{Cl}_2(\text{DMF})_4]\text{Cl}_4$ and $[\text{Co}_2(\text{BTBI})\text{Br}_4]\text{DMF}$. *Inorg. Chem.* 1994. V. 33. P. 54. DOI: 10.1021/ic00079a011.
10. **Begunov R.S., Gopanyuk P.D., Sokolov A.A., Sakulina V.O.** $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ Reaction of 1,5-Dichloro-2,4-dinitrobenzene with S-, O-, and N-Nucleophiles. *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2018. V. 54. N 6. P. 945. DOI: 10.1134/S1070428018060209.
11. **Fekner T., Gallucci J., Chan M.K.** Intramolecular Aromatic Nucleophilic Substitution of the Benzimidazole-Activated Nitro Group. *Org. Lett.* 2003. V. 5. P. 4795. DOI: 10.1021/ol035761w.

Received 30.08.2021

Accepted 23.09.2021



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**

ТОМ 2, ВЫПУСК 3, 2021