

ISSN 2782-1900



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**

**ТОМ 4
ВЫПУСК**

2

2023

ИЗДАНИЕ
ЯРОСЛАВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ОТ ХИМИИ К ТЕХНОЛОГИИ ШАГ ЗА ШАГОМ

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 4
Выпуск 2

Ярославль 2023

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. САФАРМАМADOV (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, В.Б. Доронина
Англ. перевод:	Л.А. Тюкина (к.фил.н.)
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 4
Issue 2**

Yaroslavl 2023

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, Tajikistan)
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,
V.B. DORONINA
English translation: L.A. TYUKINA (Candidate of Philological Sciences)
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

- 8 *Е. А. Курганова, Е. И. Баёв, А. С. Фролов, В. С. Кабанова, Г. Н. Кошель, А. А. Петухов*
Закономерности аэробного окисления этилбензола до гидропероксида в присутствии фталимидных катализаторов
- 17 *А. М. Урядова, Е. С. Макарова, С. И. Филимонов*
Диастереонаправленность синтеза хромено[4,3-*d*]пиримидинов
- 24 *Т. Р. Козак, О. С. Горячева*
Расследование отклонений при контроле препарата по показателю "Родственные примеси" методом ВЭЖХ
- 29 *Ю. А. Воронина, Ю. А. Крылова, А. Е. Терешко*
Разработка рецептуры водной фазы для нетоксичных красок
- 35 *Е. А. Лейтес, М. Е. Меренкова*
Инверсионно-вольтамперометрическое определение тяжелых металлов в образцах лекарственных растений
- 44 *В. К. Леонтьев, О. Н. Кораблева, Е. А. Гирба, Д. В. Макарецв*
Применение процесса адсорбции в переработке геотермальных вод
- 51 *В. В. Бухалин, В. Л. Баклагин, А. Д. Котов, И. Г. Абрамов*
Синтез замещенных 4-арилоксифталевых кислот на основе 4-нитро-*N*-метилфталимида



СОДЕРЖАНИЕ / TABLE OF CONTENTS

- 58 *E. A. Kurganova, E. I. Bayov, A. C. Frolov, V. S. Kabanova, G. N. Koshel, A. A. Petukhov*
Principles of aerobic oxidation of ethylbenzene to hydroperoxide under the presence of phthalimide catalysts
- 66 *A. M. Uryadova, E. S. Makarova, S. I. Filimonov*
Diastereoselective synthesis of chromeno[4,3-*d*]pyrimidines
- 72 *T. R. Kozak, O. S. Goryacheva*
Laboratory investigation during the control of the pharmaceutical drugs on the indicator "Related substances" by the method of high-performance liquid chromatography
- 77 *Yu. A. Voronina, Yu. A. Krylova, A. E. Tereshko*
Development of aqueous phase formulation for non-toxic paints
- 82 *E. A. Leites, M. E. Merenkova*
Inversion-voltamperometric determination of heavy metals in medicinal plant samples
- 90 *V. K. Leontiev, O. N. Korableva, E. A. Girba, D. V. Makartsev*
Application of the adsorption process for geothermal water processing
- 97 *V. V. Bukhalin, V. L. Baklagin, A. D. Kotov, I. G. Abramov*
Synthesis of substituted 4-aryloxyphthalic acids based on 4-nitro-*N*-methylphthalimide



Научная статья
УДК 661.71:547.534.1

ЗАКОНОМЕРНОСТИ АЭРОБНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЭТИЛБЕНЗОЛА ДО ГИДРОПЕРОКСИДА В ПРИСУТСТВИИ ФТАЛИМИДНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ

Е. А. Курганова¹, Е. И. Баёв¹, А. С. Фролов¹, В. С. Кабанова¹,
Г. Н. Кошель¹, А. А. Петухов²

Екатерина Анатольевна Курганова, д-р хим. наук, профессор; Егор Игоревич Баёв, студент; Александр Сергеевич Фролов, канд. хим. наук, доцент; Виктория Сергеевна Кабанова, ассистент; Георгий Николаевич Кошель, д-р хим. наук, профессор; Александр Александрович Петухов, д-р хим. наук, профессор

¹Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, kurganovaea@yustu.ru

²Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия, petukhov-aa@yandex.ru

Ключевые слова:

этилбензол, жидкофазное аэробное окисление, гидропероксид этилбензола, *N*-гидроксифталимид, фталимидные катализаторы, оксид пропилена, стирол

Аннотация. Исследованы основные закономерности процесса аэробного жидкофазного окисления этилбензола до гидропероксида. Установлено, что применение фталимидных катализаторов (*N*-гидроксифталимид и его производные) позволяет повысить скорость окисления данного углеводорода в 1,5-2 раза по сравнению с инициаторами различной природы. При этом сохраняется высокая селективность образования целевого гидропероксида – около 90%. На основании экспериментальных данных рекомендованы условия осуществления реакции окисления этилбензола в присутствии фталимидных катализаторов. Полученные результаты могут быть использованы для усовершенствования технологии совместного производства оксида пропилена и стирола – ценных продуктов основного органического и нефтехимического синтеза.

Для цитирования:

Курганова Е.А., Баёв Е.И., Фролов А.С., Кабанова В.С., Кошель Г.Н., Петухов А.А. Закономерности аэробного окисления этилбензола до гидропероксида в присутствии фталимидных катализаторов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 2. С. 8-16. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Введение

Оксид пропилена является ценным полупродуктом для основного органического синтеза получения полимеров. Так в расширении производства полимеров заинтересованы такие крупнейшие компании, как ООО «ЛУКОЙЛ» и ОАО «СИБУР Холдинг» [1]. Оксид пропилена в основном получают по хлоргидринному методу или эпоксицированием пропилена органическими пероксидами или перекисью водорода [2]. Известно о

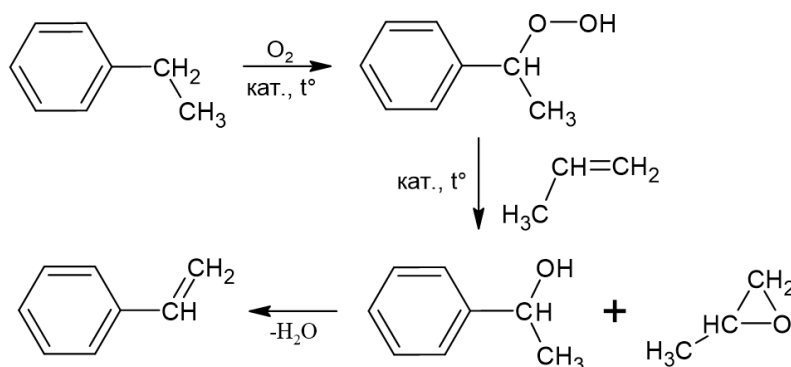


ещё одним интересным способе получения оксида пропилена, в котором используется гидропероксид кумола для переноса кислорода. Этот процесс реализован компанией «Sumitomo Chemical» [3]. «Халкон»-процесс получения оксида пропилена и стирола, базирующийся на использовании гидропероксида этилбензола (ГП ЭБ), реализован как за рубежом, так и у нас в стране компанией ОАО «Нижнекамскнефтехим». Режим окисления этилбензола (ЭБ), при котором проводят процесс на предприятии, позволяет получать ГП ЭБ с селективностью не выше 70-75% мас. Максимальная концентрация ГП ЭБ, которую удается получить, составляет 7-10% мас. Указанный режим окисления ЭБ приводит к образованию большого количества побочных продуктов и связан со значительными затратами энергоносителей (вода, электроэнергия, пар и др.).

До настоящего времени не найдено эффективного катализатора, в присутствии которого можно было бы достичь высокой конверсии ЭБ и селективности образования ГП ЭБ (более 90%), что, безусловно, способствовало бы снижению себестоимости продукции. В этой связи, актуальным является поиск условий проведения процесса окисления ЭБ (в том числе и использование эффективных катализаторов), которые бы позволили увеличить конверсию ЭБ, повысить скорость реакции, сократить время реакции при сохранении высоких показателей селективности его образования. В данной работе представлены результаты исследований, направленных на интенсификацию процесса окисления ЭБ с использованием в качестве катализатора *N*-гидроксифталимида (*N*-ГФИ), который зарекомендовал себя как эффективный катализатор реакций окисления [4].

Основная часть

Многие процессы, направленные на получение ценных кислородсодержащих соединений, основаны на жидкофазном аэробном окислении ароматических углеводородов [5]. Так, например, в основе «Халкон»-процесса лежит окисление этилбензола до гидропероксида, который затем используется в реакции эпоксицирования пропилена. Получаемый в последней реакции метилфенилкарбинол подвергается дегидрированию, таким образом, в ходе процесса получают два ценных соединения – стирол и оксид пропилена. Их производство является одним из основных направлений химической промышленности в России и за рубежом.



В Нижнекамске по данной технологии производится около 70 тысяч тонн оксида пропилена и 170 тысяч тонн стирола ежегодно [6]. При этом на российском рынке



существует неудовлетворенный спрос на оксид пропилена, который составляет примерно 100 тысяч тонн и восполняется зарубежными поставками [7]. Технология совместного производства стирола и оксида пропилена использует доступный и производимый в больших количествах этилбензол в качестве сырья. Эта технология обеспечивает одновременное получение нескольких целевых продуктов и позволяет получать стирол с более высоким качеством, чем при дегидрировании. Большая часть стирола используется для производства полистирола и сополимеров (бутадиен-стирольных, изопрен-стирольных и др.), которые являются важным элементом современной промышленности благодаря своей широкой применимости в различных областях, другая часть – для каучуков, латексов и смол [6, 8]. Важное экологическое значение имеют получаемые из стирола магнитные композитные материалы, применяемые как адсорбенты для разливов нефти [9]. Оксид пропилена является сырьем для производства многих продуктов нефтехимии: полиуретанов, гликолей, косметических средств и медицинских препаратов. Жесткий пенополиуретан, получаемый на основе оксида пропилена, широко используется во всем мире в различных отраслях, таких как строительство, транспорт, обувная и мебельная промышленность [6]. Около 5% оксида пропилена направляется на производство метилпропазола – метилового эфира пропиленгликоля, который используется для создания нетоксичных теплоносителей, хладагентов и органических растворителей. Оставшаяся часть оксида пропилена используется в относительно небольших количествах для производства неионогенных ПАВ, изопропаноламинов, аллилового спирта, пропиленкарбоната и ненасыщенных полиэфирных смол [10]. ОАО «Нижекамскнефтехим» осуществляет «Халкон»-процесс с использованием комплексного катализатора, получаемого в результате взаимодействия металлического молибдена и гидропероксида этилбензола в этиловом спирте. Однако опыт эксплуатации производства выявил наличие недостатков катализатора, а именно низкое содержание молибдена в растворе (от 0,4 до 0,7% мас.), значительный расход гидропероксида этилбензола для перевода металлического молибдена в раствор, а также нестабильность катализатора [11].

Так как молибденовый катализатор имеет перечисленные недостатки, вызывают интерес исследования и поиск других каталитических систем и инициаторов процесса окисления этилбензола. В 2003 году Мелоне с сотрудниками установили, что аэробное окисление этилбензола в уксусной кислоте в присутствии каталитического комплекса I_2/N -ГФИ приводит к количественному выходу метилфенилкарбинола [12]. В то же время окисление ЭБ в ацетонитриле в присутствии N -ГФИ и ацетальдегида в качестве инициатора при 25 °С в течение 6 часов приводит к образованию смеси гидропероксида этилбензола, ацетофенона и метилфенилкарбинола. В зависимости от условий проведения процесса конверсия ЭБ составляет от 15 до 30% [13]. Известны работы по гетерогенно-каталитическому окислению ЭБ до ацетофенона в присутствии нанокатализатора, полученного на основе алюмосиликата, на поверхности которого были адсорбированы кобальт и N -ГФИ [14]. В течение 10 часов на этом катализаторе удается достичь 80% конверсии ЭБ, однако, основными продуктами реакции являются ацетофенон и метилфенилкарбинол. В 2005 году в работе J.L. Fierro с сотрудниками была изучена возможность достижения высокой селективности образования ГП ЭБ (при конверсии ЭБ до 10%) при окислении ЭБ в присутствии соединений бария [15]. В 2009 году при использовании



каталитической системы *N*-ГФИ и следовых количеств гидроксида натрия им удалось повысить конверсию ЭБ до 15% при селективности образования ГП ЭБ около 80% [16].

Подводя итог вышеизложенного можно отметить, что потенциальные возможности интенсификации процессов окисления ЭБ до его ГП с использованием катализаторов (в том числе и фталимидных) далеко не исчерпаны. До настоящего времени не найдено эффективного катализатора, в присутствии которого можно было бы достичь высокой селективности образования ГП ЭБ и конверсии ЭБ при высокой скорости его окисления, приемлемых для промышленной реализации. В данной статье представлены исследования закономерностей влияния различных параметров на процесс окисления ЭБ: температуры, структуры и концентрации катализатора, продолжительности реакции.

Экспериментальная часть

Изучение влияния температуры и времени реакции на процесс окисления этилбензола в присутствии катализатора и инициатора

Изучение влияния температуры на процесс окисления ЭБ проводили как в присутствии стандартного инициатора ГП ИПБ, так и в присутствии *N*-ГФИ в интервале температур 110-130 °С. Как видно (рис. 1, а, б) характер кинетических кривых поглощения кислорода при окислении ЭБ в присутствии *N*-ГФИ и ГП ИПБ аналогичны.

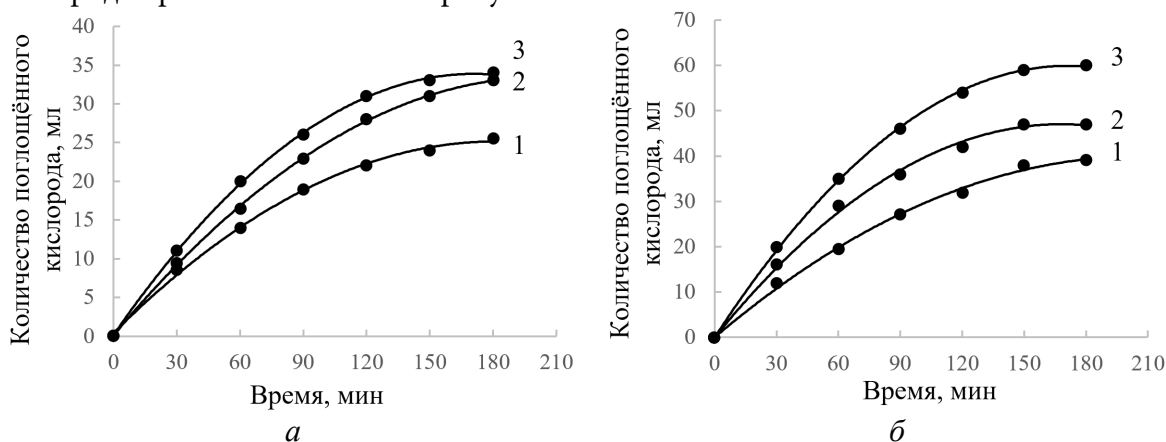


Рис. 1. Влияние температуры на реакцию жидкофазного окисления ЭБ в присутствии: а – ГП ИПБ, б – *N*-ГФИ. Температура, °С: 1 – 110; 2 – 120; 3 – 130; содержание ГП ИПБ 2,5% мас.; содержание *N*-ГФИ 3,0% мас.

И в том, и в другом случае при повышении температуры со 110 до 130 °С (табл. 1) наблюдалось увеличение содержания ГП ЭБ примерно в 2 раза. Так, например, в присутствии ГП ИПБ содержание ГП ИПБ увеличилось с 5,7 до 10,3% мас., а в присутствии *N*-ГФИ – с 7,6 до 15,1%, при этом селективность образования ГП ЭБ оставалась около 90%.

Проведение исследований в присутствии инициатора ГП ИПБ позволило установить, что наилучших результатов удастся добиться при температуре 130 °С, конверсия углеводорода в этом случае составляет 11,6% при селективности образования гидропероксида 89,0%. В случае окисления ЭБ с *N*-ГФИ конверсия ЭБ и селективность образования его ГП составили 16,5 и 91,5% соответственно. Таким образом, при использовании вместо ГП ИПБ *N*-ГФИ наблюдается повышение скорости окисления и конверсии ЭБ в 1,5-2 раза при сохранении достаточно высокой селективности процесса.



Таблица 1. Влияние температуры и времени реакции на конверсию ЭБ и селективность образования его ГП в процессе окисления. Содержание ГП ИПБ 2,5% мас., *N*-ГФИ 3,0% мас.

Инициатор / катализатор	Температура, °С	Время реакции, ч	Содержание ГП ЭБ в продуктах окисления, % мас.	Селективность образования ГП ЭБ, %	Конверсия ЭБ, %
ГП ИПБ	110	3	5,7	88,0	6,5
	120		8,0	88,5	9,0
	130		10,3	89,0	11,6
<i>N</i> -ГФИ	110	3	7,6	89,3	8,6
	120		14,4	93,0	15,5
	130	1	10,0	93,3	10,7
		2	13,2	92,5	14,3
		3	15,1	91,5	16,5

Исходя из характера кривых «количество поглощенного кислорода – время» (см. рис. 1) можно заметить, что углеводород в начальный промежуток времени более активно взаимодействует с кислородом, а следовательно, скорость окисления ЭБ во времени изменяется, о чем свидетельствуют результаты исследований. При этом, как видно из таблицы 1, средняя скорость накопления ГП ЭБ уменьшается примерно в 2 раза с 10,0 до 5,0% мас. в час, в то же время наблюдается небольшое снижение селективности образования ГП ЭБ с 93,3 до 91,5%.

Исследование влияния структуры катализатора или(и) инициатора на процесс окисления этилбензола

Изучение влияния различных катализаторов и инициаторов на процесс окисления ЭБ осуществляли при температуре 120-130 °С, в качестве инициаторов использовали ГП ИПБ, АИБН и ГП ЭБ, в качестве катализаторов – *N*-ГФИ и 4-метил-*N*-ГФИ, а также исследовали совместное действие *N*-ГФИ с ГП ЭБ и *N*-ГФИ с АИБН (рис. 2).

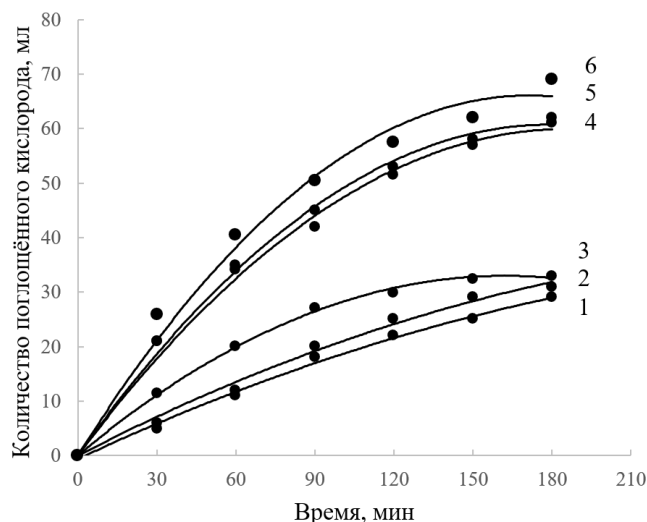
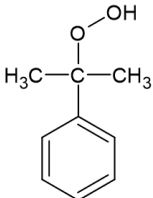
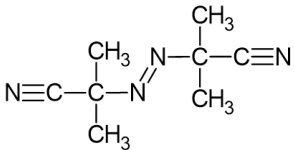
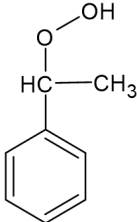
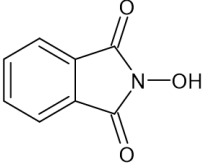
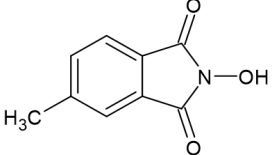


Рис. 2. Зависимость скорости окисления ЭБ от структуры катализатора или(и) инициатора. Температура 130 °С; содержание: инициаторов (ГП ИПБ, ГП ЭБ, АИБН) 2,5% мас., катализатора (*N*-ГФИ) 3,0% мас. Инициатор/катализатор: 1 – ГП ЭБ; 2 – АИБН; 3 – ГП ИПБ; 4 – *N*-ГФИ + АИБН; 5 – *N*-ГФИ; 6 – *N*-ГФИ + ГП ЭБ



Из данных таблицы 2 видно, что окисление ЭБ с инициатором ГП ЭБ протекает с меньшей скоростью по сравнению с использованием ГП ИПБ, но при этом наблюдается незначительное увеличение селективности образования ГП ЭБ. Наибольшее содержание ГП ЭБ (15,1%) достигается при окислении ЭБ при температуре 130 °С в присутствии *N*-ГФИ. Совместное действие *N*-ГФИ с ГП ЭБ позволяет получить оксидат с содержанием ГП 15,8%, однако при этом наблюдается снижение селективности образования ГП с 91,5 до 89,0%.

Таблица 2. Влияние различных катализаторов и инициаторов на процесс окисления ЭБ. Время реакции 3 ч; температура 130 °С

Инициатор/катализатор	Содержание ГП ЭБ в продуктах окисления, % мас.	Селективность образования ГП ЭБ, %	Средняя скорость образования ГП ЭБ, % мас./ч
ГП ИПБ 	10,3	89,0	3,4
АИБН 	10,0	90,0	3,3
ГП ЭБ 	8,7	90,1	2,9
<i>N</i> -ГФИ 	15,1	91,5	5,0
ГП ЭБ и <i>N</i> -ГФИ	15,8	89,0	5,2
АИБН и <i>N</i> -ГФИ	14,9	90,0	5,0
<i>N</i> -ГФИ*	14,4	93,0	4,8
4-метил- <i>N</i> -ГФИ* 	14,2	92,0	4,7

* – температура 120 °С



Изучение процесса окисления этилбензола в присутствии 4-метил-N-гидроксифталимида

Исследования по изучению влияния концентрации 4-метил-N-ГФИ проводили при температуре 120 °С в течение 1,5 ч. Из таблицы 3 видно, что с увеличением содержания катализатора от 1,7 до 3,3% мас. наблюдается увеличение скорости окисления ЭБ. 4-Метил-N-ГФИ по сравнению с инициатором – изопропилбензолом – проявил более высокую каталитическую активность в процессе жидкофазного окисления ЭБ до ГП.

Таблица 3. Влияние температуры и концентрации 4-метил-N-ГФИ на окисление ЭБ. Содержание катализатора 4-метил-N-ГФИ 3,3% мас; время реакции 1,5 ч

Температура, °С	Содержание катализатора в % мас. от загрузки углеводорода	Содержание ГП ЭБ в продуктах окисления, % мас.	Селективность образования ГП ЭБ, %
110	3,3	9,1	91,0
120	1,7	11,3	90,0
	2,5	11,9	91,5
	3,3	13,6	92,3
130	3,3	15,2	89,8

Были проведены исследования по изучению жидкофазного окисления ЭБ в присутствии 4-метил-N-ГФИ. При изучении влияния температуры было установлено, что при её повышении со 110 до 130 °С наблюдается повышение содержания ГП ЭБ с 9 до 15% мас., при сохранении селективности его образования около 90% (табл. 3, рис. 3). Изучение влияния концентрации катализатора проводили при 120 °С, так как при 130 °С наблюдается уменьшение селективности, увеличение концентрации катализатора с 1,7 до 3,3% мас. приводит к повышению содержания ГП ЭБ с 11 до 13%.

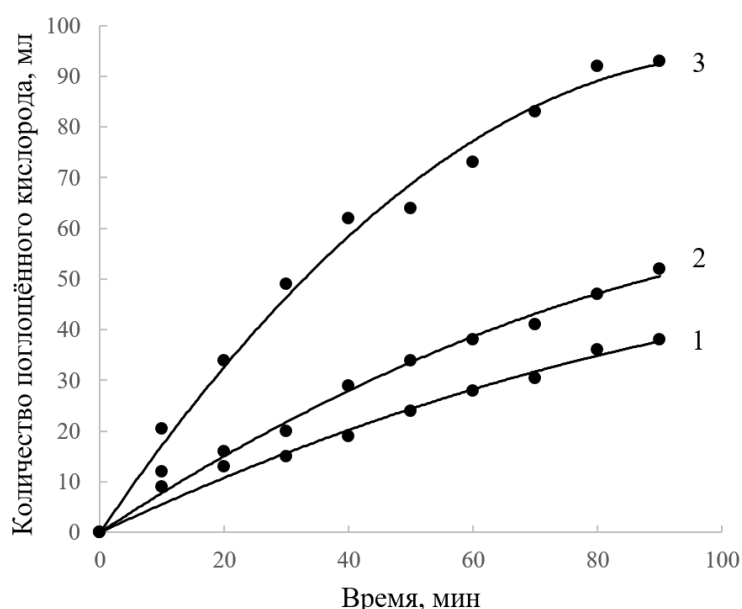


Рис. 3. Влияние температуры на реакцию жидкофазного окисления ЭБ в присутствии 4-метил-N-ГФИ. Содержание 4-метил-N-ГФИ 3,3% мас.; температура, °С: 1 – 110; 2 – 120; 3 – 130

В таблице 4 представлен материальный баланс окисления ЭБ в наиболее приемлемых условиях.



Таблица 4. Материальный баланс жидкофазного окисления ЭБ. Температура 130 °С; содержание катализатора *N*-ГФИ 3,0% мас.; продолжительность реакции 3 ч

Компоненты	Молекулярная масса, г/моль	Загружено		Получено	
		г	моль	г	моль
ЭБ	106	43,35	0,409	36,20	0,341
Кислород	32	0,09	0,003	-	-
<i>N</i> -ГФИ	163	1,30	0,008	1,30	0,008
ГП ЭБ	124	-	-	6,76	0,055
Потери	-	-	-	0,50	0,016
Всего	-	44,74	0,420	44,74	0,420

Выводы

В ходе работы были изучены закономерности окисления этилбензола в присутствии инициатора – изопропилбензола и фталимидных катализаторов, а также влияние различных параметров: температуры, времени реакции, концентрации катализатора/инициатора. Таким образом, исходя из проведённых исследований, можно рекомендовать следующие условия проведения реакции окисления ЭБ: содержание фталимидного катализатора 3% мас. от взятого на окисление углеводорода, температура 130 °С, время реакции 3 ч. Содержание образующегося ГП ЭБ составляет 15,1% мас., селективность образования ГП ЭБ – 91,5%, что почти в 2 раза превышает показатели процесса окисления ЭБ на Нижнекамском химическом комбинате. Установлено, что присутствие *N*-ГФИ в процессе жидкофазного окисления этилбензола позволяет примерно в 1,5-2 раза повысить скорость окисления углеводорода при сохранении высокой (более 90%) селективности образования гидропероксида. Доказано, что применение 4-метил-*N*-ГФИ в реакции окисления этилбензола позволяет достигать тех же качественных показателей селективности, конверсии углеводорода, что и при применении *N*-ГФИ, с сокращением времени реакции в 2 раза. Был проведен балансовый опыт и составлен материальный баланс, который важен для промышленного осуществления данного процесса, так как он позволяет отслеживать материальные потоки сырья, полупродуктов, планировать затраты на реагенты и формировать представление о себестоимости конечной продукции и количества отходов.

На основании изложенного выше можно сделать вывод о том, что применение фталимидных катализаторов позволяет повысить эффективность получения гидропероксида этилбензола, что в свою очередь может быть использовано для усовершенствования технологии производства оксида пропилена и стирола – ценных продуктов основного химического и нефтехимического синтеза.

Список источников

1. Бударина В.И. Нефтехимия. Экологически чистое получение оксида пропилена. НРРО-процесс // *XI Всероссийский фестиваль науки: сб. докл.* Нижний Новгород: НГАСУ, 2021. С. 41-44. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47328061>
2. Воронов Н.А. Анализ современных технологий производства оксида пропилена // *НефтеГазоХимия.* 2022. № 3. С. 22-26. DOI: 10.24412/2310-8266-2022-3-22-26



3. **Kawabata T., Yamamoto J., Koike H., Yoshida S.** Trends and Views in the Development of Technologies for Propylene Oxide Production // *R&D Report, "SUMITOMO KAGAKU"*, 2019. Vol. 2019, no. 1. P. 8
4. **Kurganova E.A., Frolov A.S., Korshunova A.I., Koshel G.N., Yarkina E.M.** Hydroperoxide method for the synthesis of p-tert-butylphenol // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 2021. Vol. 70, no. 10. P. 1951-1956. DOI: 10.1007/s11172-021-3302-4
5. **Курганова Е.А., Фролов А.С., Кошель Г.Н., Кабанова В.С.** Изучение реакции окисления циклогексилбензола в присутствии растворителей // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, вып. 1. С. 21-27. DOI: 10.52957/27821900_2022_01_21. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1>
6. **Гумерова Э.Р., Ефанова Э.А., Муртазин Н.Ф.** Совершенствование процесса окисления этилбензола до гидропероксида этилбензола // *Вестник Казанского технологического университета*. 2015. № 18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-protsesssa-okisleniya-etilbenzola-do-gidroperoksida-etilbenzola>
7. **Голубева И.А., Жагфаров Ф.Г.** Газоперерабатывающие предприятия России – источники сырья для нефтегазохимии. Проблемы и пути решения // *Материалы III Междунар. науч.-техн. форума по химическим технологиям и нефтегазопереработке «Нефтехимия – 2020»*. Минск: БГТУ, 2020. С. 9-13. URL: <https://elib.belstu.by/handle/123456789/36965>
8. **Huafeng Shao, Xiaoxue Chen, Aihua He.** Strategy for isoprene-styrene multi-block copolymers obtained by stereospecific copolymerization through TiCl₄/MgCl₂ catalyst // *Materials Today Communications*. 2022. Vol. 30. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.103044>
9. **Anname L., Anzel F., Daniel O., Rehana M.-E.** Magnetic styrene polymers obtained via coordination polymerization of styrene by Ni and Cu nanoparticles // *Inorganic Chemistry Communications*. 2022. Vol. 142. URL: <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2022.109586>
10. **Данов С.М., Сулимов А.В., Рябова Т.А., Овчаров А.А.** Основные тенденции развития производства оксида пропилена // *Труды Нижегородского государственного технического университета им. П.Е. Алексеева*. 2011. № 3(90). С. 267-273
11. **Смолин Р.А., Елиманова Г.Г., Батыршин Н.Н., Харлампиди Х.Э.** Гидропероксидное эпоксидование модельного октена-1 в присутствии молибденовой сини // *Вестник Казанского технологического университета*. 2011. № 18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gidroperoksidnoe-epoksidirovanie-modelnogo-oktena-1-v-prisutstvii-molibdenovoy-sini>
12. **Minisci F. et al.** Selective functionalisation of hydrocarbons by nitric acid and aerobic oxidation catalysed by N-hydroxyphthalimide and iodine under mild conditions // *Tetrahedron Letters*. 2003. Vol. 44, no. 36. P. 6919-6922. DOI: 10.1002/chin.200349050
13. **Melone L. et al.** Selective catalytic aerobic oxidation of substituted ethylbenzenes under mild conditions // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2012. Vol. 355. P. 155-160. DOI:10.1016/j.molcata.2011.12.009.
14. **Habibi D. et al.** Efficient catalytic systems based on cobalt for oxidation of ethylbenzene, cyclohexene and oximes in the presence of N-hydroxyphthalimide // *Applied Catalysis A: General*. 2013. Vol. 466. P. 282-299. DOI: 10.1016/j.apcata.2013.06.045.
15. **Toribio P.P., Campos-Martin J.M., Fierro J.L., Toribio P.P.** Liquid-phase ethylbenzene oxidation to hydroperoxide with barium catalysts // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2005. Vol. 227, no. 1-2. P. 101-105. DOI: 10.1016/j.molcata.2004.10.003.
16. **Krylov I.B., Terent'ev A.O., Krylov I.B., Vil V.A.** Cross-dehydrogenative coupling for the intermolecular C–O bond formation // *Beilstein journal of organic chemistry*. 2015. Vol. 11, no. 1. P. 92-146. DOI: 10.3762/bjoc.11.13

Поступила в редакцию 03.05.2023

Одобрена после рецензирования 12.05.2023

Принята к опубликованию 15.06.2023



ДИАСТЕРЕОНАПРАВЛЕННОСТЬ СИНТЕЗА ХРОМЕНО[4,3-*D*]ПИРИМИДИНОВ

А. М. Урядова, Е. С. Макарова, С. И. Филимонов

Анастасия Михайловна Урядова, студент; Елена Сергеевна Макарова, аспирант, ассистент;
Сергей Иванович Филимонов, д-р хим. наук, профессор
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, filimonov@ystu.ru

Ключевые слова:

гексагидрохромено[4,3-*d*]пиримидины, резорцин, кислотнo-катализируемая конденсация, диастереонаправленность

Аннотация. Исследована диастереонаправленность синтеза хромено[4,3-*d*]пиримидинов путем выделения и циклизации доминирующих диастереомерно чистых промежуточных продуктов присоединения дигидропиримидинов к резорцину. Установлено, что важным фактором является обратимость реакции присоединения, которая может нивелировать доминирующее образование одного из промежуточных диастереомеров.

Для цитирования:

Урядова А.М., Макарова Е.С., Филимонов С.И. Диастереонаправленность синтеза хромено[4,3-*d*]пиримидинов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 2. С. 17-23. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Введение

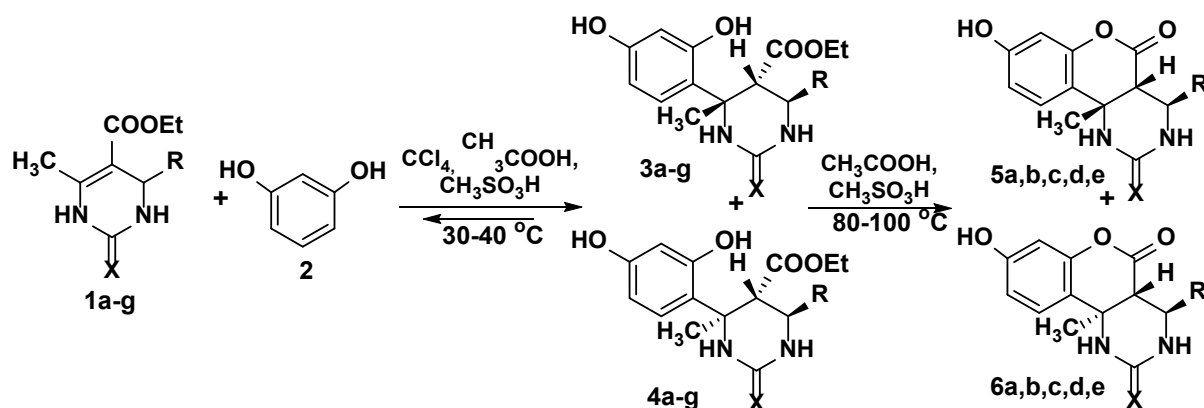
В последнее время все больше внимания уделяется вопросам диастереоселективности синтезов пиримидинов и хроманов [1, 2]. Это связано с большим различием в фармакологической активности данных структур, имеющих стереогенные центры, а также с наличием хиральности в их природных аналогах [3, 4]. Так, например, (*S*)-энантиомер монастрола обладает в 15 раз более сильной противораковой активностью, чем (*R*)-монастрол [5, 6]. Чаще всего для получения дигидропиримидинов и хроманов с хиральными атомами применяются сложные каталитические системы [7-9].

Ранее нами были синтезированы хромено[4,3-*d*]пиримидины на основе мочевины и тиомочевины [10, 11] с использованием доступных кислотных катализаторов и растворителей, а также определена диастереоселективность их образования [12]. Однако, исходя из предложенного пути протекания реакции, не очевидным оставались большие различия в диастереомерном составе замещенных 2-тио- и 2-оксохромено[4,3-*d*]пиримидинов. Поэтому для определения стереонаправленности синтеза хромено[4,3-*d*]пиримидинов важным являлось выделение и определение строения промежуточных нециклических соединений и продуктов их дальнейшей циклизации.

С этой целью была разработана специальная методика, замедляющая процесс циклизации. Для этого реакцию дигидропиримидинов **1a-g** и резорцина **2** проводили при



температуре 30-40 °С, более низкой чем в аналогичных синтезах [10, 11], и дополнительно к каталитической системе AcOH/MeSO₃H добавляли CCl₄ (рис. 1). При этом значительно увеличивалось время реакции до 11-18 ч, что позволяло в большем количестве накапливать в реакционной массе промежуточные продукты. Выделение реакционной смеси в воду переводило в твердую форму все имеющиеся в ней структуры, включая непрореагировавшие исходные компоненты, промежуточные соединения **3** и **4** и, как правило, два диастереомера хромено[4,3-*d*]пиримидинов **5** и **6**. Стоит отметить, что для хроманов на основе тиомочевин и мочевины наблюдались схожие результаты, однако накопить преимущественно промежуточные продукты оказалось сложной задачей из-за одновременного протекания в ходе реакции нескольких процессов. Несмотря на это, наблюдалось доминирование только одного нециклического диастереомера **3**, а соединение **4** фиксировалось лишь в следовых количествах, вероятно из-за лучшей растворимости в воде. В результате очистки путем пересаживания из слабощелочного раствора удалось выделить доминирующий диастереомер **3** с низкими выходами до 37% и диастереомерной чистотой более 90% по данным ЯМР спектроскопии.



1, 3, 4, 5, 6: R = C₆H₅, X = S (**a**); R = 4-Me-C₆H₄, X = S (**b**); R = 4-MeO-C₆H₄, X = S (**c**); R = C₆H₅, X = O (**d**); R = 4-Me-C₆H₄, X = O (**e**); R = 4-MeO-C₆H₄, X = O (**f**); R = 3-NO₂-C₆H₄, X = O (**g**)

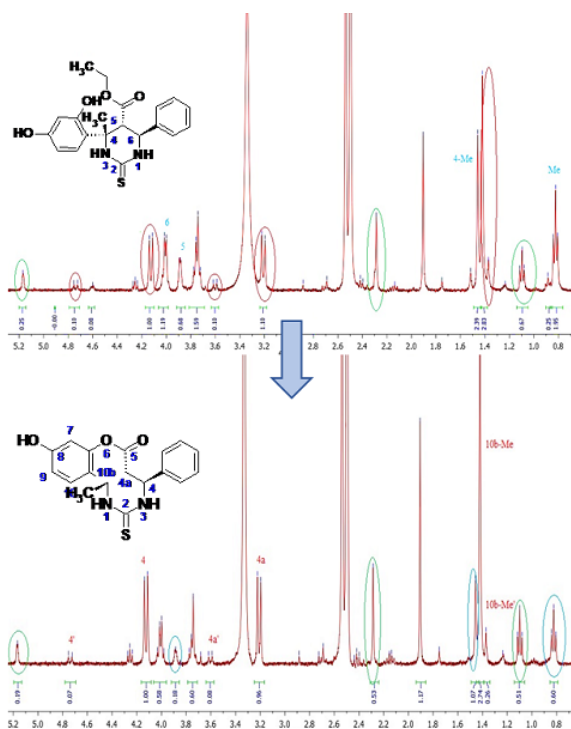
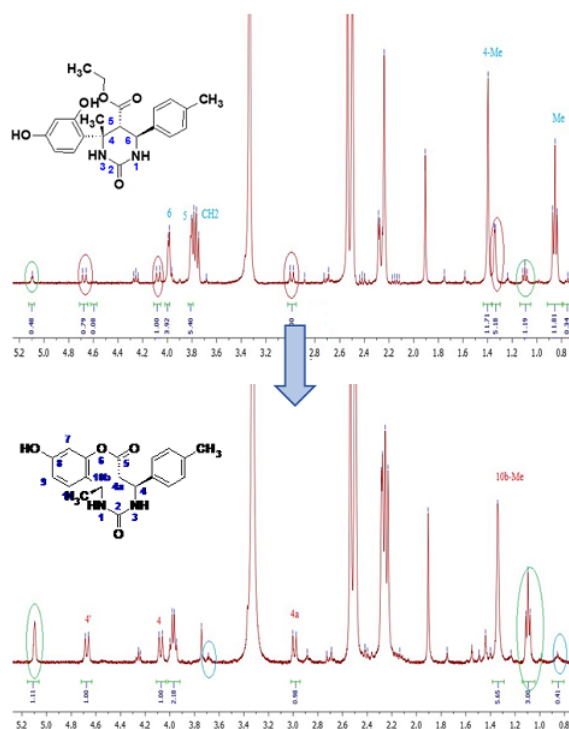
Рис. 1. Схема реакции циклизации дигидропиримидинов **1a-g** и резорцина **2**

Строение соединений **3a-g** определено с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Ключевыми сигналами в спектре ЯМР ¹H являлись алифатические протоны пиримидинового цикла в области 3.8-4.1 м.д. с небольшими КССВ около 3.5-4.8 Гц и сигналы эфирной группы. С помощью NOESY спектра соединения **3d** удалось зафиксировать кросс-пик малой интенсивности протона 5-Н при карбоксильной группе с протонами 4-Ме группы, наряду с отсутствием кросс-пиков 5-Н с протонами фенильной группы. В NOESY спектре также наблюдались симметричные кросс-пики 6-Н с протонами фенильной группы и с 1-NH группой. Это позволило нам определить полученное соединение **3** как (4*R*^{*},5*S*^{*},6*R*^{*})-диастереомер, где протоны 6-Н, 4-Ме группы находятся в экваториальном положении относительно плоскости пиримидинового цикла.

