

ISSN 1561-8331 (Print)  
ISSN 2524-2342 (Online)

# ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

---

СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК. 2021. Т. 57, № 3

---

# ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

---

СЕРИЯ ХИМИЧЕСКИХ НАУК. 2021. Т. 57, № 3

---

Журнал основан в январе 1965 г.

Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,  
свидетельство о регистрации № 390 от 18.05.2009 г.

*Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь  
для опубликования результатов диссертационных исследований,  
включен в международную базу данных Scopus и базу данных  
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)*

Главный редактор

**Сергей Александрович Усанов** – Отделение химии и наук о Земле Национальной академии наук  
Беларуси, Минск, Беларусь

Редакционная коллегия

- А. В. Бильдюкевич** (*заместитель главного редактора*) – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**Н. П. Крутько** (*заместитель главного редактора*) – Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**Я. В. Рощина** (*ведущий редактор журнала*) – Издательский дом «Беларуская навука», Минск, Беларусь  
**В. Е. Агабеков** – Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**М. А. Богдасаров** – Брестский государственный университет имени А. С. Пушкина, Брест, Беларусь

**И. В. Войтов** – Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь  
**А. А. Гилеп** – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**А. И. Иванец** – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**Е. Н. Калининченко** – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**М. И. Кузьменков** – Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь  
**А. И. Кулак** – Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**Ф. А. Лахвич** – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**В. Г. Левашкевич** – Отделение химии и наук о Земле Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**И. И. Лиштван** – Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**В. И. Поткин** – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**Д. В. Свиридов** – Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь  
**В. А. Хрипач** – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
**О. И. Шадыро** – Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь  
**В. В. Шманай** – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

#### Редакционный совет

**В. Балтрунас** – Центр исследований природы Литвы Института геологии и географии, Вильнюс, Литва  
**П. Драшар** – Пражский университет химии и технологии, Прага, Чехия  
**Л. Маркс** – Варшавский университет, Варшава, Польша  
**В. Н. Пармон** – Сибирское отделение Российской академии наук, Новосибирск, Россия  
**В. Я. Прушак** – Солигорский институт проблем ресурсосбережения с опытным производством, Солигорск, Беларусь  
**А. В. Рогачев** – Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины, Гомель, Беларусь  
**Чжао Лян** – Хэнаньская академия наук, Хэнань, Китай

#### Адрес редакции:

ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.  
Тел.: + 375 17 272-19-19; e-mail: [hinvesti@mail.ru](mailto:hinvesti@mail.ru)  
Сайт: [vestichem.belnauka.by](http://vestichem.belnauka.by)

---

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.

Серия химических наук. 2021. Том 57, № 3.

*Выходит на русском, белорусском и английском языках*

---

Редактор *Я. В. Рощина*

Компьютерная вёрстка *Л. И. Кудерко*

Подписано в печать 10.08.2021. Выход в свет 27.08.2021. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 56 экз. Заказ 175.

Цена: индивидуальная подписка – 12,51 руб., ведомственная подписка – 29,60 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:

Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука»,  
Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук, 2021

# PROCEEDINGS

## OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

---

CHEMICAL SERIES, 2021, vol. 57, no. 3

---

The Journal was founded in January 1965

Periodicity is 4 issues per annum

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus

The Journal is registered on May 18, 2009 by the Ministry of Information  
of the Republic of Belarus in the State Registry of Mass Media, reg. no. 390

*The Journal is included in the List of Journals for Publication of the Results  
of Dissertation Research in the Republic of Belarus, of the international Scopus Database  
and in the Database of Russian Scientific Citation Index (RSCI)*

### Editor-in-Chief

**Sergey A. Usanov** – Department of Chemistry and Earth Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Minsk, Belarus

### Editorial board

**Alexandr V. Bilyukevich** (*Associate Editor-in-Chief*) – Institute of Physical Organic Chemistry of the National  
Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

**Nikolay P. Krutko** (*Associate Editor-in-Chief*) – Institute of General and Inorganic Chemistry of the National  
Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

**Yanina V. Roshchina** (*Lead Editor*) – Publishing House “Belaruskaya Navuka”, Minsk, Belarus

**Vladimir E. Agabekov** – Institute of New Materials Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Minsk, Belarus

**Maksim A. Bogdasarov** – Brest State A. S. Pushkin University, Brest, Belarus

**Igor V. Voitov** – Belarusian State University of Technology, Minsk, Belarus

**Andrey A. Gilep** – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk,  
Belarus

**Andrei I. Ivanets** – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

**Elena N. Kalinichenko** – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Minsk, Belarus

**Mikhail I. Kuzmenkov** – Belarusian State University of Technology, Minsk, Belarus

**Anatoly I. Kulak** – Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Minsk, Belarus

**Fyodor A. Lakhvich** – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk,  
Belarus

**Vladimir G. Levashkevich** – Department of Chemistry and Earth Science of the National Academy of Sciences  
of Belarus, Minsk, Belarus

**Ivan I. Lishtvan** – Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus  
**Vladimir I. Potkin** – Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus  
**Dmitry V. Sviridov** – Belarusian State University, Minsk, Belarus  
**Vladimir A. Khripach** – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus  
**Oleg I. Shadyro** – Belarusian State University, Minsk, Belarus  
**Vadim V. Shmanai** – Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

#### Editorial Council

**Baltrunas Valentinas** – Lithuanian Nature Research Center of the Institute of Geology and Geography, Vilnius, Lithuania  
**Pavel Drasar** – Prague University of Chemistry and Technology, Prague, Czechia  
**Leszek Marks** – University of Warsaw, Warszawa, Poland  
**Valentin N. Parmon** – Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia  
**Victor Ya. Prushak** – Soligorsk Institute of Resource Saving Problems with the Pilot Plant, Soligorsk, Belarus  
**Alexander V. Rogachev** – Francisk Skorina Gomel State University, Gomel, Belarus  
**Zhao Liang** – Henan Academy of Sciences, Henan, China

*Address of the Editorial Office:  
1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.  
Tel.: +375 17 272-19-19; e-mail: himvesti@mail.ru  
Website: vestichem.belnauka.by*

---

PROCEEDING OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.

Chemical series, 2021, vol. 57, no. 3.

*Printed in Russian, Belarusian and English languages*

---

Editor *Ya. V. Roshchina*  
Computer imposition *L. I. Kudzerko*

It is sent of the press 10.08.2021. Appearance 27.08.2021. Format 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Offset paper.  
The press digital. Printed pages 14,88. Publisher's signatures 16,4. Circulation 56 copies. Order 175.  
Price: individual subscription – 12,51 byn., departmental subscription – 29,60 byn.

Publisher and printing execution:

Republican unitary enterprise "Publishing House "Belaruskaya Navuka".  
Certificate on the state registration of the publisher, manufacturer, distributor of printing editions  
no. 1/18 dated August 2, 2013. License for the press no. 02330/455 dated December 30, 2013.  
Address: F. Scorina Str., 40, 220141, Minsk, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",  
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series, 2021

## **ЗМЕСТ**

### **ФІЗІЧНАЯ ХІМІЯ**

<b>Солдатов В. С., Коршунова Т. А., Косандрович Е. Г., Нестеронок П. В.</b> Титрование хелатообразующего волокнистого сорбента в присутствии комплексообразующих двухвалентных катионов .....	263
<b>Шапорова Е. А., Жукова А. А., Баев А. К., Сидоренко А. Ю.</b> Кислотно-основные свойства поверхности оксида хрома(III) .....	270
<b>Куваева З. И., Каранкевич Е. Г.</b> Сорбция дипептидов и аминокислот ионитами .....	278

### **АНАЛІТЫЧНАЯ ХІМІЯ**

<b>Полоневич А. Г., Лещев С. М., Полянских Е. И., Бельшева Л. Л.</b> Экстракционная пробоподготовка при хроматографическом определении остаточных количеств пенициллинов кислотной природы в молоке .....	286
---	-----

### **АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ**

<b>Лопатик Д. В., Куваева З. И., Найдёнов В. Э., Бондарева О. М., Тычинская Л. Ю.</b> Синтез S-амино-алкилпроизводных 1,2,4-триазино[5,6-b]индола .....	294
---	-----

### **БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ**

<b>Сергеев Г. В., Гайдукевич И. В., Горькая А. М., Амелянович М. Д., Моссэ И. Б., Усанов С. А.</b> Разработка мультиплексной системы для определения 11 генетических маркеров предрасположенности к развитию ожирения .....	300
---	-----

### **НЕАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ**

<b>Ещенко Л. С., Понятовский О. В.</b> Особенности синтеза высокодисперсных алюмофосфатов состава $AlPO_4 \cdot nH_2O$ .....	310
--	-----

### **ГЕАХІМІЯ**

<b>Кухарчик Т. И., Какарека С. В., Козыренко М. И., Чернюк В. Д., Крылович А. В.</b> Эколого-геохимические исследования постпромышленных площадок г. Минска .....	320
---	-----

### **РАДЫЯХІМІЯ**

<b>Коренькова О. Б., Радкевич А. В., Вороник Н. И.</b> Поведение радионуклида $^{106}Ru$ в водных растворах при центрофугировании, ультрафильтрации и ионном обмене .....	331
---	-----

### **ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ**

<b>Шевчук В. В., Поткина Т. Н., Сметанина О. В.</b> Разложение полигалита соляной кислотой .....	340
<b>Кошевар В. Д., Шкадрцова В. Г., Письменная А. С.</b> Получение термостойкого супергидрофобного покрытия с наноструктурированным финишным слоем на основе суспензии диоксида кремния во фторированном пленкообразователе и его свойства .....	346

### **АГЛЯДЫ**

<b>Акишина Е. А., Дикусар Е. А.</b> Химическая модификация различных соединений азотсодержащими гетероциклами .....	356
---	-----

## **CONTENTS**

### **PHYSICAL CHEMISTRY**

- Soldatov V. S., Korshunova T. A., Kosandrovich E. G., Nesteronok P. V.** Titration of chelating fibrous sorbent in the presence of complex-forming divalent cations ..... 263
- Shaporova E. A., Zhukova A. A., Baev A. K., Sidorenko A. Yu.** Acid-basic properties of chromium(III) oxide surface ..... 270
- Kuvaeva Z. I., Karankevich E. G.** Sorption of peptides and amino acids by ion exchangers..... 278

### **ANALYTICAL CHEMISTRY**

- Polonevich A. G., Leschev S. M., Palianskikh A. I., Belyshava L. L.** Extraction sample preparation for chromatographic determination of residual quantities of acidic penicillins in milk ..... 286

### **ORGANIC CHEMISTRY**

- Lopatik D. V., Kuvaeva Z. I., Naidenov V. E., Bondareva O. M., Tychinskaya L. Yu.** Synthesis of S-amino-alkyl derivatives of 1,2,4-triazino[5,6-b]indole ..... 294

### **BIOORGANIC CHEMISTRY**

- Sergeev G. V., Haidukevich I. V., Gorkavaya A. M., Amelivanovich M. D., Mosse I. B., Usanov S. A.** Development of a multiplex system for determining 11 genetic markers of predisposition to obesity ..... 300

### **INORGANIC CHEMISTRY**

- Eshchenko L. S., Paniatouski A. V.** Features of the synthesis of highly dispersed alumophosphates  $AlPO_4 \cdot nH_2O$ ..... 310

### **GEOCHEMISTRY**

- Kukharchyk T. I., Kakareka S. V., Kazyrenka M. I., Cherniuk V. D., Krylovich A. V.** Ecogeochemical studies of the postindustrial sites of Minsk ..... 320

### **RADIOCHEMISTRY**

- Korenkova O. B., Radkevich A. V., Voronik N. I.** Radionuclide  $^{106}Ru$  behavior in aqueous solutions by ion exchange, ultrafiltration, and centrifugation methods ..... 331

### **TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING**

- Shevchuk V. V., Potkina T. N., Smetanina O. V.** Decomposition of polyhalite with hydrochloric acid ..... 340
- Koshevar V. D., Shkadretsova V. G., Pismenskaya A. S.** Preparation of the heat-resistant superhydrophobic coating with a nanostructured finish layer based on a suspension of silicon dioxide in a fluorinated film-former and its properties ..... 346

### **REVIEWS**

- Akishina E. A., Dikusar E. A.** Chemical modification of different compounds with nitrogen-containing heterocycles ..... 356

**ФІЗИЧНАЯ ХІМІЯ**  
**PHYSICAL CHEMISTRY**УДК 661.183.123  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-263-269>Поступила в редакцию 13.04.2021  
Received 13.04.2021**В. С. Солдатов, Т. А. Коршунова, Е. Г. Косандрович, П. В. Нестеронюк***Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь***ТИТРОВАНИЕ ХЕЛАТООБРАЗУЮЩЕГО ВОЛОКНИСТОГО СОРБЕНТА  
В ПРИСУТСТВИИ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ ДВУХВАЛЕНТНЫХ КАТИОНОВ**

**Аннотация.** Получены кривые титрования Н-форм волокнистого хелатного сорбента с иминодиацетатными группами на основе промышленного полиакрилонитрильного волокна Нитрон гидроксидом калия в 1М растворе КСl в присутствии хлоридов  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Исползованный метод позволял одновременное измерение рН раствора и концентрации двухвалентного катиона в каждой точке кривой титрования. Из этих данных были рассчитаны зависимости величин их сорбции от рН равновесного раствора. Кривые прямого и обратного титрования во всех случаях практически совпадали. По мере изменения рН при титровании наблюдалось выпадение осадков соответствующих гидроксидов. При этом возрастание рН приостанавливалось или сильно замедлялось при добавлении щелочи в ячейку для титрования. Образование осадка происходило преимущественно в растворе для  $\text{Co}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$  (рН 8), когда ионит был насыщен металлическим ионом. В случае  $\text{Cu}^{2+}$  (рН образования осадка 4) сорбция  $\text{Cu}^{2+}$  происходит и при более низких, и при более высоких рН за счет ионизации карбоксильных групп и частичного растворения осадка. Во всех случаях максимальная сорбция  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  соответствовала образованию сорбционных комплексов типа  $\text{R-N}(\text{CH}_2\text{COO}^-)_2\text{Me}^{2+}$ .