Использование чистых (4*R*^{*},5*S*^{*},6*R*^{*})-диастереомеров **3a,b,c,d,e** для их циклизации в хромено[4,3-*d*]пиримидины позволило определить диастереонаправленность процесса, так как строение **3** исключает эпимеризацию по определяющему положению С(4) пиримидинового цикла. Наилучшие условия циклизации были определены ранее



[10, 11]. По данным ЯМР-спектроскопии отслеживались относительные изменения в составе продуктов, а за единицу брался сигнал протона Н-4 основного диастереомера **5**, который не перекрывался другими сигналами. В случае циклизации соединения **3a** диастереомерный состав хроманов **5a:6a** изменился незначительно, до циклизации их соотношение составляло 10:1, после – 10:0.7 (рис. 2). При этом промежуточный диастереомер **3a** израсходовался больше чем наполовину, а доминирующим оставался (4*R*^{*},4*aS*^{*},10*bR*^{*})-продукт **5a**, соответствующий конфигурации промежуточного соединения **3a**. В случае структур на основе мочевины, из доминирующего нециклического диастереомера **3e** образовывались два диастереомера хромено[4,3-*d*]пиримидинов **5e** и **6e** в соотношении примерно 1:1 (рис. 3). Этот результат циклизации **3e**, вероятно, связан с его обратимым распадом на исходные компоненты с последующей повторной реакцией присоединения резорцина **2** по двойной связи дигидропиримидина **1**, которая приводила к выравниванию диастереомерного состава продуктов **5** и **6**, даже в случае первоначального образования минорного диастереомера **4** в меньшем количестве. На протекание обратимого распада структуры **3e** указывало накопление в продуктах циклизации исходного пиримидина **1e** (интегральная площадь сигнала увеличивалась примерно в 2 раза). В отличие от продуктов на мочеvine, для структур с тио-фрагментом было зафиксировано незначительное изменение сигнала исходного дигидропиримидина. Для того чтобы произошло выравнивание соотношения оксо-продуктов **5:6** до состава 1:1, следует также допустить, что минорный диастереомер **4** циклизуется быстрее своего конкурента **3**.

Рис. 2. Спектры ЯМР ¹H при циклизации **3a** в **5a**Рис. 3. Спектры ЯМР ¹H при циклизации **3e** в **5e** и **6e**

В результате проведения ряда циклизаций было установлено, что важными факторами для диастереонаправленности реакции образования хроменопиримидинов является соотношение диастереомерных эфиров, образующееся на стадии первоначального



присоединения резорцина к дигидропиримидин-2-тионам по двойной связи, и обратимость этой реакции. Эти факторы являются ключевыми при определении соотношения диастереомеров в конечных продуктах. Так в случае тioxроменопиримидинов доминирующим является соотношение диастереомеров промежуточных эфиров. Обратимость реакции в данном случае не оказывает существенного влияния. В случае дигидропиримидин-2-онов большее влияние на выравнивание соотношения диастереомеров хромено[4,3-*d*]пиримидинов оказывает обратимость реакции, так даже при использовании для циклизации одного диастереомера эфира образуется смесь диастереомеров хромено[4,3-*d*]пиримидинов в соотношении 1:1.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали в отраженном свете на ИК-Фурье спектрометре Spectrum Two PerkinElmer с длиной волны 700–4000 см⁻¹. 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.) или ЯМР ¹³C (δ_C = 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана (ИОХ РАН г. Москва). Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре «FINNIGAN MAT.INCOS 50» при ионизационном напряжении 70 эВ и температуре в камере ионизации 100–220 °С (ИОХ РАН г. Москва). Элементный анализ проводился в аналитической лаборатории ИНЭОС РАН г. Москва на приборе «PerkinElmer 2400». Температура плавления определялась на аппарате для определения точки плавления и кипения BüchiM-560.

Пиримидинон(тион) **1a-g** (1 ммоль) с 1,3-бензолдиолом **2** (2 ммоль) в смеси ССl₄ (5 мл) и АсОН (0.5 мл) в присутствии 50 мкл MeSO₃H (7.7·10⁻⁴ М) нагревали при 30-40 °С в течение 11-18 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и выливали в трехпроцентный водный раствор NaHCO₃ (10 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Для очистки реакционной массы от исходного пиримидина к полученному осадку добавляли 1 мл 6%-ного раствора NaOH, нерастворившуюся часть отделяли фильтрованием, затем к фильтрату приливали 1-2 мл шестипроцентного раствора HCl до полной нейтрализации щелочи. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе при комнатной температуре.

Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-фенил-2-тиогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3a). Выход 58 мг (15%), т.пл. 182-184 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц): 0.82 (тр, 3 H, COOCH₂CH₃, J = 7.0), 1.46 (с, 3 H, C(4)CH₃), 3.76 (кв, 2 H, COOCH₂CH₃, J = 7.0), 3.89 (д, 1 H, C(5)H, J = 4.2), 4.01 (д, 1 H, C(6)H, J = 4.2), 6.26 (дд, 1 H, C(5')H, J = 8.6, 1.8), 6.39 (д, 1 H, C(3')H, J = 1.8), 6.92 (д, 1 H, C(6')H, J = 8.6), 7.06 (д, 2 H, C(2'',6'')H, J = 8.1), 7.22-7.33 (м, 3 H, C(3'',4'',5'')H), 8.22 (уш.с, 1 H, NH), 8.49 (с, 1 H, NH), 9.32 (с, 1 H, OH), 9.71 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д.): 13.72, 23.13, 48.72, 54.34, 57.99, 59.25, 104.10, 106.14, 121.57, 126.35, 126.46, 127.66 (2 C), 128.53 (2 C), 138.14, 157.75, 168.51, 175.90, 176, 75. Найдено (%): C, 61.91; H, 5.71; N, 7.22. C₂₀H₂₂N₂O₄S. Вычислено (%): C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25.



Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-(4-метилфенил)-2-тиогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3b). Выход 109 мг (27%), т.пл. 221-223 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.86 (тр, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 1.45 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 2.24 (с, 3 H, $\text{C}(4'')\text{CH}_3$), 3.76 (кв, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 3.89 (д, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J = 4.7$), 3.97 (д, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J = 4.7$), 6.22 (дд, 1 H, $\text{C}(5')\text{H}$, $J = 8.6, 2.2$), 6.41 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}$, $J = 2.2$), 6.88 (д, 1 H, $\text{C}(6')\text{H}$, $J = 8.6$), 6.93 (д, 2 H, $\text{C}(2'',6'')\text{H}$, $J = 8.3$), 7.08 (д, 2 H, $\text{C}(3'',5'')\text{H}$, $J = 8.3$), 8.14 (с, 1 H, NH), 8.41 (с, 1 H, NH), 10.30 (уш.с, 2 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 13.75, 20.60, 23.19, 48.77, 54.29, 58.02, 59.30, 104.10, 106.17, 121.63, 126.37 (2 C) 128.56 (2 C), 128.69, 135.09, 136.68, 148.25, 153.67, 158.42, 165.29. Найдено (%): C, 62.81; H, 6.01; N, 6.96. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99.

Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-(4-метоксифенил)-2-тиогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3c). Выход 108 мг (26%), т.пл. 180-182 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.89 (тр, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 1.46 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 3.71 (с, 3 H, $\text{C}(4'')\text{OCH}_3$), 3.80 (кв, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 3.84 (д, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J = 5.0$), 3.96 (д, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J = 5.0$), 6.26 (дд, 1 H, $\text{C}(5')\text{H}$, $J = 8.5, 2.4$), 6.39 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}$, $J = 2.4$), 6.84 (д, 2 H, $\text{C}(2'',6'')\text{H}$, $J = 8.3$), 6.93 (д, 1 H, $\text{C}(6')\text{H}$, $J = 8.5$), 7.08 (д, 2 H, $\text{C}(3'',5'')\text{H}$, $J = 8.3$), 8.13 (с, 1 H, NH), 8.41 (с, 1 H, NH), 9.33 (с, 1 H, OH), 9.72 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, δ , м.д.): 13.71, 48.74, 53.73, 54.99, 59.20, 104.01, 106.05, 113.34, 121.53, 127.55, 128.57, 129.83, 153.58, 157.65, 158.59, 168.63, 176.48. Найдено (%): C, 50.27; H, 5.78; N, 6.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): C, 60.56; H, 5.81; N, 6.73.

Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-2-оксо-6-фенилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (3d). Выход 136 мг (37%), т.пл. 248-250 °С. ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3442 (OH), 3298, 3214 (NH), 1726 (COOEt), 1650 (NH-C=O), 1596, 1518 (C=C), 1223, 1184 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.82 (тр, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 1.41 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 3.76 (кв, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 3.85 (д, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J = 3.9$), 4.04 (д, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J = 3.9$), 6.26 (дд, 1 H, $\text{C}(5')\text{H}$, $J = 8.6, 2.2$), 6.38 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}$, $J = 2.2$), 6.60 (уш.с, 1 H, NH), 6.79 (уш.с, 1 H, NH), 7.06 (д, 1 H, $\text{C}(6')\text{H}$, $J = 8.6$), 7.09 (д, 2 H, $\text{C}(2'',6'')\text{H}$, $J = 7.8$), 7.21 (тр, 1 H, $\text{C}(4'')\text{H}$, $J = 7.8$), 7.29 (тр, 2 H, $\text{C}(3'',5'')\text{H}$, $J = 7.8$), 9.26 (уш.с, 1 H, OH), 9.62 (уш.с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 13.81, 24.10, 49.96, 53.83, 56.84, 58.98, 104.00, 106.06, 122.69, 126.39 (2 C), 127.28, 127.97 (2 C), 128.51, 139.57, 153.87, 156.02, 157.56, 168.92. Найдено (%): 64.67; H, 5.97; N, 7.53. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено (%): C, 64.85; H, 5.99; N, 7.56.

Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-(4-метилфенил)-2-оксогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3e). Выход 62 мг (16%), т.пл. 216-218 °С. ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3500, 3401 (OH), 3206 (NH), 1724 (COOEt), 1644 (NH-C=O), 1600, 1511 (C=C), 1191, 1181 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.86 (тр, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 1.41 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 2.24 (с, 3 H, $\text{C}(4'')\text{CH}_3$), 3.76 (кв, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 3.82 (д, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J = 3.7$), 4.00 (д, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J = 3.7$), 6.26 (дд, 1 H, $\text{C}(5')\text{H}$, $J = 7.8, 2.4$), 6.37 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}$, $J = 2.4$), 6.48 (уш.с, 1 H, NH), 6.73 (уш.с, 1 H, NH), 6.97 (д, 2 H, $\text{C}(2'',6'')\text{H}$, $J = 7.8$), 7.02 - 7.11 (м, 3 H, $\text{C}(6',3'',5'')\text{H}$), 9.23 (уш.с, 1 H, OH), 9.59 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 13.81, 20.57, 24.10, 49.97, 53.57, 56.85, 59.00, 103.98, 106.03, 106.17, 126.28 (2 C), 128.50 (2 C), 129.63, 136.36, 136.51, 153.83, 156.01,



157.53, 169.00. Найдено (%): С, 65.47; Н, 6.26; N, 7.25. $C_{21}H_{24}N_2O_5$. Вычислено (%): С, 65.61; Н, 6.29; N, 7.29.

Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-(4-метоксифенил)-2-оксогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3f). Выход 70 мг (17%), т.пл. 181-183 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.87 (тр, 3 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.1$), 1.39 (с, 3 H, C(4)CH₃), 3.70 (с, 3 H, C(4'')CH₃), 3.79 - 3.81 (м, 3 H, $COOCH_2CH_3$, C(5)H), 3.97 (д, 1 H, C(6)H, $J = 4.5$), 6.25 (дд, 1 H, C(5')H, $J = 8.5, 2.0$), 6.36 (д, 1 H, C(3')H, $J = 2.0$), 6.43 (с, 1 H, NH), 6.68 (с, 1 H, NH), 6.83 (д, 2 H, C(2'',6'')H, $J = 8.5$), 6.97 (д, 2 H, C(3'',5'')H, $J = 8.5$), 7.04 (д, 2 H, C(6')H, $J = 8.4$), 9.25 (с, 1 H, OH), 9.60 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 13.86, 24.11, 50.07, 53.25, 55.06, 56.80, 58.99, 103.99, 106.01, 113.39 (2 C), 122.75, 127.50, 128.47 (2 C), 131.41, 153.83, 155.93, 157.51, 158.53, 169.06. Найдено (%): С, 62.73; Н, 6.01; N, 6.97. $C_{21}H_{24}N_2O_6$. Вычислено (%): С, 62.99; Н, 6.04; N, 7.00.

Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-(3-нитрофенил)-2-оксогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3g). Выход 35 мг (8%), т.пл. 195-197 °С. ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3378, 3316 (OH), 3245 (NH), 1710 ($COOEt$), 1649 (NH-C=O), 1605, (C=C), 1525, 1348 (NO_2), 1225, 1181 (C-O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.79 (тр, 3 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.0$), 1.41 (с, 3 H, C(4)CH₃), 3.75 (кв, 2 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.0$), 3.92 (д, 1 H, C(5)H, $J = 3.4$), 4.18 (д, 1 H, C(6)H, $J = 3.4$), 6.26 (дд, 1 H, C(5')H, $J = 8.4, 1.8$), 6.39 (д, 1 H, C(3')H, $J = 1.8$), 6.86 (уш.с, 1 H, NH), 8.90 (уш.с, 1 H, NH), 7.05 (д, 1 H, C(6')H, $J = 8.4$), 7.52 (д, 1 H, C(6'')H, $J = 7.8$), 7.59 (тр, 1 H, C(5'')H, $J = 7.8$), 8.01 (с, 1 H, C(2'')H), 8.11 (д, 1 H, C(4'')H, $J = 7.8$), 9.21 (уш.с, 1 H, OH), 9.73 (уш.с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 13.69, 24.15, 49.75, 53.20, 56.85, 59.31, 104.09, 106.15, 121.20, 122.20, 122.38, 128.35, 129.68, 133.52, 142.08, 147.46, 153.92, 155.78, 157.66, 168.69. Найдено (%): С, 57.61; Н, 5.07; N, 10.08. $C_{20}H_{21}N_3O_7$. Вычислено (%): С, 57.83; Н, 5.10; N, 10.12.

Циклизацию соединений **3** проводили по соответствующим методикам [10, 11].

Список источников

1. Heravi M.M., Moradi R., Mohammadkhani L., Moradi B. Current progress in asymmetric Biginelli reaction: an update // *Mol. Diversity*. 2018. Vol. 22. P. 751-767. DOI: 10.1007/s11030-018-9841-4. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-018-9841-4>
2. Dalpozzo R., Mancuso R. Recent advances in organocatalyzed asymmetric synthesis of benzopyran and benzodihydropyran (chromane) nuclei // *Symmetry*. 2019. Vol. 11, no. 12. P. 1510. DOI: 10.3390/sym11121510. URL: <https://www.mdpi.com/2073-8994/11/12/1510>
3. Shen H.C. Asymmetric synthesis of chiral chromans // *Tetrahedron*. 2009. Vol. 65. P. 3931-3952. DOI: 10.1016/j.tet.2009.02.002.
4. Hang Z., Zhu J., Lian X., Xu P., Yu H., Han S. A highly enantioselective Biginelli reaction using self-assembled methanoproline-thiourea organocatalysts: asymmetric synthesis of 6-isopropyl-3,4-dihydropyrimidines // *Chem. Commun.* 2016. Vol. 52, no. 1. P. 80-83. DOI: 10.1039/C5CC07880F. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2015/cc/c5cc07880f>
5. Debonis S., Simorre J. P., Crevel I., Lebeau L., Skoufias D.A., Blangy A., Ebel C., Gans P., Cross R., Hackney D.D., Wade R.H., Kozielski F. Interaction of the mitotic inhibitor monastrol with human kinesin Eg5 // *Biochemistry*. 2003. Vol. 42, no. 2. P. 338-349. DOI: 10.1021/bi026716j. URL: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi026716j>
6. Gong, L.Z., Chen, X.H., Xu, X.Y. Asymmetric organocatalytic Biginelli reactions: a new approach to quickly access optically active 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones // *Chem. - Eur. J.* 2007.



- Vol. 13, no. 32. P. 8920-8926. DOI: 10.1002/chem.200700840. URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/chem.200700840>
7. **Zu L., Zhang S., Xie H., Wang W.** Catalytic asymmetric oxa-Michael-Michael cascade for facile construction of chiral chromans via an aminated intermediate // *Org. Lett.* 2009. Vol. 11, no. 7. P. 1627-1630.
 8. **Yu H., Xu P., He H., Zhu J., Lin H., Han S.** Highly enantioselective Biginelli reactions using methanopyrroline/thiourea-based dual organocatalyst systems: asymmetric synthesis of 4-substituted unsaturated aryl dihydropyrimidines // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2017. Vol. 28, no. 2. P. 257-265.
 9. **Hu N., Li K., Wang Z., Tang W.** Synthesis of chiral 1,4-benzodioxanes and chromans by enantioselective palladium-catalyzed alkene aryloxyarylation reactions // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2016. Vol. 55, no. 16. P. 5044-5048.
 10. **Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Kabanova M.V., Makarova E.S., Shetnev A.A., Panova V.A., Suponitsky K.Yu.** A condensation of Biginelli products with 1,3-benzenediols: a facile access to diastereomerically pure hexahydro-5H-chromeno[4,3-d]pyrimidin-5-ones // *ChemistrySelect*. 2019. Vol. 4, no. 33. P. 9550-9555. DOI: 10.1002/slct.201901997. URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/slct.201901997>
 11. **Макарова Е.С., Кабанова М.В., Филимонов С.И., Шетнев А.А., Супоницкий К.Ю.** Синтез и модификация по гидроксильной группе замещенных гексагидро-2H-хромено[4,3-d]пиримидин-2,5-дионов // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022, № 5. С. 1034-1042.
 12. **Филимонов С.И., Макарова Е.С., Чиркова Ж.В., Кабанова М.В.** Диастереомерный состав реакции образования гексагидро-5H-хромено[4,3-d]пиримидин-5-онов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, № 1. С. 68-75. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1>

Поступила в редакцию 28.04.2023

Одобрена после рецензирования 12.05.2023

Принята к опубликованию 29.05.2023



РАССЛЕДОВАНИЕ ОТКЛОНЕНИЙ ПРИ КОНТРОЛЕ ПРЕПАРАТА ПО ПОКАЗАТЕЛЮ "РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ" МЕТОДОМ ВЭЖХ

Т. Р. Козак, О. С. Горячева

Татьяна Романовна Козак, магистр; Ольга Сергеевна Горячева, канд. хим. наук, доцент
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, goryachevaoa@ystu.ru

Ключевые слова:

статины, гиполипидемическое действие, высокоэффективная жидкостная хроматография, родственные примеси, расследование отклонений

Аннотация. Изучено расследование отклонений при контроле лекарственного препарата по показателю «Родственные примеси» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Изучены родственные примеси лекарственного препарата. Рассмотрены три гипотезы, которые могли повлиять на конечный результат. Выявлено, что при выполнении процедуры подготовки пробы ошибку совершал персонал.

Для цитирования:

Козак Т.Р., Горячева О.С. Расследование отклонений при контроле препарата по показателю "Родственные примеси" методом ВЭЖХ // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 2. С. 24-28. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Введение

Во время производства лекарственных препаратов, субстанция подвергается различным воздействиям, в результате которых возможны процессы распада или другие побочные реакции. В субстанции и готовых лекарственных препаратах могут присутствовать примеси – продукты распада и технологические примеси [1]. В соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи все фармацевтические субстанции должны подвергаться испытаниям по показателю «Родственные примеси». Должны быть установлены идентифицируемые и неидентифицируемые примеси. Устанавливаются пределы их содержания. В случае обнаружения отклонений от заданных пределов необходимо провести расследование отклонений при контроле качества лекарственного препарата. Эта процедура является неотъемлемой частью фармацевтической системы качества.

Выпуск лекарственных препаратов и субстанций в рамках требований Федерального закона от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» предполагает, что в них не может быть иных примесей, кроме тех, что естественным образом возникают в рамках нормального технологического процесса. Также не должно быть примесей, которые попали случайным образом, например, из-за плохой очистки технологического оборудования, так называемые посторонние примеси [1, 2].

Проанализировать наличие тех или иных посторонних примесей в лекарственном препарате или субстанции помогает метод высокоэффективной жидкостной хроматографии [3, 4].



Основная часть

В качестве объекта исследования выбрана активная фармацевтическая субстанция (АФС) лекарственного препарата, обладающего гиполипидемическим действием. При испытаниях исследуемой фармацевтической субстанции по показателю «Родственные примеси» были обнаружены отклонения от значений, указанных в регламентирующей документации. Согласно существующим на фармацевтическом предприятии процедурам необходимо решить две задачи:

- установить, являются примеси идентифицируемыми или неидентифицируемыми;
- установить причину отклонения указанного показателя.

Для решения первой задачи необходимо разобраться, какие примеси будут родственными для испытуемой АФС. Объект исследования относится к группе статинов. Статины – это группа препаратов, основным механизмом действия которых является ингибирование 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА), фермента, участвующего в синтезе холестерина (в основном, в печени). Ингибируя ключевой этап биосинтеза стеролов, статины являются основными препаратами, снижающими уровень холестерина и профилактирующими сердечно-сосудистые события [5].

Механизм действия рассматриваемого лекарственного препарата обусловлен ингибированием ГМГ-КоА редуктазы – фермента, лимитирующего стадии синтеза холестерина (ХС), снижающего выработку мевалоновой кислоты из ГМГ-КоА. Ингибирование ГМГ-КоА редуктазы приводит к увеличению количества рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на мембранах гепатоцитов и стимуляции катаболизма ЛПНП, а также к снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка. Помимо гиполипидемического действия розувастатин обладает и плеiotропными свойствами, включая ингибирование агрегации тромбоцитов, антикоагулянтное действие, уменьшение воспаления в атеросклеротической бляшке и улучшение функции эндотелия [6].

Анализ литературных данных [6] показывает, что для исследуемой ФС характерны следующие родственные примеси:

7-[4-(4-фторфенил)-6-изопропил-2-[N-метил(N-метилсульфонил)амино]пиримидин-5-ил]-(3R,5R)-3,5-дигидрокси-(E)-гепт-6-еновая кислота или анти-изомер (3R,5R). Данное вещество является технологической примесью.

7-[4-(4-фторфенил)-6-изопропил-2-[N-метил(N-метилсульфонил)амино]пиримидин-5-ил]-3R-дигидрокси-5-оксо-(E)-гепт-6-еновая кислота или 5-кетокислота – примесь является продуктом деградации.

6-[(E)-2-[4-(4-фторфенил)-6-изопропил-2-[N-метил(N-метилсульфонил)амино]пиримидин-5-ил]-винил]-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-он или лактон – технологическая примесь.

Проведение испытаний на обнаружение примесей осуществляют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для анализа приготовлены растворы для каждой серии: раствор для проверки пригодности системы и раствор для идентификации полученных на хроматограммах пиков.

В испытуемом растворе первой серии обнаружены две неидентифицированные примеси. Время удерживания (RT) первой 35 минут, она составляет 0,40% мас. Время удерживания второй 40 минут, она составляет 0,37% мас. Испытания второй серии выявили аналогичные неидентифицированные примеси: примесь RT 35 минут – 0,42% мас.,



с RT 40 минут – 0,40% мас. В нормативных документах установлено, что присутствие неидентифицированной примеси должно быть не более 0,2% мас. Таким образом, при проведении испытаний по показателю «Родственные примеси» обнаружены посторонние пики, которых ранее не было при испытаниях аналогичных серий. Их появление в результатах испытаний является отклонением и подлежит расследованию согласно установленной процедуре. Данные появления неидентифицированных примесей на хроматограммах представлены на рис. 1 и 2.

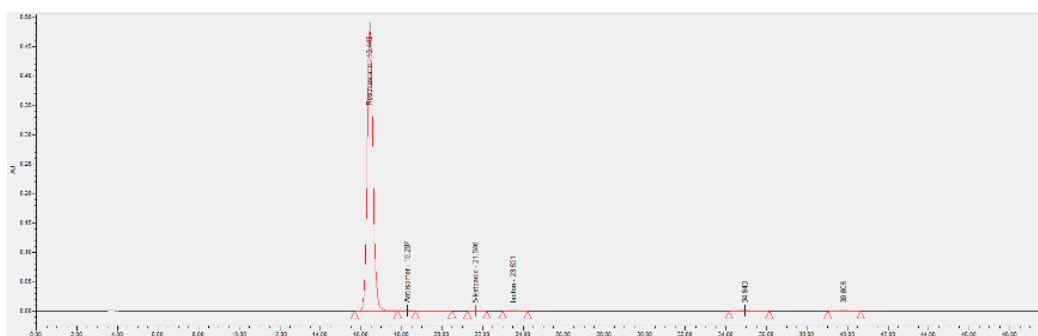


Рис. 1. Хроматограмма испытуемого раствора серии 1

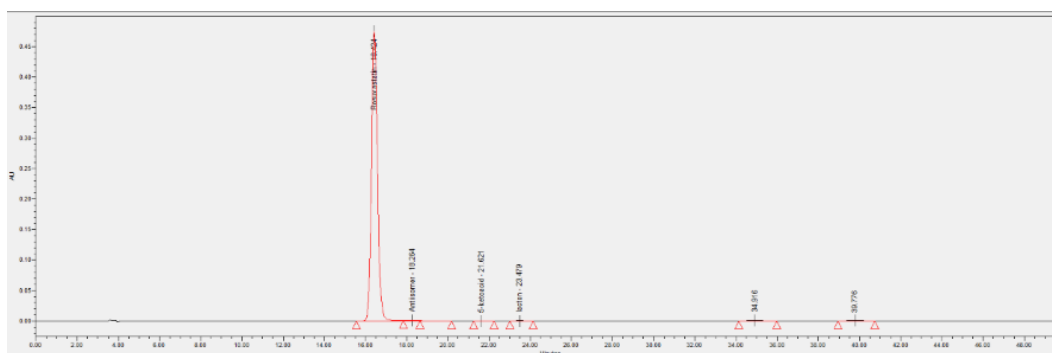


Рис. 2. Хроматограмма испытуемого раствора серии 2

Для проверки пригодности хроматографической системы (ППХС) [7] проведено дополнительное исследование. Хроматограмма проверки пригодности системы представлена на рис. 3, хроматограмма раствора для идентификации примесей – на рис. 4. На хроматограммах отсутствуют пики, обнаруженные на хроматограммах испытуемых серий. Следовательно, они не являются системными.

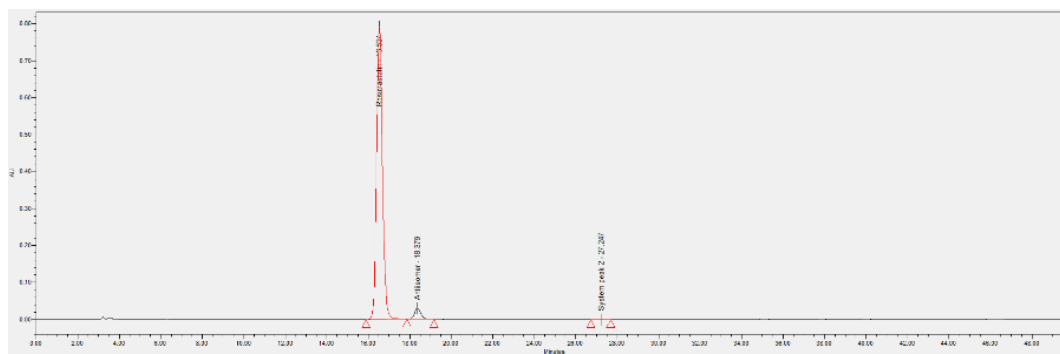


Рис. 3. Хроматограмма проверки пригодности системы

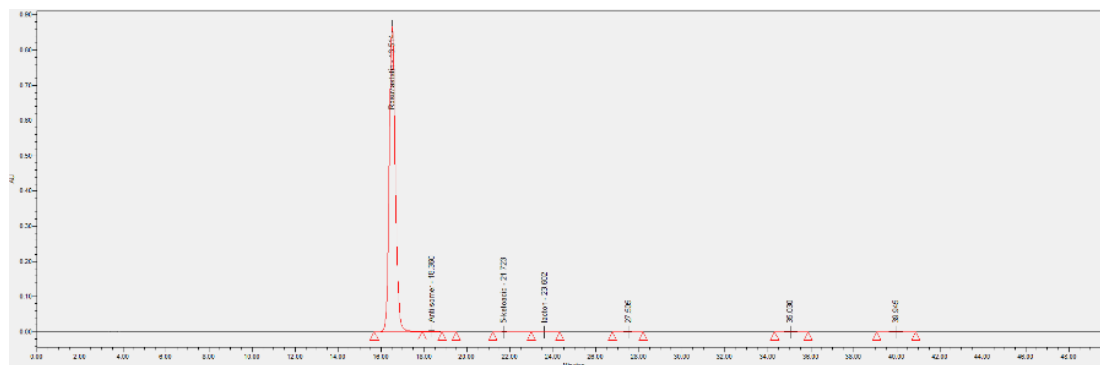


Рис. 4. Хроматограмма раствора для идентификации примесей

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что полученные пики не являются продуктом разложения активного вещества. Можно предположить, что примеси появляются в процессе пробоподготовки.

Выдвинули несколько гипотез появления неидентифицируемых примесей в результате загрязнения на этапе пробоподготовки:

Загрязнение происходит на стадии фильтрования.

Посуда для отбора проб (пипетки) были недостаточно очищены.

При испытаниях происходило загрязнение растворителя.

Для проверки выдвинутых гипотез отделом контроля качества проведено расследование.

Для проверки первой гипотезы исходные растворы были повторно профильтрованы через фильтр, который использовался для всех испытуемых растворов. Также повторно приготовлены конечные растворы и заколоты. На хроматограммах новых заколов данные пики не появились, что доказывает чистоту исходных испытуемых растворов. Вероятно, загрязнение произошло в процессе приготовления конечных растворов.

Для проверки второй гипотезы проведен анализ использования посуды для отбора пробы. Для разных дозировок исследуемого препарата пипетки использовались разные, соответственно, если бы использовали одну пипетку, то загрязнение было бы одной серии. Следовательно, влияние пипеток не доказано.

Третья гипотеза является наиболее вероятной – загрязненный растворитель. Предположили, что мог быть загрязнен растворитель, налитый в мерный пластиковый стакан для приготовления испытуемого раствора. На хроматограммах бланка, стандартных растворов и повторно отфильтрованных испытуемых растворов пики, относящиеся к неидентифицированным примесям, отсутствуют. Это доказывает, что исходный растворитель не содержит данных примесей. Это подтверждает чистоту исходных испытуемых растворов и загрязнение конечных растворов в процессе приготовления. При опросе сотрудников выяснили, для добавления растворителя в исходные и конечные испытуемые растворы использовались разные стаканы. Замечено, мерный стакан подписан маркером, который смывается не очень хорошо. Так как в состав растворителя входит метанол и ацетонитрил, то маркер мог хорошо раствориться. В раствор маркер мог попасть путем скопления у носика стакана при попадании растворителя на внешние стенки, что часто случается при добавлении растворителя в колбу. Для подтверждения этого предположения был заколот растворитель, которым была смыта со стакана надпись маркера.



В посудомоечной машине с держателем для мерных колб стаканы падают с держателей и остаются недомытыми. Таким образом, в результате расследования отклонений показателя «Родственные примеси» АФС выявлена ошибка персонала при приготовлении испытуемых растворов. Согласно фармацевтической системе качества необходимо провести повторное обучение персонала процедуре приготовления испытуемых растворов.

Выводы

При проведении испытаний АФС лекарственного препарата, обладающего гиполипидемическим действием, были обнаружены отклонения по неидентифицируемым примесям. В ходе проведенного расследования было выдвинуто и проверены три гипотезы.

Выявлена наиболее вероятная причина – плохо промыты пластиковые стаканчики, в которые был налит растворитель, который в дальнейшем использовался для приготовления испытуемых растворов.

Таким образом, идентифицированным отклонением при проведении испытаний по показателю «Родственные примеси» является ошибка персонала при подготовке испытуемого раствора. Для предотвращения указанного отклонения необходимо провести повторное обучение данной процедуре.

Список источников

1. ICH Topic Q 3 B(R2). Impurities in new drug products. European Medicines Agency, 2006. 14 p.
2. **Емшанова С.В., Потанина О.Г., Буданова Е.В., Чистяков В.В.** Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.: ООО "ГАРАНТ", 2018. 1815 с.
3. **Рудаков О.Б., Восторов И.А., Федоров С.В., Филиппов А.А., Селеменев В.Ф., Приданцев А.А.** Спутник хроматографиста. Воронеж: Водолей, 2004. 528 с.
4. **Илларионова Е.А., Сыроватский И.П.** Высокоэффективная жидкостная хроматография. Теоретические основы метода: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2018. 50 с.
5. **Полякова О.А., Остроумова О.Д.** Проблема выбора: оригинальный препарат или дженерик? Акцент на розувастатин // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022. 18(2) С. 225-230. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-10. URL: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-10>
6. **Вајај Т., Гиwa А.О.** Rosuvastatin // *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2021.
7. **Эпштейн Н.А., Емшанова С.В.** О требованиях к пригодности хроматографической системы при контроле качества лекарственных субстанций и препаратов методом ВЭЖХ // *Химико-фармацевтический журнал*. 2018. № 11. С. 34-40.

Поступила в редакцию 24.05.2023

Одобрена после рецензирования 31.05.2023

Принята к опубликованию 16.06.2023



РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУРЫ ВОДНОЙ ФАЗЫ ДЛЯ НЕТОКСИЧНЫХ КРАСОК

Ю. А. Воронина¹, Ю. А. Крылова², А. Е. Терешко³

Юлия Алексеевна Воронина; Юлия Александровна Крылова; Анастасия Евгеньевна Терешко, канд. хим. наук, доцент.

¹ООО «Креол», Ярославль, Россия

²ООО «Лоритон», Ярославль, Россия, KrylovaUA@yandex.ru

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

Ключевые слова:

водоразбавляемая краска, водная фаза, реологические характеристики, рецептура, вязкость, pH

Аннотация. Отработана рецептура получения водной фазы для нетоксичных красок. Исследованы реологические свойства водной фазы в зависимости от соотношения компонентов. Изучено влияние загустителя (FLOGEL 700) на реологические характеристики водной фазы, а также проведена оценка наилучшего значения pH водной фазы.

Для цитирования:

Воронина Ю.А., Крылова Ю.А., Терешко А.Е. Разработка рецептуры водной фазы для нетоксичных красок // От химии к технологии шаг за шагом. 2023. Т. 4, вып. 2. С. 29-34. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Введение

В современном производстве художественных красок развивается тенденция к замене летучих органических растворителей водой, что объясняется их высокой токсичностью, пожаро- и взрывоопасностью. Лишенные этих недостатков водорастворимые краски представляют собой удобные в эксплуатации составы, которые, к тому же, практически не имеют специфического запаха.

Кроме того, актуально направление производства нетоксичных красок на водной основе, которые могут контактировать с кожей человека, что особенно важно в условиях интенсивно развивающейся косметической промышленности и направлений творчества, связанных с нанесением краски на кожу человека.

Краска, применяемая для кожи человека, состоит из пигментов в сочетании с носителем – водной фазой. Частицы пигмента являются твёрдыми и нерастворимыми в воде. Наиболее распространенные вещества, используемые для получения водной фазы – это очищенная дистиллированная вода, глицерин, спирт или экстракт гаммамеллиса [1-4]. Основным требованием для них является безопасность их применения.

Основная часть

В связи с этим целью работы является разработка методики и рецептуры получения водной фазы для художественных красок, безопасных для кожи человека.



В качестве объектов исследований выбраны нетоксичные вещества: глицерин (ГОСТ 6259-75), пропиленгликоль (ТУ 2422-069-05766801-97), изопропиловый спирт (ИПС) (ГОСТ 9805-84), полиэтиленгликоль ПЭГ-400 (ТУ 2483-167-05757587-2000), в качестве загустителя использовалась полиакриловая кислота марки FLOGEL 700.

Компоненты водной фазы (дистиллированная вода, изопропиловый спирт, глицерин, пропиленгликоль, ПЭГ-400) смешивались в расчетных соотношениях. Введение FLOGEL 700 в водную фазу осуществлялось путем его диспергирования в водной фазе с помощью лабораторного диссольвера Homoge (Польша) объемом 250 см³, снабженном дисковой мешалкой диаметром 40 мм с максимальной частотой вращения 230 с⁻¹ в течение 1 минуты.

Для получения рецептуры водной фазы нами были рассчитаны параметры растворимости смеси воды, ИПС, глицерина и пропиленгликоля по отношению к ПЭГ-400. Как следует из литературных данных [2-7], содержание ПЭГ-400 в таких материалах должно быть в пределах 10-12%. Таким образом, исходя из значений параметров растворимости для получения водной фазы, была рассчитана рецептура (таблица 1).

Таблица 1. Соотношение компонентов водной фазы. Рецепт 1

Компонент	Массовая доля, % мас.
Вода	8,82
Глицерин	6,17
Пропиленгликоль	20,27
ИПС	52,89
ПЭГ-400	11,85

Для водной фазы, полученной по рецептуре таблицы 1, проведены реологические исследования (рис. 1). Для такой системы рН равен 6,015, что должно обеспечивать совместимость с пигментами и кожей человека.

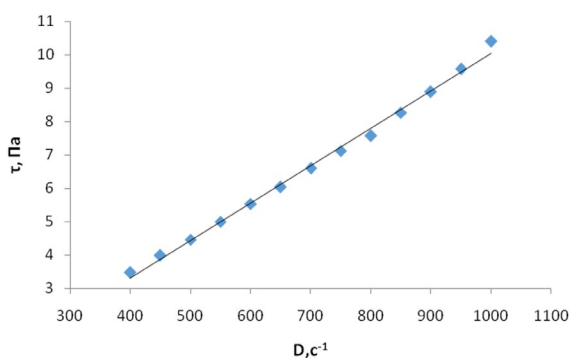


Рис. 1. Зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига для водной фазы

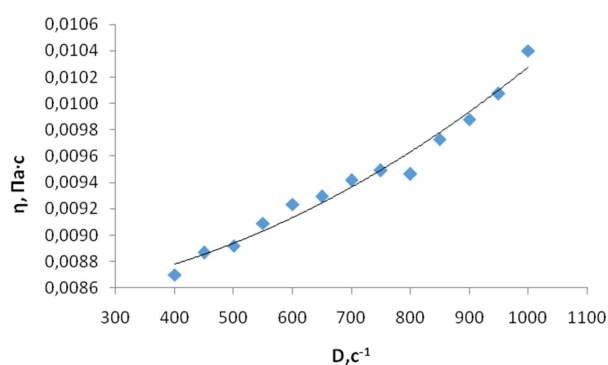


Рис. 2. Зависимость вязкости от скорости сдвига для водной фазы

Как видно из графиков на рисунках 1 и 2 для полученной водной фазы наблюдается возрастание вязкости и напряжения сдвига от скорости сдвига, что свидетельствует о дилатантном характере течения. Для художественного творчества, связанного с нанесением краски на кожу человека, более предпочтителен тиксотропный характер течения. В связи с этим нами была рассмотрена возможность введения загустителя в водную фазу.

В качестве загустителя для водоразбавляемых красок, которые применяются для кожи человека, целесообразно применять полиакриловый полимер. Нами выбран



порошкообразный полиакриловый загуститель марки FLOGEL 700. Он быстро диспергируется, может применяться в водных и неводных системах. Максимум вязкости водной эмульсии FLOGEL 700 достигается при pH = 5-11 [8], что позволяет получить прозрачные растворы с низкой пеной. Он биологически не активен, потому совмещается с любыми компонентами, не токсичен.

Для определения оптимальной концентрации эмульсии FLOGEL 700 исследовали реологические свойства его водных эмульсий различной концентрации (рис. 3).

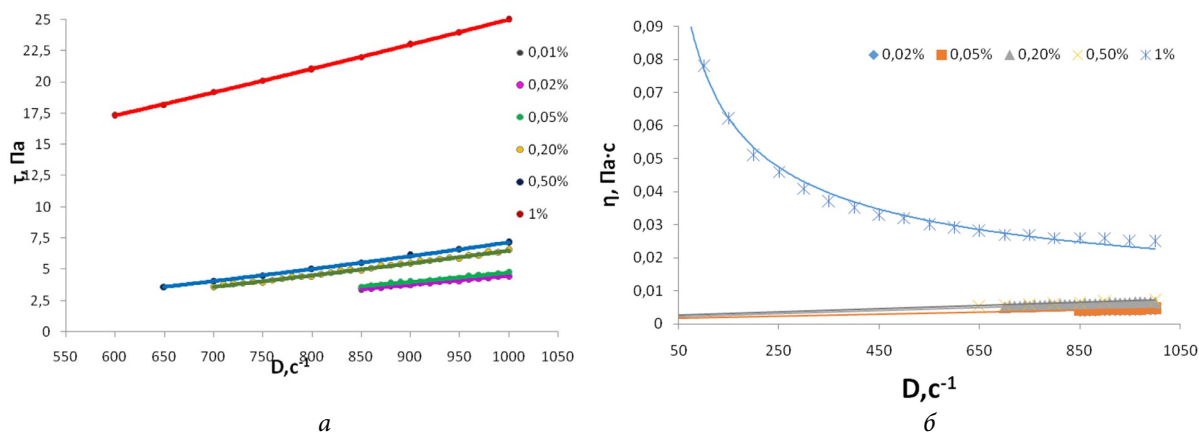


Рис. 3. Зависимость реологии водных эмульсий FLOGEL 700 от концентрации:

а – зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига; б – зависимость вязкости от скорости сдвига

Представленные зависимости реологических свойств эмульсий FLOGEL 700 от концентрации показывают, что содержание FLOGEL 700 в системе до 0,5% мас., вязкость возрастает незначительно, но уже при его содержании 1% напряжение сдвига возрастает почти в 6 раз. Причем водная эмульсия с содержанием FLOGEL 700 1% имеет тиксотропный характер течения. Соответственно для дальнейших исследований выбраны водные растворы FLOGEL 700 с концентрацией 0,5% и 1%.

Таким образом, вместо дистиллированной воды в водную фазу вводили раствор FLOGEL 700 с разной концентрацией. Исходя из параметров растворимости, реологических характеристик и ранее полученных результатов [9] для дальнейших исследований, кроме рассмотренной выше рецептуры водной фазы, еще было выбрано соотношение компонентов с большим содержанием воды в системе. Таким образом, для дальнейших исследований были выбраны соотношения компонентов водной фазы (таблица 2).

Таблица 2. Соотношение компонентов водной фазы

Компоненты	Массовая доля, %			
	Рецептура 2 0,5% FLOGEL 700	Рецептура 3 1% FLOGEL 700	Рецептура 4 0,5% FLOGEL 700	Рецептура 5 1% FLOGEL 700
Водная эмульсия флогеля	8,82		20,83	
Глицерин	6,17		6,26	
Пропиленгликоль	20,27		20,83	
ИПС	52,89		41,49	
ПЭГ-400	11,85		10,59	



Как следует из технической характеристики FLOGEL 700 [3], максимальная вязкость и, следовательно, рабочие значения pH для его водных растворов находятся в слабощелочной области. В связи с этим мы исследовали реологические свойства водной фазы, содержащей эмульсию FLOGEL 700 разной концентрации в зависимости от pH (рис. 4-7).

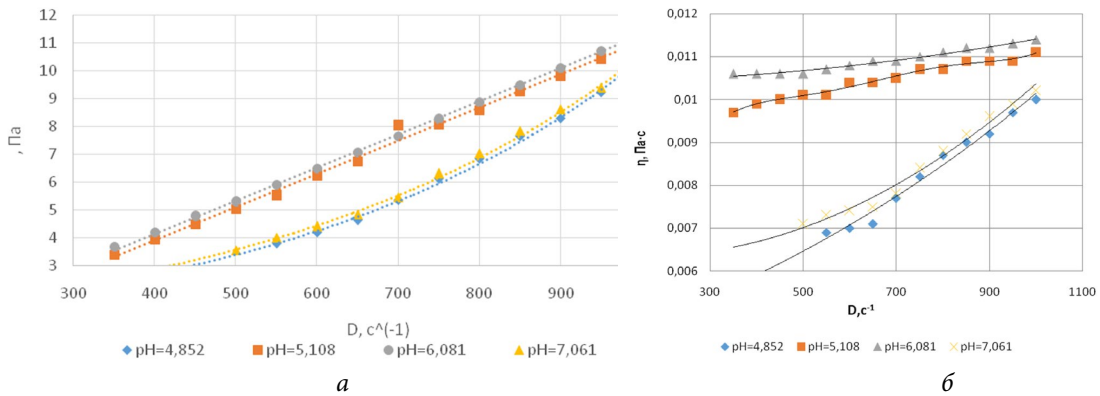


Рис. 4. Зависимость реологических характеристик водной фазы для рецептуры 2 (0,5% FLOGEL 700) от pH: а – зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига; б – зависимость вязкости от скорости сдвига

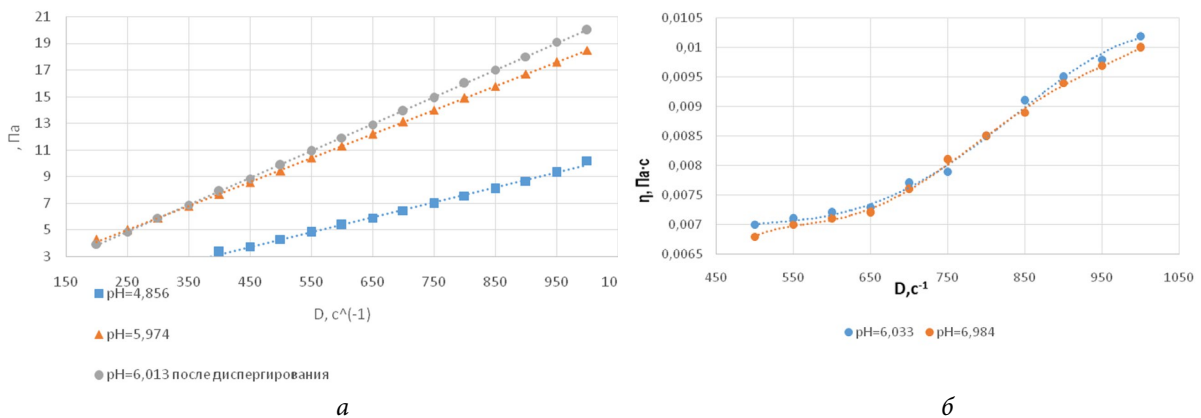


Рис. 5. Зависимость реологических характеристик водной фазы для рецептуры 3 (1% FLOGEL 700) от pH: а – зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига; б – зависимость вязкости от скорости сдвига

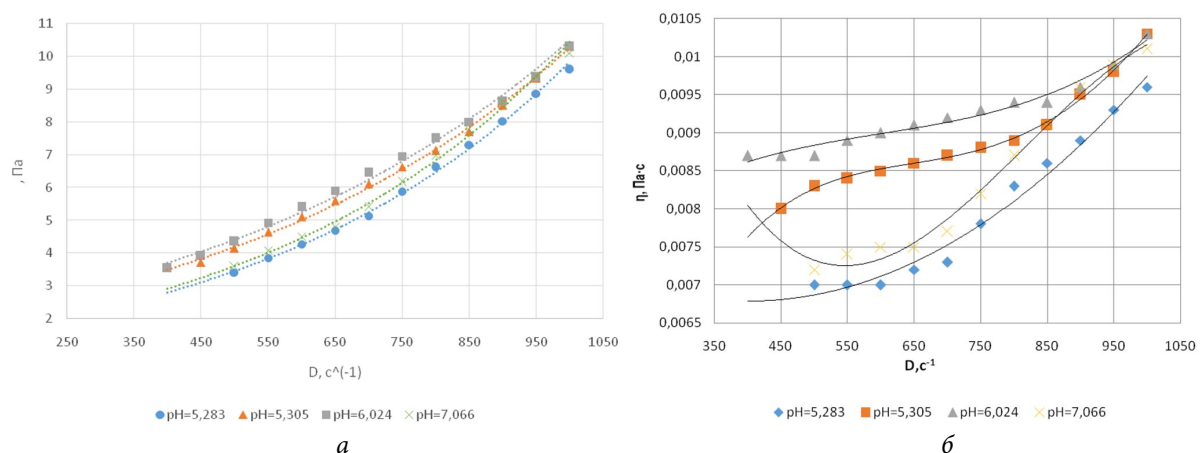


Рис. 6. Зависимость реологических характеристик водной фазы для рецептуры 4 (0,5% FLOGEL 700) от pH: а – зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига; б – зависимость вязкости от скорости сдвига

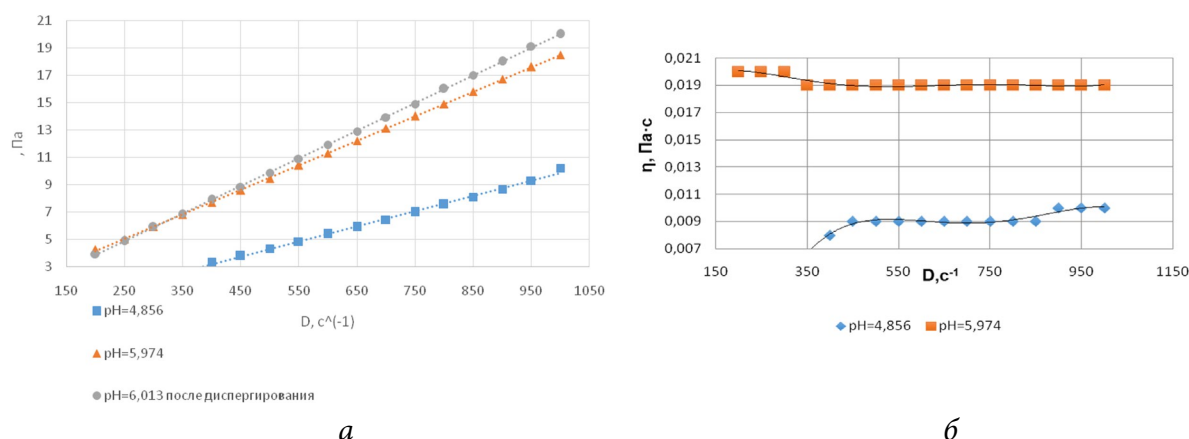


Рис. 7. Зависимость реологических характеристик водной фазы для рецептуры 5 (1% FLOGEL 700) от pH: а – зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига; б – зависимость вязкости от скорости сдвига

Из данных рис. 4-7 следует, что исходный pH водной фазы с 6,015 при введении в систему FLOGEL 700 сдвигается в более кислую область (pH=4,852). При повышении pH системы происходит нейтрализации FLOGEL 700, что приводит к изменению конформации его молекул: макромолекулы из свернутой конформации переходят в линейную, что способствует повышению вязкости. Причем максимум вязкости для всех рецептур наблюдается при pH около 6, а при дальнейшем повышении pH вязкость снова начинает снижаться.

Выводы

Таким образом, наибольшее значение вязкости удастся достичь для рецептуры 3 при pH, равном 6,013. Рецептуры 3 и 4 с большим содержанием водной эмульсии FLOGEL 700 имеют значения вязкости ниже. Следовательно, для дальнейших исследований и получения пигментированных нетоксичных водоразбавляемых красок целесообразно использовать рецептуру 3 (с содержанием 1% мас. FLOGEL 700) и устанавливать значение pH такой водной фазы около 6.

Список источников

1. **Верхоланцев В.В.** Водные краски на основе синтетических полимеров. Л.: Химия, 1968. 200 с.
2. **Толмачев И.А., Петренко Н.А.** Водно-дисперсионные краски. М.: Пейнт-Медиа, 2015. 106 с.
3. **Хайлен В.** Добавки для водорастворимых ЛКМ. М.: Пейнт-Медиа, 2011. 176 с.
4. **Мюллер Б., Пот У.** Лакокрасочные материалы и покрытия. Принципы составления рецептур. М.: Пейнт-Медиа, 2007. 237 с.
5. **Dierker M., Schafer H.** Surfactants from oleic, erucic and petroselinic acid: Synthesis and properties // *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2010. Vol.112, no.1. P.122. DOI:10.1002/EJLT.200900126
6. **Kosaric N., Sukan F.** Biosurfactants: Production and Utilization-Processes, Technologies, and Economics. CRC Press, 2014. P.153. DOI: 10.1201/B17599.
7. **Васялина А.А., Ожиганов В.В., Бакунин Д.О., Ильин А.А.** Улучшение диспергируемости водно-дисперсионной грунтовки // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, вып. 4. С. 15-18. DOI: 10.52957/27821900_2022_04_15. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>
8. **Цветков В.Н., Эскин В.Е., Френкель С.Я.** Структура макромолекул в растворах. М.: Наука, 1964



9. **Воронина Ю.А., Крылова Ю.А., Терешко А.Е.** Получение водоразбавляемой краски различных цветов // *Семьдесят пятая научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов с международным участием 20-21 апреля 2022 г. Ярославль: сб. материалов конференции. В 3 ч. Ч. 1.* Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2022. С. 173-174, 1 CD-ROM. Текст: электронный

Поступила в редакцию 12.05.2023

Одобрена после рецензирования 30.05.2023

Принята к опубликованию 09.06.2023



Научная статья
УДК 543.253

ИНВЕРСИОННО-ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ОБРАЗЦАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Е. А. Лейтес, М. Е. Меренкова

Елена Анатольевна Лейтес, канд. хим. наук, доцент, Милена Евгеньевна Меренкова, студент
Алтайский государственный университет, Барнаул, Россия, leites-elena@yandex.ru

Ключевые слова:

тяжелые металлы, медь, цинк, кадмий, свинец, лекарственные растения, травяные чаи, инверсионная вольтамперометрия

Аннотация. Возрастающий в настоящее время интерес к использованию лекарственных растений или их смесей (травяных чаев) при профилактике и лечении заболеваний требует подтверждения безопасности используемых растений, так как вместе с полезными веществами в организм человека могут попасть содержащиеся в них тяжелые металлы. Цель работы – определение содержания некоторых тяжелых металлов в лекарственных растениях производителей «АлтайВита» г. Барнаул, «КИМА» г. Барнаул и «ФармаЦвет», г. Москва методом инверсионной вольтамперометрии. В работе определено содержание тяжелых металлов в 10 образцах лекарственных растений производителя «АлтайВита». Предварительно определена влажность исследуемого сырья. Содержание Cd составило 0,16-0,50 мкг/кг, Pb - 0,33-0,85 мкг/кг, Zn - 0,010-0,043 мкг/кг, Cu - 10,1-55,9 мг/кг, что не превышает предельно допустимого содержания по нормам Государственной фармакопеи для лекарственных растений и СанПиН 2.3.2.1078-01 для БАД (сухие чаи). По нормированию содержания в растениях (нормальное, среднее и токсичное содержание меди превышено почти в всех образцах (кроме лапчатки белой). Проведено сравнение содержания тяжелых металлов в образцах лекарственных растений производителя «АлтайВита» с образцами производителей «КИМА» и «ФармаЦвет». Содержание Cd, Pb, Zn в образцах «КИМА» и «ФармаЦвет» на порядок и более превышало содержание этих металлов в образцах «АлтайВиты», содержание Cu в образцах «АлтайВиты» сравнимо или в 2 раза меньше, чем в образцах «КИМА» и «ФармаЦвет».

Для цитирования:

Лейтес Е.А., Меренкова М.Е. Инверсионно-вольтамперометрическое определение тяжелых металлов в образцах лекарственных растений // От химии к технологии шаг за шагом. 2023. Т. 4, вып. 2. С. 35-43. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Введение

Многие виды лекарственных растений используют в качестве обезболивающих, жаропонижающих, противовоспалительных средств. Во многих странах мира, в качестве



профилактики ряда болезней применяют травяные чаи, так как чай – это один из самых распространенных напитков, употребляемых человеком [1]. В то же время вместе с полезными веществами в организм человека могут попадать содержащиеся в растениях тяжелые металлы. [2].

Актуальность работы обусловлена возрастающим интересом к использованию лекарственных растений или их смесей (травяных чаев) при профилактике и лечении заболеваний.

Цель работы – определение содержания некоторых тяжелых металлов в лекарственных растениях производителей «АлтайВита» методом инверсионной вольтамперометрии.

В качестве объектов исследования выбраны 10 образцов лекарственных растений производителя «Алтайвита» г. Барнаул. Для сравнения содержания тяжелых металлов в образцах лекарственных растений проверены 3 образца производителя «ФармаЦвет» г. Москва и 2 образца производителя «КИМА» г. Барнаул.

Как известно, формирование химического состава растений происходит при одновременном воздействии большого количества факторов внешней среды, но особо важную роль играет состав почвы. Например, по данным Алтайского НИИСХ, почвенный покров на территории Алтайского края сложен более чем тридцатью типами почв [3]. В зависимости от источника загрязнения существуют заметные различия в профиле распределения тяжелых металлов в почве [4]. Независимо от источника загрязнения территории тяжелыми металлами повышение их уровня в почве почти всегда приводит к увеличению концентрации токсичных в растениях. [5-7]. Антропогенное воздействие влияет не только на лекарственные растения, но и на человека, который использует настои, получаемые из этих растений [8, 9].

Цинк накапливается в наиболее богатых витаминами частях растений [10]. При отсутствии или недостатке цинка нарушается биосинтез витаминов и ростовых веществ - ауксинов. В больших количествах цинк может быть канцерогеном, он относится к первому классу опасности наряду с мышьяком, бериллием, кадмием, ртутью, селеном и свинцом [9].

Медь участвует в регуляции водного баланса растений, обладает высокими биохимическими свойствами, эффективно накапливается, образуя комплексные соединения [11], но, как и цинк, может быть токсичной. Медь относится ко второму классу опасности. Естественные уровни содержания свинца в растениях из незагрязненных районов находятся в диапазоне 0,1-10,0 мг/кг сухого веса при средней концентрации 2 мг/кг. Избыток свинца подавляет дыхание, фотосинтез, снижает поступление цинка, кальция, фосфора, серы [12].

Нормальное содержание кадмия в растениях составляет 0,05-0,2 мг/кг воздушно-сухой массы. Кадмий не является элементом, необходимым для жизнедеятельности растений, но этот металл активно усваивается растениями. Как химический аналог цинка кадмий может заменить его в ферментативной системе, необходимой для фосфолиризации глюкозы и сопутствующего процесса образования и расщепления углеводов [13].



Морфологическая изменчивость под воздействием тяжелых металлов может проявляться как полиморфизм цветков под воздействием свинца, цинка или молибдена, нарушение и изменение пигментации листьев под воздействием цинка, меди и др. [14].

Растения, способные накапливать в надземных органах большие количества тяжелых металлов, во много раз превышающие их концентрации в почве, называются растениями-аккумуляторами [15], которые в процессе эволюции сформировали механизмы устойчивости к тяжелым металлам. По наличию растений-индикаторов, в которых количество металла в растении увеличивается с увеличением концентрации элемента в почве, можно судить об увеличении содержания определенных элементов в питающей их среде [16-18]. Модификация некоторых растений, в том числе отходов сельского хозяйства различными веществами [19], например, льняного волокна L-аргинином [20], позволяет разрабатывать биосорбенты, предназначенные для очистки от тяжелых металлов.

Для определения концентрации тяжелых металлов в лекарственных растениях используют физико-химические методы анализа (инверсионная вольтамперометрия; атомно-абсорбционная спектроскопия; масс-спектрометрия) [21]. В данной работе использовали метод инверсионной вольтамперометрии, отличающийся высокой чувствительностью и экспрессностью [22, 23].

Основная часть

Измерения проводили на анализаторе вольтамперометрическом ТА-Lab в комплекте с IBM-совместным компьютером. В качестве индикаторного использовали ртутно-плёночный электрод, хлоридсеребряные электроды, сравнения и вспомогательный. Для разложения образцов применяли программируемую двухкамерную печь ПДП-Lab.

В качестве объектов исследования выбраны 10 образцов лекарственных растений производителя «АлтайВита» г. Барнаул: ромашка (лат. *Flores Chamomilla officinalis*), чабрец (лат. *Thymus serpyllum*), мята (лат. *Mentha piperita*), тысячелистник обыкновенный (лат. *Achillea millefolium*), душица (лат. *Origanum vulgare L.*), шикша (лат. *Empetrum nigrum L.*), сабельник болотный (лат. *Comarum palustre*), лапчатка белая (лат. *Potentilla alba*), Иван-чай (лат. *Chamaenerion*), растопша пятнистая (лат. *Silybum marianum L.*).

Для сравнения содержания тяжелых металлов в образцах лекарственных растений проверены 3 образца производителя «ФармаЦвет», г. Москва: Иван-чай (лат. *Chamaenerion*), чабрец (лат. *Thymus serpyllum*), ромашка (лат. *Flores Chamomilla officinalis*) и 2 образца производителя «КИМА» г. Барнаул: душица (лат. *Origanum vulgare L.*), мята (лат. *Mentha piperita*).

Образцы хранились в засушенном виде в бумажных упаковках, каждый вид хранился отдельно друг от друга. На каждой упаковке указана дата и место сбора. Срок хранения цветков, листьев, корней, корневищ и коры 2-3 года, плодов и ягод 3-4 года [13]. После вскрытия образцы хранили в стеклянной таре с плотно закрытой крышкой. Все указанные образцы лекарственных растений имели актуальный срок годности. Перед определением тяжелых металлов (меди, цинка, свинца и кадмия) определяли влажность растительного сырья.



Определение влажности

Метод определения влажности основан на определении потери в массе за счет гигроскопической влаги и летучих веществ при высушивании сырья до абсолютно сухого состояния [24].

Пробу высушенного растительного сырья предварительно измельчали в ступке и помещали в предварительно высушенный до постоянной массы бюкс. Высушивание 1 г лекарственного растительного сырья проводили в открытых бюксах в сушильном шкафу при температуре 105 °С до постоянной массы [25].

Влажность (X) сырья в процентах вычисляют по формуле:

$$X = (m_1 - m_2)100/m_3,$$

где m_1 – масса бюкса с навеской до высушивания, г; m_2 – масса бюкса с навеской после высушивания, г; m_3 – масса навески до высушивания, г.

В таблицах 1-3 приведены результаты определения влажности в образцах лекарственных растений разных производителей.

Таблица 1. Результаты определения влажности в образцах лекарственных растений производства «АлтайВита»

№ пробы	Наименование пробы	Масса (навеска до высушивания), г	Масса (навеска после высушивания), г	Влажность, %
1	Душица	1,0041	0,9518	5,21
2	Мята	1,0039	0,9357	6,85
3	Чабрец	1,0002	0,9428	5,20
4	Ромашка	1,0015	0,9552	5,35
5	Иван-чай	1,0087	0,9360	5,59
6	Шикша	0,9982	0,9532	4,51
7	Расторопша пятнистая	1,0031	0,9636	3,94
8	Сабельник болотный	1,0027	0,9562	4,64
9	Лапчатка белая	1,0091	0,9459	6,26
10	Тысячелистник	1,0031	0,9410	5,74

Из таблицы 1 видно, что содержание влаги соответствует норме, при этом наименьшее содержание влаги в расторопше – 3,94%, а наибольшее в мяте – 6,85%.

Таблица 2. Определение влажности в 2-х образцах лекарственных растений от производителя «КИМА» г. Москва

№ пробы	Наименование пробы	Масса (навеска до высушивания), г	Масса (навеска после высушивания), г	Влажность, %
1	Душица	0,9826	0,9167	6,71
2	Мята	1,0311	0,9477	8,09

Таблица 3. Определение влажности в 3-х образцах лекарственных растений от производителя «ФармаЦвет» г. Барнаул

№ пробы	Наименование пробы	Масса (навеска до высушивания), г	Масса (навеска после высушивания), г	Влажность, %
1	Чабрец	1,0459	0,9742	6,95
2	Ромашка	1,0840	1,0180	6,09
3	Иван-чай	1,0234	0,9552	6,66

Из таблиц 2, 3 видно, что содержание влаги соответствует норме.



При сравнении образцов лекарственных растений разных производителей, представленных в таблице 2 и 3, определено, что влажность образцов чабреца, ромашки и иван-чая производителя «ФармаЦвет» и образцов душицы и мяты производителя «КИМА» немного выше, чем у тех же образцов производителя «АлтайВита».

Пробоподготовку для определения тяжелых металлов проводили следующим образом. В чистые кварцевые стаканчики вместимостью 20-25 см³ помещали предварительно измельченные и взвешенные на аналитических весах навески лекарственных растений массой 1,000 г. Обработывали концентрированной азотной кислотой 1-2 см³, выпаривали на электроплитке при температуре 130 °С до трети первоначального объема, не допуская разбрызгивания. В каждый стаканчик добавляли по 1,0 см³ концентрированной азотной кислоты и 0,5 см³ по каплям 30%-й раствор пероксида водорода и выпаривали досуха, постепенно поднимая температуру от 150 до 350 °С, до прекращения выделения дымов. Затем пробы озольяли в печи при температуре 450 °С в течение 20 минут. Операцию по добавлению концентрированной азотной кислоты с пероксидом водорода и выдерживанию в печи повторяли до получения однородной золы белого, серого или рыжеватого цвета (без черных угольных включений) [23].

Полученный осадок растворяли в 1,00 см³ концентрированной муравьиной кислоты, доводили бидистиллированной водой до 10,0 см³ и перенесли в пенициллиновые флаконы.

Для контроля чистоты используемых реактивов подготавливали «холостую пробу», аналогично пробоподготовке анализируемого объекта, но не содержащей аналитическую пробу.

Определение содержания тяжелых металлов (кадмия, свинца, меди и цинка) методом инверсионной вольтамперометрии

Анализ проводили согласно МУ 31-04/04 «Определение цинка, кадмия и меди в пищевой продукции» [26]. В работе использовали основные растворы, содержащие 100,0 мг/дм³ кадмия, свинца, меди и цинка, приготовленные из ГСО с аттестованными концентрациями элементов 1,00 мг/см³ (1000 мг/дм³).

По причине существенных различий содержания определяемых металлов анализ пробы проводили из одного раствора по следующей схеме: вначале определяли концентрации Cd и Pb, затем концентрацию Cu и в последнюю очередь концентрации Zn.

В каждый стаканчик вносили аликвоту пробы объемом 0,5-1,0 см³. Время подготовки устанавливали 30 с, значения параметров пробы: вид проб – твердые с минерализацией; размерность – мг/кг; масса пробы 1 г; объем минерализата – объем, полученный после растворения золы 10 см³; объем аликвоты – 0,5-1,0 см³.

Проводили регистрацию вольтамперограмм проб и проб с добавкой аттестованной смеси. Анализ «холостой пробы» проводят аналогично.

Результаты содержания тяжелых металлов в образцах лекарственных растений с учетом пересчета на сухое вещество показаны в таблицах 4 и 5.

**Таблица 4.** Содержание тяжелых металлов в образцах лекарственных растений производителя «АлтайВита»

№ пробы	Наименование пробы	Cd мкг/кг	Pb мкг/кг	Cu мг/кг	Zn мкг/кг
1	Душица	0,16±0,02	0,85±0,05	21,7±0,8	0,017±0,006
2	Мята	0,29±0,02	0,33±0,02	22,7±0,9	0,027±0,005
3	Чабрец	0,16±0,03	0,43±0,03	37,9±2,7	0,027±0,003
4	Ромашка	0,34±0,02	0,38±0,02	20,4±0,5	0,020±0,005
5	Иван-чай	0,65±0,04	0,45±0,03	18,2±0,8	0,034±0,002
6	Шикша	0,38±0,06	0,57±0,03	26,2±1,1	0,012±0,002
7	Расторопша пятнистая	0,19±0,02	0,58±0,05	56±7	0,011±0,003
8	Сабельник болотный	0,29±0,03	0,76±0,03	57±5	0,043±0,003
9	Лапчатка белая	0,27±0,03	0,68±0,02	10,1±0,5	0,038±0,002
10	Тысячелистник	0,50±0,02	0,81±0,06	39 ±3	0,010±0,003
Нормирова- ние	Сухие чаи, мг/кг	1,0	6,0	–	–
	ГФ 3 издание, мг/кг	1,0	6,0	–	–
	Нормальное, мг/кг	0-0,5	2-14	6-15	25-250
	Токсичное, мг/кг	>100	–	>20	>400

Из приведенных результатов видно, что содержание Cd составило 0,16-0,50 мкг/кг, Pb – 0,33-0,85 мкг/кг, Zn – 0,010-0,043 мкг/кг, Cu – 10,1-55,9 мг/кг. Наибольшее содержание кадмия в образце Иван-чая 0,65 мкг/кг, а наименьшее в душице 0,16 мкг/кг. Наибольшее содержание свинца – в образце душицы 0,85 мкг/кг, а наименьшее в образце мяты – 0,33 мкг/кг. Содержание меди наибольшее в образце сабельника болотистого – 55,9 мкг/кг, а наименьшее у лапчатки белой – 10,1 мкг/кг. Содержание цинка в образце сабельника болотистого выше – 0,043 мкг/кг, а в тысячелистнике - 0,010 мкг/кг.

Таблица 5. Сравнительное содержание тяжелых металлов в образцах лекарственных растений разных производителей

№ пробы	Наименование пробы	Производитель	Cd мкг/кг	Pb мкг/кг	Cu мг/кг	Zn мкг/кг
1	Душица	КИМА	3,44±0,02	5,59±0,05	23,5±0,7	0,43±0,04
		«АлтайВита»	0,16±0,02	0,85±0,05	21,7±0,8	0,017±0,006
2	Мята	КИМА	3,15±0,02	3,15±0,03	35,3±2,3	0,17±0,03
		«АлтайВита»	0,29±0,02	0,33±0,02	22,7±0,9	0,027±0,005
3	Чабрец	ФармаЦвет	5,96±0,04	22,3±0,02	40,1±1,5	0,12±0,03
		«АлтайВита»	0,16±0,03	0,43±0,03	37,9±2,7	0,027±0,003
4	Ромашка	ФармаЦвет	3,47±0,03	3,01±0,02	57±5	0,10±0,02
		«АлтайВита»	0,34±0,02	0,38±0,02	20,4±0,5	0,020±0,005
5	Иван-чай	ФармаЦвет	13,4±0,2	7,47±0,06	32±7	0,65±0,05
		«АлтайВита»	0,65±0,04	0,45±0,03	18,2±0,79	0,034±0,002
Нормирование	Сухие чаи, мг/кг		1,0	6,0	–	–
	ГФ 3 издание, мг/кг		1,0	6,0	–	–
	Нормальное, мг/кг		0-0,5	2-14	6-15	25-250
	Токсичное, мг/кг		>100	–	>20	>400

Из сравнительного анализа видно, что в образцах производителя «АлтайВита» содержание тяжелых металлов Cd, Pb, Zn ниже, чем в образцах производителей «ФармаЦвет» и «КИМА», а содержание Cu сравнимо или в 2 раза меньше.



Значительная разница в содержании кадмия наблюдалась для образцов душицы и мяты производителя «КИМА», в 21,5 раз и 10,9 раз соответственно; цинка 25,3 и 6,3; свинца в 6,6 раз и 9,5 раза и меди 1,1 и 1,6 соответственно. В образцах чабреца, ромашки и иван-чая производителей «АлтайВита» и «ФармаЦвет» наблюдалось значительное увеличение концентраций кадмия в 37,2; 9,3; 20,6 раза; свинца в 37,3; 7,9; 20,6 раз; меди в 1,1; 2,8; 1,8; цинка 4,4; 5; 19 раз соответственно.

Наибольшее содержание Cd = 13,4 мкг/кг, Zn = 0,65 мкг/кг определено в Иван-чае (производитель ФармаЦвет), а Pb = 22,3 мкг/кг в чабреце (производитель ФармаЦвет).

Содержание Cd, Pb, Zn не превышают предельно допустимого содержания по нормам Государственной фармакопеи и СанПиН 11–63 РБ 98.

Содержание Cu в лекарственных растениях превышает нормирование предельно допустимого содержания концентрации металлов согласно государственной фармакопеи.

Образец № 9 («АлтайВита») – лапчатка белая входит в интервал нормального содержания Cu и не превышает токсичную концентрацию.

Образец № 5 («АлтайВита») – иван-чай превышает интервал нормального содержания Cu, но не превышает токсичную концентрацию.

В остальных образцах превышено содержание тяжелых металлов, что связано с возможным неблагоприятным территориальным расположением места сбора лекарственных растений, около автомагистралей и промышленных зон, что приводит к чрезмерному накоплению тяжелых металлов.

Выводы

Определено содержание тяжелых металлов в 10 образцах лекарственных растений производителя «АлтайВита». Содержание Cd составило 0,16-0,50 мкг/кг, Pb – 0,33-0,85 мкг/кг, Zn – 0,010-0,043 мкг/кг, Cu – 10,1-55,9 мг/кг, что не превышает предельно допустимого содержания по нормам Государственной фармакопеи для лекарственных растений [27] и СанПиН 2.3.2.1078-01 для БАД (сухие чаи) [28]. По нормированию содержания в растениях (нормальное, среднее и токсичное [29] содержание меди превышено почти во всех образцах (кроме лапчатки белой).

Проведено сравнение содержания тяжелых металлов в образцах лекарственных растений производителя «АлтайВита» с образцами производителей «КИМА» и «ФармаЦвет». Содержание Cd, Pb, Zn в образцах «КИМА» и «ФармаЦвет» на порядок и более превышало содержание этих металлов в образцах «АлтайВиты», содержание Cu в образцах «АлтайВиты» сравнимо или в 2 раза меньше, чем в образцах «КИМА» и «ФармаЦвет».

Список источников

1. Лебедева Е.Н., Сетко Н.П. Биохимия компонентов чая и особенности его биологического действия на организм (обзор) // *Оренбургский медицинский вестник*. 2017. № 4.
2. Гравель И.В., Яковлев Г.П., Петров Н.В., Стуловский С.С., Листов С.А. Содержание тяжелых металлов в некоторых видах лекарственных растений Алтайского края // *Растительные ресурсы*. 1994. Вып. 1-2. С. 101-108.



3. Пивоварова Е.Г., Кононцева Е.В., Грибов С.И., Хлуденцов Ж.Г., Домникова Е.Ю., Комякова Е.М. Структура почвенного покрова лесостепной зоны Алтайского края в условиях антропогенеза // *Вестник АГАУ*. 2015. № 11(133). С. 36-42.
4. **Водяницкий Ю.Н.** Тяжелые металлы и металлоиды в почвах М.: Почвенный ин-т им. В.В. Докучаева РАСХН, 2008. 164 с.
5. **Sigel H.** Concept on metals ion toxicity. New York: Marsel Dekker Inc, 1989. 368 p.
6. **Vardhan K.H., Kumar P.S., Panda R.C.** A review on heavy metal pollution, toxicity and remedial measures: current trends and future perspectives // *J. Mol. Liq.* 2019. Vol. 290. 111197. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.111197.
7. **Lindholm-Lehto P.** Biosorption of heavy metals by lignocellulosic biomass and chemical analysis // *BioRes.* 2019. Vol. 14(2). P. 4952-4995. DOI: 10.15376/biores.14.2.Lindholm-Lehto.
8. **Терёшкина О.И., Рудакова И.П., Гравель И.В., Самылина И.А.** Проблема нормирования тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье // *Фармация*. 2010. № 2. С. 7-11.
9. **Рождественская Т.А.** Тяжелые металлы в почвах и растениях юго-западной части Алтайского края: дис. ... канд. биол. наук. Барнаул, 2003. 116 с.
10. **Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д.** Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. Т. 15, вып. 2. С. 56-63.
11. **Дмитриев С.В.** Изучение влияния некоторых антропогенных факторов на качество дикорастущих растений: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. М., 1991. 15 с.
12. **Киричук Г.Е.** Особенности накопления ионов тяжелых металлов в организме пресноводных моллюсков // *Гидробиол. журнал*. 2006. Т. 42. № 4. С. 99-106.
13. **Seiler H.G.** Handbook on metals in clinical and analytical chemistry. New York: Marcel Dekker. Inc., 1994. 750 p.
14. **Косман В.М., Пожарицкая О.Н.** Сравнительное изучение содержания флавоноидов и кумаринов в некоторых препаратах ромашки аптечной // *Химия растительного сырья*. 2015. № 1.
15. **Добровольский В.В.** Биосферные циклы тяжёлых металлов и регуляторная роль почвы // *Почвоведение*. 1997. № 4. С. 431-441.
16. **Ильин В.Б.** Тяжёлые металлы в системе почва-растение. Новосибирск: Наука, 1991. 151 с.
17. **Herausgegeben von E. Merian.** Metalle in der Umwelt. Verteilung, Analytik und biologische Relevanz. Verlag Chemie. Weinheim-Deerfird Benc. Florida-Basel, 1984. 722 p.
18. **Мудрый И.В.** Эколого-гигиенические аспекты загрязнения почвы кадмием // *Гигиена и санитария*. 2003. № 1. С. 32-35.
19. **Tursi A.** A review on biomass: importance, chemistry, classification, and conversion // *Biofuel Res. J.* 2019. Vol. 6. P. 962-979. DOI: 10.18331/BRJ2019.6.2.3.
20. **Никифорова Т.Е., Вокурова Д.А., Софронов А.Р.** Извлечение ионов меди сорбентом на основе льняного волокна, модифицированного L-аргинином // *От химии к технологии шаг за шагом*. Т. 3, вып. 3. DOI: 10.52957/27821900 2022.03.17. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>
21. **Vasak M., Kagi J.H.** Spectroscopic properties of metallothionein // *Metal Ions Biol. Syst.* 1983. Vol. 15. P. 213-273.
22. **Реут А.А.** Содержание биологически активных метаболитов в различном сырье некоторых видов и сортов пиона // *Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства: материалы II междунар. науч. конф. Москва, 6-7 июня 2019 года*. М.: Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, 2019. С. 201-206.
23. **Чистохин Ю.Г., Халфина П.Д., Танцерева И.Г.** Вольтамперометрия – один из методов определения тяжелых металлов в объектах // *Фармацевтическая наука и практика: материалы науч.-практ. конф. Кемерово*, 2000. С. 160-162.
24. Определение влажности ОФС. 1.5.3.0007.15 лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов // *Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание*. 2015. Т. II.
25. **Антонова Н.П., Моргунов И.М., Прохватаилова С.С., Шефер Е.П., Калинин А.М.** Применение альтернативного метода определения влажности в лекарственных растительных препаратах // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*, 2017. № 7(3). С. 182-185.



26. МУ 31-04/04. Количественный химический анализ проб пищевых продуктов, продовольственного сырья, кормов и продуктов их переработки, биологически активных добавок к пище, биологических объектов. Томск: Изд-во ТПУ, 2004. 23 с.
27. Государственная Фармакопея РФ. XIII изд. / МЗ РФ. М., 2015. Т. 1, 2, 3.
28. СанПин 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности продуктов. М., 2001.
29. **Baker D.E., Chesnin L.** Chemical monitoring of soil for environmental quality animal and health // *Advances in Agronomy*. 1975. Vol. 27. P. 306-366.

Поступила в редакцию 10.04.2023

Одобрена после рецензирования 28.04.2023

Принята к опубликованию 15.06.2023



ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЦЕССА АДСОРБЦИИ В ПЕРЕРАБОТКЕ ГЕОТЕРМАЛЬНЫХ ВОД

В. К. Леонтьев¹, О. Н. Кораблева¹, Е. А. Гирба¹, Д. В. Макарецв²

Валерий Константинович Леонтьев, канд. техн. наук, доцент; Ольга Николаевна Кораблева, канд. хим. наук, доцент; Евгений Анатольевич Гирба, канд. техн. наук, доцент; Дмитрий Владимирович Макарецв

¹Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, leontievvk@ystu.ru; korablevaon@yandex.ru; girbaea@ystu.ru

²ООО «Главная региональная энергетическая система», Ярославль, Россия, makar-bragino@yandex.ru

Ключевые слова:

геотермальные воды, литий, адсорбция, адсорбент, изотерма адсорбции, объемный коэффициент массоотдачи, время насыщения начального сечения слоя, высота слоя адсорбента, время адсорбции

Аннотация. Рассмотрены способы извлечения лития из геотермальных вод. Представлена технологическая схема получения литиевых продуктов из высокоминерализованных рассолов и приведен расчет количеств получаемых продуктов. Разработана новая конструкция адсорбера для поглощения ионов лития гидроксидом алюминия. Рассчитан необходимый расход геотермальных вод, проходящий через адсорбер.