**Ключевые слова:** хелатные сорбенты, иминодиацетатные группы, сорбция, ионы переходных металлов, комплексобразование

**Для цитирования.** Титрование хелатообразующего волокнистого сорбента в присутствии комплексобразующих двухвалентных катионов / В. С. Солдатов [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім.навук. – 2021. – Т. 57, № 3. С. 263–269. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-263-269>

**V. S. Soldatov, T. A. Korshunova, E. G. Kosandrovich, P. V. Nesteronok***Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***TITRATION OF CHELATING FIBROUS SORBENT IN THE PRESENCE  
OF COMPLEX-FORMING DIVALENT CATIONS**

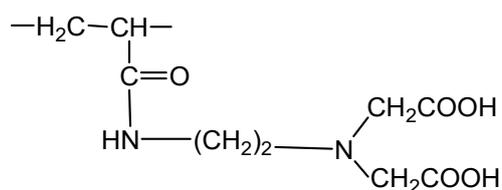
**Abstract.** Titration curves of H-forms of the fibrous chelating sorbent with iminodiacetic groups based on industrial polyacrylonitrile fiber Nitron with potassium hydroxide in 1M KCl solution in the presence of  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Ca}^{2+}$  chlorides were obtained. The method used made it possible to simultaneously measure the pH of the solution and the concentration of the divalent cation at each point of the titration curve. From these data, the dependences of their sorption values on the pH of the equilibrium solution were calculated. The curves of direct and back titration practically coincided in all cases. As the pH changed during titration, precipitation was observed at pH values of precipitation of the corresponding hydroxides. In this case, the increase in pH was suspended or greatly slowed down by adding alkali to the titration cell. The formation of a precipitate occurred mainly in a solution for  $\text{Co}^{2+}$  and  $\text{Ni}^{2+}$  (pH 8), when the ion exchanger was saturated with a metal ion. In the case of  $\text{Cu}^{2+}$  (precipitate formation pH 4),  $\text{Cu}^{2+}$  sorption occurs at both lower and higher pH due to ionization of carboxyl groups and partial dissolution of the precipitate. In all cases, the maximum sorption of  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  corresponded to the formation of sorption complexes of the  $\text{R-N}(\text{CH}_2\text{COO}^-)_2\text{Me}^{2+}$  type.

**Keywords:** chelating sorbents, iminodiacetic groups, sorption, transition metal ions, complexation

**For citation.** Soldatov V. S., Korshunova T. A., Kosandrovich E. G., Nesteronok P. V. Titration of chelating fibrous sorbent in the presence of complex-forming divalent cations. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya khimicheskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 263–269 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-263-269>

**Введение.** Сетчатые полимеры с иминодиацетатными (ИДА) группами являются наиболее распространенными селективными сорбентами поливалентных катионов и широко применяются в аналитической химии и гидрометаллургии редких и драгоценных металлов [1–5]. Их основным недостатком является относительно малая скорость сорбционного процесса. Волокнистые сорбенты лишены этого недостатка [6–8]. В частности, сорбент, описанный в настоящей статье, ФИБАН X-1 нашел применение в очистке питьевой воды и сертифицированной методике измерений концентраций ионов тяжелых металлов в питьевой воде методом атомно-абсорбционной спектроскопии с предварительным сорбционным концентрированием этим волокнистым хелатообразующим сорбентом [9, 10]. Новое применение в качестве носителей микроэлементов в составе волокнистых питательных субстратов для растений этот материал может найти в космическом растениеводстве [11, 12]. Хелатные комплексы ионов переходных металлов, являющиеся микроудобрениями для растений, в настоящее время широко применяются в растениеводстве [13]. Недостатком таких микроудобрений является опасность их передозировки и строгие ограничения на введение хелатирующих соединений в почвы и сырье для пищевых продуктов. Использование нерастворимых в воде хелатных носителей микроэлементов исключает возможность попадания хелатов в раствор. Поскольку в этом случае процессы их поглощения и выделения протекают на фоне макроконцентраций ионов калия и кальция (основных катионных питательных элементов растений), сорбция этих ионов также была исследована. Это делает их перспективными в качестве компонентов волокнистых питательных сред для растений, предназначенных для использования в условиях невесомости, сильных вибраций и смен ориентации. Сильное и различное влияние на сорбцию всех катионов хелатными сорбентами оказывает pH контактирующего раствора. В статье описывается новый метод изучения равновесий в системе «сорбент–раствор KCl и микроэлемента с изменяющимся pH», заключающийся в одновременном измерении pH раствора после добавления к гетерогенной системе «сорбент–раствор» порции титранта (KOH) и иона двухвалентного металла.

**Экспериментальная часть.** Образец исследованного сорбента (торговое название ФИБАН X-1) получен в лаборатории по ранее описанному методу [14] из промышленного полиакрилонитрильного волокна Нитрон путем реакции присоединения этилендиамина по нитрильной группе с последующим алкилированием первичной аминогруппы монохлоруксусной кислотой. Его хелатообразующая группа имеет формулу:



Кроме этого, сорбент содержит карбоксильные и слабоосновные группы, не входящие в эту структуру, образующиеся в нем за счет побочных реакций в процессе синтеза. Исследование кислотно-основных свойств сорбентов этого типа показало, что он содержит три типа доминирующих кислотных групп, различающихся по кислотной силе. Исследованный образец ионита имел катионную обменную емкость 5,0 мэкв/г и содержал 0,8 мэкв/г слабоосновных групп. Его набухание в  $\text{H}^+/\text{Cl}^-$ -форме равно 0,60 г  $\text{H}_2\text{O}/\text{г}$  на фоне 1 н. KCl. Компьютерный анализ кривой потенциометрического титрования KOH [15] показал присутствие в нем катионообменных групп со следующими значениями  $\text{pK}_a$ : 3,1, 5,0 и 9,0, что соответствует первой диссоциирующей карбоксильной группе в составе ИДА, свободной карбоксильной группе и второй карбоксильной группе в ИДА. Эти значения довольно близки к полученным независимо для растворимой диэтилентетрауксусной кислоты [16].

Титрование ионита в H-форме проводили на фоне 1 н. KCl растворами KOH в присутствии избытка HCl (3–10 ммоль/г, концентрация HCl 1,75M). Добавление HCl в фоновый раствор было необходимо для полной протонизации всех кислотных и основных групп ионита и титрование начиналось с практически одинакового и очень низкого значения pH (~1), когда все виды кати-

онов еще не сорбируются ионами и целиком находятся в растворе. Если не добавлять избыток кислоты к иониту, то уже в нулевой точке (когда титрант еще не добавлен) будут получены разные значения рН для разных катионов из-за их различной сорбции ионами и информация, относящаяся к более низким рН, будет потеряна. Высокую концентрацию КОН в титранте необходимо использовать для предотвращения существенного изменения объема раствора при добавке порций титранта. В этот же раствор добавляли хлориды  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в количестве, превышающем возможную предполагаемую поглотительную емкость ионита. Кроме того, снимались кривые титрования ионита в их отсутствие и растворов самих солей.

Титрование проводили методом одной навески с учетом рекомендаций в работе [17]. Точная навеска нарезанных на фрагменты волокон ионита длиной 2–4 мм и массой ~ 0,5 г помещалась в исходный подкисленный раствор, содержащий хлориды двухвалентных катионов. Объем исходного раствора составлял 30 мл. Суспензию ионита в растворе постоянно интенсивно перемешивали магнитной мешалкой. Комбинированный стеклянный электрод оставался в перемешиваемой суспензии все время в процессе титрования (около 10 ч). После установления постоянного рН добавляли в суспензию порции титранта 0,15 мл микропипеткой и дополнительно контролировали взвешиванием с максимальной погрешностью  $\pm 0,4$  мг. Следующую порцию титранта вводили в ячейку для титрования после установления постоянного значения рН, изменяющегося не более чем на 0,01 единицы в течение последующих 5 мин. В это время из ячейки отбирали пробу раствора объемом 0,15 мл (контроль по массе), которую переносили в мерную колбу, подкисляли азотной кислотой для растворения возможных осадков, разбавляли и отдавали на определение концентрации двухвалентного иона на спектрометре с индуктивно связанной плазмой. По окончании титрования суспензии проводили ее обратное титрование раствором  $\text{HCl}$ . В процессе всего эксперимента ячейка для титрования была герметично закрыта для предотвращения поглощения углекислого газа из воздуха. Небольшое отверстие для введения порции титранта и отбора пробы раствора для анализа открывали на несколько секунд для выполнения этих операций. Изменение общего объема раствора за счет отобранного для анализа составляло около 2 % от исходного и в дальнейших расчетах не учитывалось. рН раствора измеряли электродом HI 1139 с иономером Hanna HI 221, концентрацию двухвалентных ионов определяли с помощью атомно-абсорбционного спектрометра Spectr AA-200 фирмы Varian.

**Результаты и их обсуждение.** На рис. 1 представлены кривые титрования КОН суспензий «Н-форма ионита–раствор  $\text{KCl-HCl-MeCl}_2$ », включая крайние случаи этой системы: «Н-форма ионита–раствор  $\text{KCl-HCl}$ » и «раствор  $\text{KCl-HCl-MeCl}_2$ ».

Кривые прямого и обратного титрования практически совпадают, что свидетельствует о равновесности процесса в каждой точке кривых. Это же относится и к титрованию растворов самих солей. При титровании смешанных растворов  $\text{HCl-MeCl}_2$  ( $\text{Me} = \text{Ni}^{2+}, \text{Co}^{2+}, \text{Cu}^{2+}$ ) на кривых титрования имеются две вертикальные точки перегиба. Первая соответствует титрованию избыточной  $\text{HCl}$ , вторая – окончанию выпадения осадка гидроксида. В области рН между двумя точками перегиба кривая титрования имеет небольшой, но заметный наклон. Если бы осадок имел одинаковый состав в начале и конце его образования, кривая титрования должна была бы иметь плоский участок ( $\text{pH const}$ ). Наличие наклона однозначно свидетельствует о некотором непостоянстве состава осадка, что может быть связано с образованием смешанных  $\text{Me(OH)}_m\text{Cl}_n$  осадков. Расстояние между точками перегиба кривых титрования солей  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  по шкале  $g$  ( $g_1 - g_2$ ) практически совпадает с количеством миллиэквивалентов ионов металла, добавленного к системе (таблица).

Это позволяет сделать вывод, что потенциометрическое титрование может быть использовано в качестве метода количественного определения ионов осадкообразующих металлов в водных растворах. Наиболее близка к идеальному варианту система с  $\text{CoCl}_2$ , где на КПП имеется достаточно протяженный участок постоянства рН.

Зависимость сорбции двухвалентных ионов от рН раствора рассчитывали по разнице между его введенным в ячейку количеством и обнаруженным в суспензии спектральным анализом. Соответствующие данные представлены на рис. 2. Сорбция всех изученных двухвалентных ионов начинается при очень низких рН растворов и возрастает с ростом рН до величин, близких

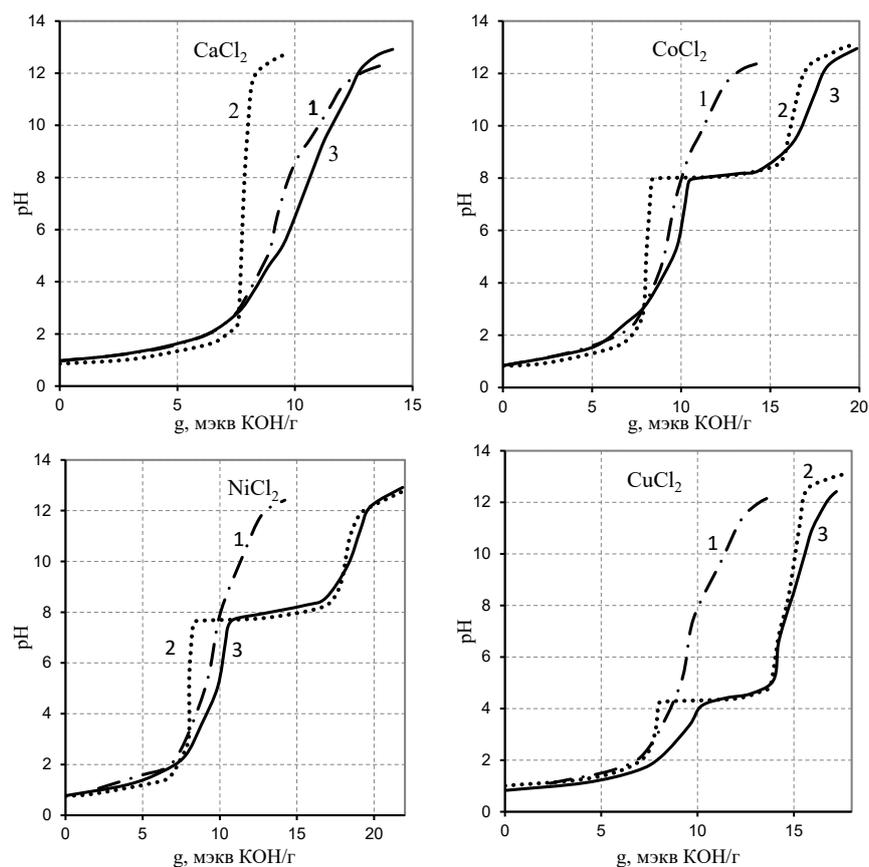


Рис. 1. Кривые титрования системы: Н-форма ионита–1 М КСl–НСl (стартовый рН 0,85) –  $\text{MeCl}_2$  (количества даны в таблице): 1 –  $\text{MeCl}_2$  отсутствует, 2 – ионит отсутствует, 3 – присутствуют все компоненты

Fig 1. Titration curves of the system: H-form of the ion exchanger – 1 M KCl – HCl (initial pH 0.85) –  $\text{MeCl}_2$  (table): 1 –  $\text{MeCl}_2$  is absent, 2 – ion exchanger is absent, 3 – all components are present

к обменной емкости сорбента по карбоксильным группам, равной 5,0 мэкв/г. При достижении рН величин осадкообразования наблюдается резкий перегиб кривых титрования и сорбции с последующим плато. Присутствие в системе сорбента может препятствовать осадкообразованию.

Кривые титрования и сорбции разных катионов наряду со сходством имеют существенные индивидуальные особенности и далее будут рассмотрены по отдельности.