Для цитирования:

Леонтьев В.К., Кораблева О.Н., Гирба Е.А., Макарецв Д.В. Применение процесса адсорбции в переработке геотермальных вод // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 2. С. 44-50. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Введение

Отличительные физические и химические свойства лития обусловили широкий спектр его использования в таких областях промышленности, как автомобилестроение при производстве аккумуляторов, черной и цветной металлургии для раскисления и изменения физико-химических свойств сплавов, ядерной и атомной энергетике при производстве трития. По прогнозам экспертов общемировое потребление лития к 2025 г. увеличится до 200000 т/г [1].

Основными источниками добычи лития являются комплексные редкометалльные гранитные пегматитовые месторождения и поверхностная и межзерновая рапа соляных отложений и озер. На сегодняшний день литий обычно добывают из земли в процессе, требующем большого количества воды или из соленой воды, высушенной в больших бассейнах для выпаривания соли [2].

В связи с быстрым ростом литиевой экономики и отсутствием на сегодняшний день добычи соединений лития на территории Российской Федерации появляется необходимость разработать методы извлечения лития из гидроминерального сырья.



Основная часть

Перспективным на сегодняшний день является получение лития из геотермальных вод. Важно отметить, что 78% природных запасов лития сосредоточено в геотермальных водах [1]. Эти запасы, благодаря своим характерным физико-химическим свойствам, широко используются в различных отраслях промышленности в России и за рубежом, включая отрасли, имеющие стратегическое значение.

В ЗАО «ЭКОСТАР НАУТЕХ» в Новосибирске разработана технология и аппаратура, которые позволяют получить после десорбции лития с сорбента раствора хлорида лития с примесями Mg, Ca и осуществлять их переработку на востребованные соединения лития: хлорид, гидроксид, карбонат, бромид, фторид. Это существенно снижает себестоимость товарных продуктов за счет комплексного использования указанного сырья с извлечением брома, магния, кальция и других ценных компонентов [3].

Геотермальные воды, добываемые на территории Ярославской области, обладают низким значением теплоэнергетического потенциала и в настоящее время используются как антигололедный реагент. Анализ состава Медягинской скважины показывает наличие ценных химических элементов и соединений и, как следствие, актуальность задачи комплексной переработки термальных вод не вызывает сомнения. Исходя из массовой доли и производительности скважины, перспективными химическими соединениями в отношении возможной промышленной переработки являются хлориды натрия, кальция, магния, калия, а также бромид калия и йодид калия, реактивный бром и йод.

Наиболее ценным соединением геотермальных вод Медягинской скважины является хлорид лития.

Эффективным способом извлечения лития из водных растворов является адсорбция с использованием алюмосодержащих материалов (включая активный гидроксид алюминия) в качестве сорбентов. Явление адсорбции связано с наличием сил притяжения между молекулами адсорбента и молекулами поглощаемого вещества. Комплексное рассмотрение равновесных закономерностей позволяет выявить оптимальные условия осуществления процесса.

Адсорбция в слое неподвижного адсорбента является непрерывным процессом, и концентрация поглощаемого вещества изменяется по времени и в пространстве. Примем, что жидкость в количестве G , проходя через слой высотой dH , изменяет свою концентрацию на dY (рис. 1).

Жидкость отдает поглощаемого компонента (п.к.) за время $d\tau$: $-Gd\bar{Y}d\tau$.

За время $d\tau$ концентрация в выделенном элементе увеличится на $d\bar{X}$: $S_{\text{ап}}dH\rho_{\text{н}}d\bar{X}$.

Совместное решение этих уравнений позволяет получить уравнение материального баланса для периодического процесса адсорбции: $-Gd\bar{Y}d\tau = S_{\text{ап}}dH\rho_{\text{н}}d\bar{X}$.

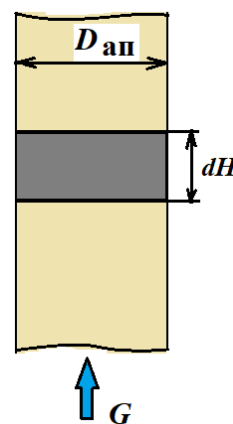


Рис. 1. К выводу уравнения материального баланса периодического процесса адсорбции



Последнее уравнение используется для определения изменения относительной массовой концентрации поглощаемого компонента в жидкой фазе $d\bar{Y}$.

В зависимости от скорости жидкой смеси, формы изотермы адсорбции, размера, формы и укладки зерен адсорбента, концентрации адсорбтива, а также других условий проведения процесса в неподвижном слое адсорбента, определяющее влияние на общую скорость адсорбции может иметь скорость внешнего массопереноса (характеризуемая величиной β_{yV}) или скорость внутреннего массопереноса β_{xV} . Очень часто влияние внешне- и внутридиффузионного сопротивления на величину K_{yV} соизмеримо, причем их относительное влияние изменяется по длине зоны массопередачи.

Несмотря на то, что адсорбция лития активным гидроксидом алюминия изучалась на протяжении длительного времени, результаты разных авторов не во всем совпадают, а в некоторых случаях противоречат друг другу.

Концентрация LiCl в геотермальной воде, добываемой из Медягинской скважины, составляет 0,059 кг/м³. Производительность этой скважины составляет 5 м³/ч воды. Для более эффективного извлечения ионов лития из геотермальных вод необходимо увеличить концентрацию LiCl в 7-10 раз. После предварительного удаления части растворителя (воды) в выпарном аппарате доводим концентрацию до 0,5 г/л [4-6]. При этом необходимо выпарить 4,41 м³/ч воды. Тогда расход концентрированных геотермальных вод через адсорбер составит 0,59 м³/ч.

При разработке технологии переработки геотермальных вод, добываемых на территории Ярославской области, были выделены следующие этапы: получение концентрата путем выпаривания части растворителя, адсорбция ионов лития активным гидроксидом алюминия, получение других ценных продуктов с использованием процессов отжима, обжига и сушки.

На рис. 2 представлена технологическая схема получения различных видов продукции из геотермальных вод [2].



Рис. 2. Технологическая схема переработки геотермальных вод



Для увеличения эффективности процесса адсорбции на кафедре "Химическая технология органических веществ" Ярославского государственного технического университета была разработана новая конструкция адсорбера для извлечения ионов лития из геотермальных вод (рис. 3) [7]. Аппарат предложенной конструкции может быть использован для улавливания ценных и вредных веществ или ионов из жидких гомогенных систем в нефтехимической, химической, машиностроительной, лакокрасочной и других отраслях промышленности.

Адсорбция протекает на неподвижном слое зернистого адсорбента активным гидроксидом алюминия, который находится в виде «стационарного» слоя внутри аппарата. Вследствие большой поверхности на единицу объема адсорбента данный способ извлечения ионов лития является эффективным.

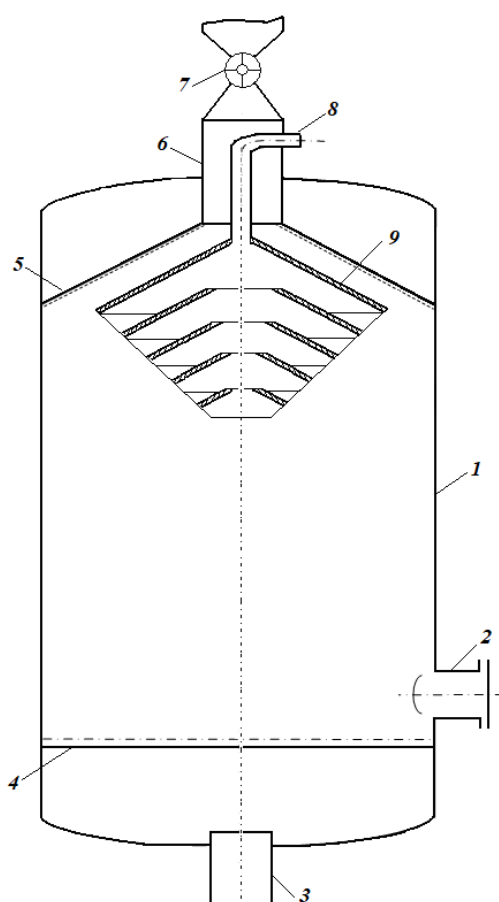


Рис. 3. Высокоэффективный адсорбер с каскадной ударно-струйной форсункой: 1 – корпус; 2 – люк для выгрузки насыщенного адсорбента; 3 – выходной патрубок для вывода жидкости; 4 – нижняя решетка; 5 – верхняя решетка, выполненная в виде усеченного конуса; 6 – верхний патрубок; 7 – герметичный затвор; 8 – патрубок ввода геотермальных вод; 9 – каскадная ударно-струйная форсунка

Обрабатываемая гомогенная жидкость через патрубок 8 поступает в каскадную ударно-струйную форсунку для распыления жидкости 9, имеющую большое количество отверстий для выхода жидкости. Пройдя через эти отверстия насадки, жидкость распадается на капли с образованием полидисперсного факела и равномерно распределяется по всему объему адсорбента. Извлекаемый компонент поглощается адсорбентом, а обработанная жидкость проходит через нижнюю решетку 4 и вытекает через выходной патрубок 3. Чтобы не допустить выхода обрабатываемой жидкости через патрубок 6, на нем



установлен герметичный затвор 7. После насыщения адсорбента извлекаемым (целевым) компонентом он выгружается через люк 2 и поступает на дальнейшую переработку (десорбцию).

Техническим результатом предлагаемой конструкции является решение проблем, связанных с повышением степени поглощения целевого компонента за счет уменьшения застойных зон в аппарате. Это достигается установкой каскадной ударно-струйной форсунки в адсорбер в верхней части устройства для распыления жидкости.

Опираясь на литературные теоретические и экспериментальные данные проведен расчет разработанного адсорбционного аппарата [5]. Размеры адсорбера: высота $H_0 = 200$ мм, $D = 150$ мм. Адсорбент – гидроксид алюминия.

По литературным данным [9] была построена изотерма адсорбции для системы Li^+ – вода – $\text{Al}(\text{OH})_3$, зависимость равновесной концентрации извлекаемого компонента от концентрации адсорбируемого вещества в смеси при постоянной температуре, которая представлена на рис. 3.

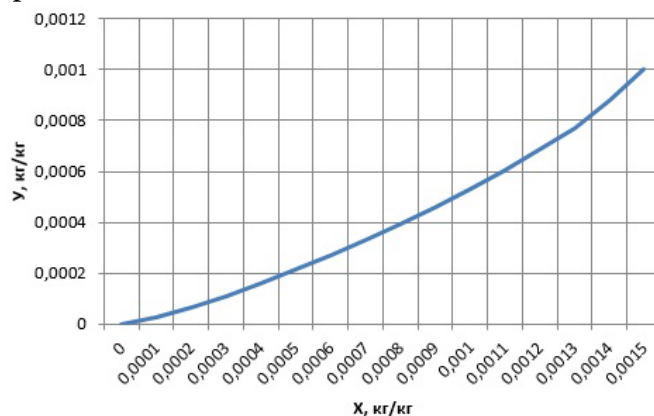


Рис. 3. Зависимость равновесной концентрации извлекаемого компонента от концентрации адсорбируемого вещества в смеси при постоянной температуре (изотерма адсорбции для системы Li^+ – вода – $\text{Al}(\text{OH})_3$)

Концентрация адсорбируемого вещества в смеси зависит от давления и температуры, с увеличением температуры – уменьшается, с увеличением давления – увеличивается. Основной характеристикой адсорбента является его активность, которая выражается весовым количеством поглощаемого вещества в процентах от веса или объема поглотителя.

Нами был проведен расчет времени адсорбции для разработанного вертикального адсорбера.

$$\text{Массовый расход воды: } G_{\text{H}_2\text{O}} = \rho \cdot V_{\text{H}_2\text{O}},$$

По изотерме адсорбции (см. рис. 1) при $Y_1 = 0,0005$ кг/кг равновесная концентрация LiCl в гидроксиде алюминия составит $X^* = 0,00096$ кг(LiCl)/кг(адсорбент). Принимаем концентрацию насыщения в начальном сечении слоя $X_n = 0,98 \cdot X^* = 0,00094$ кг (LiCl)/кг (адсорбент).

Продолжительность насыщения слоя адсорбента высотой 1 м рассчитывается по уравнению:

$$k = \frac{S \cdot \rho_{\text{H}} \cdot X_{\text{H}}}{G_{\text{H}_2\text{O}} \cdot Y_1}.$$



Время насыщения начального сечения слоя (τ_0):

$$\tau_0 = \frac{\rho_H}{\beta_{об} \cdot f} \int_0^{X_H} \frac{dX}{Y_1 - Y_1^*},$$

где $\beta_{об}$ – объемный коэффициент массоотдачи ионов лития в воде, $\frac{\text{кг}}{\text{м}^2} \cdot \text{с} \cdot \frac{\text{кг}}{\text{кг}}$.

Для определения коэффициента массоотдачи ионов лития в воде рассчитывается коэффициент молекулярной диффузии адсорбтива в жидкости при температуре процесса (ионов лития в воде) по уравнению [9]:

$$D_{\Gamma} = \frac{1 \cdot 10^{-6}}{A \cdot B \cdot \sqrt{\mu} \cdot (V_A^{1/3} + V_B^{1/3})^2} \cdot \sqrt{\frac{1}{M_A} + \frac{1}{M_B}},$$

где A и B – поправочные коэффициенты: для воды $B=4,7$; для лития $A=1$;

V_A, V_B – удельные мольные объемы компонентов, $\text{см}^3/\text{моль}$

$M_A; M_B$ – молярные массы для воды и для лития соответственно.

Коэффициент молекулярной диффузии используется для характеристики переноса ионов лития в воде.

Непосредственно расчет коэффициента массоотдачи для ионов лития в воде проводится из критериального уравнения (для турбулентного режима движения – $Re > 10000$):

$$Nu_{\Gamma} = 0,53 \cdot Re^{0,54} \cdot Pr^{0,2},$$

где Pr – критерий Прантля (диффузионный): $Pr = \frac{\nu}{D_{\Gamma}}$,

Re – критерий Рейнольдса: $Re = \frac{W \cdot d_{\text{экв}}}{\mu_{\text{см}}}$,

W – массовая скорость: определяется отношением массового расхода среды на порозность слоя адсорбента $W = \frac{Q \cdot \rho_{\text{см}}}{\varepsilon}$,

$d_{\text{экв}}$ – эквивалентный диаметр (характерный линейный размер): $d_{\text{экв}} = \frac{4 \cdot \varepsilon}{f}$, f – удельная поверхность адсорбента, $\text{м}^2/\text{м}^3$.

Коэффициент массоотдачи определяем по уравнению [9, 10] $\beta_{об} = \frac{Nu_{\Gamma} \cdot D_{\Gamma}}{d_{\text{экв}}}$.

Высота слоя поглотителя, эквивалентная одной единице переноса: $h = \frac{G_{H_2O}}{\beta \cdot f \cdot S}$.

Находим высоту H слоя адсорбента: $H = n \cdot h$, n – число единиц переноса (определяется графически с использованием линии равновесия (см. рис. 1) и линии рабочих концентраций). Разность концентраций определяет движущую силу процесса.

Продолжительность процесса адсорбции: $\tau = \tau_0 + k \cdot (H - H_0)$.

Процесс адсорбции прекращают, когда концентрация ионов лития на выходе из аппарата достигает заранее заданной величины проскока.

Используя исходные данные для расчета, получаем следующие результаты:

$$k=121,5405 \text{ с/м}; \beta_{об}=0,00149 \frac{\text{кг}}{\text{м}^2} \cdot \text{с} \cdot \frac{\text{кг}}{\text{кг}}; \tau_0=1805 \text{ с}; H=47,3385 \text{ м}; \tau=7534 \text{ с} \approx 2 \text{ ч}.$$

В результате процесса адсорбции получается ЛАК – литиево-алюминиевый концентрат, который является исходным сырьем для получения чистого лития или литиевых продуктов.



Выводы

При отсутствии равновесных данных была построена изотерма адсорбции для системы Li^+ – вода – $\text{Al}(\text{OH})_3$ с использованием коэффициента аффинности, который был определен как отношение адсорбционных потенциалов при одинаковых значениях адсорбционного объема адсорбции двух разных адсорбатов на адсорбенте – гидроксиде алюминия.

Для разработанной новой конструкции высокоэффективного адсорбера определена равновесная концентрация, рассчитан основной показатель процесса – время адсорбции, определены основные конструктивные размеры – диаметр и высота аппарата. Расчет произведен исходя из производительности и состава Медягинской скважины Ярославского региона.

Список источников

1. **Коган Б.И.** Редкие металлы. Состояние и перспективы. М.: Изд-во «Наука», 1976. 356 с.
2. **Леонтьев В.К., Кораблева О.Н., Бурцева В.М.** Технологические процессы получения различных видов продукции из геотермальных вод // *Сборник трудов международной научной конференции Полифункциональные химические материалы и технологии (Томск 2015 г.)*. Томск: Изд-во НИТГУ, 2015. С 75-78.
3. **Менжерес Л.Т., Рябцев А.Д., Мамылова Е.В.** Селективный сорбент для лития из хлоридных высокоминерализованных рассолов // *Известия Томского политехнического университета*. 2004. Т. 307, № 7. С. 76-79.
4. **Леонтьев В.К., Кораблева О.Н., Гирба Е.А.** Применение выпаривания в процессе переработки геотермальных вод // *От химии к технологии. Шаг за шагом*. 2022. Т. 3, № 3. С. 65-69. DOI: 10.52957/27821900_2022_03_65. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>
5. **Леонтьев В.К., Кораблева О.Н.** Интенсификация процесса выпаривания // *Вестник ТГТУ*. 2020. Т. 26, № 1. С. 85-90. DOI: 10.17277/vestnik.2020.01
6. **Leont'ev V.K., Korableva O.N., Soboleva L.M.** Crystallizing Evaporator Chemical and Petroleum Engineering // *Chem. Petrol. Eng.* 2019. Vol. 54, no. 9-10, pp. 708-710. URL: <https://doi.org/10.1007/s10556-019-00537-511>.
7. Патент № 169692 РФ. Адсорбер / **Леонтьев В.К., Гирба Е.А., Кораблева О.Н., Соболева Л.М., Осипова М.М.** Опубл. 28.03.2017. Бюл. № 10.
8. **Павлов К.Ф., Романков П.Г., Носков А.А.** Примеры и задачи по курсу процессов и аппаратов химической технологии: Учебное пособие для вузов. М.: ООО ТИД «Альянс», 2005. 576 с.
9. **Плановский А.Н., Рамм В.М., Каган С.З.** Процессы и аппараты химической технологии. М.: Изд-во «Химия». С. 1967- 848.
10. **Гельперин Н.И.** Основные процессы и аппараты химической технологии. М.: Изд-во «Химия», 1981. 812 с.

Поступила в редакцию 03.05.2023

Одобрена после рецензирования 15.05.2023

Принята к опубликованию 15.06.2023



СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АРИЛОКСИФТАЛЕВЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ 4-НИТРО-N-МЕТИЛФТАЛИМИДА

В. В. Бухалин¹, В. Л. Баклагин¹, А. Д. Котов², И. Г. Абрамов¹

Владимир Владимирович Бухалин, студент; Вячеслав Леонидович Баклагин, аспирант; Александр Дмитриевич Котов, д-р хим. наук, профессор; Игорь Геннадьевич Абрамов, д-р хим. наук, профессор

¹Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, abramovig@ystu.ru, baklaginvl@ystu.ru

²Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия, kotad@mail.ru

Ключевые слова:

4-нитро-N-метилфталимид, активированное ароматическое нуклеофильное замещение, замещенные арилоксифталевые кислоты, арилендиоксифталевые кислоты, арилокси-N-метилфталимиды

Аннотация. На основе реакции активированного ароматического нуклеофильного замещения, протекавшей между 4-нитро-N-метилфталимидом и фенолами, содержащими различные заместители, получены известные и не описанные в литературе 4-арилокси-N-метилфталимиды, в результате щелочного гидролиза которых были получены 4-арилоксифталевые кислоты.

Для цитирования:

Бухалин В.В., Баклагин В.Л., Котов А.Д., Абрамов И.Г. Синтез замещенных 4-арилоксифталевых кислот на основе 4-нитро-N-метилфталимиды // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 2. С. 51-57. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Введение

Фталевый ангидрид **1** и фталимид **2** на его основе являются удобными исходными реагентами для получения 4-нитрофталонитрила (4-НФН) **3** и 4-хлор- / 4-нитро-N-метилфталимиды **4(a,b)** соответственно [1]. В результате взаимодействия указанных субстратов с различными моно- и бифункциональными O-нуклеофильными реагентами и последующей их функционализации образуются ценные для практического применения 4-(арилокси)фталевые **5(c-g)** и 4,4'-(арилендиокси)дифталевые **6** кислоты (в случае использования вместо резорцина других бисфенолов) (рис 1) и диангидриды на их основе [2].

Не секрет, что на основе 4-НФН **3** получено и описано в литературе значительно большее количество диариловых эфиров – замещённых фталонитрилов, использованных для получения фталоцианинов, полиэфиримидов и других материалов перспективных для применения в различных отраслях науки и техники [3-9]. Кроме того, особенно протекания указанной S_NAr реакции с различными S- и N-нуклеофилами, приводящих к получению целевых фталонитрилов с хорошими выходами достаточно подробно описаны в работах [10-13].

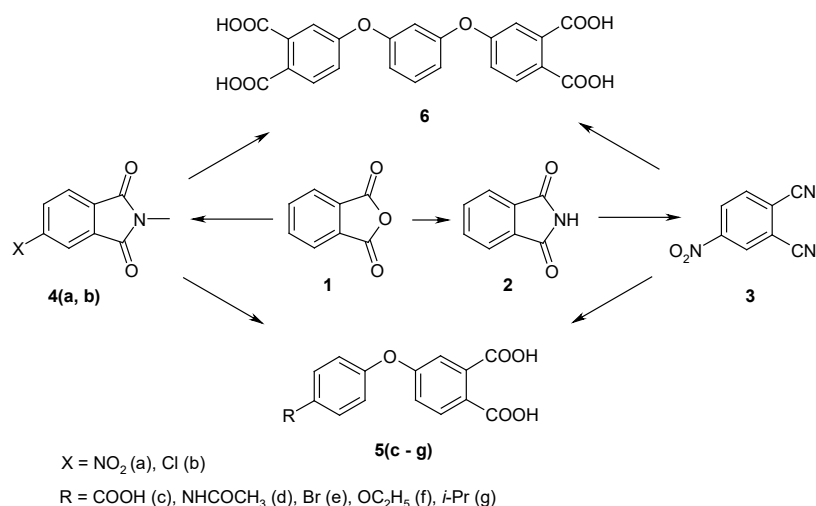


Рис. 1. Схема получения 4-(арилокси)фталевых 5(c-g) и 4,4'-(арилендиокси)дифталевых кислот 6

Реакции с участием 4-нитро-*N*-метилфталимида **4a** и 4-хлор-*N*-метилфталимида **4b** в литературе встречаются значительно реже [14, 15]. По мнению авторов этих работ, оба указанных субстрата являются хорошим сырьём для получения полупродуктов для диангирида Р при условии применения азеотропной отгонки образующейся в ходе реакции воды. В качестве доказательства в статьях приводятся высокие технологические показатели (хороший выход, высокая конверсия, возможность запустить побочные продукты реакции в рецикл на генерацию исходного фталимида и т.д.).

В настоящей работе обсуждается возможность альтернативного метода получения различных феноксифталевых кислот на основе реакции взаимодействия 4-нитро-*N*-метилфталимида **4a** и замещённых фенолов **6(c-h)** (рис. 2).

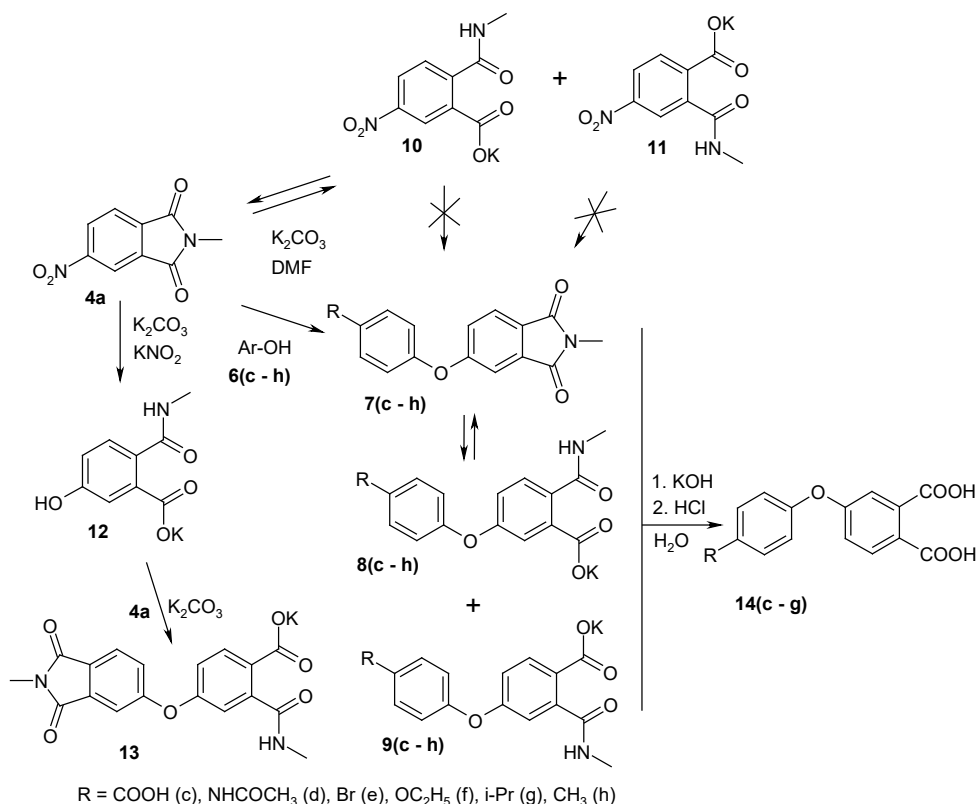


Рис. 2. Реакции с участием 4-нитро-*N*-метилфталимида **4a**



При проведении указанной гетерофазной реакции при 120-140 °С в среде ДМФА в присутствии K_2CO_3 без азеотропной отгонки воды, образующейся при депротонизации фенолов и гидролизе исходного **4a** и целевых фталимидов **7(c-h)** для всех использованных реагентов **6(c-h)** был зафиксирован очень низкий выход целевых продуктов **7(c-h)**. Ход реакции контролировали методом ТСХ (элюент: гептан/этилацетат = 2,5/1). При детальном анализе реакционной массы наряду с имидами **4a**, **7(c-h)** были идентифицированы различные амидокислоты **8(c-h)** и **9(c-h)**, а также ряд других побочных продуктов (см. рис. 2). Это согласуется с результатами работы [15], в которой было показано, что 4-нитро-*N*-метилфталимид **4a** в присутствии K_2CO_3 , ДМФА и *para*-крезола **6h** расходуется значительно быстрее используемого фенола **6h** и кроме целевого продукта монозамещения нитрогруппы **7h** из реакционной массы были выделены соответствующие изомерные 4-нитроамидокислоты **10**, **11**, образовавшиеся из не успевшего вступить в реакцию исходного 4-нитро-*N*-метилфталимида **4a**.

Данный факт можно объяснить одновременным влиянием на протекание реакции нескольких факторов: реакция проходит в гетерофазных условиях, низкая скорость и, как результат, только частичная депротонизация фенолов, наличие равновесия между фталимидом **4a** и соответствующими солями 4-нитроамидокислот **10** и **11** (см. рис. 2) [16]. Интересно то, что с увеличением времени проведения реакции до 7-9 ч возрастает выход продуктов реакции. Этот факт можно объяснить двумя причинами. Во-первых, 4-нитро-*N*-метилфталимид **4a** повторно образуется из 4-нитроамидокислот **10** и **11**, соли которых неактивны в S_NAr реакции замещения нитрогруппы. Во-вторых, образовавшийся при депротонизации фенолов **6(c-h)** и непосредственно при S_NAr реакции $KHCO_3$ при температуре 120-140 °С разлагается с образованием K_2CO_3 , который снова участвует в депротонизации фенола, приводящей к образованию *O*-нуклеофила [17-18] (рис. 3). Кроме того, среди продуктов побочных реакций могут находиться незначительные количества 4-гидроксиамидокислот **12** и дифенилоксидов **13**, образовавшиеся в результате реакции нитрит-иона с исходным субстратом **4a** [19].

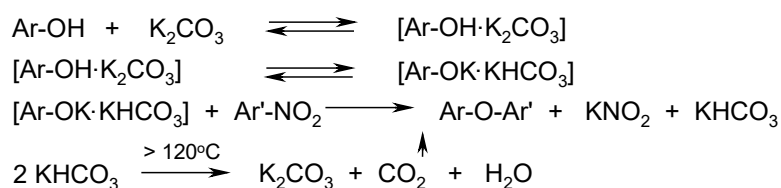


Рис. 3. Реакции с участием карбоната калия и гидрокарбоната калия [18]

Особенностью и преимуществом предлагаемого метода синтеза 4-арилоксифталевых кислот **14(c-g)** является возможность проведения гидролиза всех выделенных продуктов S_NAr реакции без дополнительной очистки. Все три образовавшиеся соединения – 4-арилоксифталимиды **7(c-g)**, и 4-арилоксиамидокислоты **8(c-g)**, **9(c-g)** – при кипячении в водном растворе КОН количественно гидролизуются до соответствующих дикалиевых солей 4-арилоксифталевых кислот, после подкисления которых HCl выделяется только одна целевая 4-арилоксифталевая кислота **14(c-g)**. Незначительные примеси соединений **4a**, **10-13** также гидролизуются до соответствующих фталевых кислот, но последние, обладая большей растворимостью, остаются в фильтрате.



Разработанный метод синтеза 4-арилоксифталевых кислот не подходит для получения 4,4'-(арилендиокси)тетрафталевых кислот (например, **6**) – полупродуктов в синтезе 4,4'-(арилендиокси)дифталевых ангидридов. Это объясняется большим количеством промежуточных продуктов монозамещения в бисфеноле, отделиться от которых на последующих стадиях гидролиза и получения мономеров практически невозможно. Поэтому наиболее эффективным способом получения различных 4,4'-(арилендиокси)дифталевых кислот является метод с использованием 4-нитрофталанитрила [6].

Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали на ИК-Фурье спектрометре «PerkinElmerRX-1» с длиной волны 700–4000 см⁻¹ (KBr).

Спектры ¹H NMR регистрировали на приборе «Bruker DRX-500» для пятипроцентных растворов образцов в ДМСО-d₆ при 30 °С. В качестве эталона для отсчета химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в протонных спектрах (δ_H 2.50 м.д.) или сигнал ДМСО-d₆ в углеродных спектрах (δ_C 39.5 м.д.).

Элементные анализы выполнены на С, Н, N-анализаторе «Hewlett-Packard HP-85B».

4-Нитро-*N*-метилфталимид **1**, фенолы **6(c-g)**, а также другие реагенты и растворители коммерчески доступные.

4-Арилокси-*N*-метилфталимиды 7 (c-g). Способ А (общая методика). В колбу, снабжённую мешалкой, обратным холодильником и термометром, загружали 0.01 моль 4-нитро-*N*-метилфталимида **4a**, 0.01 моль фенола **6(c-g)**, и 15 см³ ДМФА. После растворения реагентов при интенсивном перемешивании к реакционной смеси прибавляли (0.012 моль) К₂СО₃ (в случае получения **6c** – 0,022 моль). Реакцию проводили при температуре 120–140 °С в течение 7-9 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры и выливали в 100 см³ холодной воды. Выпавший осадок (**7c-g**) отфильтровывали, промывали водой (3×50 см³) и сушили при 70 °С. Выделенный продукт перекристаллизовывали из смеси изопропанол / ДМФА (1:1). Целевые продукты (**7c-g**) получали с выходом 14-29 % от теории.

Способ В (общая методика). Синтез проводили аналогично способу А. По окончании реакции содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры и выливали в подкисленную HCl воду (рН1). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (3×50 см³) и сушили при 70 °С. Смесь продуктов (**7c-g**, **8c-g**, **9c-g**) получали с выходом 78-91% от теории, считая на имид, и без очистки направляли на стадию гидролиза.

4-(Арилокси)фталевые кислоты 14(c-g) (общая методика). В колбу, снабжённую мешалкой, обратным холодильником и термометром загружали 30 см³ воды, шестикратный мольный избыток КОН и при перемешивании присыпали **7(c-g)** или смесь (**7-9 c-g**). После 2-х часов кипячения реакционная масса гомогенизируется. Кипячение продолжают до тех пор, пока не перестанет выделяться метиламин. По окончании реакции содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали, фильтрат подкисляли HCl до рН 1. Выпавший осадок (**14c-g**) отфильтровывали, промывали водой (3×50 см³) и сушили при 70 °С. Целевые продукты (**14c-g**) получали с выходом 62-70% от теории.



7с: Белый порошок. Выход 14%, $T_{пл} = 216,5-217,2$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 2672-2552 (вал. COOH), 1697-1682 (C=O), 1279 (C-O-C), 935 (деф. COOH). Найдено, %: С 64.68; Н 3.78; N 4.74. $C_{16}H_{11}NO_5$. Рассчитано, %: С 64.65; Н 3.73; N 4.71. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 2.71 (с, 3H, N-CH₃), 7.12 (д, J = 8.2 Гц, 2H), 7.27 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.99 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 8.27 (д, J=7.5 Гц, 1H).

7d: Белый порошок. Выход 23%, $T_{пл} = 207,6-209,0$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 3371 (NH), 1699 (C=O), 1224 (C-O-C). Найдено, %: С 65.84; Н 4.57; N 9.06. $C_{17}H_{14}N_2O_4$. Рассчитано, %: С 65,80; Н 4.55; N 9.03. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 2,09 (с, 3H, CH₃), 2,88 (с, 3H, N-CH₃) 7,22 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 7.1 Гц, 1H), 10,29 (с, 1H, NH).

7e: Белый порошок. Выход 25%, $T_{пл} = 133,5-134,3$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 1704 (C=O), 1235 (C-O-C), 1067 (C-Br). Найдено, %: С 54.26; Н 3.05; N 4.21. $C_{15}H_{10}BrNO_3$. Рассчитано, %: С 54.24; Н 3.03; N 4.22. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 2.88 (с, 3H, N-CH₃), 7.10 (д, J = 8.2 Гц, 2H), 7.27 (д, J = 8.15 Гц, 1H), 7.54 (с, 1H), 7.89 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 8.27 (д, J = 7.4 Гц, 1H).

7f: Белый порошок. Выход 29%, $T_{пл} = 134,3,-135,5$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 1700 (C=O), 1239 (C-O-C). Найдено, %: С 68.73; Н 5.13; N 4.80. $C_{17}H_{15}NO_4$. Рассчитано, %: С 68.68; Н 5.09; N 4.71. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 1.91 (т, 3H, CH₃), 2.89 (с, 3H, N-CH₃), 3.70 (м, 2H, CH₂), 7.12 (д, J = 8.2 Гц, 2H), 7.20 (с, 1H), 7.31 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.35 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 7.85 (д, J = 8.13 Гц, 1H).

7g: Белый кристаллический порошок. Выход 28%, $T_{пл} = 90-91$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 1698 (C=O), 1229 (C-O-C). Найдено, %: С 73.22; Н 5.84; N 4,77. $C_{18}H_{17}NO_3$. Рассчитано, %: С, 73.20; Н, 5.80; N, 4.74. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 2.5 (д, 6H, 2CH₃), 2.95 (м, 1H, CH), 3.00 (с, 3H, N-CH₃), 7.08 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.21 (с, 1H), 7.27 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.35 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 7.83 (д, J = 7.59 Гц, 1H).

14с: Бежевый порошок. Выход 66%, $T_{пл} = >300$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 2481 (вал. COOH), 1713 (C=O), 1254 (C-O-C), 942 (деф. COOH). Найдено, %: С 60.00; Н 3.39. $C_{15}H_{10}O_7$. Рассчитано, % С, 59.61; Н, 3.33. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 7.12 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 7.21 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.72 (с, 1H), 7.95 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 8.22 (д, J = 8.7 Гц, 1H).

14d: Белый порошок. Выход 70%, $T_{пл} = >300$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 1690 (C=O), 1554 (COO⁻), 1263(C-O-C). Найдено, %: С 61.59; Н 4.11. $C_{14}H_{11}NO_5$. Рассчитано, % С, 61.54; Н, 4.06. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 6,72 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 7,98 (д, J = 7.2 Гц, 1H).

14e: Белый порошок. Выход 65%, $T_{пл} = 188-190$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 2474 (вал. COOH), 1710 (C=O), 1250 (C-O-C), 1060 (C-Br), 940 (деф. COOH). Найдено, %: С 49.92; Н 2.72. $C_{14}H_9BrO_5$. Рассчитано, %: С, 49.88; Н, 2.69. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 7.14 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.25 (д, J = 8.15 Гц, 1H), 7.57 (с, 1H), 7.93 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 8.33 (д, J=7.1 Гц, 1H).

14f: Светло-бежевый порошок. Выход 67%, $T_{пл} = >300$ °С. ИК (ν_{max} , KBr): 2479 (вал. COOH), 1713 (C=O), 1253 (C-O-C). Найдено, %: С 63.90; Н 4.69. $C_{16}H_{14}O_6$. Рассчитано, С, 63.57; Н, 4.67. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 1.94 (т, 3H, CH₃), 3.65 (м, 2H, CH₂), 6.98 (д, J = 8.60 Гц, 2H), 7.10 (с, 1H), 7.25 (д, J = 8.51 Гц, 1H), 7.31 (д, J = 8.30 Гц, 2H), 7.75 (д, J = 8.12 Гц, 1H).



14g: Светло-бежевый порошок. Выход 62%, $T_{пл} = >300$ °С. ИК (ν_{max} , КВг): 2470 (вал. СООН), 1711 (C=O), 1261 (C-O-C), 941 (деф. СООН). Найдено, %: С 68.09; Н 5.42. $C_{17}H_{16}O_5$. Рассчитано, %: С, 67.99; Н, 5.37; О, 26.64. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.44 (д, 6H, 2CH₃), 2.90 (м, 1H, CH), 7.10 (д, J = 7.44 Гц, 2H), 7.22 (с, 1H), 7.31 (д, J = 8.54 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.27 Гц, 2H), 7.89 (д, J = 8.10 Гц, 1H).

Список источников

1. Пат. 2044726 Российская Федерация, МПК C07D 209/00. Способ получения 4-нитро-N-метилфталимида / Л.В. Радько, В.М. Иванова, С.Н. Таранова, М.В. Дорогов, Е.Л. Вулах, Д.С. Барк. Оpubл. 27.09.1995.
2. Rajasekar S., Venkatesan D. Synthesis and characterization of poly(amideimides)s from 4-(p-carboxyphenoxy)phthalic anhydride and 4-(p-carboxybenzoyl)phthalic anhydride // *Polymer*. 2013. Vol. 54, no. 21. P. 5626-5633. DOI: 10.1016/j.polymer.2013.08.037.
3. Пат. 2459803 Российская Федерация, МПК C07C 253/30, C07C 255/51, C07C 255/54. Способ получения 4,4'-(м-фенилендиокси) дифталонитрила / В.В. Плахтинский, И.Г. Абрамов, В.И. Мильто, Г.Г. Красовская, О.В. Доброхотов. Оpubл. 27.08.2012.
4. Botnar A.A., Domareva N.P., Kazaryan K.Y., Tikhomirova T.V., Abramova M.B. Vashurin A.S. Synthesis and spectral properties of tetraphenoxysubstituted erbium phthalocyanines containing peripheral phenyl and cyclohexyl fragments // *Russian Chemical Bull.* 2022. Vol. 71, no. 5. P. 953-961. DOI: 10.1007/s11172-022-3496-0.
5. Знойко С.А., Елизарова А.П., Кустова Т.В., Наконечная А.Н. Комплексы эрбия и лютеция «сэндвичевого» типа, содержащие фрагменты тетраантрахинонопорфиразина и замещенных фталоцианинов // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2021. Т. 64, вып. 4. С. 42-51. DOI: 10.6060/ivkkt.20216404.6380.
6. Orlova A.M., Alentiev A.Yu., Kolesnikov T.I., Tsegelskaya A.Yu., Monakhova K.Z., Chirkov S.V., Nikiforov R. Yu., Abramov I.G., Kuznetsov A.A. Novel organo-soluble poly(etherimide)s based on diethyltoluenediamine: Synthesis, characterization and gas transport properties // *Polymer*. 2022. Vol. 256. P. 125258 DOI: 10.1016/J.polymer.2022.125258.
7. Soldatova A.E., Tsegelskaya A.Yu., Semenova G.K., Bezsudnov I.V., Polinskaya M.S., Abramov I.G., Kuznetsov A.A. Synthesis of tetraarm stars with polyetherimide-polyether block copolymer arms // *Russian Chemical Bulletin*. 2022. Vol. 71, no. 4. P. 777-786. DOI: 10.1007/s11172-022-3478-2.
8. Orlova A.M., Tsegelskaya A.Yu., Kolesnikov T.I., Abramov I.G., Kuznetsov A.A. Novel Polyetherimides Based on 5-Methyl-1,3-phenylene-bis-4-oxophthalic Acid Dianhydride: Synthesis and Physicochemical Properties // *Polymer Science, Series B*. 2022. Vol. 64, no. 1. P. 17-25. DOI: 10.1134/S1560090422010031.
9. Berezin D.B., Makarov V.V., Znoyko S.A., Mayzlish V.E., Kustov A.V. Aggregation water soluble octaanionicphthalocyanines behavior and their photoinactivation antimicrobial effect in vitro // *Mendeleev Communications*. 2020. Vol. 30, no. 5. P. 621-623. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
10. Абрамов И.Г., Плахтинский В.В., Абрамова М.Б., Смирнов А.В., Красовская Г.Г. Синтез гетерилфталонитрилов // *Хим. гетероцикл. соединений* 1999. № 11. С. 1537-1539.
11. Абрамов И.Г., Гусева В.В., Балагурова Е.В., Захаркин Л.И. Первый пример реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофталонитриле на карборанильную группу при действии В-производного карборана // *Журнал общей химии*. 1999. Т. 69, вып. 10. С. 1753.
12. Абрамов И.Г., Баклагин В.Л., Макарова Е.С., Клейкова Д.Э. Использование азотсодержащих гетероциклических О-, и S-нуклеофилов в реакциях с 4-нитрофталонитрилом и 4-бром-5-нитрофталонитрилом // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т. 2, вып. 4. С. 43-49. DOI: 10.52957/2782I900_2021_04_43. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-4>
13. Malysova A.S., Kostrova E.A., Abramov I.G., Maizlish V.E., Koifman O.I. Synthesis, acid-base interactions, and photostability of copper(II) tetrakis(3,5-di-tert-butylbenzoyloxy)phthalocyanine // *Russian Chemical Bulletin*. 2021. Vol. 70, no. 12. P. 2405-2415. DOI: 10.1007/s11172-021-3360-7
14. Мильто В.И., Тарасов А.В., Ножнин Н.А., Шленев Р.М., Светличный В.М., Юдин В.Е. Разработка лабораторной технологии синтеза диангирида Р – мономера для термопластичных полиэфиримидов



- // Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения: сборник трудов XVI Международной научно-практической конференции. Нальчик: Изд-во «Принт Центр», 2020. С. 292-295.*
15. Мильто В.И., Ножнин Н.А., Тарасов А.В., Рыбина Г.В. Разработка прикладного метода синтеза 4,4'-(м-фенилендиокси)-N-метилфталимида – полупродукта для получения полиэфиримидов // *Известия Кабардино-балкарского государственного университета*. 2023. Т. XIII, № 1. С. 69-73.
 16. Relles, H.M. D.S. Johnson, B.A. Dellacoletta. Diaryl Ether Formation via Nitro Displacement with 4-Methylphenol and Potassium Carbonate on 4-Nitro-N-methylphthalimide // *J. Org. Chem.* 1980. Vol. 45. P. 1374-1379.
 17. Дорогов М.В., Ивановский С.А., Красовская Г.Г., Абрамов И.Г. Использование гидрокарбоната калия как источника активного депротонирующего агента в реакции ароматического замещения нитрогруппы нуклеофилами // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 1999. Т. 42, вып. 6. С. 69-71.
 18. Плахтинский В.В., Канинский П.С., Миронов Г.С., Ясинский О.А., Абрамов И.Г. Замещение нитрогруппы в 4-нитрофталонитриле с использованием системы фенол – карбонат металла в качестве нуклеофила // *Журн. орган. химии*. 1992. Т. 28, вып. 6. С. 1232-1235.
 19. Плахтинский В.В., Устинов В.А., Миронов Г.С. Ароматическое нуклеофильное замещение с участием нитрит-иона // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 1985. Т. 28, № 1. С. 3-18.

Поступила в редакцию 25.05.2023

Одобрена после рецензирования 29.05.2023

Принята к опубликованию 16.06.2023



PRINCIPLES OF AEROBIC OXIDATION OF ETHYLBENZENE TO HYDROPEROXIDE UNDER THE PRESENCE OF PHTHALIMIDE CATALYSTS

E. A. Kurganova¹, E. I. Bayov¹, A. C. Frolov¹, V. S. Kabanova¹, G. N. Koshel¹,
A. A. Petukhov²

Ekaterina A. Kurganova, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Egor I. Bayov, Student; Alexander S. Frolov, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; Viktoria S. Kabanova, Assistant Lecturer; Georgiy N. Koshel, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Aleksandr A. Petukhov, Doctor of Chemical Sciences, Professor

¹Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, kurganovaea@ystu.ru

²Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia, petukhov-aa@yandex.ru

Keywords: ethylbenzene, liquid-phase aerobic oxidation, ethylbenzene hydroperoxide, N-hydroxyphthalimide, phthalimide catalysts, propylene oxide, styrene

Abstract. The article describes a study of basic principles of aerobic liquid-phase oxidation of ethylbenzene to hydroperoxide. According to the research, the use of phthalimide catalysts (N-hydroxyphthalimide and its derivatives) can increase the oxidation rate of this hydrocarbon by 1.5-2 times compared with initiators of different nature. At the same time, high selectivity of target hydroperoxide formation is still present - about 90%. The authors recommend conditions for oxidation of ethylbenzene in the presence of phthalimide catalysts based on experimental data. The results obtained can be used to improve the technology for co-production of propylene oxide and styrene, valuable products of the main chemical and petrochemical synthesis.

For citation:

Kurganova, E.A., Bayov, E.I., Frolov, A.S., Kabanova, V.S., Koshel, G.N. & Petukhov, A.A. (2023) Principles of aerobic oxidation of ethylbenzene to hydroperoxide under the presence of phthalimide catalysts, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(2), pp. 58-65 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Introduction

Propylene oxide is a valuable intermediate product for the basic organic synthesis of polymers. Thus, such major companies as LUKOIL and SIBUR Holding are interested in polymer production expansion [1]. Propylene oxide is mainly produced by chlorohydrin method or by epoxidation of propylene with organic peroxides or hydrogen peroxide [2]. Another interesting process for producing propylene oxide is known, too. They use cumene hydroperoxide to transfer oxygen. This process has been implemented by Sumitomo Chemical [3]. "Halcon" is a process for production of propylene oxide and styrene, based on use of ethylbenzene hydroperoxide (EB HP). It is implemented abroad. Domestic implementation is provided by OAO "Nizhnekamskneftekhim". The ethylbenzene (EB) oxidation process conducted at the plant produces

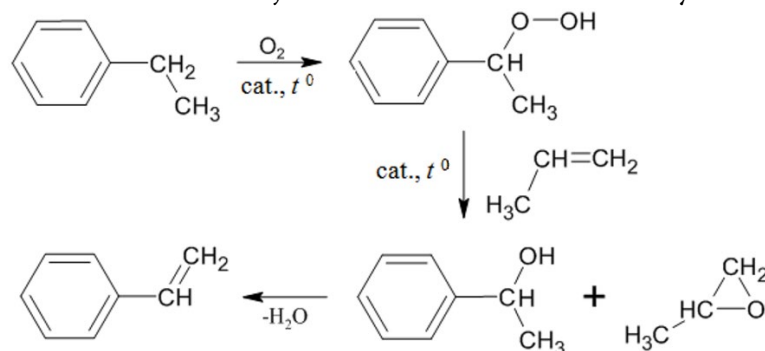


EB HP with a selectivity not exceeding 70-75% wt. The maximum concentration of EB HP that can be obtained is 7-10% wt. This mode of EB oxidation produces a large number of by-products and is associated with significant energy consumption (water, electricity, steam, etc.).

Nowadays, there is no effective catalyst which allows us to achieve high conversion of EB and selectivity of formation of EB HP (more than 90%). These would certainly reduce the production cost. In this regard, search of conditions of EB oxidation process (including use of effective catalysts), which would allow us to increase EB conversion, increase reaction rate, reduce reaction time at preservation of high indicators of its formation selectivity, is an actual task. This paper presents the results of studies aimed at intensifying the oxidation process of EB using *N*-hydroxyphthalimide (*N*-HPI) as a catalyst, which has proven to be an effective catalyst in oxidation reactions [4].

Main body

Many processes aimed at production of valuable oxygen-containing compounds are based on liquid-phase aerobic oxidation of aromatic hydrocarbons [5]. For example, oxidation of ethylbenzene to hydroperoxide, which is then used in propylene epoxidation reaction, is the basis of "Halcon"-process. Methylphenylcarbinol obtained in the latter reaction undergoes dehydrogenation, thus two valuable compounds - styrene and propylene oxide - are obtained in the process. Their production is one of the major areas of the chemical industry in Russia and abroad.



About 70 thousand tons of propylene oxide and 170 thousand tons of styrene are produced annually in Nizhnekamsk using this technology [6]. At the same time on the Russian market there is an unsatisfied demand for propylene oxide, which is about 100 thousand tons and is filled by foreign supplies [7]. Technology of joint production of styrene and propylene oxide uses available and produced in a large scale ethylbenzene as a raw material. This technology provides simultaneous production of several target products and makes it possible to obtain styrene of higher quality compared with dehydrogenation process. Most of styrene is used for the production of polystyrene and copolymers (butadiene styrene, isoprene styrene, etc.), which are an important element of modern industry due to their wide applicability in various fields. Also styrene is used for producing rubbers, latexes, and resins [6, 8]. Magnetic composites derived from styrene are of great environmental importance as adsorbents for oil spills [9]. Propylene oxide is a raw material for production of many petrochemical products: polyurethanes, glycols, cosmetics, and medical preparations. Solid polyurethane foam derived from propylene oxide is widely used worldwide in various industries such as construction, transportation, shoes and furniture industry [6]. About 5% of propylene oxide is used to produce methylpropazole, a



methyl ester of propylene glycol, which is used to make non-toxic coolants, refrigerants, and organic solvents. Also propylene oxide is used in relatively small amounts for production of non-ionic surface-active agents, isopropanolamines, allyl alcohol, propylene carbonate, and unsaturated polyester resins [10]. OAO "Nizhnekamskneftekhim" implements "Halcon" process using complex catalyst produced as a result of interaction of metallic molybdenum and ethylbenzene hydroperoxide in ethyl alcohol. However, experience in production operation has revealed disadvantages of the catalyst, namely low content of molybdenum in solution (0.4 to 0.7% wt.), significant consumption of ethylbenzene hydroperoxide to transfer molybdenum metal into solution, as well as instability of the catalyst [11].

Since the molybdenum catalyst has the above disadvantages, there were researches for search another catalytic systems and initiators of ethylbenzene oxidation process performed. In 2003 Melone et al. found that aerobic oxidation of ethylbenzene in acetic acid in the presence of catalytic complex I_2/N -HFI leads to a quantitative yield of methylphenylcarbinol [12]. Whereas, oxidation of EB in acetonitrile in the presence of N -HPI and acetaldehyde as initiator at 25 °C for 6 h leads to the formation of ethylbenzene hydroperoxide, acetophenone, and methylphenylcarbinol. Depending on conditions of the process conversion of EB is from 15 to 30% [13]. Additionally, there is the heterogeneous catalytic oxidation of EB to acetophenone in the presence of aluminosilicate-based nanocatalyst with cobalt and N -HPI adsorbed on its surface [14]. This catalyst achieves 80% conversion of EB within 10 hours, but the main reaction products are acetophenone and methylphenylcarbinol. In 2005, J.L. Fierro et al. studied the possibility of achieving high selectivity of EB HP formation (with EB conversion up to 10%) by oxidation of EB in the presence of barium compounds [15]. In 2009, using catalytic system N -HPI and trace amounts of sodium hydroxide, they managed to increase the conversion of EB to 15% with a selectivity of formation of EB HP of about 80% [16].

Therefore, it is possible to conclude that potential possibilities of intensification of processes of EB oxidation to its HP using catalysts (including phthalimide catalysts) are actual ones. The effective catalyst in the presence of which it would be possible to achieve high selectivity of formation of EB HP of EB and conversion of EB at high speed of its oxidation, acceptable for industrial realization, has not been found yet. This paper presents studies of the patterns of different parameters influence on the EB oxidation process: temperature, structure, concentration of the catalyst, duration of the reaction, etc.

Experimental part

Study of the effect of temperature and reaction time on the oxidation of ethylbenzene under the presence of catalyst and initiator

We studied the influence of temperature on the process of EB oxidation both under the presence of the standard initiator IPB HP and under the presence of N -HPI at the temperature range of 110-130 °C. As can be seen (Fig. 1, *a, b*) the character of kinetic curves of oxygen uptake in the oxidation of EB in the presence of N -HPI and IPB HP are similar.

We observed an increase in the EB HP content by a factor of about 2 in both cases when the temperature was increased from 110 to 130 °C (Table 1). For example, under the presence of IPB HP, the IPB HP content increased from 5.7 to 10.3% wt. and under the presence of N -HPI from 7.6 to 15.1%, while the selectivity of formation of EB HP remained approximately 90%.

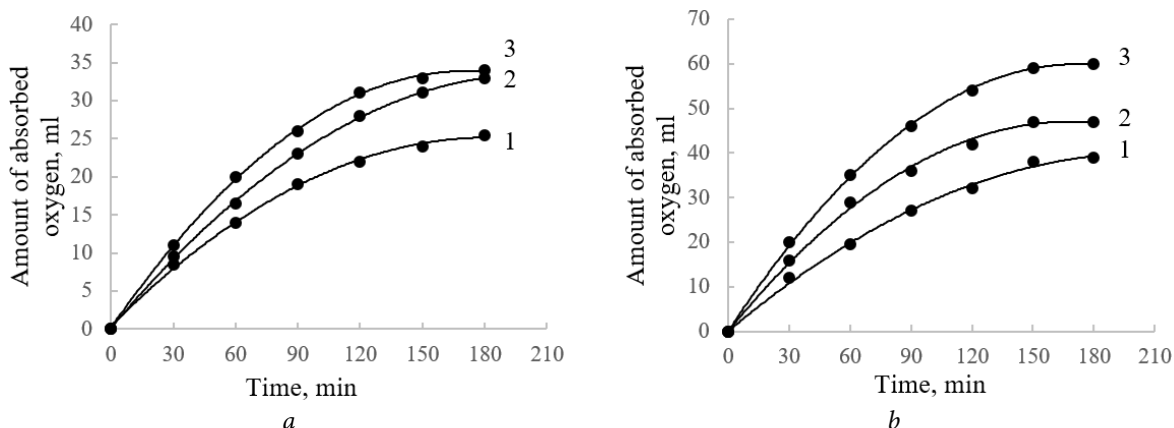


Fig. 1. Influence of temperature on the liquid-phase oxidation reaction of EB under the presence of: *a* - IPB HP, *b* - *N*-HPI. Temperature, °C: 1 - 110; 2 - 120; 3 - 130; IPB HP content is 2.5% wt.; *N*-HPI content is 3.0% wt.

Studies under the presence of IPB HP initiator have shown that the best results are achieved at a temperature of 130 °C, the conversion of hydrocarbon in this case is 11.6% with a selectivity of hydroperoxide formation of 89.0%. The conversion of EB and the selectivity of its HP formation were 16.5% and 91.5%, respectively, in case of oxidation of EB with *N*-HPI. Thus, using *N*-HPI instead of IPB HP, an increase in the oxidation rate and conversion of EB by 1.5-2 times is observed, while maintaining a fairly high selectivity of the process.

Table 1. Influence of temperature and reaction time on the conversion of EB and the selectivity of its HP formation during oxidation. IPB HP content is 2.5% wt., *N*-HPI content is 3.0% wt.

Initiator/catalyst	Temperature, °C	Reaction time, h	The EB HP content in the oxidation products, % wt.	Selectivity of formation of EB HP, %	Conversion EB, %
IPB HP	110	3	5.7	88.0	6.5
	120		8.0	88.5	9.0
	130		10.3	89.0	11.6
<i>N</i> -HPI	110	3	7.6	89.3	8.6
	120		14.4	93.0	15.5
	130	1	10.0	93.3	10.7
		2	13.2	92.5	14.3
		3	15.1	91.5	16.5

Based on the nature of the curves "amount of absorbed oxygen - time" (see Fig. 1), it can be seen the more active interaction of hydrocarbon with oxygen in the initial period of time, and, consequently, the rate of oxidation of EB over time changes, as evidenced by the results of studies. In this case, as can be seen from Table 1, the average rate of accumulation of EB HP decreases about 2 times from 10.0 to 5.0% wt. per hour. At the same time there is a slight decrease of selectivity of formation of EB HP from 93.3 to 91.5%.

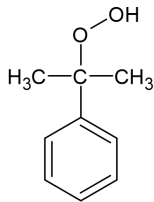
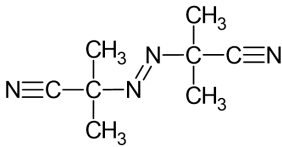
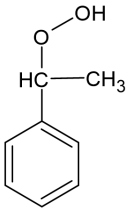
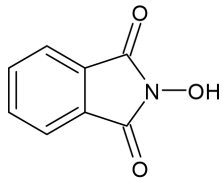
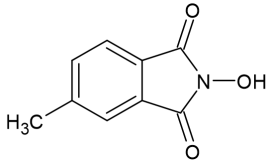
Study on the effect of catalyst and/or initiator structure on the oxidation of ethylbenzene

We studied the effect of different catalysts and initiators on EB oxidation process at 120-130 °C, using IPB HP, AIBN and EB HP as initiators, *N*-HPI and 4-methyl-*N*-HPI as catalysts, and investigated joint action of *N*-HPI with EB HP and *N*-HPI with AIBN (Fig. 2).



Table 2 shows the oxidation of EB with the EB HP initiator proceeds at a slower rate compared to the use of IPB HP. Indeed, there is a slight increase in the selectivity of the formation of EB HP. The highest content of EB HP (15.1%) is formed by oxidation of EB at 130 °C in the presence of *N*-HPI. Combined action of *N*-HPI with EB HP allows us to obtain oxidate with 15.8% HP content, however at that decrease of selectivity of formation of HP from 91.5 to 89.0% is observed.

Table 2. Effect of different catalysts and initiators on the oxidation process of EB. Reaction time is 3 h; temperature is 130 °C

Initiator/catalyst	The EB HP content in the oxidation products, % wt.	Selectivity of formation of EB HP, %	Average rate of formation of EB HP, % wt./h
IPB HP 	10.3	89.0	3.4
AIBN 	10.0	90.0	3.3
EB HP 	8.7	90.1	2.9
<i>N</i> -HPI 	15.1	91.5	5.0
EB HP and <i>N</i> -HPI	15.8	89.0	5.2
AIBN and <i>N</i> -HPI	14.9	90.0	5.0
<i>N</i> -HPI*	14.4	93.0	4.8
4-methyl- <i>N</i> -HPI* 	14.2	92.0	4.7

* - temperature 120 °C



Study on the oxidation of ethylbenzene under the presence of 4-methyl-N-hydroxyphthalimide

We investigated the effect of the concentration of 4-methyl-*N*-HPI at 120 °C for 1.5 h. By Table 3, the increase of catalyst content from 1.7 to 3.3% wt. increases the oxidation rate of EB. 4-Methyl-*N*-HPI in comparison with initiator - isopropylbenzene showed higher catalytic activity in the process of liquid-phase oxidation of EB to HP.

Table 3. Effect of temperature and concentration of 4-methyl-*N*-HPI on the oxidation of EB.

4-Methyl-*N*-HPI catalyst content is 3.3% wt.; reaction time is 1.5 h

Temperature, °C	Catalyst content, % wt. of hydrocarbon feed	The EB HP content in the oxidation products, % wt.	Selectivity of formation of EB HP, %
110	3.3	9.1	91.0
120	1.7	11.3	90.0
	2.5	11.9	91.5
	3.3	13.6	92.3
130	3.3	15.2	89.8

We investigated liquid-phase oxidation of EB under the presence of 4-methyl-*N*-HPI. When studying the effect of temperature, the authors found that increasing it from 110 to 130 °C increases the content of EB HP from 9 to 15% wt. while keeping its formation selectivity of about 90% (Table 3, Fig. 3). We studied the effect of catalyst concentration at 120 °C because at 130 °C a decrease of selectivity is observed, an increase of catalyst concentration from 1.7 to 3.3% wt. leads to an increase of EB HP from 11 to 13%.

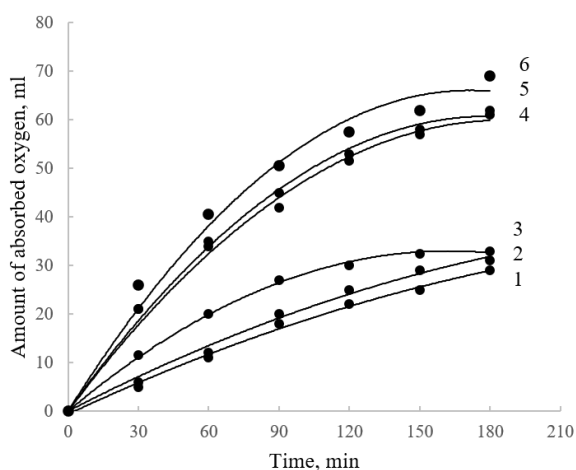


Fig. 2. Dependence of the oxidation rate of EB on the structure of the catalyst and/or initiator(s).

Temperature is 130 °C; content: initiators (IPB HP, EB HP, AIBN) 2.5% wt., catalyst (*N*-HPI) 3.0% wt. Initiator/catalyst: 1 - EB HP; 2 - AIBN; 3 - IPB HP; 4 - *N*-HPI + AIBN; 5 - *N*-HPI; 6 - *N*-HPI + EB HP.

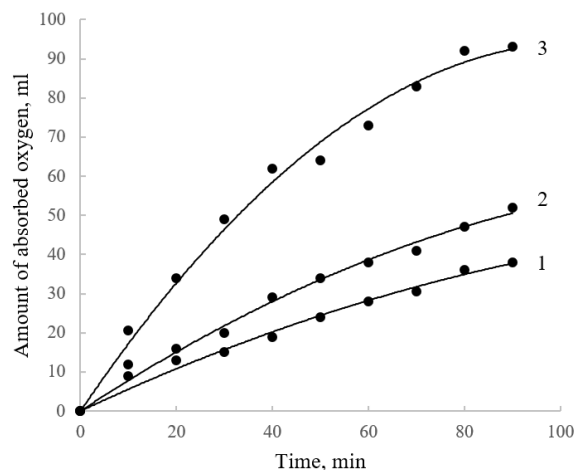


Fig. 3. Influence of temperature on the liquid-phase oxidation reaction of EB under the presence of 4-methyl-*N*-HPI. 4-methyl-*N*-HPI content is 3.3% wt.; temperature, °C: 1 - 110; 2 - 120; 3 - 130

Table 4 shows the material balance of EB oxidation under the most appropriate conditions.



Table 4. Material balance of the liquid phase oxidation of EB. Temperature is 130 °C; *N*-HPI catalyst content is 3.0% wt.; reaction time is 3 h

Components	Molecular weight, g/mol	input		output	
		g	mol	g	mol
EB	106	43.35	0.409	36.20	0.341
Oxygen	32	0.09	0.003	-	-
<i>N</i> -HPI	163	1.30	0.008	1.30	0.008
EB HP	124	-	-	6.76	0.055
Losses	-	-	-	0.50	0.016
Total	-	44.74	0.420	44.74	0.420

Conclusions

We studied principles of ethylbenzene oxidation under the presence of isopropylbenzene initiator and phthalimide catalysts as well as influence of different parameters: temperature, reaction time, concentration of catalyst/initiator. Thus, based on the studies conducted, it is possible to recommend the following reaction conditions of EB oxidation: phthalimide catalyst content of 3% wt. of hydrocarbon taken for oxidation, temperature is 130 °C, reaction time is 3 h. The content of formed EB HP is 15.1% wt., the selectivity of formation of EB HP is 91.5 %, which is almost 2 times higher than the parameters of the oxidation process of EB at the Nizhnekamsk chemical plant. The authors realized, that the presence of *N*-HPI in the process of liquid-phase oxidation of ethylbenzene allows us to increase the speed of hydrocarbon oxidation at maintenance of high (over 90%) selectivity of hydroperoxide formation approximately by 1.5-2.0 times. Consequently, application of 4-methyl-*N*-HPI in the ethylbenzene oxidation reaction provides the achievement the same qualitative indices of selectivity, hydrocarbon conversion, as in the case of application of *N*-HPI, with reduction of reaction time by 2 times. We conducted a balance experiment and compiled a material balance, which is important for the industrial implementation of this process. It allows us to monitor the material flows of raw materials, semi-products, plan the costs of reagents, and form an idea of the cost of the final product and the amount of waste.

Hence, the use of phthalimide catalysts increases the efficiency of ethylbenzene hydroperoxide production. It can be used to improve the technology of propylene oxide and styrene production - valuable products of basic chemical and petrochemical synthesis.

References

1. **Budarina, V.I.**(2021) Petrochemistry. Ecologically clean production of propylene oxide. HPPO-process, *XI Vserossi-jskij festival` nauki*. Nizhny Novgorod: NGASU [online]. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47328061> (accessed 21.04.2023) (in Russian).
2. **Voronov, N.A.** (2022) Analysis of modern propylene oxide production technologies, *NefteGazoXimiya*, (3), pp. 22-26. DOI:10.24412/2310-8266-2022-3-22-26 (in Russian).
3. **Kawabata, T., Yamamoto, J., Koike, H. & Yoshida, S.** (2019) Trends and Views in the Development of Technologies for Propylene Oxide Production, *R&D Report, "SUMITOMO KAGAKU"*, 2019(1), pp. 8.
4. **Kurganova, E.A., Frolov, A.S., Korshunova, A.I., Koshel, G.N. & Yarkina, E.M.** (2021) Hydroperoxide method for the synthesis of p-tert-butylphenol, *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 70(10), pp. 1951-1956. DOI:10.1007/s11172-021-3302-4.



5. **Kurganova, E.A., Frolov, A.S., Koshel, G.N. & Kabanova, V.S.** (2022) The reaction of cyclohexylbenzene oxidation in the presence of solvents, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(1), pp. 88-94 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1> (accessed 21.04.2023) (in Russian).
6. **Gumerova, E.R., Efanova, E.A. & Murtazin, N.F.** (2015) Improvement of ethylbenzene oxidation to ethylbenzene hydroperoxide, *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*, (18) [online]. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-protssesa-okisleniya-etilbenzola-do-gidroperoksida-etilbenzola> (accessed 21.04.2023) (in Russian).
7. **Golubeva, I.A. & Zhagfarov, F.G.** (2020) Gas-processing enterprises of Russia - sources of raw materials for oil and gas chemistry. Problems and solutions, *Mat-ly III Mezhdunar. nauch.-texn. foruma po ximicheskim tekhnologiyam i neftegazopererabotke «Nefteximiya – 2020»*. Minsk: BGTU [online]. Available at: <https://elib.belstu.by/handle/123456789/36965> (accessed 21.04.2023) (in Russian).
8. **Huafeng, Shao, Xiaoxue, Chen, & Aihua, He.** (2022) Strategy for isoprene-styrene multi-block copolymers obtained by stereospecific copolymerization through $TiCl_4/MgCl_2$ catalyst, *Materials Today Communications*, (30) [online]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.103044> (accessed 21.04.2023).
9. **Anname, L., Anzel, F., Daniel, O. & Rehana, M.E.** (2022) Magnetic styrene polymers obtained via coordination polymerization of styrene by Ni and Cu nanoparticles, *Inorganic Chemistry Communications*, (142) [online]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2022.109586> (accessed 21.04.2023).
10. **Danov, S.M., Sulimov, A.V., Ryabova, T.A. & Ovcharov, A.A.** (2011) Main trends in propylene oxide production, *Trudy Nizhegorodskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta im. R.E. Alekseeva*, 3(90), pp. 267-273 (in Russian).
11. **Smolin, R.A., Elimanova, G.G., Batyrshin, N.N. & Kharlampidi, H.E.** (2011) Hydroperoxide epoxidation of model octene-1 under the presence of molybdenum blue, *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*, (18) [online]. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gidroperoksidnoe-epoksidirovanie-modelnogo-oktena-1-v-prisutstvii-molibdenovoy-sini> (accessed 21.04.2023) (in Russian).
12. **Minisci, F. et al** (2003) Selective functionalisation of hydrocarbons by nitric acid and aerobic oxidation catalysed by *N*-hydroxyphthalimide and iodine under mild conditions, *Tetrahedron Letters*, 44(36), pp. 6919-6922. DOI: 10.1002/chin.200349050.
13. **Melone, L. et al** (2012) Selective catalytic aerobic oxidation of substituted ethylbenzenes under mild conditions, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, (355), pp. 155-160. DOI: 10.1016/j.molcata.2011.12.009.
14. **Habibi, D. et al** (2013) Efficient catalytic systems based on cobalt for oxidation of ethylbenzene, cyclohexene and oximes in the presence of *N*-hydroxyphthalimide, *Applied Catalysis A: General*, (466), pp. 282-299. DOI: 10.1016/j.apcata.2013.06.045.
15. **Toribio, P.P., Campos-Martin, J.M., Fierro, J.L. & Toribio, P.P.** (2005) Liquid-phase ethylbenzene oxidation to hydroperoxide with barium catalysts, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 227(1-2), pp. 101-105. DOI: 10.1016/j.molcata.2004.10.003.
16. **Krylov, I.B., Terent'ev, A.O., Krylov, I.B. & Vil, V.A.** (2015) Cross-dehydrogenative coupling for the intermolecular C–O bond formation, *Beilstein journal of organic chemistry*, 11(1), pp. 92-146. DOI:10.3762/bjoc.11.13

Received 03.05.2023

Approved after reviewing 12.05.2023

Accepted 15.06.2023



DIASTEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF CHROMENO[4,3-*D*] PYRIMIDINES

A. M. Uryadova, E. S. Makarova, S. I. Filimonov

Anastasia M. Uryadova, student; **Elena S. Makarova**, postgraduate student, assistant; **Sergey I. Filimonov**, Doctor of Chemical Sciences, Professor
Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, filimonov@ystu.ru

Keywords:
hexahydrochromeno[4,3-*d*]pyrimidines,
resorcinol, acid-catalyzed condensation,
diastereoselectivity

Abstract. The paper investigates the diastereoselective synthesis of chromeno[4,3-*d*]pyrimidines by isolation and cyclization of diastereomerically pure dihydropyrimidine addition intermediates to resorcinol. The authors discovered the reversibility of the addition reaction to be an important factor that could neutralize the dominant formation of one of the intermediate diastereomers.

For citation:

Uryadova, A.M., Makarova, E.S. & Filimonov, S.I. (2023). Diastereoselective synthesis of chromeno[4,3-*d*]pyrimidines, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(2), pp. 66-71 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Introduction

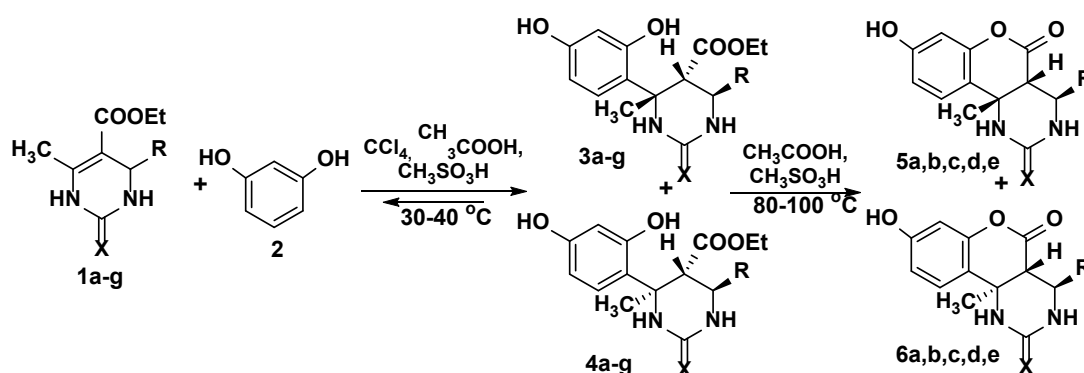
Nowadays, the diastereoselectivity of pyrimidines and chromanes syntheses is a relevant issue [1, 2]. It is due to a great difference of the pharmacological activity of these structures having stereogenic centres and also with the presence of chirality in their natural analogues [3, 4]. For example, (*S*)-enantiomer of monastrol has 15 times stronger anticancer activity than (*R*)-monastrol [5, 6]. Most commonly, complex catalytic systems are used to produce dihydropyrimidines and chromanes with chiral atoms [7-9].

We have previously synthesized chromeno[4,3-*d*] pyrimidines based on urea and thiourea [10, 11] using available acid catalysts and solvents, and determined the diastereoselectivity of their formation [12]. However, based on the proposed reaction pathway, large differences in the diastereomeric composition of the substituted 2-thio- and 2-oxochromeno[4,3-*d*]pyrimidines remained unclear. Therefore, the isolation and determination of the structure of noncyclic intermediates and their further cyclization products was important to determine the stereoadjoint synthesis of chromeno[4,3-*d*]pyrimidines.

We developed a special technique allowed us to slow down the cyclization process. Therefore we reacted dihydropyrimidines **1a-g** and resorcinol **2** at 30-40 °C, which is lower than in analogous syntheses [10, 11]. Additionally, we added CCl₄ to catalytic system AcOH/MeSO₃H (Fig.1). The reaction time increased significantly to 11-18 h, which allowed more intermediates to accumulate in the reaction mass. Extraction of the reaction mixture into water transferred all



the presented structures into solid form, including unreacted starting components, intermediates **3** and **4**, and, as a rule, two diastereomers of chromeno[4,3-*d*]pyrimidines **5** and **6**. It is worth noting that similar results were observed for thiourea- and urea-based chromenes but the accumulation of predominantly intermediates proved to be difficult due to the simultaneous occurrence of several processes during the reaction. Indeed, despite this, only one non-cyclic diastereomer **3** was dominant and compound **4** was fixed only in trace amounts, probably due to its better solubility in water. The purification by re-purification from weakly alkaline solution resulted in the isolation of the dominant diastereomer **3** with low yields up to 37%, and a diastereomeric purity of more than 90% according to NMR spectroscopy.



1, 3, 4, 5, 6: R = C₆H₅, X = S (**a**); R = 4-Me-C₆H₄, X = S (**b**); R = 4-MeO-C₆H₄, X = S (**c**); R = C₆H₅, X = O (**d**); R = 4-Me-C₆H₄, X = O (**e**); R = 4-MeO-C₆H₄, X = O (**f**); R = 3-NO₂-C₆H₄, X = O (**g**);

Fig. 1. Scheme of the cyclisation reaction of dihydropyrimidines **1a-g** and resorcinol **2**

We determined the structure of the **3a-g** compounds by NMR spectroscopy and mass spectrometry. The key signals in the ¹H NMR spectrum were the aliphatic protons of the pyrimidine cycle in the range of 3.8-4.1 ppm with small spin-spin coupling constants (SSCC) around 3.5-4.8 Hz and the signals of the ether group. Using the NOESY spectrum of compound **3d** we recorded a low intensity cross-peak of the 5-H proton at the carboxyl group with protons of the 4-Me group, along with the absence of 5-H cross-peaks with protons of the phenyl group. The NOESY spectrum also showed symmetrical 6-H cross-peaks with phenyl group protons and with the 1-NH group. This allowed us to define compound **3** as a (4*R*^{*}, 5*S*^{*}, 6*R*^{*})-diastereomer, where protons of the 6-H, 4-Me group are in the equatorial position relative to the pyrimidine cycle plane.

The use of pure (4*R*^{*}, 5*S*^{*}, 6*R*^{*})-diastereomers of **3a,b,c,d,e** for their cyclization into chromeno[4,3-*d*]pyrimidines allowed us to determine the diastereone-directed process, as structure **3** excludes epimerization at the defining C(4) position of the pyrimidine cycle. The best cyclization conditions were determined previously [10, 11]. The relative changes in the composition of the products were monitored by NMR spectroscopy. The signal of the proton H-4 of the main diastereomer **5**, which was not overlapped by other signals, was taken as the unit. In the case of cyclization of compound **3a** the diastereomeric composition of chromanes **5a:6a** changed insignificantly; before cyclization their ratio was 10:1 and after it was 10:0.7 (Fig. 2). The intermediate diastereomer **3a** was more than halved and the (4*R*^{*}, 4*aS*^{*}, 10*bR*^{*})-product **5a** corresponding to the configuration of intermediate **3a** remained dominant. In the case of the urea-based structures, two chromeno[4,3-*d*]pyrimidines **5e** and **6e** diastereomers were formed from the dominant non-cyclic diastereomer **3e** in a ratio of



approximately 1:1 (Fig. 3). This result of the cyclization of **3e** is probably due to its reversible decomposition into its original components followed by the reattachment of resorcin **2** to the double bond of dihydropyrimidine **1**. This led to an equalization of the diastereomeric products **5** and **6**, even if the minor diastereomer **4** was initially formed in smaller amounts. Reversible decomposition of the **3e** structure was indicated by the accumulation of the initial pyrimidine **1e** in the cyclization products (the integral signal area increased by approximately 2-fold). Unlike the products on urea, the structures with thio-fragment exhibited an insignificant change in the initial dihydropyrimidine signal. For an alignment of the oxo-product ratio 5:6 to a 1:1 composition to occur, it should also be assumed that the minor diastereomer **4** cycles are faster than its competitor **3**.

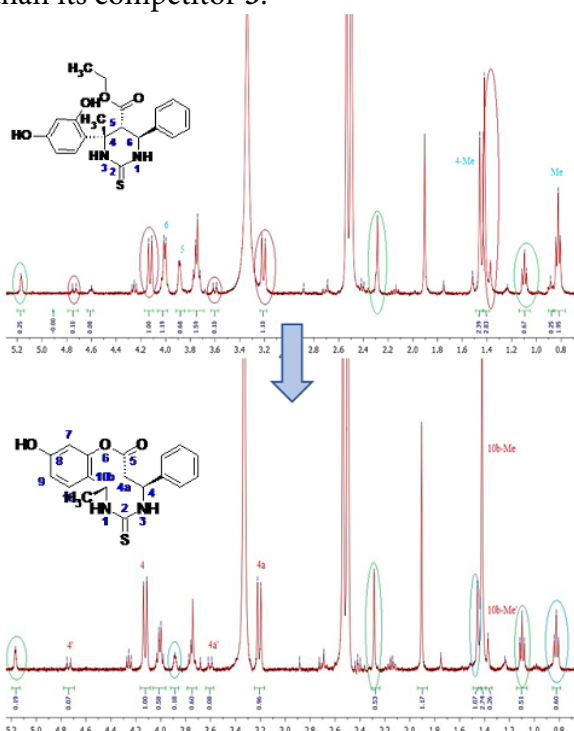


Fig. 2. ^1H NMR spectra when cyclizing **3a** to **5a**

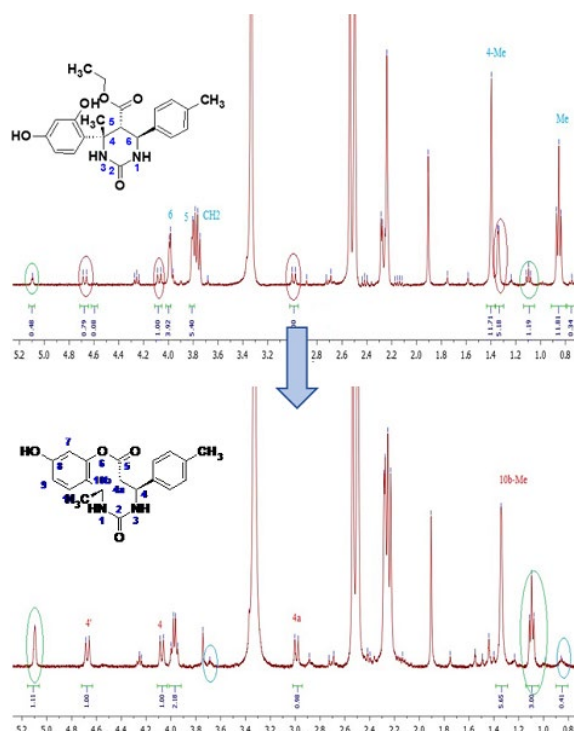


Fig. 3. ^1H NMR spectra when cyclizing **3e** to **5e** and **6e**

Through a series of cyclizations we have found the important factors for the diastereonation reaction of chromenopyrimidine formation. They are the ratio of diastereomeric esters formed during the initial attachment of resorcin to dihydropyrimidine-2-thiones via the double bond and the reversibility of this reaction. These parameters are key for determining the diastereomer ratios in the final products. Thus, the thiochromenopyrimidines the diastereomer ratio of the intermediate esters is dominant. The reversibility of the reaction in this case has no significant influence. In the example of dihydropyrimidin-2-ones the reversibility of the reaction has a greater influence on the alignment of the diastereomer ratio of the chromeno[4,3-*d*]pyrimidines. Therefore, even using one ester diastereomer for cyclization a mixture of chromeno[4,3-*d*]pyrimidine diastereomers in the ratio 1:1 is formed.