#### Параметры кривых титрования

#### Titration curves parameters

Ион	Добавлено, мэкв/г	$(g_1 - g_2)$ , мэкв/г	рН плато эксп.	Сорбция на плато, мэкв/г	Максимальная сорбция, мэкв/г (рН 12)
$\text{Co}^{2+}$	7,83	7,80	7,9–8,2	4,8	4,8
$\text{Ni}^{2+}$	9,74	9,70	7,7–8,0	5,0	5,0
$\text{Cu}^{2+}$	6,30	6,25	4,3–4,5	3,1	4,2

**Система  $\text{Ca}^{2+}$ – $\text{K}^+$ – $\text{H}^+$ –сорбент.** Квантовохимические расчеты структуры молекулярных моделей сорбционных комплексов кальция и иминодиацетатной группы в водной среде при достаточно высоких рН имеют классическую клешневидную структуру, в которой связи  $\text{O} - \text{Ca}^{2+} - \text{O}$  обладают электростатическим характером без признаков ковалентности. В кислотных средах одна из этих связей меняется на ион-молекулярную связь иона  $\text{Ca}^{2+}$  и атома кислорода недиссоциированной карбоксильной группы. Эта структура также довольно устойчива и обеспечивает значительную сорбцию кальция из кислотных сред. На кривых титрования ионита без добавки солей двухвалентных металлов и с добавкой  $\text{CaCl}_2$  и кривой поглощения  $\text{Ca}^{2+}$  имеется слабывы-

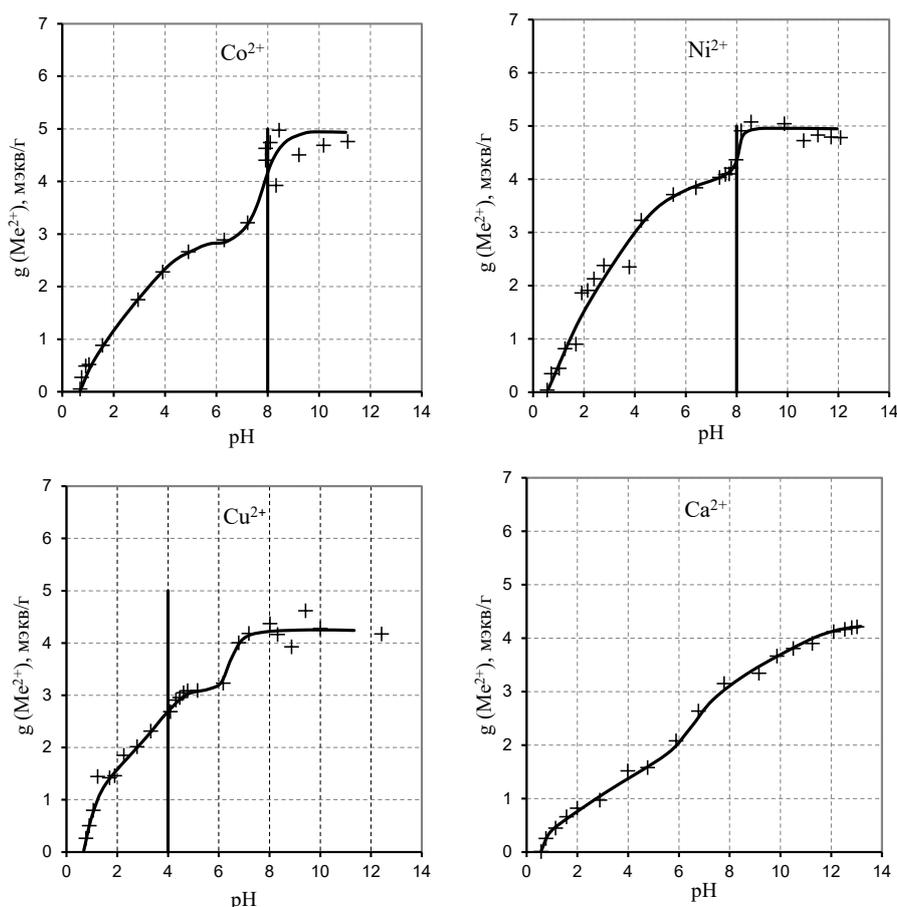


Рис. 2. Сорбция двухвалентных катионов в зависимости от pH раствора. Вертикальные линии на рисунках соответствуют pH осадкообразования

Fig. 2. Sorption of divalent cations as a function of pH. Vertical lines correspond to pH of the formation of a precipitate

раженный перегиб при pH 6 и  $g = 2$ , соответствующий окончанию титрования первой диссоциирующей группы ИДА.

**Системы  $Co^{2+}-K^+-H^+$ -сорбент и  $Ni^{2+}-K^+-H^+$ -сорбент.** Закономерности, обнаруженные для этих систем, сходны и будут рассматриваться вместе. Для обоих этих ионов справочное значение pH образования осадка гидроксидов одинаковое и равно  $\sim 8$ , что подтверждается данными рис. 1 и 2. При этих и более высоких значениях pH наблюдается плато сорбции. Величины максимальной сорбции в пределах возможной ошибки эксперимента совпадают и равны емкости сорбента 5,0 мэкв/г. Оба иона значительно более селективно поглощаются ионитом, чем  $Ca^{2+}$  при  $pH < 8$ , что связано с их более сильным взаимодействием с атомами кислорода функциональной группы и образованием дополнительной короткой связи с атомом азота. Эти связи имеют значительную долю ковалентности [9]. Кривые сорбции имеют участки медленного подъема в интервале pH 5–8, когда 50–70 % емкости ионита занята двухвалентным ионом металла. Это может быть связано со ступенчатостью кислотной диссоциации иминодиацетатной группы по первой и второй карбоксильным группам в ее структуре. При повышении pH увеличивается степень диссоциации функциональной группы по второй ступени и появляется второй фактор, способствующий росту максимальной сорбции ионов кобальта и никеля – их собственный гидролиз с образованием однозарядных ионов типа  $MeOH^+$ .

**Система  $Cu^{2+}-K^+-H^+$ -сорбент** имеет особенности, главной из которых является низкое критическое значение pH осадкообразования. Осадок  $Cu(OH)_2$  выпадает уже при  $pH \sim 4$ . При низких pH поглощение меди выше, чем никеля и кобальта. После окончания осадкообразования и выхода кривой сорбции на плато с ростом pH наблюдается еще один участок возрастания

сорбции, который, вероятно, вызван продолжающимся ростом степени нейтрализации с увеличением рН. В работе [18] с помощью *ab initio* квантовохимического расчета было показано, что при высоких рН сорбционный комплекс меди меняет структуру на более устойчивую, с чем и может быть связано возрастание ее сорбции.

**Заключение.** Получены кривые титрования Н-форм волокнистого хелатного сорбента с иминодиацетатными группами на основе промышленного полиакрилонитрильного волокна Нитрон гидроксидом калия в 1М растворе КСl в присутствии хлоридов  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Предложен метод позволяющий одновременное измерение рН раствора и концентрации двухвалентного катиона в каждой точке кривой титрования. Из этих данных были рассчитаны зависимости величин их сорбции от рН равновесного раствора. Кривые прямого и обратного титрования во всех случаях практически совпадали. По мере изменения рН при титровании наблюдалось выпадение осадков соответствующих гидроксидов. Возрастание рН приостанавливалось или сильно замедлялось при добавлении щелочи в ячейку для титрования. Во всех случаях максимальная сорбция  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  соответствовала образованию сорбционных комплексов типа  $\text{R-N}(\text{CH}_2\text{COO}^-)_2 \text{Me}^{2+}$ .

### Список использованных источников

1. Херинг, Р. Хелатообразующие ионообменники / Р. Херинг. – М.: Мир, 1971. – 280 с.
2. Мясоедова, Г. В. Хелатообразующие сорбенты / Г. В. Мясоедова, С. Б. Саввин. – М.: Наука, 1984. – 173 с.
3. Riley, J. P. Chelating resins for the concentration of trace elements from sea water and their analytical use in conjunction with atomic absorption spectrophotometry / J. P. Riley, D. Taylor // *Anal Chim. Acta.* – 1968. – Vol. 40. – P. 479–485. [https://doi.org/10.1016/s0003-2670\(00\)86764-1](https://doi.org/10.1016/s0003-2670(00)86764-1)
4. Sahni, S. K. Coordination chemistry of chelating resins and ion exchanges / S. K. Sahni, J. Reedijk // *Coord. Chem. Rev.* – 1984. – Vol. 59. – P. 1–139. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(84\)85053-5](https://doi.org/10.1016/0010-8545(84)85053-5)
5. Bonn, G. Ion chromatography on an iminodiacetic acid bounded stationary phase / G. Bonn, S. Reiffenstuhel, P. Jandik // *J. Chromatography A.* – 2001. – Vol. 499. – P. 669–676. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(00\)97011-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(00)97011-0)
6. Soldatov, V. S. Synthesis, structure and properties of new fibrous ion exchangers / V. S. Soldatov, A. A. Shunkevich, G. I. Sergeev // *Reactive Polymers, Ion Exchangers, Sorbents.* – 1988. – Vol. 7, N 2-3. – P. 159–172. [https://doi.org/10.1016/0167-6989\(88\)90136-5](https://doi.org/10.1016/0167-6989(88)90136-5)
7. Kosandrovich, E. G. Fibrous ion exchangers / E. G. Kosandrovich, V. S. Soldatov // *Ion exchange technology I: theory and materials.* – London, 2012. – P. 299–371. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-1700-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-94-007-1700-8_9)
8. Chemically active textile materials as efficient means for water purification / V. S. Soldatov [et al.] // *Desalination.* – 1999. – Vol. 124, N 1–3. – P. 181–192. [https://doi.org/10.1016/s0011-9164\(99\)00103-4](https://doi.org/10.1016/s0011-9164(99)00103-4)
9. Soldatov, V. S. Sorption of bivalent ions by a fibrous chelating ion exchanger and the structure of sorption complexes / V. S. Soldatov, V. M. Zelenkovskii, L. A. Orlovskaya // *Reactive and Functional Polymers.* – 2011. – Vol. 71, N 1. – P. 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2010.11.003>
10. Orlovskaya, L. A. Sorption preconcentration of heavy metal ions in the atomic absorption analysis of background contents in drinking water / L. A. Orlovskaya // *Problemy inzenierii srodoviska. Material XXII Miedzynar. Sympoz. AQUA-2003 / Politechnik Warszawska, Ed. Board W. Fluch [et al.].* – Plock, 2007. – P. 16.
11. Nechitaio, G. S. Space Biology: Studies at Orbital Stations / G. S. Nechitaio, A. L. Mashinsky. – Moscow: Mir, 1993. – 503 p.
12. Солдатов, В. С. Ионитные почвы / В. С. Солдатов, Н. Г. Перышкина, Р. П. Хорошко. – Минск: Наука и техника, 1978. – 270 с.
13. Микроудобрения на хелатной основе: опыт и перспективы использования / Е. Ю. Гейгер [и др.] // *Агрохимический вестник.* – 2017. – № 2. – С. 30–32.
14. Хелатные иониты на основе полиакрилонитрильного волокна с аминодиацетатными функциональными группами / Е. Г. Косандрович [и др.] // *Химия и технология новых веществ и материалов: сб. науч. тр.* – Минск: Беларуская навука, 2014. – Вып. 4. – С. 262–281.
15. Acid-base properties of ion exchangers. I. Optimising of potentiometric titration of ion exchangers exemplified by carboxylic acid resins / V. S. Soldatov [et al.] // *Reactive and Functional Polymers.* – 2004. – Vol. 58, N 1. – P. 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2003.11.003>
16. Szabadka, O. Studies on chelating resins. II. Determination of the protonation constants of a chelating resin containing iminodiacetic acid groups / O. Szabadka // *Talanta.* – 1982. – Vol. 29, N 3. – P. 183–187. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(82\)80092-1](https://doi.org/10.1016/0039-9140(82)80092-1)
17. Soldatov, V. S. Acid-base properties of ion exchangers. II. Determination of the acidity parameters of ion exchangers with arbitrary functionality / V. S. Soldatov, Z. I. Sosinovich, T. V. Mironova // *Reactive and Functional Polymers.* – 2004. – Vol. 58, N 1. – P. 13–26. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2003.11.004>
18. Зеленковский, В. М. Компьютерное моделирование структуры полимерных ионитов: дис. ... д-ра хим. наук: 02.00.04 / В. М. Зеленковский. – Минск, 2012.

## References

- Hering P. *Chelating ion exchangers*. Moscow, Mir Publ, 1971. 280 p. (in Russian).
- Myasoedova G. V., Savvin S. B. *Chelating Sorbents*. Moscow, Nauka Publ, 1984. 173 p. (in Russian).
- Riley J. P., Taylor D. Chelating resins for the concentration of trace elements from sea water and their analytical use in conjunction with atomic absorption spectrophotometry. *Analytica Chimica Acta*, 1968, vol. 40, pp. 479–485. [https://doi.org/10.1016/s0003-2670\(00\)86764-1](https://doi.org/10.1016/s0003-2670(00)86764-1)
- Sahni S. K., Reedijk J. Coordination chemistry of chelating resins and ion exchanges. *Coordination Chemistry Reviews*, 1984, vol. 59, pp. 1–139. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(84\)85053-5](https://doi.org/10.1016/0010-8545(84)85053-5)
- Bonn G., Reiffenstahl S., Jandik P. Ion chromatography of transition metals on an iminodiacetic acid bonded stationary phase. *Journal of Chromatography A*, 2001, vol. 499, pp. 669–676. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(00\)97011-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(00)97011-0)
- Soldatov V. S., Shunkevich A. A., Sergeev G. I. Synthesis, structure and properties of new fibrous ion exchangers. *Reactive Polymers, Ion Exchangers, Sorbents*, 1988, vol. 7, no. 2-3, pp. 159–172. [https://doi.org/10.1016/0167-6989\(88\)90136-5](https://doi.org/10.1016/0167-6989(88)90136-5)
- Kosandrovich E. G., Soldatov V. S. Fibrous ion exchangers. *Ion exchange technology I: theory and materials*. London, 2012, pp. 299–371. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-1700-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-94-007-1700-8_9)
- Soldatov V. S., Shunkevich A. A., Elinson I. S., Johann J., Iraushek H. Chemically active textile materials as efficient means for water purification. *Desalination*, 1999, vol. 124, no. 1–3, pp. 181–192. [https://doi.org/10.1016/s0011-9164\(99\)00103-4](https://doi.org/10.1016/s0011-9164(99)00103-4)
- Soldatov V. S., Zelenkovskii V. M., Orlovskaya L. A. Sorption of bivalent ions by a fibrous chelating ion exchanger and the structure of sorption complexes. *Reactive and Functional Polymers*, 2011, vol. 71, no. 1, pp. 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2010.11.003>
- Orlovskaya L. A. Sorption preconcentration of heavy metal ions in the atomic absorption analysis of background contents in drinking water. *Problemy inzhenerii srodoviska. Material XXII Miedzynar. Sympoz. AQUA-2003*. Plock, 2007, pp. 16.
- Nechitailo G. S., Mashinsky A. L. *Space Biology: Studies at Orbital Stations*. Moscow, Mir Publ, 1993. 503 p.
- Soldatov V. S., Peryshkina N. G., Horoshko R. P. *Ion Exchange Soils*. Minsk, Nauka i Tehnika Publ., 1978. 270 p. (in Russian).
- Geiger E. Yu., Varlamova L. D., Semenov V. V., Pogodina Yu. V., Sirotnina Yu. A. Chelated microfertilizers: experience and prospects of use. *Agrohimicheskii vestnik = Agrochemical Herald*, 2017, no. 2, pp. 30–32 (in Russian).
- Kosandrovich E. G., Korshunova T. A., Doroshkevich O. N., Kashinskii A. V., Shachenkova L. N., Leshkevich A. O., Zelenkovskii V. M. Chelating ion exchangers on the base of PAN fibers with aminodiacetic functional groups. *Khimiya i tekhnologiya novykh veshchestv i materialov: sb. nauch. tr.* [Chemistry and technology of new substances and materials. Collection of scientific works]. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2014, iss. 4, pp. 262–281 (in Russian).
- Soldatov V. S., Sosinovich Z. I., Korshunova T. A., Mironova T. V. Acid-base properties of ion exchangers. I. Optimizing of potentiometric titration of ion exchangers exemplified by carboxylic acid resins. *Reactive and Functional Polymers*, 2004, vol. 58, no. 1, pp. 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2003.11.003>
- Szabadka O. Studies on chelating resins. II. Determination of the protonation constants of a chelating resin containing iminodiacetic acid groups. *Talanta*, 1982, vol. 29, no. 3, pp. 183–187. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(82\)80092-1](https://doi.org/10.1016/0039-9140(82)80092-1)
- Soldatov V. S., Sosinovich Z. I., Mironova T. V. Acid-base properties of ion exchangers. II. Determination of the acidity parameters of ion exchangers with arbitrary functionality. *Reactive and Functional Polymers*, 2004, vol. 58, no. 1, pp. 13–26. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2003.11.004>
- Zelenkovskii V. M. *Computer modeling of structure of polymeric ion exchangers*. Minsk, 2012 (in Russian).

## Информация об авторах

Солдатов Владимир Сергеевич – академик, д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: soldatov@ifoch.bas-net.by

Коршунова Татьяна Александровна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: 2019Korshunova@gmail.com

Косандрович Евгений Генрихович – канд. хим. наук, доцент, зав. лаб. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kosandrovich@ifoch.bas-net.by

Нестеронко Петр Викторович – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: petr.nester@gmail.com

## Information about the authors

Vladimir S. Soldatov – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Chief Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: soldatov@ifoch.bas-net.by

Tatyana A. Korshunova – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 2019Korshunova@gmail.com

Evgenii G. Kosandrovich – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kosandrovich@ifoch.bas-net.by

Petr V. Nesteronok - Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: petr.nester@gmail.com

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 54-31:546.76:546.47:544.723

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-270-277>

Поступила в редакцию 10.02.2021

Received 10.02.2021

Е. А. Шапорова<sup>1</sup>, А. А. Жукова<sup>1</sup>, А. К. Баев<sup>1</sup>, А. Ю. Сидоренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусская государственная академия авиации, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

## КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ПОВЕРХНОСТИ ОКСИДА ХРОМА(III)

**Аннотация.** Проведено исследование природы и количества кислотно-основных центров на поверхности оксида хрома(III), полученного осаждением из водного нитратного раствора. Определено, что основной вклад в кислотность образцов вносят основные центры Льюиса, присутствуют также различные по кислотности центры Бренстеда. Проведен анализ структурных особенностей поверхности оксидов хрома, цинка и двойных систем Cr(III)–Zn(II) по результатам рентгенофазового анализа оксидов и термоллиза соответствующих гидроксидов. На основании этого прогнозируется возможность получения наноразмерных катализаторов на основе оксидно-гидроксидных систем хрома с рядом 3d-металлов, получаемых в процессе полиядерного гидроксокомплексообразования.

**Ключевые слова:** оксид хрома(III), кислотно-основные характеристики поверхности, активные центры Бренстеда и Льюиса, индикаторный метод, наноразмерные катализаторы

**Для цитирования.** Кислотно-основные свойства поверхности оксида хрома(III) / Е. А. Шапорова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 270–277. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-270-277>

E. A. Shaporova<sup>1</sup>, A. A. Zhukova<sup>1</sup>, A. K. Baev<sup>1</sup>, A. Yu. Sidorenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Academy of Aviation, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

## ACID-BASIC PROPERTIES OF A CHROMIUM(III) OXIDE SURFACE

**Abstract.** The article is devoted to the study of the nature and number of acid-base centers on the surface of chromium(III) oxide obtained by precipitation from an aqueous nitrate solution. The curve of the distribution of the number of acid-base centers of the samples is plotted depending on the indicator of the ionization constant of indicators. It was determined that the main Lewis centers make the main contribution to the acidity of the samples; there are also Bronsted centers of different acidity. A comparative analysis of the structural features of the surface of oxides of chromium, zinc and binary systems Cr(III)–Zn(II) was carried out according to the results of X-ray phase analysis of oxides and thermolysis of the corresponding hydroxides. Based on this, the possibility of obtaining nanosized catalysts based on oxide-hydroxide systems of chromium with a number of 3d-metals obtained in the process of polynuclear hydroxocomplexation is predicted.

**Keywords:** chromium(III) oxide, acid-base characteristics of the surface, active Bronsted and Lewis centers, indicator method, nanoscale catalysts

**For citation.** Shaporova E. A., Zhukova A. A., Baev A. K., Sidorenko A. Yu. Acid-basic properties of a chromium(III) oxide surface. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 270–277 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-270-277>

**Введение.** Катализаторы имеют важное значение в процессах нефтехимии, переработки биомассы и других химических процессах. Каталитическими являются около 90 % всех технологий производства химической продукции, создание новых каталитических систем обеспечивает технический прогресс в важнейших отраслях промышленности. В связи с этим вопросу создания селективных каталитических систем и других материалов специального назначения, сохраняющих свои характеристики в различных, в том числе высокотемпературных, условиях эксплуатации, посвящено значительное количество работ [1–3].

В практике использования и катализаторов, и сорбентов одним из важных моментов является получение развитой пористой структуры и значительной величины удельной поверхности [4], а также способ нанесения каталитически активного вещества на поверхность. В этом плане перспективным носителем являются галлуазитовые нанотрубки, являющиеся природным глинистым

сыр'ем, характэрызуюцца развітой паверхняй і вызначанымі кіслотна-асновнымі ўласцівасцямі [5]. Так, прыродныя алюмосілікатныя нанатрубкі маюць каталітычную актыўнасць у кіслотна-асновных і акіслітэльна-восстанавітэльных рэакцыях. Напрыклад, яны могуць быць выкарыстаныя ў кіслотна-каталізаванай кандэнсацыі прыроднага ўглеводарада 2-карэна з альдэгідамі для сінтэзы гетэроцыклічных злучэнняў з нейрапротэктарнай актыўнасцю [5]. Вялікая плошча паверхні нанатрубок можа павялічыць іх актыўнасць і селектыўнасць хімічных рэакцый, што абумоўлівае актуальнасць даследаванняў па стварэнні гетэрагенных каталізатараў на іх аснове.

Стварэнне гідрокідна-аксідных слаёў у ходзе асаджэння гомо- і гетэраядэрных гідрокіскамплексаў розных 3d-элементў на паверхню алюмосілікатных нанатрубок дазволіць павялічыць тэхналагічнасць, экалагічную бяспекасць і эканамічную эфектыўнасць працэсу атрымання каталізатараў.

Абразаванне гомо- і гетэраядэрных гідрокіскамплексаў у вадных растворах, змяшчаючых іоны  $Al^{3+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Sc^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ , паказана намі раней [6]. Гідрокіскамплексаабразаванне іонаў  $Cr^{3+}$  у вадных растворах, у тым ліку з іонамі іншых 3d-элементў, і пераход дымэрных, трымэрных і тетрамерных гідрокіскамплексаў у склад асадка, яго структура і ўласцівасці разглядаюцца ў працах [8, 9]. Структура абразуючыхся гідрокідна-аксідных індывідуальных і двайных сістэм, фарміруючыхся з адпаведных вадных раствораў пры павышэнні pH, таксама была даследавана [10]. Вынікі, атрыманыя з дапамогай ІК-спектраскопіі, дыферэнцыяльна-тэрмічнага, рэнтгенафазовага і хімічнага аналізу, сведчаюць аб магчымасці нізкатэмпературнага сінтэзу шпінэлі  $ZnCr_2O_4$  і яе цвёрдых раствораў з  $ZnO$ . Актыўнасць стэхіомэтрычнай шпінэльнай фазы ў вобласці ніжэйшых тэмператур пры выкарыстанні хром-цынковых аксідных сумесей у якасці каталізатараў пры сінтэзе метанала па параўнанню з сумесцю аксідаў паказвае на актуальнасць даследавання такіх сістэм [11]. Явіста, што ў каталізе хімія паверхні мае рашаючае значэнне, таму вызначэнне ўласцівасцяў такой паверхні з'яўляецца вельмі актуальным.

Настоящая работа посвящена исследованию донорно-акцепторных свойств поверхности оксида хрома(III), полученного из нитратного водного раствора осаждением предварительно образовавшихся полиядерных гидроксикомплексов [7, 10]. Исследование кислотно-основных характеристик, закономерностей их изменения в зависимости от внешних факторов позволит углубить представления о природе и структуре активных центров, приблизиться к пониманию их взаимосвязей с механизмом реакций, протекающих на поверхности, выявить закономерности изменения кислотности в зависимости от условий получения и состава материалов, определить возможность получения гидроксидно-оксидных слоев на основе хрома(III) на поверхности алюмосиликатных нанотрубок.

**Методика эксперимента.** Синтез гидроксида Cr(III) проводили путем медленного прибавления к исходному 1 М раствору нитрата металла в течение 60 мин при постоянном перемешивании 1 М раствора NaOH в стехиометрическом количестве, необходимом для полного осаждения ионов металлов в виде гидроксида. Полученную суспензию гомогенизировали в течение 5 мин и отфильтровывали под вакуумом, многократно промывая дистиллированной водой и спиртом (окончательная промывка) до отрицательной реакции на  $NO_3^-$ -ионы в фильтрате. Полученные образцы высушивали в термостате при 25 °С до постоянной массы. Оксид Cr(III) получали термоллизом гидроксида при температурах до 450 °С [10].

Распределение на поверхности оксида хрома кислотно-основных центров Бренстеда и Льюиса по силе и количеству исследовалось спектрофотометрическим методом с помощью набора индикаторов, проявляющих кислотно-основные свойства в интервале значений pH от 4,4 до 17,2 [12].

**Результаты исследований и их обсуждение.** Используемая методика исследования кислотно-основных свойств поверхности позволила выполнить количественное определение суммарной кислотности по Льюису и Бренстеду с дифференциацией реакционных центров по типу и силе в зависимости от  $pK_a$  применяемого индикатора. Результаты представлены в табл. 1. Знак “–” соответствует однонаправленному изменению  $D_1$  и  $D_2$  относительно  $D_0$ , т. е.  $D_1$  и  $D_2 < D_0$  или  $D_1$  и  $D_2 > D_0$ . Знак “+” соответствует разнонаправленному изменению  $D_1$  и  $D_2$  относительно  $D_0$ , т. е.  $D_1 > D_0$ ,  $D_2 < D_0$  или  $D_1 < D_0$ ,  $D_2 > D_0$ .

Т а б л и ц а 1. Результаты экспериментального изучения кислотно-основных свойств поверхности оксида хрома

T a b l e 1. Results of the experimental study of acid-base properties of the chromium oxide surface