Experimental part

We recorded IR spectra in reflected light on a Spectrum Two PerkinElmer FT-IR spectrometer at $700\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$. Also we recorded the NMR spectra on a "Bruker DRX-400" instrument for $\text{DMSO-}d_6$ solutions at $30\text{ }^\circ\text{C}$. As reference for the chemical shifts we used the signals of



the residual solvent protons in ^1H NMR ($\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm) and ^{13}C NMR ($\delta_{\text{C}} = 39.5$ ppm). We used tetramethylsilane signal (IOC RAS, Moscow) as a marker. We recorded mass spectra on a FINNIGAN MAT.INCOS 50 mass spectrometer at an ionization voltage of 70 eV and a temperature of 100-220 °C in the ionization chamber (IOC RAS, Moscow). Elemental analysis we conducted in analytical laboratory INEOS RAS Moscow on analyzer "PerkinElmer 2400". To determine melting and boiling points we used apparatus BüchiM-560.

We heated pyrimidinone(thione) **1a-g** (1 mmol) with 1,3-benzoldiol **2** (2 mmol) in a mixture of CCl_4 (5 ml) and AsOH (0.5 ml) in presence of 50 μl MeSO_3H (7.7×10^{-4} M) at 30-40 °C for 11-18 hours. Then we cooled the reaction mixture and poured it into a three per cent aqueous NaHCO_3 solution (10 mL). We filtered off the precipitate and washed it with water. To purify the reaction mixture from the initial pyrimidine, we added 1 ml of a 6% NaOH solution to the obtained precipitate, separated the insoluble part by filtration. Then we added 1-2 ml of a 6% HCl solution to the filtrate until the alkali was completely neutralized. After it, we filtered the resulting precipitate, washed with water, and dried on air at room temperature.

Ethyl (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-dihydroxyphenyl)-4-methyl-6-phenyl-2-thiohexahydropyrimidine-5-carboxylate (3a). Yield 58 mg (15%), m.p. 182-184 °C. NMR spectrum ^1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 0.82 (mp, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 1.46 (s, 3 H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 3.76 (qu, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 3.89 (d, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J = 4.2$) 4.01 (d, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J = 4.2$), 6.26 (dd, 1 H, $\text{C}(5')\text{H}$, $J = 8.6, 1.8$), 6.39 (d, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}$, $J = 1.8$), 6.92 (d, 1 H, $\text{C}(6')\text{H}$, $J = 8.6$), 7.06 (d, 2 H, $\text{C}(2'',6'')\text{H}$, $J = 8.1$), 7.22-7.33 (m, 3 H, $\text{C}(3'',4'',5'')\text{H}$), 8.22 (br.s, 1 H, NH), 8.49 (s, 1 H, NH), 9.32 (s, 1 H, OH), 9.71 (s, 1 H, OH). NMR spectrum ^{13}C (100 MHz, δ , ppm.): 13.72, 23.13, 48.72, 54.34, 57.99, 59.25, 104.10, 106.14, 121.57, 126.35, 126.46, 127.66 (2 C), 128.53 (2 C), 138.14, 157.75, 168.51, 175.90, 176, 75. Found (%): C, 61.91; H, 5.71; N, 7.22. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Calculated (%): C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25.

Ethyl (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-dihydroxyphenyl)-4-methyl-6-(4-methylphenyl)-2-thiohexahydropyrimidine-5-carboxylate (3b). Yield 109 mg (27%), m.p. 221-223 °C. NMR spectrum ^1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 0.86 (tr, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 1.45 (s, 3 H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 2.24 (c, 3 H, $\text{C}(4'')\text{CH}_3$), 3.76 (qu, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 3.89 (d, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J = 4.7$), 3.97 (d, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J = 4.7$), 6.22 (dd, 1 H, $\text{C}(5')\text{H}$, $J = 8.6, 2.2$), 6.41 (d, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}$, $J = 2.2$), 6.88 (d, 1 H, $\text{C}(6')\text{H}$, $J = 8.6$), 6.93 (d, 2 H, $\text{C}(2'',6'')\text{H}$, $J = 8.3$), 7.08 (d, 2 H, $\text{C}(3'',5'')\text{H}$, $J = 8.3$), 8.14 (s, 1 H, NH), 8.41 (s, 1 H, NH), 10.30 (br. s, 2 H, OH). NMR spectrum ^{13}C (100 MHz, δ , ppm): 13.75, 20.60, 23.19, 48.77, 54.29, 58.02, 59.30, 104.10, 106.17, 121.63, 126.37 (2 C) 128.56 (2 C), 128.69, 135.09, 136.68, 148.25, 153.67, 158.42, 165.29. Found (%): C, 62.81; H, 6.01; N, 6.96. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Calculated (%): C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99.

Ethyl (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-dihydroxyphenyl)-4-methyl-6-(4-methylphenyl)-2-thiohexahydropyrimidine-5-carboxylate (3c). Yield 108 mg (26%), m.p. 180-182 °C. NMR spectrum ^1H (500 MHz, δ , ppm., J/Hz): 0.89 (mp, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 1.46 (s, 3 H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 3.71 (s, 3 H, $\text{C}(4'')\text{OCH}_3$), 3.80 (qu, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 3.84 (d, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J = 5.0$), 3.96 (d, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J = 5.0$), 6.26 (dd, 1 H, $\text{C}(5')\text{H}$, $J = 8.5, 2.4$), 6.39 (d, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}$, $J = 2.4$), 6.84 (d, 2 H, $\text{C}(2'',6'')\text{H}$, $J = 8.3$), 6.93 (d, 1 H, $\text{C}(6')\text{H}$, $J = 8.5$), 7.08 (d, 2 H, $\text{C}(3'',5'')\text{H}$, $J = 8.3$), 8.13 (s, 1 H, NH), 8.41 (s, 1 H, NH), 9.33 (s, 1 H, OH), 9.72 (s, 1 H, OH). NMR spectrum ^{13}C (126 MHz, δ , ppm.): 13.71, 48.74, 53.73, 54.99, 59.20, 104.01, 106.05, 113.34, 121.53, 127.55,



128.57, 129.83, 153.58, 157.65, 158.59, 168.63, 176.48. Found (%): C, 50.27; H, 5.78; N, 6.69. $C_{21}H_{24}N_2O_5S$. Calculated (%): C, 60.56; H, 5.81; N, 6.73.

Ethyl (4*R,5*S**,6*R**)-4-(2,4-dihydroxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-6-phenylhexahydropyrimidine-5-carboxylate (3d)**. Yield 136 mg (37%), m.p. 248-250 °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3442 (OH), 3298, 3214 (NH), 1726 (COOEt), 1650 (NH-C=O), 1596, 1518 (C=C), 1223, 1184 (C-O). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm., J/Hz): 0.82 (tr, 3 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.1$), 1.41 (s, 3 H, C(4)CH₃), 3.76 (qu, 2 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.1$), 3.85 (d, 1 H, C(5)H, $J = 3.9$), 4.04 (d, 1 H, C(6)H, $J = 3.9$), 6.26 (dd, 1 H, C(5')H, $J = 8.6, 2.2$), 6.38 (d, 1 H, C(3')H, $J = 2.2$), 6.60 (br. s., 1 H, NH), 6.79 (br. s., 1 H, NH), 7.06 (d, 1 H, C(6')H, $J = 8.6$), 7.09 (d, 2 H, C(2'',6'')H, $J = 7.8$), 7.21 (tr, 1 H, C(4'')H, $J = 7.8$), 7.29 (tr, 2 H, C(3'',5'')H, $J = 7.8$), 9.26 (br. s., 1 H, OH), 9.62 (br. s., 1 H, OH). NMR spectrum ^{13}C (100 MHz, δ , ppm.): 13.81, 24.10, 49.96, 53.83, 56.84, 58.98, 104.00, 106.06, 122.69, 126.39 (2 C), 127.28, 127.97 (2 C), 128.51, 139.57, 153.87, 156.02, 157.56, 168.92. Found (%): 64.67; H, 5.97; N, 7.53. $C_{20}H_{22}N_2O_5$. Calculated (%): C, 64.85; H, 5.99; N, 7.56.

Ethyl (4*R,5*S**,6*R**)-4-(2,4-dihydroxyphenyl)-4-methyl-6-(4-methylphenyl)-2-oxohexahydropyrimidine-5-carboxylate (3e)**. Yield 62 mg (16%), m.p. 216-218 °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3500, 3401 (OH), 3206 (NH), 1724 (COOEt), 1644 (NH-C=O), 1600, 1511 (C=C), 1191, 1181 (C-O). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm., J/Hz): 0.86 (tr, 3 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.0$), 1.41 (s, 3 H, C(4)CH₃), 2.24 (s, 3 H, C(4'')CH₃), 3.76 (qu, 2 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.0$), 3.82 (d, 1 H, C(5)H, $J = 3.7$), 4.00 (d, 1 H, C(6)H, $J = 3.7$), 6.26 (dd, 1 H, C(5')H, $J = 7.8, 2.4$), 6.37 (d, 1 H, C(3')H, $J = 2.4$), 6.48 (br. s., 1 H, NH), 6.73 (br. s., 1 H, NH), 6.97 (d, 2 H, C(2'',6'')H, $J = 7.8$), 7.02 - 7.11 (m, 3 H, C(6',3'',5'')H), 9.23 (br. s., 1 H, OH), 9.59 (s, 1 H, OH). NMR spectrum ^{13}C (100 MHz, δ , ppm.): 13.81, 20.57, 24.10, 49.97, 53.57, 56.85, 59.00, 103.98, 106.03, 106.17, 126.28 (2 C), 128.50 (2 C), 129.63, 136.36, 136.51, 153.83, 156.01, 157.53, 169.00. Found (%): C, 65.47; H, 6.26; N, 7.25. $C_{21}H_{24}N_2O_5$. Calculated (%): C, 65.61; H, 6.29; N, 7.29.

Ethyl (4*R,5*S**,6*R**)-4-(2,4-dihydroxyphenyl)-4-methyl-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxohexahydropyrimidine-5-carboxylate (3f)**. Yield 70 mg (17%), m.p. 181-183 °C. NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm., J/Hz): 0.87 (tr, 3 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.1$), 1.39 (s, 3 H, C(4)CH₃), 3.70 (s, 3 H, C(4'')CH₃), 3.79 - 3.81 (m, 3 H, $COOCH_2CH_3$, C(5)H), 3.97 (d, 1 H, C(6)H, $J = 4.5$), 6.25 (dd, 1 H, C(5')H, $J = 8.5, 2.0$), 6.36 (d, 1 H, C(3')H, $J = 2.0$), 6.43 (s, 1 H, NH), 6.68 (s, 1 H, NH), 6.83 (d, 2 H, C(2'',6'')H, $J = 8.5$), 6.97 (d, 2 H, C(3'',5'')H, $J = 8.5$), 7.04 (d, 2 H, C(6')H, $J = 8.4$), 9.25 (s, 1 H, OH), 9.60 (s, 1 H, OH). NMR spectrum ^{13}C (100 MHz, δ , ppm.): 13.86, 24.11, 50.07, 53.25, 55.06, 56.80, 58.99, 103.99, 106.01, 113.39 (2 C), 122.75, 127.50, 128.47 (2 C), 131.41, 153.83, 155.93, 157.51, 158.53, 169.06. Found (%): C, 62.73; H, 6.01; N, 6.97. $C_{21}H_{24}N_2O_6$. Calculated (%): C, 62.99; H, 6.04; N, 7.00.

Ethyl (4*R,5*S**,6*R**)-4-(2,4-dihydroxyphenyl)-4-methyl-6-(3-nitrophenyl)-2-oxohexahydropyrimidine-5-carboxylate (3g)**. Yield 35 mg (8%), m.p. 195-197 °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3378, 3316 (OH), 3245 (NH), 1710 (COOEt), 1649 (NH-C=O), 1605, (C=C), 1525, 1348 (NO₂), 1225, 1181 (C-O). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm., J/Hz): 0.79 (tr, 3 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.0$), 1.41 (s, 3 H, C(4)CH₃), 3.75 (qu, 2 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.0$), 3.92 (d, 1 H, C(5)H, $J = 3.4$), 4.18 (d, 1 H, C(6)H, $J = 3.4$), 6.26 (dd, 1 H, C(5')H, $J = 8.4, 1.8$), 6.39 (d, 1 H, C(3')H, $J = 1.8$), 6.86 (br. s., 1 H, NH), 8.90 (br/s., 1 H, NH), 7.05 (d, 1 H, C(6')H, $J = 8.4$), 7.52 (d, 1 H, C(6'')H, $J = 7.8$), 7.59 (tr, 1 H, C(5'')H, $J = 7.8$), 8.01 (s, 1 H, C(2'')H), 8.11 (d, 1 H, C(4'')H, $J = 7.8$), 9.21 (br. s., 1 H, OH), 9.73 (br. s., 1 H, OH). NMR spectrum ^{13}C (100 MHz, δ ,



ppm.): 13.69, 24.15, 49.75, 53.20, 56.85, 59.31, 104.09, 106.15, 121.20, 122.20, 122.38, 128.35, 129.68, 133.52, 142.08, 147.46, 153.92, 155.78, 157.66, 168.69. Found (%): C, 57.61; H, 5.07; N, 10.08. C₂₀H₂₁N₃O₇. Calculated (%): C, 57.83; H, 5.10; N, 10.12.

Thus, we cyclized compounds **3** according to the corresponding procedures [10, 11].

References

1. Heravi, M.M., Moradi, R., Mohammadkhani, L. & Moradi, B. (2018) Current progress in asymmetric Biginelli reaction: an update, *Mol. Diversity*, (22), pp. 751-767. DOI: 10.1007/s11030-018-9841-4 [online]. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-018-9841-4> (accessed 14.02.2023).
2. Dalpozzo, R. & Mancuso, R. (2019) Recent advances in organocatalyzed asymmetric synthesis of benzopyran and benzodihydropyran (chromane) nuclei, *Symmetry*, 11(12), pp. 1510. DOI: 10.3390/sym11121510 [online]. Available at: <https://www.mdpi.com/2073-8994/11/12/1510>
3. Shen, H.C. (2009) Asymmetric synthesis of chiral chromans, *Tetrahedron*, (65), pp. 3931-3952. DOI: 10.1016/j.tet.2009.02.002.
4. Hang, Z., Zhu, J., Lian, X., Xu, P., Yu, H. & Han, S. (2016) A highly enantioselective Biginelli reaction using self-assembled methanoproline–thiourea organocatalysts: asymmetric synthesis of 6-isopropyl-3,4-dihydropyrimidines, *Chem. Commun.*, 52(1), pp. 80-83. DOI: 10.1039/C5CC07880F [online]. Available at: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2015/cc/c5cc07880f> (accessed 14.02.2023).
5. Debonis, S., Simorre, J.P., Crevel, I., Lebeau, L., Skoufias, D.A., Blangy, A., Ebel, C., Gans, P., Cross, R., Hackney, D.D., Wade, R.H. & Kozielski, F. (2003) Interaction of the mitotic inhibitor monastrol with human kinesin Eg5, *Biochemistry*, 42(2), pp. 338–349. DOI: 10.1021/bi026716j [online]. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi026716j>
6. Gong, L. Z., Chen, X.H. & Xu, X.Y. (2007) Asymmetric organocatalytic Biginelli reactions: a new approach to quickly access optically active 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones, *Chem. - Eur. J.*, 13(32), pp. 8920-8926. DOI: 10.1002/chem.200700840 [online]. Available at: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/chem.200700840> (accessed 14.02.2023).
7. Zu, L., Zhang, S., Xie, H. & Wang, W. (2009) Catalytic asymmetric oxa-Michael-Michael cascade for facile construction of chiral chromans via an amination intermediate, *Org. Lett.*, 11(7), pp. 1627-1630.
8. Yu, H., Xu, P., He, H., Zhu, J., Lin, H. & Han, S. (2017) Highly enantioselective Biginelli reactions using methanopyrroline/thiourea–based dual organocatalyst systems: asymmetric synthesis of 4-substituted unsaturated aryl dihydropyrimidines, *Tetrahedron: Asymmetry*, 28(2), pp. 257-265.
9. Hu, N., Li, K., Wang, Z. & Tang, W. (2016) Synthesis of chiral 1,4-benzodioxanes and chromans by enantioselective palladium-catalyzed alkene aryloxyarylation reactions, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 55(16), pp. 5044-5048.
10. Filimonov, S.I., Chirkova, Zh.V., Kabanova, M.V., Makarova, E.S., Shetnev, A.A., Panova, V.A. & Suponitsky, K.Yu. (2019) A condensation of Biginelli products with 1,3-benzenediols: a facile access to diastereomerically pure hexahydro-5H-chromeno[4,3-d]pyrimidin-5-ones, *ChemistrySelect.*, 4(33), pp. 9550-9555. DOI: 10.1002/slct.201901997 [online]. Available at: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/slct.201901997>
11. Makarova, E.S., Kabanova, M.V., Filimonov, S.I., Shetnev, A.A. & Suponitsky, K.Yu. (2022) Synthesis and modification by hydroxyl group of substituted hexahydro-2H-chromeno[4,3-d]pyrimidin-2,5-diones, *Izv. AN. Ser. khim.*, (5), pp. 1034-1042 (in Russian).
12. Filimonov, S.I., Makarova, E.S., Chirkova, J.V. & Kabanova, M.V. (2022) Diastereomeric composition of the reaction of the formation of hexahydro-5H-chromeno[4,3-d]pyrimidin-5-ones, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(1), pp. 68-75 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1>(accessed 14.02.2023) (in Russian).

Received 28.04.2023

Approved after reviewing 12.05.2023

Accepted 29.05.2023



LABORATORY INVESTIGATION DURING THE CONTROL OF THE PHARMACEUTICAL DRUGS ON THE INDICATOR "RELATED SUBSTANCES" BY THE METHOD OF HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

T. R. Kozak, O. S. Goryacheva

Tatiana R. Kozak, Master Student; Olga S. Goryacheva, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, goryachevaoa@ystu.ru

Keywords: statins, hypolipidemic effect, high-performance liquid chromatography, related substances, laboratory investigation

Abstract. We provided the laboratory investigation during the control of the pharmaceutical drugs on the indicator "Related substances" by the method of high-performance liquid chromatography (HPLC). It allows us to study the related substances of the pharmaceutical drugs. Also we considered three hypotheses which could affect the final result. Consequently, the sample preparation procedure was found to be an error made by the laboratory personnel.

For citation:

Kozak, T.R. & Goryacheva, O.S. (2023) Laboratory investigation during the control of the pharmaceutical drugs on the indicator "Related substances" by the method of high-performance liquid chromatography, *From Chemistry Towards Technology Step-By- Step*, 4(2), pp. 72-76 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Introduction

During the production of medicines, the substance is subjected to various influences, which may result in decomposition processes or other adverse reactions. Substance and finished pharmaceuticals may contain impurities - breakdown products and processing impurities [1]. The Russia State Pharmacopoeia requires all pharmaceutical substances be subjected to testing for 'Related substances' in order to identify the impurities. All the identifiable and non-identifiable impurities should be identified. There are limits to their content. If deviations from the prescribed limits are found, an investigation into the deviations is required during quality control of the pharmaceutical product. This procedure is an integral part of the pharmaceutical quality system.

The release of pharmaceuticals and substances within the requirements of Federal Law No. 61-FZ of 12 April 2010 "On Circulation of Medicines" implies no other impurities except as naturally occurring in the regular manufacturing process. There also should not be any impurities introduced accidentally, e.g. due to poor cleaning of the processing equipment, the so-called foreign impurities [1, 2].



High-performance liquid chromatography (HPLC) is a method to analyse the presence of any impurities in a pharmaceutical product or substance [3, 4].

The main body

The active pharmaceutical ingredient (API) of a hypolipidemic drug was chosen as the object of study. When testing the investigational pharmaceutical substance for "Related substances", we detected the deviations from the values given in the regulatory documentation. According to the existing procedures in a pharmaceutical company, two challenges should be considered:

- 1) Determine whether impurities are identifiable or non-identifiable ones.
- 2) Identify the reason for such deviations.

To solve the first problem, it is necessary to determine which impurities will be related to the test API. The subject belongs to the group of statins. Statins are a group of pharmaceuticals with the primary mechanism of action being the inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA), an enzyme involved in cholesterol synthesis (mainly in the liver). By inhibiting a key step in sterol biosynthesis, statins are the main medicines reducing cholesterol levels and preventing cardiovascular events (5).

The mechanism of action of the medicine under study is determined by inhibition of HMG-CoA reductase, an enzyme limiting the cholesterol (cholesterol) synthesis stage, which reduces the production of mevalonic acid from HMG-CoA. Inhibition of HMG-CoA reductase leads to an increase of low density lipoprotein (LDL) receptors on hepatocyte membranes, stimulation of LDL catabolism, and a decrease of high-sensitivity C-reactive protein. In addition to its hypolipidemic action, rosuvastatin has pleiotropic properties, including inhibition of platelet aggregation, anticoagulant effect, reduction of inflammation in atherosclerotic plaque, and improvement of endothelial function [6].

An analysis of the references [6] shows the following related substances are characteristic of the PI under study:

7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[N-methyl(N-methylsulfonyl)amino]pyrimidine-5-yl]-(3R,5R)-3,5-dihydroxy-(E)-hept-6-enoic acid or anti-isomer (3R,5R). This substance is a processing impurity.

7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[N-methyl(N-methylsulfonyl)amino]pyrimidine-5-yl]-3R-dihydroxy-5-oxo-(E)-hept-6-enoic acid or 5-keto acid impurity is a degradation impurity.

6-[(E)-2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[N-methyl(N-methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-vinyl]-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-one or lactone is a processing impurity.

The impurity detection tests are conducted by high-performance liquid chromatography. Solutions for each series are prepared for analysis: a solution to check the system suitability and a solution to identify the peaks obtained in the chromatograms.

Two unidentified impurities were detected in the test solution of the first series. The retention time (RT) of the first one is 35 minutes, it is 0.40% mass. The retention time of the second one is 40 minutes, it is 0.37% mass. Tests of the second series revealed similar unidentified impurities: the RT of 35 minutes is 0.42% mass., with an RT of 40 minutes it is 0.40% mass.



The normative documents stipulate the presence of unidentified impurity should not be more than 0.2% mass. Thus, the tests for "Related substances" revealed extraneous peaks which were not present in the tests of similar series before. Their appearance in the test results is an exception and should be investigated according to an appropriate procedure. The occurrence of unidentified impurities in the chromatograms is shown in Fig. 1, 2.

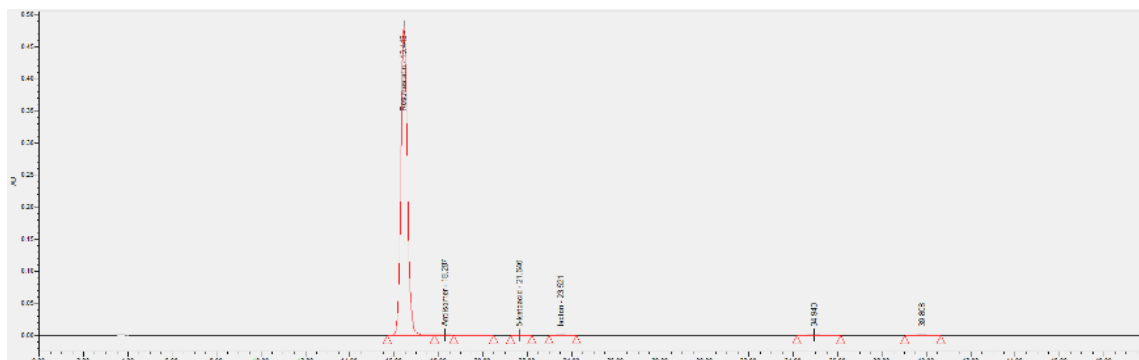


Fig. 1. Chromatogram of test solution in series 1

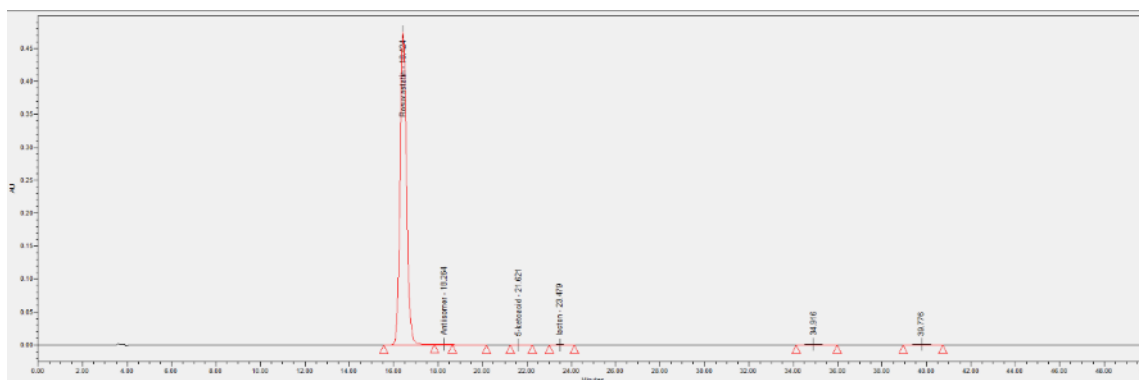


Fig. 2. Chromatogram of test solution in series 2

We conducted the system suitability test [7] as an additional study. The chromatogram for checking the suitability of the system is shown in Fig. 3; the chromatogram of the solution for identifying impurities is shown in Fig. 4. There are no peaks on the chromatograms found on the chromatograms of the test series. Therefore, they are not systematic.

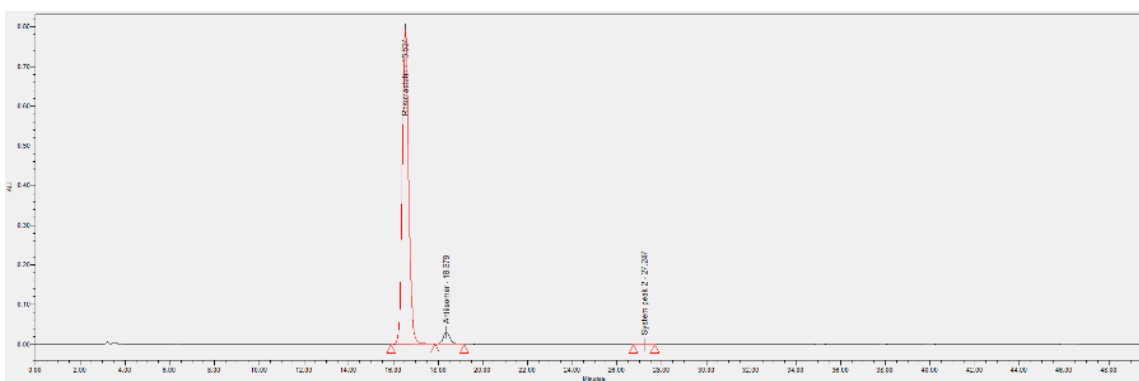


Fig. 3. Chromatogram system suitability test

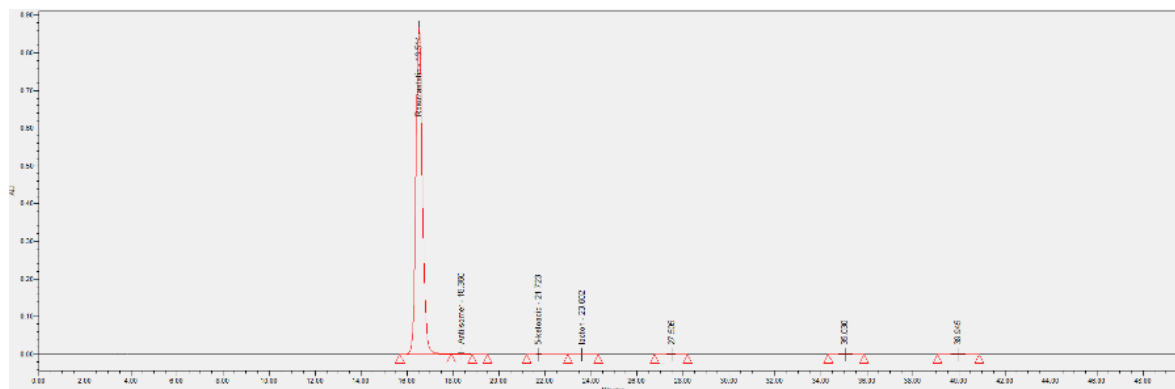


Fig. 4. Chromatogram of the solution for the impurities identification

The analysis shows the peaks obtained are not a product of the API decomposition. It can be assumed the impurities occur during sample preparation.

A few hypotheses have been put forward for the appearance of unidentifiable impurities as a result of contamination at the sample preparation stage:

- 1) Contamination occurs at the filtration stage.
- 2) The sampling dishes (pipettes) were insufficiently cleaned.
- 3) During the tests solvent contamination occurred.

To verify the hypotheses put forward, the quality control department conducted an investigation.

To test the first hypothesis, the initial solutions were re-filtered through a filter that was used for all tested solutions. Final solutions are also re-prepared. These peaks did not appear on the chromatograms of the re-prepared solutions, which confirm the purity of the initial test solutions. Contamination probably occurred during the preparation of final solutions.

To test the second hypothesis, we conducted an analysis of the sampling utensils. The pipettes used were different for the different dosages of the test substance. Accordingly, if one pipette had been used, the contamination would have been of the same series. Consequently, the effect of pipettes has not been confirmed.

The third hypothesis is probably the using of contaminated solvent. Assumed the solvent poured into the plastic measuring cup to prepare the test solution might have been contaminated. The chromatograms of the blank, the standard solutions, and the re-filtered test solutions show no peaks related to unidentified impurities. It confirms the purity of the original solvent. It also confirms the purity of the original test solutions and the contamination of the final solutions during the preparation process. When interviewing the personnel, it was found out different cups were used to add the solvent into the initial and final test solutions. It is noticed the measuring cup is signed with a marker which does not wash off very well. Since the solvent includes methanol and acetonitrile, the marker may have dissolved well. The marker could have entered the solution by pooling at the spout of the cup when the solvent hit the outer walls, which often happens when solvent is added to the flask. To confirm this assumption, the solvent with which the marker was washed off the cup was stabbed. In a dishwasher with a measuring flask holder, cups fall off the holders and remain unwashed. Thus, as a result of the laboratory investigation on the indicator "Related substances" of the API, personnel error in the



preparation of test solutions has been identified. According to the Pharmaceutical Quality System it is necessary to re-train the personnel on the procedure for preparation of test solutions.

Conclusions

Thus, we detected abnormalities of unidentifiable impurities during an API investigation of a pharmaceutical product with a hypolipidemic effect. Three hypotheses were put forward and tested in the course of the investigation.

The most probable explanation is a poorly washed plastic cup in which solvent was poured. These particular cups were then used to prepare the test solutions.

Thus, the identified deviation during the tests according to the indicator "Related substances" is the personnel error during the preparation of the test solution. To prevent this deviation, it is necessary to re-train the laboratory personnel to perform this procedure.

References

1. European Medicines Agency (2006) *ICH Topic Q 3 B(R2) Impurities in new drug products* [online]. Available at: <http://www.emea.eu.int>
2. **Emshanova, S.V., Potanina, O.G., Budanova, E.V. & Chistyakov, V.V.** (2018) *Russia State Pharmacopoeia*. XIV ed. M.: OOO "GARANT" (in Russian).
3. **Rudakov, O.B., Vostorov, I.A., Fedorov, S.V., Filippov, A.A., Selemenev, V.F. & Pridantsev A.A.** (2004) *The chromatographer's companion*. Voronezh: Vodoley (in Russian).
4. **Illarionova, E.A. & Syrovatsky, I.P.** (2018) *High-performance liquid chromatography. Theoretical foundations of the method*. Irkutsk: IGMU (in Russian).
5. **Polyakova, O.A. & Ostroumova, O.D.** (2022) The problem of choice: original pharmaceutical or generic? Emphasis on rosuvastatin, *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 18(2) pp. 225-230. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-10 [online]. Available at: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-10> (accessed 12.04.2023) (in Russian).
6. **Bajaj, T. & Giwa, A.O.** (2021) Rosuvastatin, *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.
7. **Epstein, N.A. & Emshanova, S.V.** (2018) On the requirements for the suitability of a chromatographic system for quality control of medicinal substances and preparations by HPLC, *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, (11), pp. 34-40 (in Russian).

Received 24.05.2023

Approved after reviewing 31.05.2023

Accepted 16.06.2023



DEVELOPMENT OF AQUEOUS PHASE FORMULATION FOR NON-TOXIC PAINTS

Yu. A. Voronina¹, Yu. A. Krylova², A. E. Tereshko³

Yulia A. Voronina, Yulia A. Krylova, Anastasia E. Tereshko, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

¹OOO «Creol», Yaroslavl, Russia

²OOO «Loriton», Yaroslavl, Russia, KrylovaUA@yandex.ru

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

Keywords:

water-dispersion paint, aqueous phase, rheological characteristics, formulation, viscosity, pH

Abstract. The paper presents a well-proven formulation for the production of aqueous phase for non-toxic paints. The authors investigated the rheological properties of the aqueous phase depending on the ratio of the components. The authors studied the effect of a thickener (FLOGEL 700) on the rheological characteristics of the aqueous phase and estimated the best pH value of the aqueous phase.

For citation:

Voronina, Yu.A., Krylova, Yu.A. & Tereshko, A.E. (2023) Development of aqueous phase formulation for non-toxic paints, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(2), pp. 77-81 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Introduction

Nowadays modern art industry has a trend to replacing volatile organic solvents with water ones due to their high toxicity and fire and explosion hazards. Water-soluble paints are preferable, easy to use and, moreover, almost odourless.

Furthermore, the production of non-toxic, water-based paints which can contact with human skin is relevant. It is especially important in terms of the intensively developing cosmetics industry and creative activities involving the human contact with paints.

Human skin dye consists of pigments combined with an aqueous phase medium. The pigment particles are solid and insoluble in water. The most common substances used for the aqueous phase are purified distilled water, glycerin, alcohol, or gamma mellifera extract [1-4]. The main requirement for them is the safety of their application.

Main body

Therefore, the purpose of this study is to develop a method and formulation for the production of an aqueous phase for artistic paints which are safe for human skin.

We chose the following non-toxic substances for our research: glycerine (GOST 6259-75), propylene glycol (TU 2422-069-05766801-97), isopropyl alcohol (IPA) (GOST 9805-84),



polyethylene glycol PEG-400 (TU 2483-167-057587-2000), polyacrylic acid FLOGEL 700 was used as a thickening agent.

We mixed the components of the aqueous phase (distilled water, isopropyl alcohol, glycerine, propylene glycol, PEG-400) in the calculated ratios. We added FLOGEL 700 to the aqueous phase by dispersing it in the aqueous phase using a 250 cm³ Homoge (Poland) laboratory dissolver with a 40 mm diameter disk stirrer with a maximum speed of 230 s⁻¹ for 1 minute.

We calculated the solubility parameters of a mixture of water, isopropanol, glycerol and propylene glycol in relation to PEG-400 to obtain the aqueous phase formulation. As follows from references [2-7], the PEG-400 content in such materials should be within 10-12%. Thus, we calculated the formulation based on the solubility values for the aqueous phase (Table 1).

Table 1. Water phase component ratio. Recipe 1

Component	Mass content, mass %
Water	8.82
Glycerine	6.17
Propylene glycol	20.27
Isopropanol	52.89
PEG-400	11.85

We conducted rheological studies (Fig. 1) for the aqueous phase obtained from the formulation of Table 1. The pH of such a system is 6.015, which should ensure compatibility with pigments and human skin.

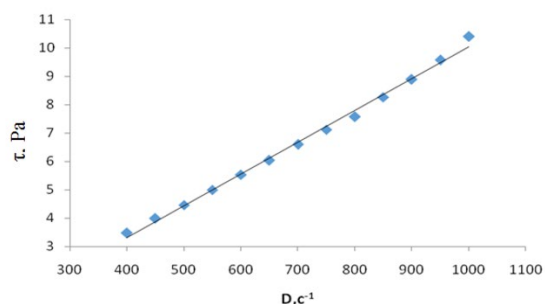


Fig. 1. Dependence of shear stress on shear rate for the aqueous phase

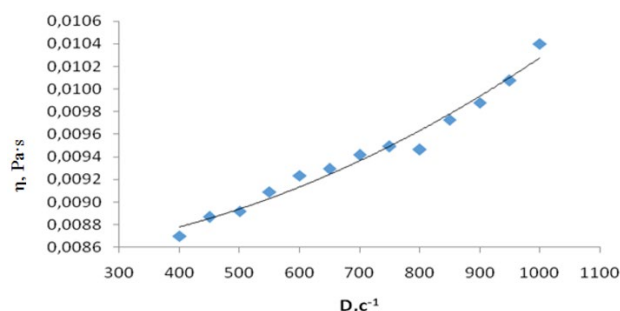


Fig. 2. Dependence of viscosity on shear rate for the aqueous phase

The graphs in Figures 1 and 2 show an increase of viscosity and shear stress with shear rate for the resulting aqueous phase, indicating a dilatant nature of the flow. The thixotropic nature of the flow is more preferable for the artwork associated with the application of paint to human skin. We therefore considered the possibility of introducing a thickening agent into the aqueous phase.

A polyacrylic polymer is suitable as a thickening agent for water-disperse paints for human skin applications. We have selected the powdered polyacrylic thickening agent BIFLOGEL 700. It disperses rapidly and can be used in aqueous or non-aqueous systems. The maximum viscosity of FLOGEL 700 aqueous emulsion is reached at pH 5-11 [8], which allows obtaining transparent solutions with low foam formation. It is not biologically active, so it is compatible with all components and is not toxic.

We studied the rheological properties of FLOGEL 700 water emulsions of various concentrations in order to determine the optimum concentration of the emulsion (Fig. 3).

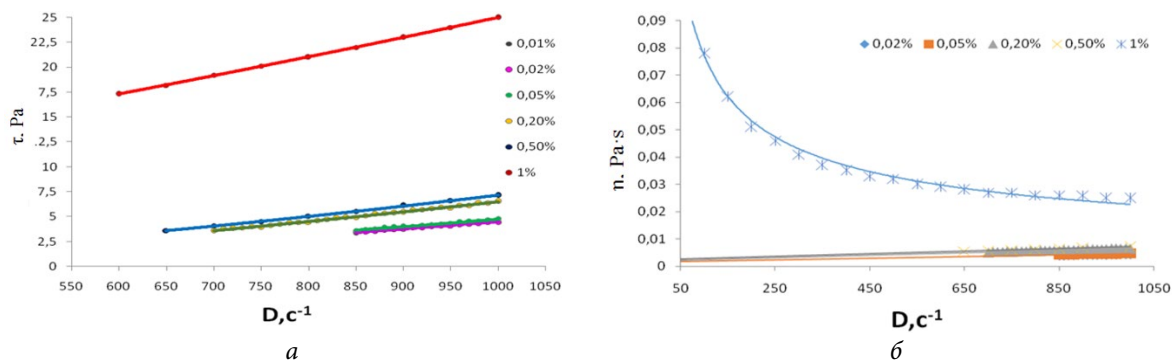


Fig. 3. Dependence of rheology of FLOGEL 700 aqueous emulsions on concentration: *a* - is dependence of shear stress on shear rate; *b* - is dependence of viscosity on shear rate

The presented concentration dependencies of rheological properties of FLOGEL 700 emulsions show the insignificant increasing of viscosity due to introducing FLOGEL 700 into a system up to 0.5 mass %. However, already at 1% of its content, the shear stress increases by almost 6 times. Moreover, a water emulsion containing 1% of FLOGEL 700 has a thixotropic flow character. For further studies we have selected aqueous solutions of FLOGEL 700 with a concentration of 0.5% and 1%, respectively.

Therefore, we added FLOGEL 700 solution with different concentrations to the aqueous phase instead of distilled water. The ratio of components with high water content in the system based on solubility parameters, rheological characteristics, and previously obtained results [9] was chosen for further studies. Additionally, the aqueous phase formulation discussed above, the aqueous phase component ratios were also selected (Table 2).

Table 2. Water phase component ratio

Components	Mass content, %			
	Recipe 2 0,5% FLOGEL 700	Recipe 3 1% FLOGEL 700	Recipe 4 0,5% FLOGEL 700	Recipe 5 1% FLOGEL 700
Flogel aqueous emulsion	8.82		20.83	
Glycerine	6.17		6.26	
Propylene glycol	20.27		20.83	
Isopropanol	52.89		41.49	
PEG-400	11.85		10.59	

The maximum viscosity and hence the operating pH values for its aqueous solutions are in the slightly alkaline range as follows from the FLOGEL 700 data sheet [3]. Therefore, we studied the rheological properties of the aqueous phase containing FLOGEL 700 emulsion of different concentrations as a function of pH (Fig. 4-7).

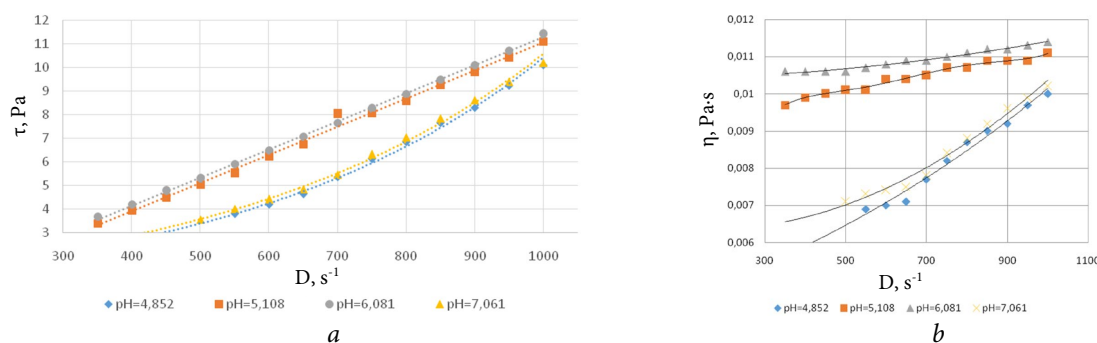


Fig. 4. Dependence of rheological characteristics of the aqueous phase for formulation 2 (0.5% FLOGEL 700) on pH: *a* - dependence of shear stress on shear rate; *b* - dependence of viscosity on shear rate

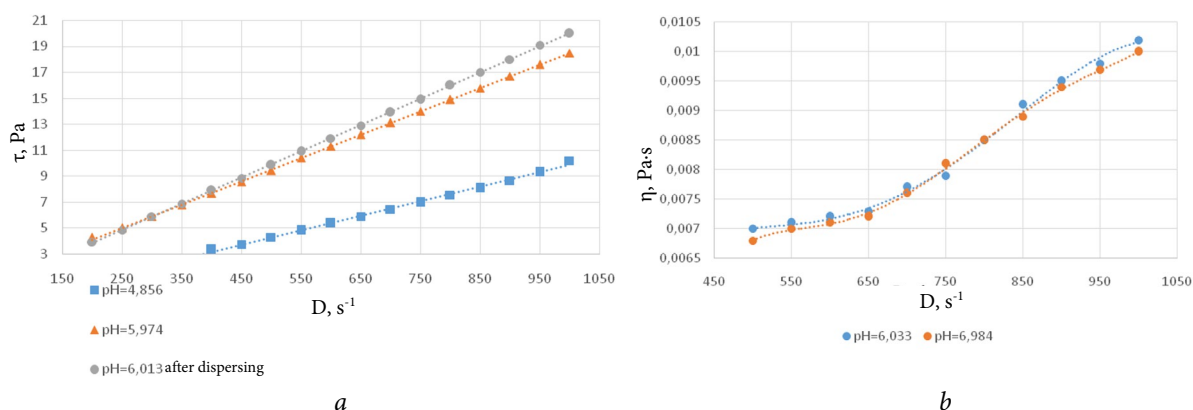


Fig. 5. Dependence of rheological characteristics of the aqueous phase for formulation 3 (1% FLOGEL 700) on pH: *a* - dependence of shear stress on shear rate; *b* - dependence of viscosity on shear rate

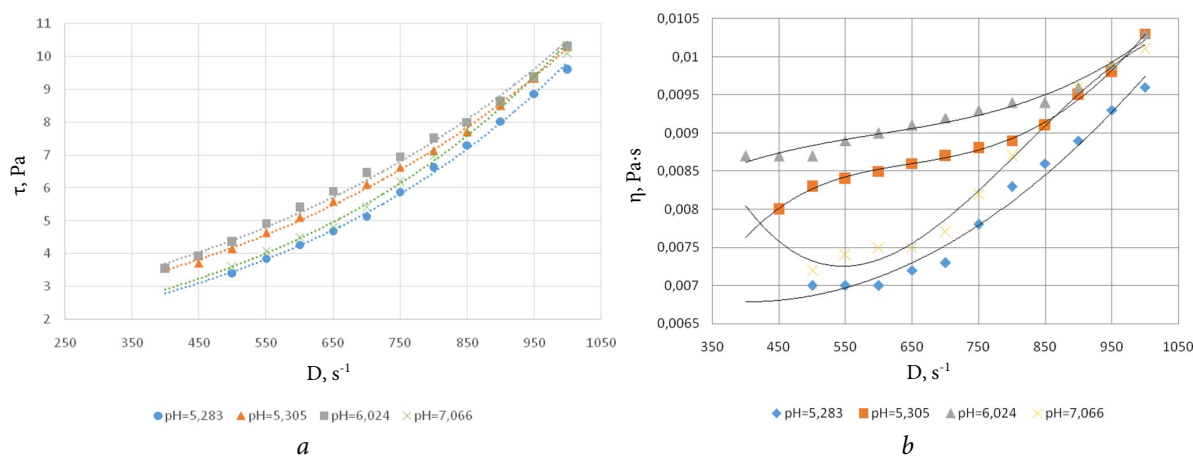


Fig. 6. Dependence of rheological characteristics of the aqueous phase for formulation 4 (0.5% FLOGEL 700) on pH: *a* - dependence of shear stress on shear rate; *b* - dependence of viscosity on shear rate

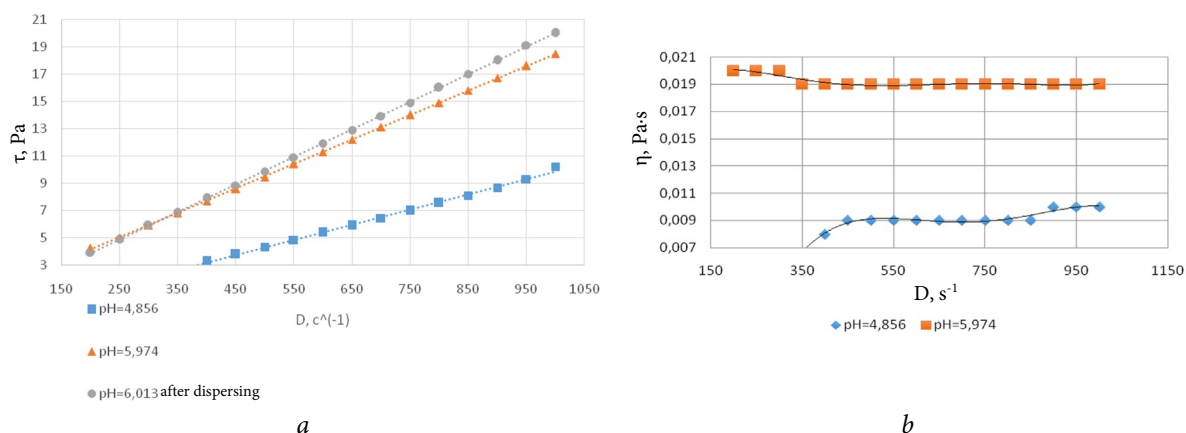


Fig. 7. Dependence of rheological characteristics of the aqueous phase for formulation 5 (1% FLOGEL 700) on pH: *a* - dependence of shear stress on shear rate; *b* - dependence of viscosity on shear rate

According to the data of Fig. 4-7, after FLOGEL 700 is added into the system, the initial 6.015 pH of the aqueous phase becomes more acidic (pH=4.852). As the pH of the system increases, FLOGEL 700 is neutralized, and the conformation of its molecules changes: macromolecules change from collapsed conformation to linear, which contributes to an increase in



viscosity. The viscosity of all formulations peaks at a pH of approximately 6 and begins to decrease again as the pH is raised further.

Conclusions

Thus, the highest viscosity value can be achieved for recipe 3 at a pH value of 6.013. Recipes 3 and 4 with a higher content of FLOGEL 700 water emulsion have lower viscosity values. Consequently, for further research and the production of pigmented, non-toxic water-dispersion paints, it is advisable to use recipe 3 (with 1 mass % of FLOGEL 700) and set the pH value of this aqueous phase to approximately 6.

References

1. Verkholtantsev, V.V. (1968) *Aqueous colours on the basis of synthetic polymers*. L.: Khimiya (in Russian).
2. Tolmachev, I.A. & Petrenko, N.A. (2015) *Water-dispersion paints*. Moskva: Paint Media (in Russian).
3. Heilen W. (2011) *Additives for water-soluble paints*. M.: Paint Media (in Russian).
4. Muller, B. & Poth, W. (2007) *Coatings and paints. Principles of compounding*. M.: Paint Media (in Russian).
5. Dierker, M. & Schafer, H. (2010) Surfactants from oleic, erucic and petroselinic acid: Synthesis and properties, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 112(1), pp. 122. DOI:10.1002/EJLT.200900126.
6. Kosaric, N. & Sukan, F. (2014) *Biosurfactants: Production and Utilization-Processes, Technologies, and Economics*. CRC Press. DOI:10.1201/B17599.
7. Vasyalina, A.A., Ozhiganov, V.V., Bakunin, D.O. & Ilyin, A.A. (2022) Improving the dispersibility of water-dispersion primers, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(4), pp. 15-18. DOI: 10.52957/27821900_2022_04_15. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4> (accessed 12.04.2023).
8. Tsvetkov, V.N., Eskin, V.E. & Frenkel, S.Y. (1964) *Structure of macromolecules in solutions*. M.: Nauka (in Russian).
9. Voronina, Yu.A., Krylova, Yu.A. & Tereshko, A.E. (2022) Preparation of water-dilutable paint of different colours, *Sem`desyat pyataya nauchno-texnicheskaya konferenciya studentov, magistrantov i aspirantov s mezhdunarodny`m uchastiem 20-21 aprelya 2022 g. Yaroslavl` : sb. materialov konferencii*, Yaroslavl: Izd-vo YAGTU, pp. 173-174 (in Russian).

Received 12.05.2023

Approved after reviewing 30.05.2023

Accepted 09.06.2023



INVERSION-VOLTAMPEROMETRIC DETERMINATION OF HEAVY METALS IN MEDICINAL PLANT SAMPLES

E. A. Leites, M. E. Merenkova

Elena A. Leites, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor; Milena E. Merenkova, Student
Altai State University, Barnaul, Russia, leites-elena@yandex.ru

Keywords:

heavy metals, copper, zinc, cadmium, lead, medicinal plants, herbal teas, stripping voltammetry

Abstract. Increasing interest in the use of medicinal plants or their mixtures (herbal teas) in the prevention and treatment of diseases requires confirmation of the safety of the plants used. The reason is the heavy metals they contain can enter the human body together with the useful substances. The purpose of this paper is to determine the content of some heavy metals in medicinal plants produced by AltaiVita, Barnaul, Russia; KIMA, Barnaul, Russia, and PharmaCvet, Moscow, Russia by inversion voltammetry. The content of heavy metals we determined in 10 samples of medicinal plants from producer "AltaiVita". We preliminarily determined the moisture content of the examined raw material. The Cd content was 0.16-0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Pb - 0.33-0.85 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Zn - 0.010-0.043 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Cu - 10.1-55.9 mg/kg , that does not exceed maximum allowable content by standards of State Pharmacopoeia for medical plants and SanPiN 2.3.2.1078-01 for dietary supplements ("dried tea"). According to the standard content in plants (normal, average and toxic content of copper) exceeded in almost all samples (except for Cinquefoil white). We compared the content of heavy metals in samples of medicinal plants from AltaiVita, KIMA, and PharmaCvet. The content of Cd, Pb, Zn in KIMA and PharmaCvet samples was an order of magnitude or higher than the content of these metals in AltaiVita samples; the content of Cu in AltaiVita samples was comparable or 2 times lower than in KIMA and PharmaCvet ones.

For citation:

Leites, E.A. & Merenkova, M.E. (2023) Inversion-voltamperometric determination of heavy metals in medicinal plant samples, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(2), pp. 82-89 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Introduction

Many types of medicinal plants are used as analgesics, antipyretics, anti-inflammatory agents. Worldwide, herbal teas are used as prevention of a number of diseases, as tea is one of the most common drinks consumed by humans [1]. At the same time, along with useful substances, heavy metals contained in plants can enter the human body [2].

The relevance of the study is due to the increasing interest in the use of medicinal plants or their mixtures (herbal teas) in the prevention and treatment of diseases.



The purpose of the study is to determine the content of some heavy metals in medicinal plants from the producers of "AltaiVita" by inversion voltammetry.

We chose 10 samples of medicinal plants from the manufacturer "AltaiVita", Barnaul, Russia. In order to compare the content of heavy metals in the samples of medicinal plants, we tested 3 samples of the producer "PharmaCvet", Moscow, Russia and 2 samples of the producer "KIMA", Barnaul, Russia.

It is known the formation of the chemical composition of plants occurs under the simultaneous influence of a large number of environmental factors, but soil composition plays a particularly important role. For example, according to the Altai Federal Scientific Center of Agrobiotechnology, the soil cover on the territory of Altai Krai is composed of more than thirty types of soil [3]. Depending on the source of pollution there are noticeable differences in the distribution profile of heavy metals in the soil [4]. Regardless of the source of heavy metal pollution in an area, an increase in their levels in the soil almost always leads to an increase in the concentration of toxic ones in plants. [5-7]. Anthropogenic impact affects not only medicinal plants, but also humans who use infusions derived from these plants [8, 9].

Zinc is accumulated in the most vitamin-rich parts of plants [10]. In the absence or deficiency of zinc, the biosynthesis of vitamins and growth agents, auxins, is impaired. In large quantities, zinc can be a carcinogen; it belongs to the first class of danger along with arsenic, beryllium, cadmium, mercury, selenium and lead [9].

Copper is involved in regulating the water balance of plants, has high biochemical properties, accumulates effectively, forming complex compounds [11], but, like zinc, can be toxic. Copper belongs to the second class of hazard. Natural levels of lead in plants from uncontaminated areas range from 0.1-10.0 mg/kg dry weight with an average concentration of 2 mg/kg. Excess lead suppresses respiration, photosynthesis and reduces the intake of zinc, calcium, phosphorus and sulphur [12].

The normal content of cadmium in plants is 0.05-0.2 mg/kg air-dry weight. Cadmium is not an essential element for plant life, but the metal is actively absorbed by plants. As a chemical analogue of zinc, cadmium can replace it in the enzymatic system required for glucose phosphorylation and the accompanying process of carbohydrate formation and decomposition [13].

Morphological variation caused by heavy metals can appear as flower polymorphism caused by lead, zinc or molybdenum, disruption and changes in leaf pigmentation caused by zinc, copper, etc. [14].

Plants capable of accumulating large amounts of heavy metals in their above-ground organs, many times exceeding their concentrations in the soil, are called accumulator plants [15]. They have formed mechanisms of resistance to heavy metals in the process of evolution. The presence of indicator plants, in which the amount of metal in the plant increases with the increase in the concentration of the element in the soil, can be used to indicate an increase in the content of certain elements in their nutrient environment [16-18]. The modification of some plants, including agricultural waste, with various substances [19], e.g. linseed fibre with L-arginine [20], allows the development of biosorbents for the treatment of heavy metals.



To determine the concentration of heavy metals in medicinal plants, physico-chemical methods of analysis (inversion voltammetry; atomic absorption spectroscopy; mass spectrometry) are used [21]. In this study we used the method of inversion voltammetry which is characterized by high sensitivity and expressiveness [22, 23].

Main body

We measured on a TA-Lab voltammetric analyser complete with IBM compatible computer. We used a mercury-film electrode, a silver chloride electrode, a reference electrode, and an auxiliary electrode as an indicator electrode. For sample decomposition we used a programmable dual-chamber PDP-Lab oven.

As objects of the study we chose 10 samples of medicinal plants of the manufacturer "AltaiVita" Barnaul: chamomile (lat. *Flores Chamomilla officinalis*), thyme (lat. *Thymus serpyllum*), spearmint (lat. *Mentha piperita*), milfoil (lat. *Achillea millefolium*), marjoram (lat. *Origanum vulgare L.*), cinquefoil (lat. *Empetrum nigrum L.*), marsh cinquefoil (lat. *Comarum palustre*), white cinquefoil (lat. *Potentilla alba*), Willow-herb (lat. *Chamaenerion*), Saint-Mary-thistle (lat. *Silybum marianum L.*).

In order to compare the content of heavy metals in samples of medicinal plants, 3 samples of producer "PharmaCvet", Moscow were tested: Willow-herb (lat. *Chamaenerion*), thyme (lat. *Thymus serpyllum*), chamomile (lat. *Flores Chamomilla officinalis*) and 2 samples of producer "KIMA", Barnaul: marjoram (lat. *Origanum vulgare L.*), peppermint (lat. *Mentha piperita*).

The samples were stored dried in paper packages, each species stored separately from the other. Each package had the date and the information about the place of collection. The shelf life of flowers, leaves, roots, rhizomes, and bark is 2-3 years, fruits and berries – 3-4 years [13]. After opening, the samples were stored in a glass container with a tightly closed lid. All the samples of medicinal plants above had a current shelf life. Before the determination of heavy metals (copper, zinc, lead, and cadmium), the moisture content of the plant material was determined.

Determining moisture

The moisture determination method is based on the determination of the loss in weight due to hygroscopic moisture and volatile substances when drying raw materials to an absolutely dry state [24].

We preground a sample of dried plant material in a mortar and placed it in a pre-dried blotter to constant weight. Drying of 1 g of medicinal plant material was conducted in open beakers in a desiccator at 105 °C until weight constancy [25].

The moisture content (X) of the raw material in per cent is calculated according to the formula:

$$X = (m_1 - m_2)100/m_3,$$

where m_1 is the weight of the sample bag before drying, g; m_2 is the weight of the sample bag after drying, g; m_3 is the weight of the sample before drying, g.



Tables 1-3 show the results of moisture determination in medicinal plants samples from different manufacturers.

Table 1. Results of moisture determination in medicinal plants samples produced by "AltaiVita"

Sample No.	Sample name	Weight (pre-drying weight), g	Weight (weight after drying), g	Moisture, %
1	Marjoram	1.0041	0.9518	5.21
2	Spearmint	1.0039	0.9357	6.85
3	Thyme	1.0002	0.9428	5.20
4	Chamomile	1.0015	0.9552	5.35
5	Willow-herb	1.0087	0.9360	5.59
6	Crowberry	0.9982	0.9532	4.51
7	Saint-Mary-thistle	1.0031	0.9636	3.94
8	Marsh cinquefoil	1.0027	0.9562	4.64
9	Cinquefoil white	1.0091	0.9459	6.26
10	Milfoil	1.0031	0.9410	5.74

Table 1 shows that the moisture content corresponds to the norm, with Saint-Mary-thistle having the lowest moisture content at 3.94% and Peppermint having the highest one at 6.85%.

Table 2. Moisture determination in 2 samples of medicinal plants from the manufacturer "KIMA" Moscow

Sample No.	Sample name	Weightm(pre-drying weight), g	Weight (weight after drying), g	Moisture, %
1	Marjoram	0.9826	0.9167	6.71
2	Spearmint	1.0311	0.9477	8.09

Table 3. Moisture determination in 3 samples of medicinal plants from the manufacturer "PharmaCvet" Barnaul

Sample No.	Sample name	Weight (pre-drying weight), g	Weight (weight after drying), g	Moisture, %
1	Thyme	1.0459	0.9742	6.95
2	Chamomile	1.0840	1.0180	6.09
3	Willow-herb	1.0234	0.9552	6.66

Tables 2, 3 show the normal moisture content.

When comparing the samples of medicinal plants from different manufacturers presented in Table 2 and 3, we determined the moisture content of samples of thyme, chamomile, and willow-herb from manufacturer "PharmaCvet" and samples of marjoram and peppermint from manufacturer "KIMA" are slightly higher than that of the same samples from manufacturer "AltaiVita".

We performed the sample preparation for heavy metal determination as follows. We put pre-cut and weighed on analytical scales 1.000 g of medicinal plants into clean quartz beakers with a capacity of (20-25) cm³. Then we treated it with concentrated nitric acid (1-2) cm³, evaporated on an electric stove at 130 °C to one third of the original volume, avoiding splashing. We added 1.0 cm³ of concentrated nitric acid and 0.5 cm³ of 30% hydrogen peroxide solution dropwise to each beaker and evaporated to dryness, gradually raising the temperature from 150 °C to 350 °C, until no more fumes were emitted. We then ashed the samples in an oven at 450 °C for 20 minutes. The operation of adding concentrated nitric acid with hydrogen peroxide and



incubation was repeated until homogeneous white, grey or reddish ashes (without black carbon inclusions) were obtained [23].

We dissolved the resulting precipitate in 1.00 cm³ of concentrated formic acid, topped up with bi-distilled water to 10.0 cm³ and transferred to penicillin vials.

To ensure the purity of the reagents used, a "blank sample" was prepared, similar to the sample preparation of the analysed object, but containing no analytical sample.

Determination of heavy metals (cadmium, lead, copper, and zinc) by inverse voltammetry

We analysed according to MU 31-04/04 "Determination of zinc, cadmium and copper in foodstuffs" [26]. In our study we used basic solutions containing 100.0 mg/dm³ of cadmium, lead, copper and zinc prepared from state standard samples with certified concentrations of elements of 1.00 mg/cm³ (1000 mg/dm³).

Due to the significant differences in the content of the metals to be determined, the samples were analysed from a single solution according to the following scheme: Cd and Pb concentrations were determined first, followed by Cu concentrations and then Zn concentrations.

In each beaker we added an aliquot of the sample with a volume of (0.5-1.0) cm³. We set the preparation time to 30 s, sample parameter values are following: sample type - solid with mineralisation; dimension - mg/kg; sample mass 1 g; mineralisation volume - volume obtained after dissolving ash 10 cm³; aliquot volume - (0.5-1.0 cm³).

We recorded the voltammetry of samples and samples with the addition of a certified mixture. The analysis of the "blank sample" is conducted in the same way.

The results of the heavy metal content of the medicinal plant samples including the conversion to dry matter are shown in Tables 4 and 5.

Table 4. Content of heavy metals in samples of medicinal plants from producer "AltaiVita"

Sample No.	Sample name	Cd mkg/kg	Pb mkg/kg	Cu mg/kg	Zn mkg/kg
1	Marjoram	0.16±0.02	0.85±0.05	21.7±0.8	0.017±0.006
2	Spearmint	0.29±0.02	0.33±0.02	22.7±0.9	0.027±0.005
3	Thyme	0.16±0.03	0.43±0.03	37.9±2.7	0.027±0.003
4	Chamomile	0.34±0.02	0.38±0.02	20.4±0.5	0.020±0.005
5	Willow-herb	0.65±0.04	0.45±0.03	18.2±0.8	0.034±0.002
6	Crowberry	0.38±0.06	0.57±0.03	26.2±1.1	0.012±0.002
7	Saint-Mary-thistle	0.19±0.02	0.58±0.05	56±7	0.011±0.003
8	Marsh cinquefoil	0.29±0.03	0.76±0.03	57±5	0.043±0.003
9	Cinquefoil white	0.27±0.03	0.68±0.02	10.1±0.5	0.038±0.002
10	Milfoil	0.50±0.02	0.81±0.06	39 ±3	0.010±0.003
Rationing	Dried teas, mg/kg	1.0	6.0	-	-
	State Pharmacopoeia 3rd edition, mg/kg	1.0	6.0	-	-
	Normal, mg/kg	0-0.5	2-14	6-15	25-250
	Toxic, mg/kg	>100	-	>20	>400

The results above show Cd content was 0.16-0.50 µg/kg, Pb was 0.33-0.85 µg/kg, Zn was 0.010-0.043 µg/kg, and Cu was 10.1-55.9 mg/kg. The highest cadmium content was 0.65 µg/kg in a sample of willow-herb, while the lowest was 0.16 µg/kg in marjoram. The highest lead



content was in the marjoram sample 0.85 $\mu\text{g}/\text{kg}$, and the lowest was in the peppermint sample 0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The copper content is the highest in the marsh cinquefoil sample at 55.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$, and is the lowest in the white cinquefoil sample at 10.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The zinc content is higher in the marsh cinquefoil sample at 0.043 $\mu\text{g}/\text{kg}$, while the milfoil sample is 0.010 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Table 5. Comparative content of heavy metals in samples of medicinal plants from different producers

Sample No.	Sample name	Produser	Cd mkg/kg	Pb mkg/kg	Cu mg/kg	Zn mkg/kg
1	Marjoram	KIMA	3.44±0.02	5.59±0.05	23.5±0.7	0.43±0.04
		"AltaiVita"	0.16±0.02	0.85±0.05	21.7±0.8	0.017±0.006
2	Spearmint	KIMA	3.15±0.02	3.15±0.03	35.3±2.3	0.17±0.03
		"AltaiVita"	0.29±0.02	0.33±0.02	22.7±0.9	0.027±0.005
3	Thyme	PharmaCvet	5.96±0.04	22.3±0.02	40.1±1.5	0.12±0.03
		"AltaiVita"	0.16±0.03	0.43±0.03	37.9±2.7	0.027±0.003
4	Chamomile	PharmaCvet	3.47±0.03	3.01±0.02	57±5	0.10±0.02
		"AltaiVita"	0.34±0.02	0.38±0.02	20.4±0.5	0.020±0.005
5	Willow-herb	PharmaCvet	13.4±0.2	7.47±0.06	32±7	0.65±0.05
		"AltaiVita"	0.65±0.04	0.45±0.03	18.2±0.79	0.034±0.002
Rationing		Dried teas, mg/kg	1.0	6.0	-	-
		State Pharmacopoeia 3rd edition, mg/kg	1.0	6.0	-	-
		Normal, mg/kg	0-0.5	2-14	6-15	25-250
		Toxic, mg/kg	>100	-	>20	>400

The comparative analysis shows that the content of the heavy metals Cd, Pb, Zn is lower in the samples of producer "AltaiVita" than in the samples of producers "PharmaCvet" and "KIMA", and the content of Cu is comparable or 2 times lower.

The significant difference in cadmium content was observed for samples of marjoram and peppermint from producer "KIMA", 21.5 and 10.9 times, respectively; zinc 25.3 and 6.3 times; lead 6.6 and 9.5 times and copper 1.1 and 1.6 times, respectively. In samples of thyme, chamomile and willow-herb from producers "AltaiVita" and "PharmaCvet" was observed a significant increase of cadmium concentrations by 37.2; 9.3; 20.6 times; lead by 37.3; 7.9; 20.6 times; copper by 1.1; 2.8; 1.8; zinc by 4.4; 5; 19 times, respectively.

The highest content of Cd = 13.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Zn = 0.65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ was found in willow-herb (producer PharmaCvet) and Pb = 22.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in thyme (producer PharmaCvet).

The content of Cd, Pb, Zn does not exceed the maximum allowable content according to the norms of the State Pharmacopoeia and SanPiN 11-63 RB 98.

The Cu content of medicinal plants exceeds the maximum allowable metal content according to the state pharmacopoeia.

Sample No. 9 ("AltaiVita") - cinquefoil white is in the normal Cu content interval and does not exceed the toxic concentration.

Sample No. 5 ("AltaiVita") - willow-herb exceeds the interval of normal Cu content, but does not exceed the toxic concentration.



The other samples exceeded the content of heavy metals, which is due to the possible unfavourable territorial location of the medicinal plant collection site, near highways and industrial areas, leading to an excessive accumulation of heavy metals.

Conclusions

The content of heavy metals was determined in 10 samples of medicinal plants from producer "AltaiVita". The content of Cd was 0.16-0.50 µg/kg, Pb was 0.33-0.85 µg/kg, Zn was 0.010-0.043 µg/kg, Cu was 10.1-55.9 mg/kg, which does not exceed the maximum allowable content according to the standards of State Pharmacopeia for medicinal plants [27] and SanPiN 2.3.2.1078-01 for dietary supplements (dry teas) [28]. According to plant standards (normal, average and toxic) [29], copper content was exceeded in almost all samples (except cinquefoil white).

We compared the content of heavy metals in samples of medicinal plants from producer "AltaiVita" with samples from producers "KIMA" and "PharmaCvet". The content of Cd, Pb, Zn in "KIMA" and "PharmaCvet" samples was an order of magnitude or higher than the content of these metals in "AltaiVita" samples; the content of Cu in "AltaiVita" samples was comparable or 2 times lower than in "KIMA" and "PharmaCvet" ones.

References

1. **Lebedeva, E.N. & Setko, N.P.** (2017) Biochemistry of tea components and features of its biological action on the body (review), *Orenburgskij medicinskij vestnik*, (4) (in Russian).
2. **Gravel, I.V., Yakovlev, G.P., Petrov, N.V., Stulovsky, S.S. & Listov, S.A.** (1994) Content of heavy metals in some species of medicinal plants of Altai region, *Rastitelnye resursy*, (1-2), pp. 101-108 (in Russian).
3. **Pivovarova, E.G., Konontseva, E.V., Gribov, S.I., Khludentsov, J.G., Domnikova, E.Yu. & Komyakova, E.M.** (2015) Structure of soil cover of forest-steppe zone of Altai region under anthropogenesis, *Vestnik AGAU*, 11(133), pp. 36-42 (in Russian).
4. **Vodyanitskiy, Y.N.** (2008) *Heavy metals and metalloids in soils*. M.: Pochvennyy institut im. V.V. Dokuchaeva Rossiyskoy akademii selskokhozyaystvennykh nauk (in Russian).
5. **Sigel, H.** (1989) *Concept on metals ion toxicity*. New York: Marsel Dekker Inc.
6. **Vardhan, K.H., Kumar, P.S. & Panda, R.C.** (2019) A review on heavy metal pollution, toxicity and remedial measures: current trends and future perspectives, *J. Mol. Liq.*, (290): 111197. DOI: 10.1016/j.mol-liq.2019.111197.
7. **Lindholm-Lehto, P.** (2019) Biosorption of heavy metals by lignocellulosic biomass and chemical analysis, *BioRes*, 14(2), pp. 4952-4995. DOI: 10.15376/biores.14.2.Lindholm-Lehto.
8. **Tereshkina, O.I., Rudakova, I.P., Gravel, I.V. & Samylina, I.A.** (2010) The problem of rationing of heavy metals in medicinal plant raw materials, *Farmaciya*, (2), pp. 7-11 (in Russian).
9. **Rozhdestvenskaya, T.A.** (2003) Heavy metals in soils and plants of south-western part of Altai Krai: PhD. Barnaul (in Russian).
10. **Sambukova, T.V., Ovchinnikov, B.V., Ganapolsky, V.P., Yatmanov, A.N. & Shabanov, P.D.** (2017) Prospects of phytopreparations in modern pharmacology, *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*, 15(2), pp. 56-63 (in Russian).
11. **Dmitriev, S.V.** (1991) Study of the influence of some anthropogenic factors on the quality of wild plants: Abstract of thesis of Candidate of Pharmacological Sciences. M. (in Russian).
12. **Kirichuk, G.E.** (2006) Peculiarities of heavy metal ions accumulation in freshwater mollusks, *Gidrobiol. Zhurnal*, (42)4, pp. 99-106 (in Russian).
13. **Seiler, H.G.** (1994) *Handbook on metals in clinical and analytical chemistry*. New York: Marcel Dekker. Inc.



14. **Kosman, V.M. & Pozharitskaya, O.N.** (2015) Comparative study of the content of flavonoids and coumarins in some preparations of chamomile apothecary, *Khimiya rastitel'nogo syrya*, (1) (in Russian).
15. **Dobrovolsky, V.V.** (1997) Biosphere cycles of heavy metals and the regulatory role of soil, *Pochvovedenie*, (4), pp 431-441 (in Russian).
16. **Ilyin, V.B.** (1991) *Heavy metals in soil-plant system*. Novosibirsk: Nauka (in Russian).
17. **Herausgegeben, von E. Merian.** (1984) *Metalle in der Umwelt. Verteilung, Analytik und biologische Relevanz*. Verlag Chemie. Weinheim-Deerfeld Benc: Florida-Basel.
18. **Mudryi, I.V.** (2003) Ecological and hygienic aspects of soil contamination with cadmium, *Gigiena i sanitariya*, (1), pp. 32-35 (in Russian).
19. **Tursi, A.** (2019) A review on biomass: importance, chemistry, classification, and conversion, *Biofuel Res. J.*, (6), pp. 962-979. DOI: 10.18331/BRJ2019.6.2.3.
20. **Nikiforova, T.E., Vokurova, D.A. & Sofronov, A.R.** (2022) Extraction of copper ions by sorbent based on flax fiber modified by L-arginine, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(3). DOI: 10.52957/27821900 2022.03.17 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3> (in Russian).
21. **Vasak, M. & Kagi, J.H.** (1983) Spectroscopic properties of metallothionein, *Metal Ions Biol. Syst.*, (15), pp. 213-273.
22. **Reut, A.A.** (2019) The content of biologically active metabolites in different raw materials of some species and varieties of peony, *Rol metabolomiki v sovershenstvovanii biotekhnologicheskikh sredstv proizvodstva: Materialy II mezhdunar. nauch. konf. Moskva, 6-7 iyunya 2019 goda*. M.: Vserossijskij nauchno-issledovatel'skij institut lekarstvennykh i aromaticeskikh rastenij, pp. 201-206 (in Russian).
23. **Chistokhin, Y.G., Khalfina, P.D. & Tantsereva, I.G.** (2000) Voltamperometry as one of the methods of determination of heavy metals in objects, *Farmaceuticheskaya nauka i praktika: materialy nauch.-prakt. konf. Kemerovo*, pp. 160-162 (in Russian).
24. (2015) Determination of moisture content. General Pharmacopoeia. 1.5.3.0007.15 of medicinal plant raw materials and medicinal plant preparations, *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XIII izdanie*, (II) (in Russian).
25. **Antonova, N.P., Morgunov, I.M., Prokhvatilova, S.S., Shefer, E.P. & Kalinin, A.M.** (2017) Application of an alternative method for determining moisture in herbal medicines, *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*, 7(3), pp. 182-185 (in Russian).
26. MU 31-04/04. (2004) *Kolichestvennyj himicheskij analiz prob pishchevykh produktov, prodovol'stvennogo syrya, kormov i produktov ih pererabotki, biologicheskii aktivnykh dobavok k pishche, biologicheskikh ob'ektov*. Tomsk: Izd-vo TPU (in Russian).
27. (2015) *Gosudarstvennaya Farmakopeya RF. XIII izd. / MZ RF. M.* (in Russian).
28. (2001) *SanPin 2.3.2.1078-01. Gigienicheskie trebovaniya k bezopasnosti i pishchevoj cennosti produktov*. M. (in Russian).
29. **Baker, D.E. & Chesnin, L.** (1975) Chemical monitoring of soil for environmental quality animal and health, *Advances in Agronomy*, (27), pp. 306-366.

Received 10.04.2023

Approved after reviewing 28.04.2023

Accepted 15.06.2023



APPLICATION OF THE ADSORPTION PROCESS FOR GEOTHERMAL WATER PROCESSING

V. K. Leontiev¹, O. N. Korableva¹, E. A. Girba¹, D. V. Makartsev²

Valery K. Leontiev, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor; **Olga N. Korableva**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; **Evgeny A. Girba**, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor; **Dmitry V. Makartsev**

¹Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, leontievvk@ystu.ru; korablevaon@yandex.ru; girbaea@ystu.ru

²OOO "Glavnaya regionalnaya energeticheskaya sistema", Yaroslavl, Russia, makar-bragino@yandex.ru

Key words:

geothermal waters, lithium, adsorption, adsorbent, adsorption isotherm, volumetric mass transfer coefficient, initial layer cross-section saturation time, adsorbent layer height, adsorption time

Abstract. The article considers methods of lithium extraction from geothermal water. The authors present a technological scheme for obtaining lithium products from highly mineralized brines and calculate the quantities of the products obtained. The authors have developed a new design of an adsorber for the absorption of lithium ions by aluminium hydroxide. Also we have calculated the necessary flow rate of geothermal water passing through the adsorber.

For citation:

Leontiev, V.K., Korableva, O.N., Girba, E.A. & Makartsev, D.V. (2023) Application of the adsorption process for geothermal water processing, *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 4(2), pp. 90-96 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Introduction

The specific physical and chemical properties of lithium have led to its wide application in the automotive industry for the production of batteries, ferrous and non-ferrous metallurgy for deoxidizing and changing the physical and chemical properties of alloys, and nuclear and nuclear power generation for the production of tritium, etc. According to expert forecasts, the global consumption of lithium will increase to 200000 t/year by 2025 [1].

The main sources of lithium extraction are the complex rare-metal granite pegmatite deposits and the surface and inter-grain rupa of salt deposits and lakes. Today, lithium is usually extracted from the ground by the process requiring large quantities of water or from salt water dried in large salt evaporation pools [2].

There is a need to develop methods for extracting lithium from hydromineral raw materials due to the rapid growth of the lithium economy and the current lack of extraction of lithium compounds in the Russian Federation.



Main body

The production of lithium from geothermal waters is highly promising nowadays. Meanwhile, 78% of natural lithium reserves are concentrated in geothermal waters [1]. These reserves, due to their characteristic physical and chemical properties, are widely used in various industries in Russia and abroad, including the strategic ones.

ZAO "ECOSTAR NAUTECH", Novosibirsk, Russia has developed technology and equipment allow ones to receive lithium after desorption it from sorbent a solution of lithium chloride with impurities Mg, Ca, and perform processing on demanded compounds of lithium: chloride, hydroxide, carbonate, bromide, fluoride, etc. It essentially reduces cost price of commodity products due to complex use of the specified raw materials with extraction of bromine, magnesium, calcium, and other valuable components [3].

Geothermal waters mined on the territory of Yaroslavl region have a low thermal energy potential and are currently used as an anti-icing agent. The analysis of Mediaginskaya well composition shows the presence of valuable chemical elements and compounds and, as a result, the task of thermal waters complex processing is relevant one. Based on the mass fraction and well capacity, promising chemical compounds with respect to possible industrial processing are sodium, calcium, magnesium, potassium chlorides, potassium bromide, potassium iodide, reactive bromine, and iodine.

The most valuable compound in the geothermal waters of the Medjaginskaya well is lithium chloride.

Adsorption using alumina-containing materials (including active aluminium hydroxide) as sorbents is an effective way to extract lithium from aqueous solutions. The phenomenon of adsorption is related to the existence of attraction forces between the molecules of the adsorbent and the molecules of the absorbed substance. A complex consideration of the equilibrium regularities makes it possible to identify the optimum conditions for the process.

Adsorption in a fixed adsorbent layer is a continuous process, and the concentration of the absorbed substance varies in time and space. We assume that a liquid of quantity G passing through a layer of height dH changes its concentration by dY (Fig. 1).

The liquid releases the absorbed component (a.c.) over the time: $d\tau$: $-Gd\bar{Y}d\tau$.

Over time $d\tau$ the concentration in the extracted element will increase by: $d\bar{X}$: $S_{an}dH\rho_Hd\bar{X}$.

The combined solution of these equations gives the material balance equation for the periodic adsorption process: $-Gd\bar{Y}d\tau = S_{an}dH\rho_Hd\bar{X}$.

The latter equation is used to determine the change in the relative mass concentration of the absorbed component in the liquid phase $d\bar{Y}$.