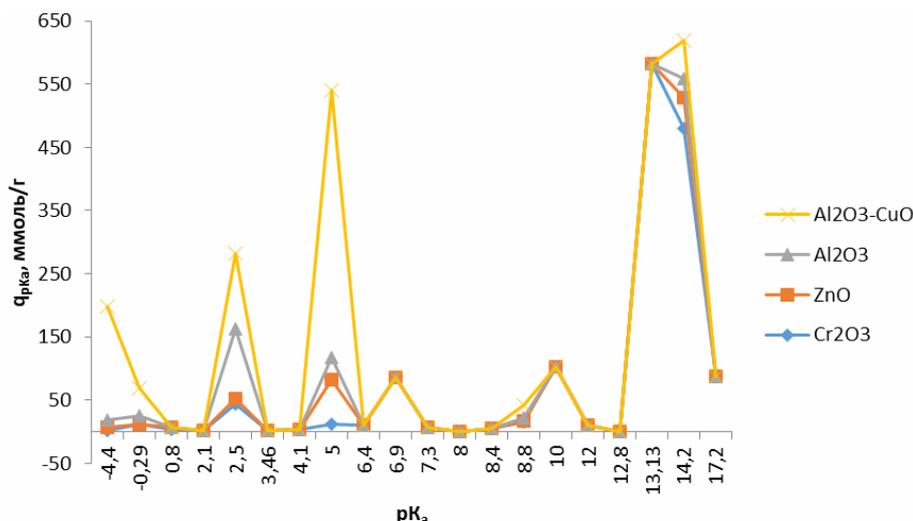
Наименование индикатора	$pK_a$	$\lambda_{\max}$ , нм	$C_{\text{ind}}$ , моль/мл	$V_{\text{ind}}$ , мл	$D_0$	$a_1$ , г	$D_1$	$a_3$ , г	$D_2$	$q(pK_a) \times 10^4$
2,4-Динитроанилин (ДНА)	- 4,4	340	0,928	0,5	0,608	0,02	0,622	0,02	0,618	1,526
о-нитроанилин (ОНА)	-0,29	410	0,838	0,5	0,312	0,02	0,317	0,02	0,336	12,758
Кристаллический фиолетовый (КФ)	+ 0,80	580	0,205	0,2	0,314	0,02	0,266	0,02	0,199	4,481
Фуксин (основной) (Ф-Н)	+ 2,1	540	0,173	0,2	0,134	0,02	0,144	0,02	0,157	1,552
Метанитроанилин (МНА)	+2,5	340	0,623	0,5	0,076	0,02	0,074	0,02	0,095	44,211
Метилловый оранжевый (МО)	+ 3,46	460	0,179	0,5	0,319	0,02	0,331	0,02	0,332	41,407
Бромфеноловый синий (БФС)	+ 4,10	590	0,307	0,2	0,863	0,02	0,744	0,02	0,830	3,059
Метилловый красный (МК)	+ 5,0	430	0,119	1,0	0,111	0,02	0,093	0,02	0,117	12,865
Бромкрезоловый пурпур (БКП)	+ 6,4	540	0,149	0,2	0,114	0,02	0,040	0,02	0,115	9,803
о-нитрофенол (ОНФ)	+6,9	280	0,899	1,0	0,281	0,02	0,311	0,02	0,257	86,477
Бромтимоловый синий (БТС)	+ 7,3	430	0,260	0,5	0,201	0,02	0,215	0,02	0,163	7,761
Феноловый красный (ФК)	+ 8,0	430	0,173	0,5	0,312	0,02	0,325	0,02	0,327	0,288
м-нитрофенол (МНФ)	+ 8,4	280	0,899	0,5	0,203	0,02	0,231	0,02	0,243	5,911
Тимоловый синий (ТС)	+ 8,8	430	0,296	0,3	0,200	0,02	0,216	0,02	0,209	15,750
Фенол (Ф-Л)	+ 10,0	270	0,212	2,0	0,169	0,02	0,161	0,02	0,247	101,775
Тропеолин О (ТО)	+ 12,0	440	0,207	0,5	0,381	0,02	0,263	0,02	0,350	10,157
Индигокармин (НК)	+ 12,8	610	0,199	0,2	0,120	0,02	0,128	0,02	0,127	0,166
Маннит (МН)	+ 13,13	200	0,112	1,5	0,257	0,02	0,031	0,02	0,274	581,498
Этиленгликоль (ЭГ)	+ 14,2	200	0,144	1,5	0,311	0,02	0,078	0,02	0,285	479,228
Динитротолуол (ДНТ)	+ 17,2	250	1,000	0,2	0,057	0,02	0,040	0,02	0,090	87,719

Активность поверхности твердых оксидных соединений в различных химических реакциях можно описать набором льюисовских и бренстедовских кислотных и основных центров. В общем случае на поверхности твердого оксида металла можно выделить такие типы центров, с участием которых протекают процессы адсорбции, как электроноакцепторные орбитали катионов металла, электронодонорные ионы кислорода, гидроксильно-гидратный покров, образующийся при различных формах адсорбции молекул воды, и других ионов из водного раствора [13].

Полученные экспериментальные данные показывают, что распределение активных центров носит немонотонный и неоднородный характер, что проявляется в дискретности и достаточно четкой дифференциации полос адсорбции с максимумами разной интенсивности, отвечающими определенному значению  $pK_a$ . Область льюисовских основных центров соответствует атомам кислорода, выходящим на поверхность. Причем таких центров на поверхности частиц оксида хрома(III) сравнительно немного (рисунок).

Льюисовских кислотных центров – атомов металла, выходящих на поверхность, преимущественное большинство в анализируемом образце. Присутствуют также бренстедовские центры, формирующиеся на поверхности твердой фазы, а именно, на атомах металла кристаллической решетки оксида, в результате гидратации льюисовских центров: это кислотные центры в виде  $\text{OH}^{\delta+}$ -групп с частичным положительным зарядом на атоме водорода, нейтральные центры в виде  $\text{OH}$ -групп, и основные в виде  $\text{O}^{\delta-}$ -групп с частичным отрицательным зарядом на атоме кислорода гидроксогруппы. Их примерно одинаковое количество. Исследования [14] кислотно-основных свойств поверхности оксида цинка указывают на аналогичное распределение кислотных и основных центров Льюиса и Бренстеда, что свидетельствует о близкой структуре поверхности оксидов  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  и  $\text{ZnO}$ .

Структура оксидов  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZnO}$  и двойных систем при соотношениях хрома(III) : цинка(II) = 1:0, 2:1, 1:2, получаемых методом соосаждения из растворов, была изучена ранее методом рентгенофазового анализа [10]. Полученные результаты указывают на образование в системах с соотно-



Распределение кислотно-основных центров на поверхности Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ZnO [14], Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [15], Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-CuO [15]  
 Acid-base centers distribution on the surface of Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ZnO [14], Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [15], Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-CuO [15]

шением ионов Cr(III) : Zn(II)=1:1 и 1:2 смеси оксида цинка и хромоцинковой шпинели (табл. 2). При соотношении ионов Cr(III) : Zn(II)=2:1 в результате термоллиза совместно осажденного гидроксида формируется шпинельная фаза. В случае оксидов хрома и цинка наблюдается образование Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ZnO соответственно.

Таблица 2. Результаты РФА оксидной фазы в системе Cr(III)-Zn(II) после прокалывания при 1000 °С  
 Table 2. XRD results for the oxide phase in the Cr(III)-Zn(II) system after calcination at 1000 °C

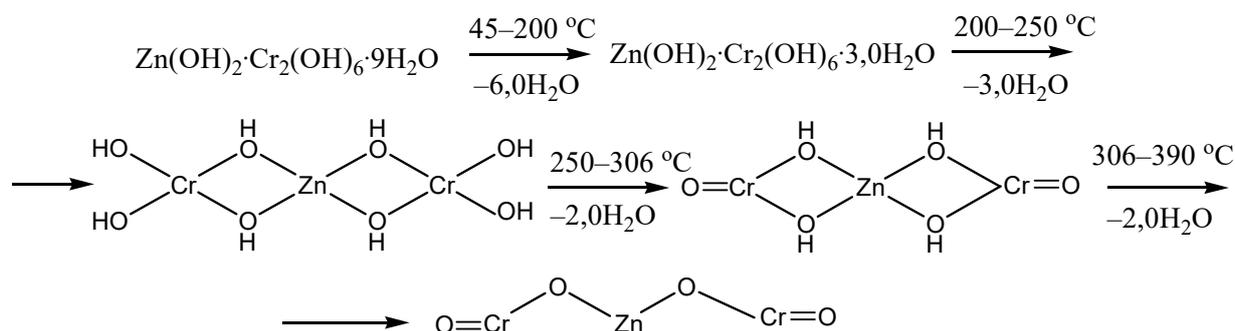
<i>hkl</i> <sub>0</sub> , %	<i>d</i> <sub>экспер</sub>	<i>d</i> <sub>справ</sub>	<i>I</i> <sub>справ</sub> , %	Фаза	<i>hkl</i> <sub>0</sub> , %	<i>d</i> <sub>экспер</sub>	<i>d</i> <sub>справ</sub>	<i>I</i> <sub>справ</sub> , %	Фаза
Cr(III), степень кристалличности 60–82 %					Zn(II), степень кристалличности 70–95 %				
64	3,627	3,633	74	hexagonal-Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	61	2,805	2,816	71	hexagonal-ZnO
89	2,659	2,666	100	—/—	45	2,592	2,602	56	—/—
100	2,476	2,480	96	—/—	100	2,469	2,476	100	—/—
8	2,262	2,264	12	—/—	22	1,909	1,911	29	—/—
34	2,173	2,176	38	—/—	34	1,622	1,626	40	—/—
7	2,042	2,048	9	—/—	27	1,475	1,477	35	—/—
35	1,811	1,816	39	—/—	4	1,406	1,407	6	—/—
89	1,668	1,672	90	—/—	24	1,377	1,379	36	—/—
10	1,575	1,579	13	—/—	12	1,354	1,359	14	—/—
32	1,463	1,465	25	—/—	2	1,301	1,301	3	—/—
36	1,430	1,431	40	—/—	4	1,236	1,236	5	—/—
17	1,294	1,296	20	—/—					
11	1,238	1,240	17	—/—					
8	1,208	1,210	7	—/—					
Cr(III) : Zn(II)=2:1 (A)** , степень кристалличности 50–79 %					Cr(III) : Zn(II)=2:1 (B)** , степень кристалличности 50–82 %				
42	2,927	2,930	48	cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	39	2,931	2,930	48	cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
100	2,501	2,510	100	—/—	100	2,503	2,510	100	—/—
16	2,076	2,070	10	—/—	18	2,071	2,070	10	—/—
13	1,695	1,693	25	—/—	12	1,691	1,693	25	—/—
30	1,600	1,596	50	—/—	29	1,593	1,596	50	—/—
57	1,467	1,465	60	—/—	54	1,464	1,465	60	—/—
9	1,266	1,266	8	—/—	8	1,267	1,266	8	—/—
6	1,252	1,251	8	—/—	8	1,252	1,251	8	—/—

$I/I_0$ , %	$d_{\text{экспер}}$	$d_{\text{справ}}$	$I_{\text{справ}}$ , %	Фаза	$I/I_0$ , %	$d_{\text{экспер}}$	$d_{\text{справ}}$	$I_{\text{справ}}$ , %	Фаза
Cr(III) : Zn(II)=2:1 (B)** , степень кристалличности 60–84 %					Cr(III) : Zn(II)=2:1 (Г)** , степень кристалличности 50–81 %				
36	2,927	2,930	48	cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	37	2,931	2,930	48	cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
100	2,501	2,510	100	—/—	100	2,501	2,510	100	—/—
16	2,076	2,070	10	—/—	17	2,071	2,070	10	—/—
11	1,697	1,693	25	—/—	12	1,692	1,693	25	—/—
28	1,596	1,596	50	—/—	31	1,599	1,596	50	—/—
52	1,467	1,465	60	—/—	62	1,467	1,465	60	—/—
9	1,266	1,266	8	—/—	10	1,267	1,266	8	—/—
4	1,252	1,251	8	—/—	7	1,255	1,251	8	—/—
Cr(III) : Zn(II)=1:1, степень кристалличности 50–75 %					Cr(III) : Zn(II)=1:2, степень кристалличности 60–89 %				
37	2,933	2,930	48	cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	53	2,804	2,816	71	hexagonal-ZnO
38	2,806	2,816	71	hexagonal-ZnO	36	2,592	2,602	56	$\frac{3}{4}\square\square\frac{3}{4}$
26	2,592	2,602	56	$\frac{3}{4}\square\square\frac{3}{4}$	100	2,501	2,500	100	* cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
100	2,501	2,500	100	cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	97	2,468	2,476	100	hexagonal-ZnO
82	2,471	2,476	100	hexagonal-ZnO	9	2,398	2,400	3	* cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
16	2,073	2,070	10	cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	14	2,076	2,070	10	cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
13	1,906	1,911	29	hexagonal-ZnO	16	1,904	1,911	29	hexagonal-ZnO
12	1,694	1,693	25	cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	10	1,695	1,693	25	cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
12	1,620	1,626	40	hexagonal-ZnO					
28	1,599	1,596	50	cubic-ZnCr <sub>2</sub> O <sub>4</sub>					
55	1,468	1,465	60	hexagonal-ZnO					
7	1,377	1,379	36	$\frac{3}{4}\square\square\frac{3}{4}$					

\* Смесь оксидов cubic-ZnCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.

\*\* Образец А – термолитзу подвергался свежеприготовленный гидроксид; образец Б – гидроксидный осадок был выдержан под материнским раствором при 25 °С в течение 1 сут; образец В – осадок был выдержан под материнским раствором при 25 °С в течение 5 сут; образец Г – гидроксид был приготовлен методом обратного осаждения и не подвергался старению.

Подробно был рассмотрен и процесс термолитза исходных гидроксидов, показавший, что двойные системы с соотношением компонентов Cr(III) : Zn(II)=2:1 имеют следующую структуру последовательно формирующейся шпинельной фазы:



Результаты рентгенофазового анализа свидетельствуют о повышении степени кристалличности осадков с увеличением доли атомов цинка(II), причем все пики имеют хорошую сходимость. В то же время необходимо отметить, что более низкая степень кристалличности двойных оксидных систем говорит о включении в структуру гидроксогрупп атомов кислорода, обеспечивающих пористость структур оксидов и повышение содержания основных и кислотных центров на поверхности.

При этом основность поверхности, как правило, возрастает с увеличением донорной способности элемента. Сдвиг электронной плотности от атома элемента на орбиталь кислорода соответствует

упрочению связи в гидроксогруппе и увеличению основности бренстедовского центра. При полном переходе электрона от элемента на орбиталь кислорода наблюдается отрыв ОН-группы и образование льюисовских кислотных центров.

В то же время снижение донорной способности энергетических уровней орбиталей атома выходящего на поверхность сопровождается увеличением кислотности поверхности твердых веществ. При этом происходит сдвиг электронной плотности от атома водорода на орбиталь атома кислорода и повышается кислотность поверхностного центра по Бренстеду [15]. При полном переходе электрона от атома водорода на орбиталь кислорода протон отрывается и образуется основной центр Льюиса.

Что касается природных галлуазитовых нанотрубок, то они представляют собой цилиндрические «скрутки», внутреннюю поверхность которых составляет гидратированный гидроксогруппами оксид алюминия, а наружную – оксид кремния. На поверхности таких нанотрубок присутствуют кислотные центры Бренстеда – протоны, локализованные на нескомпенсированных отрицательных зарядах кристаллической решетки и в составе гидроксильных групп Al–ОН и Si–ОН; кислотные центры Льюиса – 4- и 5-координированные катионы алюминия [5]. Каталитические свойства модифицированного галлуазита ранее изучены в работах [5, 16, 17]. Так, для ряда реакций монотерпеноидов с карбонильными соединениями наблюдалось преобладание одного из возможных стереоизомеров гетероциклических соединений, что связано с взаимодействием промежуточных карбокатионов со слабыми центрами Бренстеда на поверхности нанотрубок и преимущественным образованием одной из возможных конформаций этих интермедиатов [5, 16, 17]. Близкая природа поверхностей галлуазитовых нанотрубок и рассмотренных гидроксидно-оксидных систем, а также образование гетерополиядерных гидроксокомплексов алюминия с рядом 3d-металлов, указывают на возможность получения полиядерных гидроксоструктур внутри алюмосиликатных трубок.

Анализ литературных данных показывает, что активность поверхности сложнооксидных систем значительно выше по сравнению с индивидуальными оксидами, что свидетельствует о перспективности их изучения. Эти выводы подтверждаются результатами исследования водных растворов хрома с рядом 3d-металлов, указывающими на образование гетерополиядерных гидроксокомплексов в широком интервале рН при совместном присутствии элементов металлов.

Так, Cr(III) характеризуется большей донорной способностью по сравнению с Al(III) (рисунк), так как на 3d-подуровне имеются три неспаренных электрона. Введение же таких ионов, как Co(II), Ni(II), Cu(II) приведет к еще более значительному повышению основности поверхности. Меньшей донорной способностью обладают ионы Zn(II), что отвечает полностью завершённому третьему энергетическому уровню. Можно ожидать, что их введение в состав материала приведет к некоторому повышению кислотности. Экспериментальное исследование процессов получения материалов на основе хрома с 3d-элементами на поверхности алюмосиликатных нанотрубок, а также изучение их свойств представляется полезным с точки зрения применения таких материалов в качестве катализаторов, сорбентов и т.д. и планируется в последующих работах.

Проведенные исследования указывают на возможность нанесения гидроксидно-оксидных систем на основе хрома с рядом 3d-металлов на поверхность алюмосиликатных нанотрубок в процессе полиядерного гидроксильного комплексообразования ионов металлов, в том числе при их совместном присутствии с последующим использованием полученных материалов в качестве катализаторов, сорбентов и других материалов специального назначения. При этом осажденные гидроксиды Cr-M(II), полученные на основе гетероядерных гидроксокомплексов, так же как и соответствующие сложнооксидные системы могут в значительной степени изменить распределение кислотно-основной активности поверхности нанотрубок, а следовательно, и их каталитическую активность в различных реакциях органического синтеза.

**Заключение.** Исследования кислотно-основных свойств поверхности оксида хрома(III) показали, что основной вклад вносят основные центры Льюиса, присутствуют также различные по кислотности центры Бренстеда. Сравнительный анализ структурных особенностей оксидов хрома, цинка и двойных систем проведен по результатам рентгенофазового и термогравиметри-

ческого анализом соответствующих гидроксидов. Установлено, что оксиды, получаемые осаждением из растворов и последующим термоллизом, обладают пористой структурой с достаточно высокой степенью кристалличности и наличием ряда кислотных и основных центров на поверхности. Перспективным направлением является создание композитных катализаторов на основе галлуазита и гидроксидно-оксидных систем.

### Список использованных источников

1. Назаров, Т. Э. Развитие катализаторов гидрокрекинга / Т. Э. Назаров, Л. В. Долматов // Башкир. хим. журн. – 2013. – Т. 20. – № 2. – С. 119–124.
2. Бекмухамедов, Г. Э. Влияние природы окиснокремниевых структур на активность алюмохромового катализатора в реакции дегидрирования изобутана / Г. Э. Бекмухамедов, С. Р. Егорова, А. А. Ламберов // Катализ в промышленности. – 2013. – № 6. – С. 41–51.
3. Эволюция донорно-акцепторных центров поверхности сегнетоэлектриков при диспергировании / Н. В. Захарова [и др.] // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 56–62.
4. Комаров, В. С. Адсорбенты: Вопросы теории, синтеза и структуры / В. С. Комаров. – Минск: Беларуская наука, 1997. – 287 с.
5. Synthesis of isobenzofuran derivatives from renewable 2-carene over halloysite nanotubes / A. Yu. Sidorenko [et al.] // Mol. Catal. – 2020. – Vol. 490. – P. 110974. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2020.110974>
6. Physical chemistry of the polynuclear hydrolysis of aluminium and two-charged ion- of 3d-metals / A. M. Kirillov [et al.] // J. Mol. Liquids. – 2003. – Vol. 103–104. – P. 275–289. [https://doi.org/10.1016/s0167-7322\(02\)00146-0](https://doi.org/10.1016/s0167-7322(02)00146-0)
7. Телущенко, Е.А. Кинетика совместного гидролиза ионов  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$  / Е. А. Телущенко, М. Н. Копылович, А. К. Баев // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2001. – № 3. – С. 37–41.
8. Соосаждение соединений меди(II) на гидратированном оксиде алюминия / Л. К. Курмангузина [и др.] // Журн. неорганической химии. – 1984. – Т. 29, № 10. – С. 2578–2581.
9. Spiccia, L. Hydrolytic Trimer of Chromium(III). Synthesis through Chromite Cleavage and Use in the Preparation of the “Active” Trimer Hydroxide / L. Spiccia, W. Marty, T. Giovanoli // Inorg. Chem. – 1988. – Vol. 27, N 15. – P. 2660–2666. <https://doi.org/10.1021/ic00288a020>
10. Термоллиз совместно осажденных гидроксидов хрома(III)–цинка(II) / Е. А. Телущенко [и др.] // Журн. неорганической химии. – 2003. – Т. 48, № 9. – С. 305–312.
11. Structure and Reactivity of Zinc-Chromium Mixed Oxides Part 2. – Study of the Surface Reactivity by Temperature-programmed Desorption of Metanol / A. Riva [et al.] // J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1. – 1988. – Vol. 84, N 5. – P. 1423–1436. <https://doi.org/10.1039/f19888401423>
12. Кислотно-основные свойства поверхности сферически гранулированных сорбентов на основе гидратированных оксидов циркония и алюминия / Е. А. Сорочкина [и др.] // Вопросы химии и химической технологии. – 2013. – № 6. – С. 102–104.
13. Исследование влияния кислотно-основных свойств поверхности оксидов  $\text{ZnO}$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  и  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  на их газочувствительность по отношению к парам этанола / С. С. Карпова [и др.] // Физика и техника полупроводников. – 2013. – Т. 47, вып. 8. – С. 102–1026.
14. Зубкова, Д. Н. Исследование кислотно-основных центров поверхности медных катализаторов в процессе окисления  $\text{CO}$  / Д. Н. Зубкова, Е. И. Зенкова, Е. Р. Бобонова // Инновационные процессы в химии, нефтехимии и нефтепереработке: сб. тр. междунар. конф. – СПб.: СПбГТИ(ТУ), 2016. – С. 14–16.
15. Бричка, С. Я. Природные алюмосиликатные нанотрубки: структура и свойства / С. Я. Бричка // Наноструктурное материаловедение. – 2009. – № 2. – С. 40–53.
16. Acid - modified Halloysite Nanotubes as a Stereoselective Catalyst for Synthesis of 2H-Chromene Derivatives by the Reaction of Isopulegol with Aldehydes / A. Yu. Sidorenko [et al.] // ChemCatChem. – 2018. – Vol. 10, N 18. – P. 3950–3954. <https://doi.org/10.1002/cctc.201800974>
17. Clay nanotubes catalyzed solvent-free synthesis of octahydro-2H-chromenols with pharmaceutical potential from (-)-isopulegol and ketones / A. Yu. Sidorenko [et al.] // J. Catal. – 2019. – Vol. 380 – P. 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.10.015>

### References

1. Nazarov T. E., Dolmatov L. V. Development of hydrocracking catalysts. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal = Bashkir Chemical Journal*, 2013, vol. 20, no. 2, pp. 119–124 (in Russian).
2. Bekmukhamedov G. E., Egorova S. R., Lamberov A. A. Influence of the nature of silicon oxide structures on the activity of a chromium alumina catalyst in the reaction of isobutane dehydrogenation. *Kataliz v promyshlennosti = Catalysis in Industry*, 2013, no. 6, pp. 41–51 (in Russian).
3. Zakharova N. V., Sychov M. M., Korsakov V. G., Myakin S. V. Evolution of donor-acceptor centers of the surface of  $\text{BaTiO}_3$  -  $\text{CaSnO}_3$  ferroelectric materials in the course of their dispersion. *Kondensirovannye sredy i mezhfaznye granitsy = Condensed Matter and Interphases*, 2011, vol. 13, no. 1, pp. 56–62 (in Russian).
4. Komarov V. S. *Adsorbents: Questions of theory, synthesis and structure*. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 1997. 287 p. (in Russian).
5. Sidorenko A. Yu., Kravtsova A. V., Mäki-Arvela P., Aho A., Sandberg T., Il'ina I. V., Li-Zhulanov N. S., Korchagina D. V., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F., Murzin D. Yu., Agabekov V. E. Synthesis of isobenzofuran derivatives from renewable 2-carene over halloysite nanotubes. *Molecular Catalysis*, 2020, vol. 490, pp. 10974. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2020.110974>

6. Kirillov A. M., Kopylovich M. N., Pupkevich V. R., Teluschenko E. A., Baev A. K. Physical chemistry of the poly-nuclear hydrolysis of aluminium and two-charged ion- of 3d-metals. *Journal of Molecular Liquids*, 2003, vol. 103–104, pp. 275–289. [https://doi.org/10.1016/s0167-7322\(02\)00146-0](https://doi.org/10.1016/s0167-7322(02)00146-0)

7. Teluschenko E. A., Kopylovich M. N., Baev A. K. Kinetics of joint hydrolysis of  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Zn}^{2+}$  ions. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2001, no 3, pp. 37–41 (in Russian).

8. Kurmanguzhina L. K., Ahmanova M. V., Nirsha B. M., Fakeev A. A. [et al.]. Coprecipitation of copper (II) compounds on hydrated aluminum oxide. *Zhurnal neorganicheskoi himii = Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 1984, vol. 29, no 10, pp. 2578–2581 (in Russian).

9. Spiccia L., Marty W., Giovanoli T. Hydrolytic Trimer of Chromium(III). Synthesis through Chromite Cleavage and Use in the Preparation of the “Active” Trimer Hydroxide. *Inorganic Chemistry*, 1988, vol. 27, no. 15, pp. 2660–2666. <https://doi.org/10.1021/ic00288a020>

10. Teluschenko E. A., Kirillov A. M., Kopylovich M. N., Baev A. K. Thermolysis of co-precipitated chromium (III)–zinc (II) hydroxides]. *Zhurnal neorganicheskoi himii = Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2003, vol. 48, no. 9, pp. 305–312 (in Russian).

11. Riva A., Trifiro F., Vaccari A., Mintchev L., Busca G. Structure and Reactivity of Zinc-Chromium Mixed Oxides Part 2.- Study of the Surface Reactivity by Temperature-programmed Desorption of Metanol. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*, 1988, vol. 84, no. 5, pp. 1423–1436. <https://doi.org/10.1039/f19888401423>

12. Sorochkina E. A., Smotraev R. V., Kalashnikov Yu. V., Gruzdeva E. V. Acid-base properties of the surface of spherically granular sorbents based on hydrated zirconium and aluminum oxides. *Voprosy himii i himicheskoi tehnologii = Issues of Chemistry and Chemical Technology*, 2013, no. 6, pp.102–104 (in Russian).

13. Karpova S. S., Moshnikov V. A., Maximov A. I., Mjakin S. V., Kazantseva N. E. Study of the effect of the acid-base surface properties of  $\text{ZnO}$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  and  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  oxides on their gas sensitivity to ethanol vapors. *Semiconductors*, 2013, vol. 47, no. 8, pp. 1026–1030. <https://doi.org/10.1134/s1063782613080095>

14. Zubkova D. N., Zenkova E. I., Bobohonova E. P. Study of the acid-base centers of the surface of copper catalysts during CO oxidation. *Innovatsionnye protsessy v khimii, neftekhimii i neftepererabotke: sb. tr. mezhdunar. konf. [Innovative processes in chemistry, petrochemistry and oil refining: Collection of works of the International conference]*. St. Petersburg, St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), 2016, pp. 14–16 (in Russian).

15. Brichka S. Ya. Natural aluminosilicate nanotubes: structure and properties. *Nanostruktornoe materialovedenie = Nanostructured Materials Science*, 2009, no 2, pp. 40–53 (in Russian).

16. Sidorenko A. Yu., Kravtsova A. V., Aho A., Heinmaa I., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F., Agabekov V. E., Murzin D. Yu. Acid - modified Halloysite Nanotubes as a Stereoselective Catalyst for Synthesis of 2H-Chromene Derivatives by the Reaction of Isopulegol with Aldehydes. *ChemCatChem*, 2018, vol. 10, no. 18, pp. 3950–3954. <https://doi.org/10.1002/cctc.201800974>

17. Sidorenko A. Yu., Kravtsova A. V., Il'ina I. V., Wärnå J., Korchagina D. V., Gatilov Yu. V., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F., Murzin D. Yu., Agabekov V. E. Clay nanotubes catalyzed solvent-free synthesis of octahydro-2H-chromenols with pharmaceutical potential from (-)-isopulegol and ketones. *Journal of Catalysis*, 2019, vol. 380, pp. 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.10.015>

## Информация об авторах

*Шапорова Елена Анатольевна* – канд. хим. наук, доцент. Белорусская государственная академия авиации (ул. Уборевича, 77, 220096, Минск, Республика Беларусь). E-mail: elena.telushenko@gmail.com

*Жукова Анна Анатольевна* – канд. техн. наук, проректор по науч. работе. Белорусская государственная академия авиации (ул. Уборевича, 77, 220096, Минск, Республика Беларусь). E-mail: hannazhukova@mail.ru

*Баев Алексей Кузьмич* – член-корреспондент РАЕН, д-р хим. наук, профессор, соросовский профессор (ул. Уборевича, 77, 220096, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alexeibaev@mail.ru

*Сидоренко Александр Юрьевич* – канд. хим. наук, зав. лаб. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: camphene@gmail.com

## Information about the authors

*Alena A. Shaparava* – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor. Belarusian State Academy of Aviation (77, Ubo-revich str., 220096, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: elena.telushenko@gmail.com

*Anna A. Zhukova* – Ph. D. (Engineering), vice-rector for scientific work of the educational institution. Belarusian State Aviation Academy (77, Ubo-revich str., 220096, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: hannazhukova@mail.ru

*Alexey K. Baev* – Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, D. Sc. (Chemistry), Professor, Soros Professor (77, Ubo-revich str., 220096, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alexeibaev@mail.ru

*Alexander Yu. Sidorenko* – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skaryna str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: camphene@gmail.com

ISSN 1561-8331 (Print)  
ISSN 2524-2342 (Online)  
УДК 544.726; 547.466.1  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-278-285>

Поступила в редакцию 29.04.2021  
Received 29.04.2021

**З. И. Куваева, Е. Г. Каранкевич**

*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

## СОРБЦИЯ ДИПЕПТИДОВ И АМИНОКИСЛОТ ИОНИТАМИ

**Аннотация.** Изучена сорбция дипептидов лейцилизололейцина, треонилтреонина и их мономерных аминокислот лейцина и треонина анионитом АВ-17 и катионитом КУ-2-8 в широком диапазоне равновесных концентраций. Показано, что наличие гидрофильных ОН-групп в молекуле треонина способствует сверхэквивалентной сорбции треонина на катионите. Наличие ОН-групп в боковой цепи дипептида практически не влияет на сорбцию на КУ-2-8. Сорбция дипептидов на АВ-17-8 выше по сравнению с их мономерными аминокислотами.