Depending on the speed of the liquid mixture, the shape of the adsorption isotherm, the size, shape and packing of the adsorbent grains, the adsorbent concentration as well as other

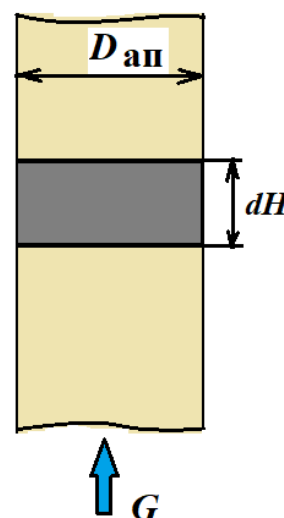


Fig. 1. On deriving a material balance equation for a periodic adsorption process



conditions of the process in the fixed adsorbent bed, the external mass transfer rate (characterized by the value β_{yV}) or the internal mass transfer rate β_{xV} may have a decisive influence on the overall adsorption rate. The influence of the external and internal diffusion resistances on the K_{yV} value is very often comparable, with their relative influence varying along the length of the mass transfer zone.

The adsorption of lithium by active aluminium hydroxide has been studied for a long time. Indeed, the researches results do not coincide and in some cases they contradict each other.

The concentration of LiCl in the geothermal water extracted from the Medjaginskaya well is 0.059 kg/m^3 . The capacity of this well is $5 \text{ m}^3/\text{h}$ of water. For more efficient extraction of lithium ions from geothermal water it is necessary to increase the concentration of LiCl by 7-10 times. After preliminary removal of part of the solvent (water) in the evaporator we increase the concentration to 0.5 g/l [4-6]. This requires evaporation of $4.41 \text{ m}^3/\text{h}$ of water. The flow rate of concentrated geothermal water through the adsorber will then be $0.59 \text{ m}^3/\text{h}$.

The following stages were identified in the development of the technology for processing geothermal water extracted in the Yaroslavl region: obtaining the concentrate by evaporating part of the solvent, adsorption of lithium ions by active aluminium hydroxide, obtaining other valuable products using the spinning, roasting and drying processes.

Figure 2 shows a technological scheme for obtaining different types of products from geothermal water [2].

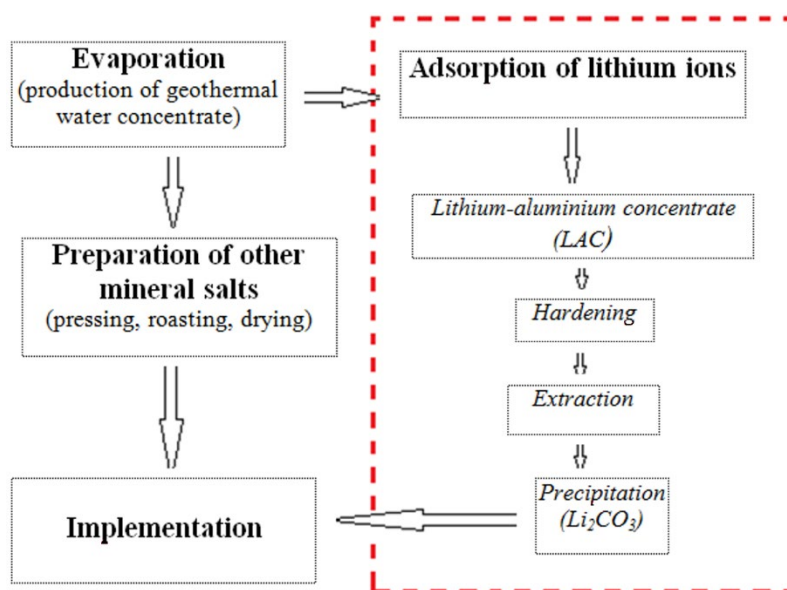


Fig. 2. Technological scheme for geothermal water processing

To increase the efficiency of adsorption process, a new design of adsorber for extraction of lithium ions from geothermal water was developed at the Department of Chemical Technology of Organic Substances at Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia (Fig. 3) [7]. The apparatus of the proposed design can be used for capturing valuable and harmful substances or ions from liquid homogeneous systems in petrochemical, chemical, machine building, paint, varnish, and other industries.



Adsorption takes place on a fixed layer of granular adsorbent with active aluminium hydroxide, which is located as a "stationary" layer inside the apparatus. Due to the large surface area per unit volume of the adsorbent, this method of lithium ion extraction is effective.

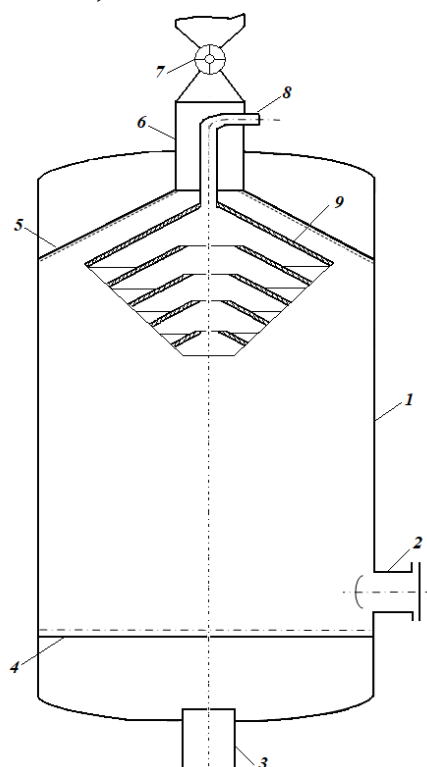


Fig. 3. High efficiency adsorber with cascade shock-jet nozzle: 1 - housing; 2 - door for saturated adsorbent discharge; 3 - outlet pipe for liquid discharge; 4 - bottom lattice; 5 - top lattice made as a truncated cone; 6 - top pipe; 7 - hermetic shutter 8 - geothermal water inlet pipe; 9 - cascade shock-jet nozzle

The homogeneous liquid flows through nozzle 8 into the cascade jet spray nozzle 9, which has a large number of holes for the liquid to escape. By passing through these nozzles, the liquid separates into droplets to form a polydisperse plume and is evenly distributed throughout the volume of the adsorbent. The extracted component is absorbed by the adsorbent and the processed liquid flows through the bottom grid 4. Then it flows out through the outlet nozzle 3. To prevent the processed liquid from escaping through nozzle 6, a sealed shutter 7 is installed on it. Once the adsorbent is saturated with the extracted (target) component, it is discharged through door 2 and enters for further processing (desorption).

The technical result of the proposed design is to solve the challenges associated with increasing the degree of the target component absorption by reducing stagnant zones in the apparatus. This is achieved by installing a cascade shock-jet nozzle in the adsorber at the top of the liquid spraying device.

Based on theoretical and experimental data from the previous researches, we calculated the developed adsorption apparatus [5]. Adsorber dimensions are: height $H_0 = 200$ mm, $D = 150$ mm. The adsorbent is aluminium hydroxide.

An adsorption isotherm for the system Li^+ - water - $\text{Al}(\text{OH})_3$, the equilibrium concentration dependence of the extracted component on the adsorbed substance concentration in the mixture at constant temperature was constructed according to the researches [9] and is shown in Fig. 3.

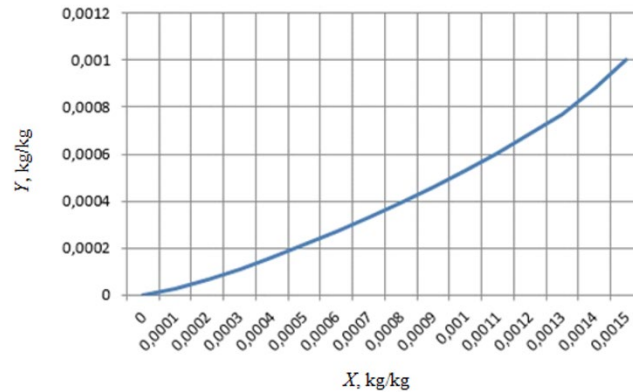


Fig. 3. The equilibrium concentration dependence of the extracted component on the adsorbed substance concentration in the mixture at constant temperature (adsorption isotherm for the system Li^+ - water - $\text{Al}(\text{OH})_3$)

The concentration of the substance to be adsorbed in the mixture depends on pressure and temperature. It is decreasing as the temperature increases and increasing as the pressure increases. The main characteristic of an adsorbent activity, which is measured by the weight of the substance absorbed as a percentage of the adsorbent weight or volume.

We calculated the adsorption time for the developed vertical adsorber.

Mass flow rate of water is: $G_{\text{H}_2\text{O}} = \rho \cdot V_{\text{H}_2\text{O}}$,

According to the adsorption isotherm (see Fig. 1) at $Y_1 = 0.0005 \text{ kg/kg}$ the equilibrium concentration of LiCl in aluminium hydroxide is $X^* = 0.00096 \text{ kg (LiCl)/kg (adsorbent)}$. We take the saturation concentration in the initial cross section of the layer as $X_n = 0.98 \cdot X^* = 0.00094 \text{ kg (LiCl)/kg (adsorbent)}$.

The duration of saturation of a 1 m high adsorbent layer is calculated according to the equation:

$$k = \frac{S \cdot \rho_H \cdot X_H}{G_{\text{H}_2\text{O}} \cdot Y_1}$$

The saturation time of the initial cross-section of the layer (s) is:

$$\tau_0 = \frac{\rho_H}{\beta_{ob} \cdot f} \int_0^{X_H} \frac{dX}{Y_1 - Y_1^*}$$

where β_{vol} is a volumetric mass transfer coefficient of lithium ions in water, $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \cdot \text{s} \cdot \frac{\text{kg}}{\text{kg}}$.

To determine the mass transfer coefficient of lithium ions in water, the molecular diffusion coefficient of the adsorbent in the liquid at the process temperature (lithium ions in water) is calculated using the equation [9]:

$$D_\Gamma = \frac{1 \cdot 10^{-6}}{A \cdot B \cdot \sqrt{\mu} \cdot (V_A^{1/3} + V_B^{1/3})^2} \cdot \sqrt{\frac{1}{M_A} + \frac{1}{M_B}}$$

where A and B are correction factors: for water $B=4.7$; for lithium $A=1$;

V_A, V_B – specific molar volumes of components, cm^3/mol

$M_A; M_B$ are the molar masses for water and for lithium respectively.

The molecular diffusion coefficient is used to characterize the transport of lithium ions in water.

The direct calculation of the mass transfer coefficient for lithium ions in water is conducted in accordance with the criterion equation (for turbulent mode of motion - $\text{Re} > 10000$):

$$\text{Nu}_r = 0.53 \cdot \text{Re}^{0.54} \cdot \text{Pr}^{0.2}$$

where Pr is the Prantle (diffusion) criterion: $\text{Pr} = \frac{\nu}{D_\Gamma}$,



Re is the Reynolds criterion: $Re = \frac{W \cdot d_{ekv}}{\mu_{sm}}$,

W is the mass flow rate: determined by the ratio of the mass flow rate of the medium to the porosity of the adsorbent layer $W = \frac{Q \cdot \rho_{sm}}{\varepsilon}$,

d_{ekv} is the equivalent diameter (characteristic linear dimension): $d_{ekv} = \frac{4 \cdot \varepsilon}{f}$, f is the specific surface area of the adsorbent, m^2/m^3 .

The mass transfer coefficient is determined using equation [9,10] $\beta_{o6} = \frac{Nu_r \cdot D_r}{d_{ekv}}$.

The height of the absorber layer equivalent to one unit of transfer is: $h = \frac{G_{H_2O}}{\beta \cdot f \cdot S}$.

We calculate the height H of the adsorbent layer: $H = n \cdot h$, n is the number of transfer units (determined graphically using the equilibrium line (Fig. 1) and the working concentration line). The concentration difference determines the driving force of the process.

The duration of the adsorption process is: $\tau = \tau_0 + k \cdot (H - H_0)$.

The adsorption process is stopped when the concentration of lithium ions at the apparatus outlet reaches a predetermined overshoot value.

Using the initial data for the calculation, we get the following results:

$k = 121,5405 \text{ s/m}$; $\beta_{vol.} = 0,00149$; $\tau_0 = 1805 \text{ s}$; $H = 47,3385 \text{ m}$; $\tau = 7534 \text{ s} \approx 2 \text{ h}$.

The adsorption process produces a lithium-aluminium concentrate (LAC), which is the raw material for the production of pure lithium or lithium products.

Conclusions

Hence, we constructed an adsorption isotherm for the system Li^+ - water - $Al(OH)_3$ in the absence of equilibrium data using the affinity coefficient. This coefficient was defined as the ratio of adsorption potentials at equal values of adsorption volume for two different adsorbates on the adsorbent - aluminium hydroxide. Also we developed new design of high-efficiency adsorber, determined the equilibrium concentration, calculated the main indicator of the process - adsorption time, as well as the main design dimensions - diameter and height of the unit. The calculation was made on the basis of capacity and composition of Medyaginskaya well, Yaroslavl region, Russia.

References

1. **Kogan, B.I.** (1976) *Rare Metals. State and prospects*. M.: Izd-vo «Nauka» (in Russian).
2. **Leontiev, V.K., Korableva, O.N. & Burtseva, V.M.** (2015) Technological processes for obtaining various products from geothermal water, *Sbornik trudov mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii Polifunkcionalnye ximicheskie materialy i texnologii*. Tomsk: Izd-vo NITGU. P. 75-78 (in Russian).
3. **Mengeres, L.T., Ryabtsev, A.D. & Mamylova, E.V.** (2004) Selective sorbent for lithium from chloride highly mineralized, *Izvestiya Tomskogo politexnicheskogo universiteta*, 307(7), pp. 76-79 (in Russian).
4. **Leontiev, V.K., Korableva, O.N. & Girba, E.A.** (2022) Application of evaporation in geothermal water processing, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(3), pp. 65-69. DOI: 10.52957/27821900_2022_03_65 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3> (accessed 15.05.2023) (in Russian).
5. **Leontiev, V.K. & Korableva, O.N.** (2020) Intensification of the evaporation process, *Vestnik TGTU*, 26(1), pp. 85-90. DOI: 10.17277/vestnik.2020.01. pp.085-090 (in Russian).



6. **Leont'ev, V.K., Korableva, O.N. & Soboleva, L.M.** (2019) Crystallizing Evaporator. Chemical and Petroleum Engineering, *Chem. Petrol. Eng.*, 54(9-10), pp. 708-710 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10556-019-00537-511>(accessed 15.05.2023).
7. **Leontiev, V.K., Girba, E.A., Korableva, O.N., Soboleva, L.M. & Osipova M.M.** (2017) *Adsorber*. RU 169692.
8. **Pavlov, K.F., Romankov, P.G. & Noskov, A.A.** (2005) *Cases and Tasks on the Course of Processes and Apparatuses of Chemical Technology*. M.: OOO TID «Al'yans» (in Russian).
9. **Planovsky, A.N., Ramm, V.M. & Kagan S.Z.** *Processes and Apparatuses of Chemical Technology*. M.: Izd-vo «Khimiya» (in Russian).
10. **Gelperin, N.I.** (1981) *Basic processes and apparatus of chemical technology*. Moskva: Izd-vo «Khimiya» (in Russian).

Received 03.05.2023

Approved after reviewing 15.05.2023

Accepted 15.06.2023



SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 4-ARYLOXYPTHALIC ACIDS BASED ON 4-NITRO-*N*-METHYLPTHALIMIDE

V. V. Bukhalin¹, V. L. Baklagin¹, A. D. Kotov², I. G. Abramov¹

Vyacheslav L. Baklagin, postgraduate student; Vladimir V. Bukhalin, student; Alexander D. Kotov, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Igor G. Abramov, Doctor of Chemical Sciences, Professor;

¹Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, abramovig@ystu.ru, baklaginvl@ystu.ru

²Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia, kotad@mail.ru

Keywords:

4-nitro-*N*-methylphthalimide, activated aromatic nucleophilic substitution, substituted aryloxyphthalic acids, arylenedioxyphthalic acids, aryloxy-*N*-methylphthalimides

Abstract. Based on an activated aromatic nucleophilic substitution reaction between 4-nitro-*N*-methylphthalimide and phenols containing different substituents we obtained both identified and unidentified 4-aryloxy-*N*-methylphthalimides. Their alkaline hydrolysis gave 4-aryloxyphthalic acids.

For citation:

Bukhalin, V.V., Baklagin, V.L., Kotov, A.D. & Abramov, I.G. (2023) Synthesis of substituted 4-aryloxyphthalic acids based on 4-nitro-*N*-methylphthalimide, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(2), pp. 97-103 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Introduction

Phthalic anhydride **1** and phthalimide **2** based on it are convenient starting reagents for the production of 4-nitrophthalonitrile (4-NPN) **3** and 4-chloro- / 4-nitro-*N*-methylphthalimide **4 (a, b)**, respectively [1]. As a result of these substrates interaction with various mono- and bifunctional *O*-nucleophilic reagents and their subsequent functionalization, 4-(aryloxy) valuable for practical use are formed phthalic **5(c-g)** and 4,4'-(arylenedioxy)diphthalic **6** acids (if other bisphenols are used instead of resorcinol) (Fig. 1), and dianhydrides based on them [2].

Indeed, based on 4-nitrophthalonitriles there were obtained a lot of diaryl esters - substituted phthalonitriles for producing phthalocyanines, polyethyrimides, and other materials promising for use in various branches of science and technology [3-9]. In addition, the features of this reaction course S_NAr with various *S*- and *N*-nucleophiles leading to the production of desired phthalonitriles with good yields are described in details in [10-13].

Reactions involving 4-nitro-*N*-methylphthalimide **4a** and 4-chloro-*N*-methylphthalimide **4b** are much less common in the literature [14, 15]. According to the authors of these works, both substrates are good raw materials for preparing intermediates for dianhydride **P**, under the condition of azeotropic water distillation formed during the reaction. On the



evidence papers, high process parameters (good yield, high conversion, ability to run reaction by-products in the recycle to generate the initial phthalimide, etc.) are given as proof.

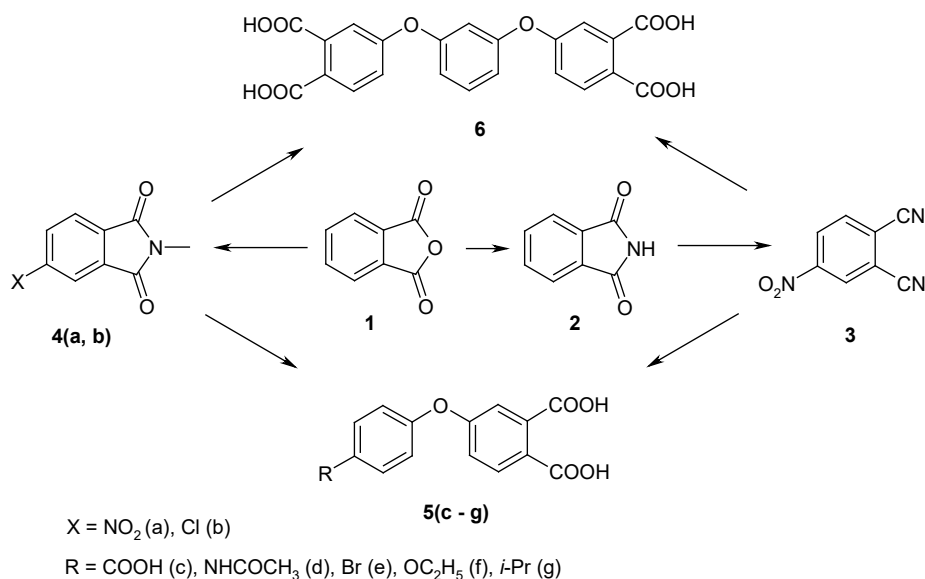


Fig. 1. The scheme of obtaining 4-(aryloxy)phthalic 5(c-g) and 4,4'-(arylenedioxy)diphthalic acids 6

In this paper, the possibility of an alternative method for obtaining various phenoxyphthalic acids based on the reaction of interaction of 4-nitro-*N*-methylphthalimide 4a and substituted phenols 6(c-h) is discussed (Fig. 2).

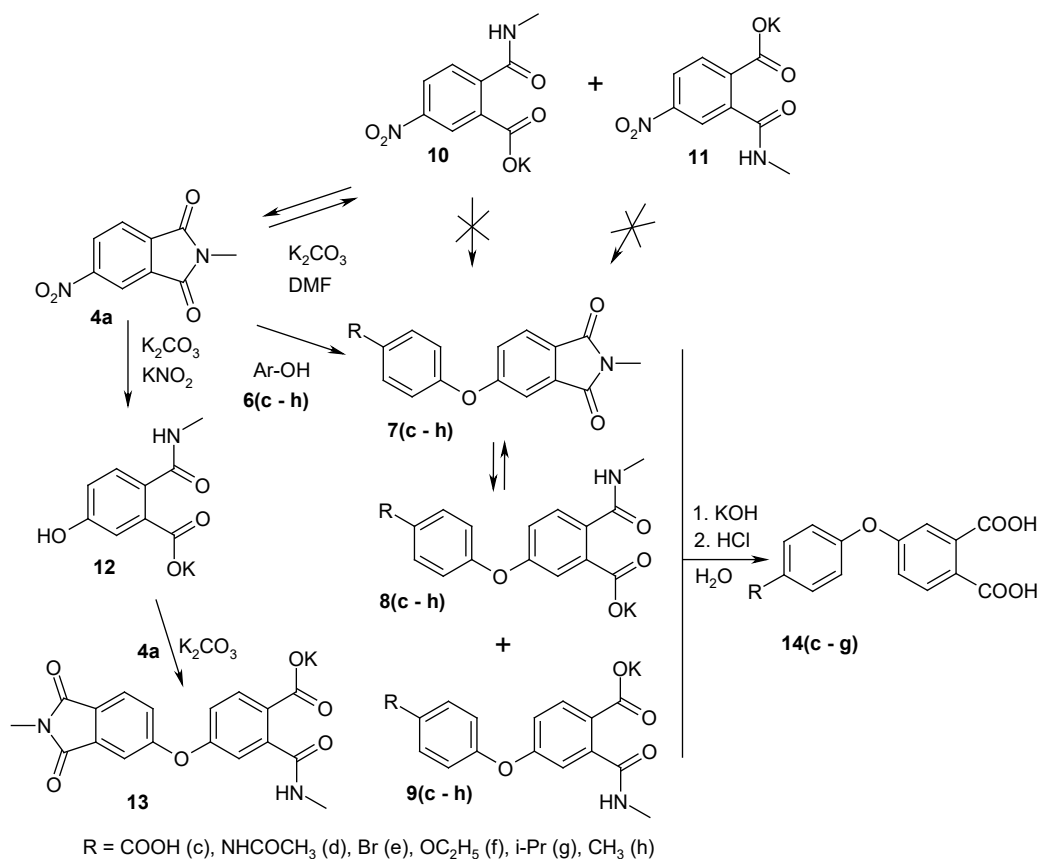


Fig. 2. Reactions involving 4-nitro-*N*-methylphthalimide 4a



When conducting this heterophase reaction at 120-140 °C in a DMFA in the presence of K_2CO_3 without azeotropic distillation of water formed during deprotonation of phenols and hydrolysis of the initial **4a** and desired phthalimides **7(c-h)**, a very low yield of desired reaction products **7(c-h)** was observed for all used reagents **6(c-h)**. The reaction path was controlled by TLC (eluent: heptane/ethyl acetate = 2.5/1). Detailed analysis of the reaction mass showed a number of by-products (see Fig. 2), imides **4a**, **7(c-h)**, and various amide acids **8(c-h)** and **9(c-h)**. It correlates with the results of work [15], which shows more significant utilizing of 4-nitro-*N*-methylphthalimide **4a** in the presence of K_2CO_3 , DMPA and *para*-cresol **6h** than the phenol **6h** used. Additionally, the desired product of monosubstituting the nitro group **7h**, the corresponding isomeric 4-nitroamide acids **10** were isolated from the reaction mass, **11**, formed from the initial unreacted 4-nitro-*N*-methylphthalimide **4a**.

It can be explained by the simultaneous influence of several factors on the reaction: the reaction takes place under heterophase conditions, low speed and, as a result, only partial deprotonation of phenols, the presence of equilibrium between phthalimide **4a**, and the corresponding salts of 4-nitroamide acids **10** and **11** (see Fig. 2) [16]. Characteristically, the yield of the reaction products increases as the reaction time increases to 7-9 hours. It can be explained as follows: Firstly, 4-nitro-*N*-methylphthalimide **4a** is reformed from 4-nitroamide acids **10** and **11**. Their salts are inactive in the S_NAr substitution reaction of the nitro group. Secondly, formed during the deprotonation of phenols **6 (c-h)** and directly during the S_NAr reaction of $KHCO_3$ at a temperature of 120-140 °C decomposes to form K_2CO_3 , which again participates in the deprotonation of phenol, leading to the formation of an *O*-nucleophile [17-18] (Fig. 3). However, among the products of side reactions, there may be insignificant amounts of 4-hydroxyamide acids **12** and diphenyl oxides **13** formed as a result of the nitrite ion reaction with the initial substrate **4a** [19].

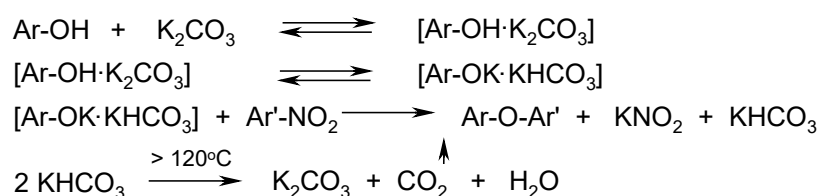


Fig. 3. Reactions involving potassium carbonate and potassium bicarbonate [18]

The feature and advantage of the proposed method for the synthesis of 4-aryloxyphthalic acids **14(c-g)** represents the possibility to perform hydrolysis of all the isolated products of the S_NAr reaction without the additional purification. All three formed compounds – 4-aryloxyphthalimides **7(c-g)**, and 4-aryloxyamide acids **8(c-g)**, **9(c-g)** – are quantitatively hydrolyzed to the corresponding dikali salts of 4-aryloxyphthalic acids when boiled in an aqueous KOH solution, after acidification of which HCl is released only one desired 4-aryloxyphthalic acid **14(c-g)**. The insignificant impurities of compounds **4a**, **10-13** are also hydrolyzed to the corresponding phthalic acids. But they have greater solubility, therefore remain in the filtrate.

The developed method of synthesis of 4-aryloxyphthalic acids is not suitable for obtaining 4,4'-(arylenedioxy)tetrphthalic acids (for example, **6**) – intermediates in the synthesis of 4,4'-(arylenedioxy)diphthalic anhydrides. It is due to the large number of monosubstituting intermediates in bisphenol. Indeed, it is almost impossible to separate the monosubstituting



intermediates at the subsequent stages of hydrolysis and monomer production. Therefore, the most effective way to obtain various 4,4'-(arylenedioxy)diphthalic acids is the method using 4-nitrophthalonitrile [6].

Experimental Part

IR spectra were recorded on a PerkinElmer RX-1 IR Fourier spectrometer with a wavelength of 700-4000 cm^{-1} (KBr).

^1H NMR spectra were recorded on the Bruker DRX-500 for five percent solutions of samples in DMSO-d_6 at 30 °C. The signals of residual solvent protons in proton spectra (δ_{H} 2.50 ppm) or the DMSO-d_6 signal in carbon spectra (δ_{C} 39.5 ppm) were used as a reference for counting chemical shifts.

Elemental analyses were performed on the C, H, N analyzer "Hewlett-Packard HP-85B".

4-Nitro-*N*-methylphthalimide **1**, phenols **6(c-g)**, as well as other reagents and solvents are commercially available ones.

4-Aryloxy-*N*-methylphthalimides 7 (c-g). Method A (general technique). 0.01 mol of 4-nitro-*N*-methylphthalimide **4a**, 0.01 mol of phenol **6(c-g)**, and 15 cm^3 DMFA were loaded into a flask equipped with a stirrer, a reverse refrigerator, and a thermometer. After dissolving the reagents under intensive stirring, (0.012 mol) K_2CO_3 was added to the reaction mixture (in the case of obtaining **6c** – 0.022 mol). The reaction was conducted at a temperature of 120-140 °C for 7-9 hours. The reaction path was controlled by TLC. At the end of the reaction, the content of the flask was cooled to room temperature and poured into 100 cm^3 of cold water. The precipitate (**7c-g**) was filtered, washed with water (3×50 cm^3) and dried at 70 °C. The isolated product was recrystallized from a mixture of isopropanol / DMFA (1:1). The desired reaction products (**7c-g**) were obtained with a yield of 14-29% of the theoretical one.

Method B (general technique). The synthesis was conducted similarly to method A. At the end of the reaction the content of the flask was cooled down to room temperature and poured into acidified HCl water (pH1). The precipitate was filtered, washed with water (3 × 50 cm^3) and dried at 70 °C. A mixture of products (**7c-g**, **8c-g**, **9c-g**) was obtained with a yield of 78-91% of the theory, counting on imide, and without purification subjected to the hydrolysis.

4-(Aryloxy)phthalic acids 14(c-g) (general procedure). 30 cm^3 of water, a senary molar excess of KOH was loaded into a flask equipped with a stirrer, a reverse refrigerator and a thermometer, and **7 (c-g)** or a mixture (**7-9 c-g**) was sprinkled with stirring. After 2 hours of boiling, the reaction mass is homogenized. Boiling is continued until no methylamine is released. After the reaction was finished, the content of the flask was cooled down to room temperature, filtered off and the filtrate was acidified with HCl to pH 1. The precipitate (**14c-g**) was filtered, washed with water (3 × 50 cm^3) and dried at 70 °C. The desired reaction products (**14c-g**) were obtained with a yield of 62-70% of the theoretical one.

7c: White powder. Yield - 14%, m.p. = 216.5-217.2 °C. IR (ν_{max} , KBr): 2672-2552 (val. COOH), 1697-1682 (C=O), 1279 (C-O-C), 935 (def. COOH). Found, %: C 64.68; H 3.78; N 4.74. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_5$. Calculated, %: C 64.65; H 3.73; N 4.71. NMR 1 H (400 MHz, DMSO-d_6 ,



δ , ppm): 2.71 (s, 3H, N-CH₃), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.27 (d, J=7.5 Hz, 1H).

7d: White powder. Yield - 23%, m.p. = 207.6-209.0 °C. IR (ν_{\max} , KBr): 3371 (NH), 1699 (C=O), 1224 (C-O-C). Found, %: C 65.84; H 4.57; N 9.06. C₁₇H₁₄N₂O₄. Calculated, %: C 65.80; H 4.55; N 9.03. NMR¹ H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.88 (s, 3H, N-CH₃) 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H, NH).

7d: White powder. Yield - 25%, m.p. = 133.5-134.3 °C. IR (ν_{\max} , KBr): 1704 (C=O), 1235 (C-O-C), 1067 (C-Br). Found, %: C 54.26; H 3.05; N 4.21. C₁₅H₁₀BrNO₃. Calculated, %: C 54.24; H 3.03; N 4.22. NMR¹ H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 2.71 (s, 3H, N-CH₃), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.27 (d, J=7.5 Hz, 1H).

7f: White powder. Yield - 29 %, m.p. = 134.3-135.5 °C. IR (ν_{\max} , KBr): 1700 (C=O), 1239 (C-O-C). Found, %: C 68.73; H 5.13; N 4.80. C₁₇H₁₅NO₄. Calculated, %: C 68.68; H 5.09; N 4.71. NMR¹ H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 1.91 (t, 3H, CH₃), 2.89 (s, 3H, N-CH₃), 3.70 (m, 2H, CH₂), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.13 Hz, 1H).

7g: White crystalline powder. Yield - 28%, m.p. = 90-91 °C. IR (ν_{\max} , KBr): 1698 (C=O), 1229 (C-O-C). Found, %: C 73.22; H 5.84; N 4.77. C₁₈H₁₇NO₃. Calculated, %: C 73.20; H 5.80; N 4.74. NMR¹ H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 2.5 (d, 6H, 2CH₃), 2.95 (m, 1H, CH), 3.00 (s, 3H, N-CH₃), 7.08 (D, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.59 Hz, 1H).

14c: Beige powder. Yield - 66%, m.p. = >300 °C. IR (ν_{\max} , KBr): 2481 (val. COOH), 1713 (C=O), 1254 (C-O-C), 942 (def. COOH). Found, %: C 60.00; H 3.39. C₁₅H₁₀O₇. Calculated, %: C 59.61; H 3.33. NMR¹ H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

14d: White powder. Yield - 66%, m.p. = >300 °C. IR (ν_{\max} , KBr): 1690 (C=O), 1554 (COO⁻), 1263(C-O-C),). Found, %: C 61.59; H 4.11. C₁₄H₁₁NO₅. Calculated, %: C 61.54; H 4.06. NMR¹ H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

14e: White powder. Yield - 65%, m.p. = 188-190 °C. IR (ν_{\max} , KBr): 2474 (val. COOH), 1710 (C=O), 1250 (C-O-C), 1060 (C-Br), 940 (def. COOH). Found, %: C 49.92; H 2.72. C₁₄H₉BrO₅. Calculated, %: C 49.88; H 2.69. NMR¹ H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.15 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.33 (d, J=7.1 Hz, 1H).

14f: Light beige powder. Yield - 67%, m.p. = >300 °C. IR (ν_{\max} , KBr): 2479 (val. COOH), 1713 (C=O), 1253 (C-O-C). Found, %: C 63.90; H 4.69. C₁₆H₁₄O₆. Calculated, %: C 63.57; H 4.67. NMR¹ H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 1.94 (t, 3H, CH₃), 3.65 (m, 2H, CH₂), 6.98 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.12 Hz, 1H).

14g: Light beige powder. Yield - 66%, m.p. = >300 °C. IR (ν_{\max} , KBr): 2470 (val. COOH), 1711 (C=O), 1261 (C-O-C), 941 (def. COOH). Found, %: C 68.09; H 5.42. C₁₇H₁₆O₅. Calculated, %: C 67.99; H 5.37; O 26.64. NMR¹ H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 2.44 (d, 6H, 2CH₃), 2.90 (m, 1H, CH), 7.10 (d, J = 7.44 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.27 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.10 Hz, 1H).



References

1. Radko, L.V., Ivanova, V.M., Taranova, S.N., Dorogov, M.V., Vulakh, E.L. & Barque, D.S. (1995) *Method of preparation of 4-nitro-N-methylphthalimide*. RU 2044726 (in Russian).
2. Rajasekar, S., & Venkatesan, D. (2013) Synthesis and characterization of poly(amideimides)s from 4-(p-carboxyphenoxy)phthalic anhydride and 4-(p-carboxybenzoyl)phthalic anhydride, *Polymer*, 54 (21), pp. 5626-5633. DOI: 10.1016/j.polymer.2013.08.037.
3. Plakhtinsky, V.V., Abramov, I.G., Milto, V.I., Krasovskaya, G.G. & Dobrokhotoy O.V. (2012) *Method for obtaining 4,4'-(m-phenylenedioxy) diphthalonitrile*. RU 2459803 (in Russian).
4. Botnar, A.A., Domareva, N.P., Kazaryan, K.Y., Tikhomirova, T.V., Abramova, M.B. & Vashurin, A.S. (2022) Synthesis and spectral properties of tetraphenoxysubstituted erbium phthalocyanines containing peripheral phenyl and cyclohexyl fragments, *Russian Chemical Bulletin*, 71(5), pp. 953-961. DOI: 10.1007/s11172-022-3496-0.
5. Znoiko, S.A., Elizarova, A.P., Kustova, T.V. & Nakonechnaya, A.N. (2021) Complexes of erbium and lutetium of the "sandwich" type, containing fragments of tetraanthraquinonoporphyrine and substituted phthalocyanines, *Izvestiya vuzov. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 64(4), pp. 42-51. DOI: 10.6060/ivkkt.20216404.6380 (in Russian).
6. Orlova, A.M., Alentiev, A.Yu., Kolesnikov, T.I., Tsegelskaya, A.Yu., Monakhova, K.Z., Chirkov, S.V., Nikiforov, R.Yu., Abramov, I.G. & Kuznetsov, A.A. (2022) Novel organo-soluble poly(etherimide)s based on diethyltoluenediamine: Synthesis, characterization and gas transport properties, *Polymer*, (256), pp. 125258. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2022.125258>.
7. Soldatova, A.E., Tsegelskaya, A.Yu., Semenova, G.K., Bezsudnov, I.V., Polinskaya, M.S., Abramov, I.G. & Kuznetsov, A.A. (2022) Synthesis of tetraarm stars with polyetherimide-polyether block copolymer arms, *Russian Chemical Bulletin*, 71(4), pp. 777-786. DOI: 10.1007/s11172-022-3478-2.
8. Orlova, A.M., Tsegelskaya, A.Yu., Kolesnikov, T.I., Abramov, I.G., Kuznetsov, A.A. (2022) Novel Polyetherimides Based on 5-Methyl-1,3-phenylene-bis-4-oxyphthalic Acid Dianhydride: Synthesis and Physicochemical Properties, *Polymer Science, Series B*, 64(1), pp. 17-25. DOI: 10.1134/S1560090422010031.
9. Berezin, D.B., Makarov, V.V., Znoyko, S.A., Mayzlish, V.E. & Kustov, A.V. (2020) Aggregation water soluble octaanionicphthalocyanines behavior and their photoinactivation antimicrobial effect in vitro, *Mendeleev Communications*, 30(5), pp. 621-623. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
10. Abramov, I.G., Plakhtinsky, V.V., Abramova, M.B., Smirnov A.V. & Krasovskaya, G.G. (1999) Synthesis of heterylphthalonitriles, *Khimiya geterociklicheskih soedinenij*, (11), pp. 1537-1539 (in Russian).
11. Abramov, I.G., Guseva, V.V., Balagurova, E.V. & Zakharkin, L.I. (1999) The first example of the reaction of nucleophilic substitution of the nitro group in 4-nitrophthalonitrile for carboranyl group under the action of B-derivative of carborane, *Zhurnal obshchej khimii*, 69(10), pp. 1753 (in Russian).
12. Abramov, I.G., Baklagin, V.L., Makarova, E.S. & Kleykova D.E. (2021) Use of nitrogen-containing heterocyclic O- and S-nucleophiles in reactions with 4-nitrophthalonitrile and 4-bromo-5-nitrophthalonitrile, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 2(4), pp. 43-49. DOI: 10.52957/2782I900_2021_04_43 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-4>
13. Malyasova, A.S., Kostrova, E.A., Abramov, I.G., Maizlish, V.E. & Koifman, O.I. (2021) Synthesis, acid-base interactions, and photostability of copper(II) tetrakis(3,5-di-tert-butylbenzoyloxy)phthalocyanine, *Russian Chemical Bulletin*, 70(12), pp. 2405-2415. DOI: 10.1007/s11172-021-3360-7.
14. Milto, V.I., Tarasov, A.V., Nozhnin, N.A., Shlenev, R.M., Svetlichny, V.M. & Yudin, V.E. (2020) Development of laboratory technology for the synthesis of dianhydride R, a monomer for thermoplastic polyetherimides, *Novye polimernye kompozicionnye materialy. Mikitaevskie chteniya: sbornik trudov XVI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*, Nalchik: Izd-vo «Print Centr», pp. 292-295 (in Russian).
15. Milto, V.I., Nozhnin, N.A., Tarasov, A.V. & Rybina, G.V. (2023) Development of an applied method for the synthesis of 4,4'-(m-phenylenedioxy)-N-methylphthalimide, an intermediate for the production of polyetherimides, *Izvestiya Kabardino-balkarskogo gosudarstvennogo universiteta*, XIII(1), pp. 69-73 (in Russian).

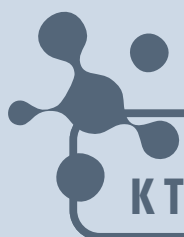


16. **Relles, H.M., Johnson, D.S. & Dellacoletta, B.A.** (1980) Diaryl Ether Formation via Nitro Displacement with 4-Methylphenol and Potassium Carbonate on 4-Nitro-*N*-methylphthalimide, *Journal of Organic Chemistry*, (45), pp. 1374-1379.
17. **Dorogov, M.V., Ivanovsky, S.A., Krasovskaya, G.G. & Abramov, I.G.** (1999) The use of potassium bicarbonate as a source of an active deprotonating agent in the reaction of aromatic substitution of the nitro group by nucleophiles, *Izvestiya vuzov. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 42(6), pp. 69-71 (in Russian).
18. **Plakhtinsky, V.V., Kaninsky, P.S., Mironov, G.S., Yasinsky, O.A. & Abramov, I.G.** (1992) Substitution of the nitro group in 4-nitrophthalonitrile using the phenol-metal carbonate system as a nucleophile, *Zhurnal organicheskoy khimii*, 28(6), pp. 1232-1235 (in Russian).
19. **Plakhtinsky, V.V., Ustinov, V.A. & Mironov, G.S.** (1985) Aromatic nucleophilic substitution involving the nitrite ion, *Izvestiya vuzov. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 28 (1), pp. 3-18 (in Russian).

Received 25.05.2023

Approved after reviewing 29.05.2023

Accepted 16.06.2023



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**

ТОМ 4, ВЫПУСК 2, 2023