**Ключевые слова:** сорбция, дипептид, аминокислота, анионит, катионит

**Для цитирования.** Куваева, З. И. Сорбция дипептидов и аминокислот ионитами / З. И. Куваева, Е. Г. Каранкевич // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 278–285. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-278-285>

**Z. I. Kuvayeva, E. G. Karankevich**

*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

## SORPTION OF PEPTIDES AND AMINO ACIDS BY ION EXCHANGERS

**Abstract.** Sorption of dipeptides leucylisoleucine, threonylthreonine and their monomeric amino acids leucine and threonine by anionite AV-17 and cationite KU-2-8 in a wide range of equilibrium concentrations has been studied. It was shown that the presence of hydrophilic OH-groups in the threonine molecule promotes superequivalent sorption of threonine on the cation exchanger. The presence of an OH-groups in the side chain of the dipeptide practically does not affect the sorption on KU-2-8. Sorption of dipeptides on AV-17-8 is higher in comparison with their monomeric amino acids.

**Keywords:** sorption, dipeptide, amino acid, anion exchanger, cation exchanger

**For citation.** Kuvayeva Z. I., Karankevich E. G. Sorption of peptides and amino acids by ion exchangers. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 278–285 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-278-285>

**Введение.** Ионообменные сорбенты находят широкое применение в процессах выделения и очистки биологически активных соединений [1, 2], в том числе аминокислот и продуктов пептидного синтеза из микробиологических сред, а также из сред органического синтеза [3–5]. В литературе имеется достаточно большое количество публикаций, касающихся выделения аминокислот из различных сред с использованием как катионо-, так и анионообменных сорбентов [6, 7]. Данные относительно пептидов практически отсутствуют. Вместе с тем интерес к пептидным препаратам в силу их выраженного фармакологического действия различной направленности постоянно возрастает. Применение пептидов в качестве субстанций для лекарственных препаратов предусматривает высокую степень их чистоты и соответствие качества фармакопейным требованиям [8, 9]. В этом плане использование твердых ионообменных сорбентов с целью очистки как от неорганических примесей, так и от примесей веществ родственной природы, таких как аминокислоты, является целесообразным. В работе [10] нами была изучена сорбция дипептида треонилтреонина в сравнении с аминокислотой треонин на КУ-2-8 и АВ-17.

Цель настоящей работы – сравнительное изучение сорбции дипептидов и аминокислот, различающихся наличием гидрофильных групп в углеводородном радикале, сильноосновным анионитом АВ-17-8 и сильнокислотным катионитом КУ-2-8.

**Материалы и методы исследования.** В качестве объектов исследования были выбраны дипептиды, проявляющие фармакологическую активность – лейцилизололейцин (Leu-Ile), треонилтреонин (Thr-Thr) и соответствующие им аминокислоты лейцин (Leu) и треонин (Thr). В работе использованы дипептиды производства Института физико-органической химии НАН Беларуси с содержанием основного вещества 99,7 %. Аминокислоты производства Sigma-Aldrich (степени

чистоты 99,5 %). Чистоту образцов аминокислот и дипептидов определяли методом потенциометрического неводного титрования и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Использовали сорбенты катионо- и анионообменного типов КУ-2-8 в  $H^+$ -форме и АВ-17-8 в  $OH^-$ -форме. Иониты к работе готовили по стандартным методикам [11]. Обменная емкость анионита АВ-17-8 по  $Cl^-$ -иону равна 3,4 мг-экв/г, катионита КУ-2-8 по иону  $Na^+$  – 4,5 мг-экв/г. Удельное набухание КУ-2-8( $H^+$ ) составляет 1,35 г  $H_2O$ /г сухого ионита; для АВ-17-8( $OH^-$ ) – 1,0 г  $H_2O$ /г сухого ионита.

Изучение сорбции проводили методом переменных концентраций с фиксированным объемом раствора и массой ионита в соотношении 100/1 (мл раствора / г сухого ионита) при температуре  $20 \pm 0,5$  °С и периодическом перемешивании. Используемые растворы аминокислоты и дипептида имели нейтральное значение pH 6–7, отклонения pH равновесных растворов не превышали  $\pm 0,1$  единицы pH. По истечении 48 ч, т. е. времени, достаточного для достижения равновесия, отбирали пробу на анализ.

Определение количества дипептида и аминокислоты проводили нингидринным методом с использованием спектрофотометра SP-830 Plus Metertech при длине волны 490 нм.

Для количественной оценки сорбции в статических условиях рассчитывали концентрацию вещества в ионите ( $\bar{C}$ ) в ммоль/г сухого ионита, согласно формуле:

$$\bar{C} = (C_{исх} - C_p)V/m, \quad (1)$$

где  $C_{исх}$ ,  $C_p$  – соответственно концентрация в исходном и равновесном растворах дипептида или треонина, ммоль/л;  $V$  – объем раствора, л;  $m$  – масса сухого ионита, г.

Сорбционную емкость ионитов по аминокислоте или пептиду определяли при указанных выше температуре и объемно-массовых соотношениях водной фазы и ионита после достижения равновесия в системе при максимальном значении  $C_{исх}$ , которое определялось растворимостью аминокислоты или пептида.

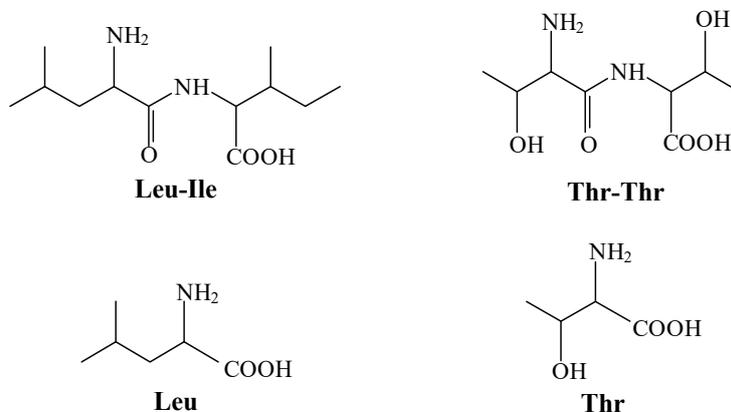
Концентрационные коэффициенты распределения  $D$  дипептида и аминокислоты рассчитывали по формуле:

$$D = (C_o - C_p)V/C_p m, \quad (2)$$

где  $C_o$ ,  $C_p$  – соответственно начальная и равновесная концентрация в водной фазе ммоль/л;  $V$  – объем водной фазы, мл;  $m$  – масса сухой навески ионита, г.

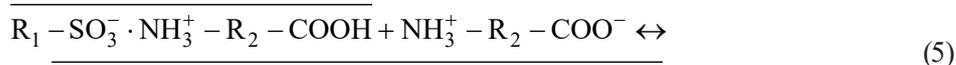
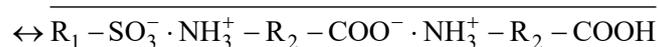
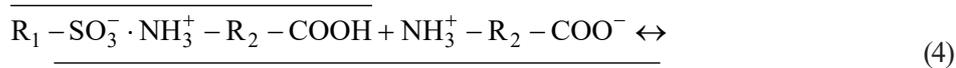
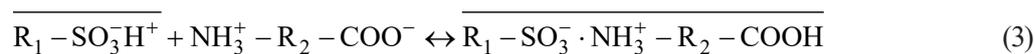
ИК-спектры записывали на ИК-Фурье спектрофотометре «Protege 460» фирмы «Nicolet» (США). Образцы ионита с дипептидом (или аминокислотой) после фильтрации высушивали до постоянной массы при температуре 60 °С и давлении 0,1 МПа, растирали и прессовали с КВг.

**Результаты и их обсуждение.** Структурные формулы изучаемых дипептидов и аминокислот приведены ниже.



Изотермы сорбции дипептидов Leu-Ile и Thr-Thr\* совместно с аминокислотами Leu и Thr на КУ-2-8 приведены на рис. 1. Сорбция может протекать по нескольким механизмам (3)–(5):

\* Данные по изучению сорбции Thr и Thr-Thr нами исследованы ранее и приведены в работе [9].



где чертой обозначена фаза сорбента;  $R_1$  – углеводородный радикал сорбента;  $R_2$  – оставшаяся часть молекулы дипептида или аминокислоты.

Как видно из показанных на рис. 1 зависимостей, изотермы сорбции дипептидов Leu-Ile и Thr-Thr выходят на плато приблизительно при  $C_p = 10$  ммоль/л. Максимальная степень заполнения дипептидами фазы сорбента составила  $\sim 3,1$  ммоль/г. Независимость содержания сорбата в фазе ионита от наличия OH-группы в углеводородном радикале дипептидов может свидетельствовать о преобладающем влиянии стерических факторов на взаимодействие сульфогруппы ионита с протонированной аминогруппой дипептидов.

Иная картина наблюдается при сорбции индивидуальных аминокислот Leu и Thr. Как видно из рис. 1, в отличие от дипептидов, наличие OH-группы в углеводородном радикале оказывает сильное влияние на сорбируемость аминокислот сульфокатионитом. Сорбция лейцина, имеющего гидрофобный радикал, не превышает обменную емкость КУ-2-8 и выходит на плато при  $C_p \sim 40$  ммоль/л. В данном случае определяющим является взаимодействие  $SO_3^-$ -группы ионита с протонированной аминогруппой Leu в соответствии с (1). Для аминокислоты Thr изотерма сорбции возрастает с увеличением  $C_p$ . Максимальное содержание треонина в фазе ионита составляет 9,07 ммоль/г. Наряду с протеканием сорбции треонина, согласно (3), переход Thr в фазу

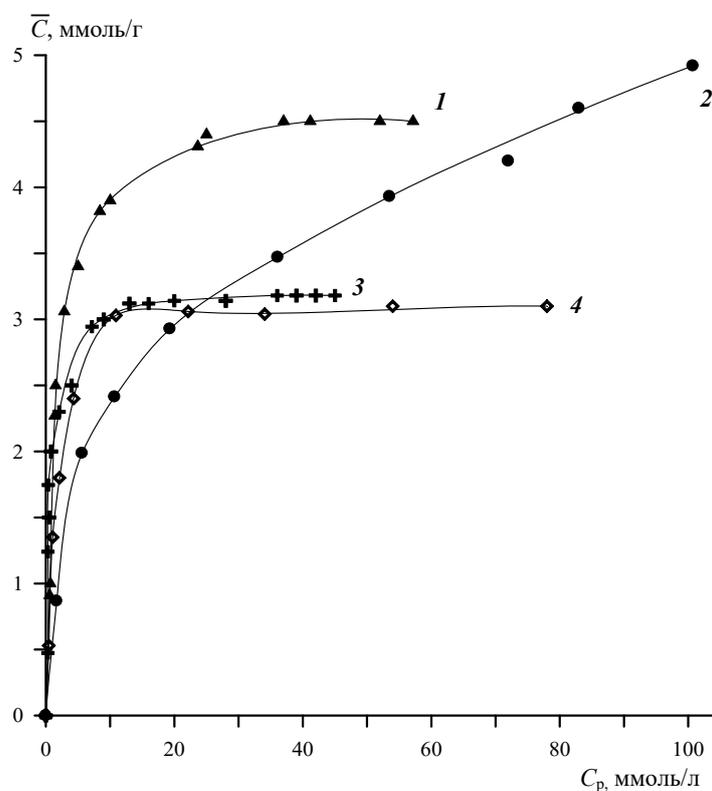


Рис. 1. Сорбция на КУ-2-8: 1 – Leu, 2 – Thr, 3 – Leu-Ile, 4 – Thr-Thr  
Fig. 1. Sorption on KU-2-8: 1 – Leu, 2 – Thr, 3 – Leu-Ile, 4 – Thr-Thr

сорбента может осуществляться за счет взаимодействий карбоксильной группы сорбированной аминокислоты с аминогруппой Thr, находящегося в растворе (4). Кроме того, возможно образование водородных связей (5), в том числе и с участием гидрофильных ОН-групп бокового радикала.

Подтверждение данного механизма действия нами показано в работе [10] на основании полученных ИК-спектров образцов КУ-2-8, содержащих Thr-Thr и Thr. На рис. 2 *a, b* приведены наиболее информативные участки спектров пропускания в области 1500–1800 см<sup>-1</sup>. Согласно литературным данным [12], отнесение полос приведено в таблице.

Образец КУ-2-8, содержащий Thr (рис. 2, *a*) имеет полосы поглощения диссоциированной и недиссоциированной карбоксильной группы соответственно при 1600 и 1738 см<sup>-1</sup>, а также проявления колебаний группы NH<sub>3</sub><sup>+</sup> при 1512 см<sup>-1</sup>. Наличие указанных полос поглощения свидетельствует о возможности протекания в ионите взаимодействий согласно уравнениям (3)–(5).

Отнесение полос области 1500–1800 см<sup>-1</sup> ИК-спектров образцов КУ-2-8/Thr-Thr; КУ-2-8/Thr  
Assignment of bands in the 1500–1800 cm<sup>-1</sup> region of the IR spectra of the samples KU-2-8 / Thr-Thr; KU-2-8 / Thr

$\lambda, \text{cm}^{-1}$	Отнесение
1600	Асимметричные валентные колебания карбоксилат-иона
1740–1720	Валентные >C=O колебания в неионизированной карбоксильной группе
1510–1515	Проявление деформационных колебаний –NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
1680	(Полоса амид I) соответствует карбонильному поглощению в пептидной связи
1540	(Полоса амид II) характеризует деформационные колебания N-C пептидной связи

Образцы КУ-2-8, содержащие Thr-Thr (рис. 2, *b*), имеют сильное поглощение в области 1681 см<sup>-1</sup>, характерное для полосы амид I [12]. Полоса поглощения амид II, характеризующая деформационные колебания N–C пептидной связи, проявляется в области 1543 см<sup>-1</sup>. Слабое поглощение при 1600 см<sup>-1</sup> может быть отнесено к валентным колебаниям ароматического кольца (пульсационные колебания углеродного скелета низкой интенсивности КУ-2-8) [13].

Присутствие полосы поглощения недиссоциированной карбоксильной группы при 1732 см<sup>-1</sup> (рис. 2, *b*) свидетельствует о взаимодействии дипептида с сульфогруппой катионита КУ-2-8 по уравнению (3).

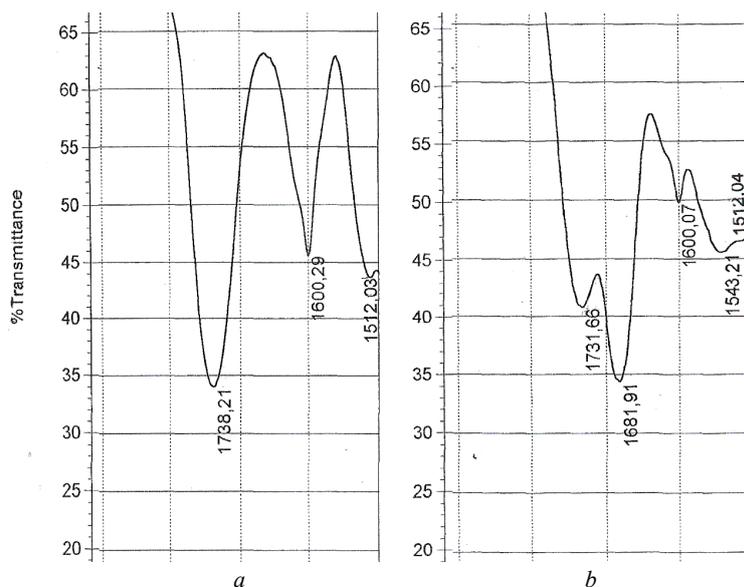
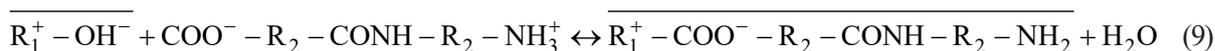
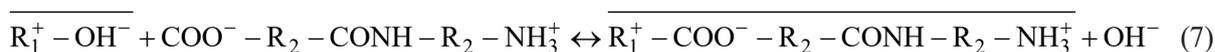


Рис. 2. Фрагменты ИК-спектров обезвоженных образцов: *a* – КУ-2-8/Thr ( $\bar{C}$  (Thr) = 5,0 ммоль/г);  
*b* – КУ-2-8/Thr-Thr ( $\bar{C}$  (Thr-Thr) = 3,1 ммоль/г)

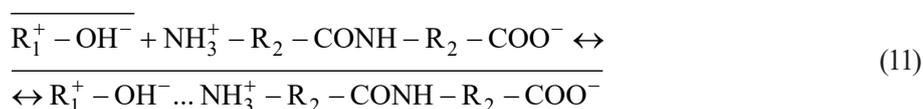
Fig. 2. Fragments of IR-spectra of dehydrated samples: *a* – KU-2-8 / Thr ( $\bar{C}$  (Thr) = 5.0 mmol/g);  
*b* – KU-2-8 / Thr-Thr ( $\bar{C}$  (Thr-Thr) = 3.1 mmol/g)

Отсутствие полос поглощения, свидетельствующих о наличии диссоциированной карбоксильной группы и  $\text{NH}_3^+$ -группы в фазе образца КУ-2-8/Thr-Thr, могут указывать на невозможность протекания сорбат-сорбатного взаимодействия подобного, как описано для аминокислоты Thr (4) и (5).

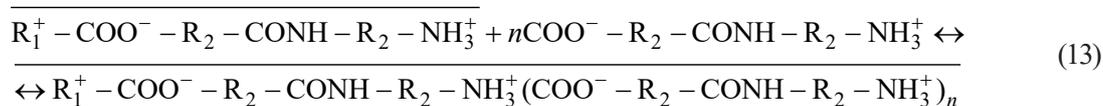
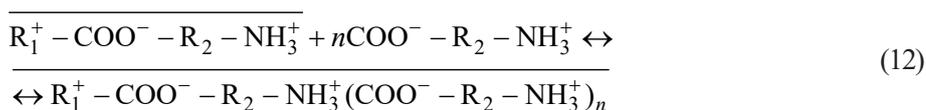
Сорбция указанных аминокислот и дипептидов на сильноосновном анионите АВ-17-8 может протекать по нескольким механизмам (6)–(13):



образование водородных связей:



сорбат-сорбатное взаимодействие:



где чертой обозначена фаза сорбента;  $\text{R}_1$  – углеводородный радикал сорбента;  $\text{R}_2$  – углеводородный радикал аминокислоты.

Зависимость содержания аминокислоты и пептида в фазе сорбента от их концентраций в равновесных растворах приведена на рис. 3. Анализ полученных результатов показывает, что сорби-

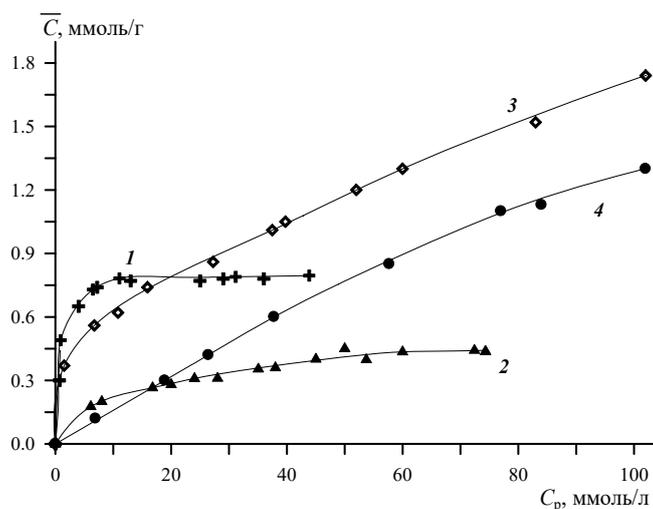


Рис. 3. Сорбция ионитом АВ-17-8: 1 – Leu-Ile, 2 – Leu, 3 – Thr-Thr, 4 – Thr  
Fig. 3. Sorption by ion exchanger AV-17-8: 1 – Leu-Ile, 2 – Leu, 3 – Thr-Thr, 4 – Thr

руемость Thr и Thr-Thr превышает сорбируемость Leu и Leu-Ile соответственно на участке кривой при  $C_p > 20$  ммоль/л. Это может быть обусловлено тем, что сорбция аминокислот и дипептидов на анионите АВ-17-8 сопровождается выделением свободной воды, что способствует образованию внутреннего раствора в фазе ионита (8), (9). В данном случае наличие ОН-групп в углеводородном радикале Thr и Thr-Thr облегчает их переход во внутренний раствор анионита.

Анализируя полученные данные видно, что в отличие от сорбции на КУ-2-8, пептиды проявляют более высокую сорбируемость анионитом по сравнению с аминокислотами. Это обстоятельство может быть обусловлено значительным вкладом в величину сорбции протекания реакции в соответствии с уравнением (11), за счет большей способности N-концевой группы дипептида образовывать водородные связи [14] с ОН-группой АВ-17-8.

Показано, что изотерма сорбции Thr-Thr выходит на плато при  $C_p > 150$  ммоль/л и достигает  $\bar{C}_{\text{Thr-Thr}} = 2,25$  ммоль/г. Сорбционная емкость по треонину для АВ-17-8 составила 4,84 ммоль/г.

Расчитанные коэффициенты распределения для изученных зависимостей приведены в виде диаграмм на рис. 4 и 5 в зависимости от равновесных концентраций сорбируемых веществ в растворах.

Полученные результаты свидетельствуют, что коэффициенты распределения индивидуальных аминокислот и дипептидов значительно выше в случае сорбции катионитом КУ-2-8 (рис. 4). Коэффициенты распределения гидрофобной аминокислоты Leu выше по сравнению с дипептидом

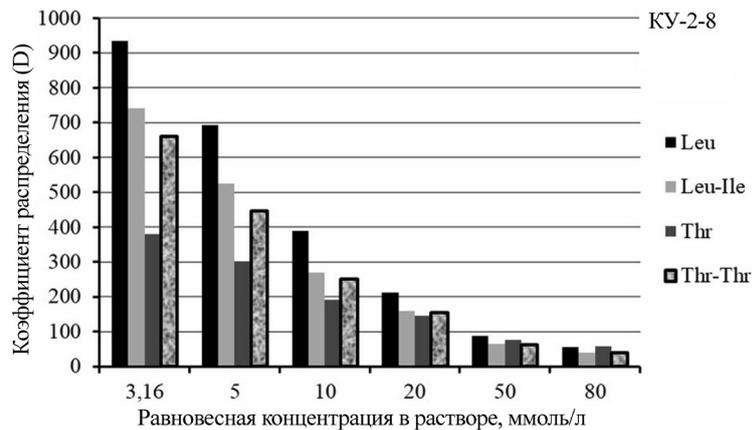


Рис. 4. Диаграмма зависимости коэффициента распределения ( $D$ ) от равновесной концентрации сорбции Leu, Leu-Ile, Thr, Thr-Thr на катионите КУ-2-8

Fig. 4. Diagram of the dependence of the distribution coefficient ( $D$ ) on the sorption equilibrium concentration of Leu, Leu-Ile, Thr, Thr-Thr by cation exchanger KU-2-8

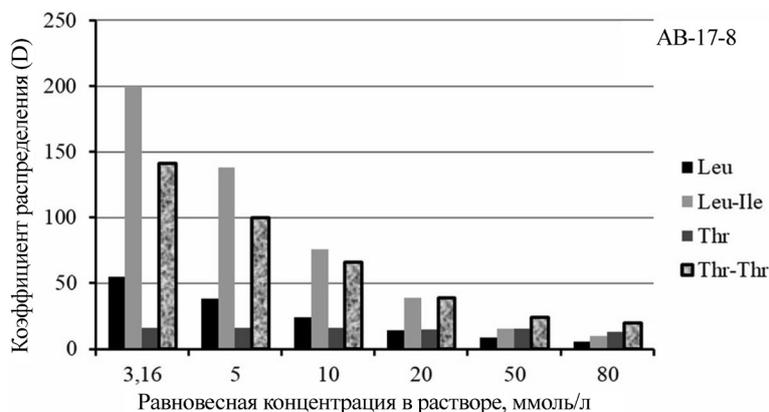


Рис. 5. Диаграмма зависимости коэффициента распределения ( $D$ ) от равновесной концентрации сорбции Leu, Leu-Ile, Thr, Thr-Thr на анионите АВ-17-8

Fig. 5. Diagram of the dependence of the distribution coefficient ( $D$ ) on the sorption equilibrium concentration of Leu, Leu-Ile, Thr, Thr-Thr by anion exchanger AB-17-8

Leu-Ile. Наличие гидрофильных ОН-групп в молекулах Thr и Thr-Thr существенно уменьшает значения их коэффициентов распределения.

Для анионита наблюдается иная картина (рис. 5). Независимо от наличия ОН-групп в углеводородном радикале аминокислоты, сорбция индивидуальных аминокислот Leu и Thr сопровождается более низкими коэффициентами распределения по сравнению с дипептидами Leu-Ile и Thr-Thr.

**Выводы.** Сорбция аминокислот Leu и Thr, а также дипептидов Leu-Ile и Thr-Thr значительно выше на сульфокатионите КУ-2-8. Наличие ОН-группы в углеводородном радикале Thr увеличивает его сорбируемость по сравнению с Leu на АВ-17-8 и обуславливает сверхэквивалентную сорбцию на КУ-2-8. На катионите сорбция дипептидов практически одинакова. Сорбируемость дипептидов на АВ-17-8 выше сорбируемости их мономерных аминокислот, вероятно, за счет большей способности N-концевой группы дипептида образовывать водородные связи с ОН-группой анионита.

### Список использованных источников

1. Демин, А. А. Ионообменная сорбция биологически активных веществ / А. А. Демин, И. А. Чернова, Л. К. Шатаева. – СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2008. – 154 с.
2. Hentze, H.-P. Porous polymers and resins for biotechnological and biomedical applications / H.-P. Hentze, M. Antonietti // *Reviews in Molecular Biotechnology*. – 2002. – Vol. 90, N 1. – P. 27–53. [https://doi.org/10.1016/S1389-0352\(01\)00046-0](https://doi.org/10.1016/S1389-0352(01)00046-0)
3. Берсенёва В. С. Сорбционные методы выделения продуктов биосинтеза / В. С. Берсенёва, В. А. Бакулев. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2018. – 80 с.
4. Macroporous resin purification of peptides with umami taste from soy sauce / M. Zhuang [et al.] // <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814615008493> - af005 *J. Food Chemistry*. – 2016. – Vol. 190. – P. 338–344. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.05.105>
5. Large scale solid phase synthesis of peptide drugs: use of commercial anion exchange resin as quenching agent for removal of iodine during disulphide bond formation / K. M. B. Reddy [et al.] // *International Journal of Peptides*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/323907>
6. Мамонтова, Ю. Е. Термодинамические характеристики ионного обмена аминокислот на катионитах // Ю. Е. Мамонтова, Т. К. Стекольников, Ю. А. Стекольников // *Вестник ТГТУ*. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 826–831.
7. Хохлова, О. Н. Сорбция гистидина ионообменниками различной природы / О. Н. Хохлова, К. Э. Фролова // *Сорбционные и хроматографические процессы*. – 2020. – Т. 20, № 6. – С. 726–733. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2020.20/3140>
8. Государственная фармакопея Республики Беларусь, ГФ РБ II / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Победа, 2012. – Т. 1. – 1220 с.
9. Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.
10. Сорбция треонилтреонина и треонина ионообменными сорбентами / З. И. Куваева [и др.] // *Сорбционные и хроматографические процессы*. – 2016. – Т. 16, № 6. – С. 838–846.
11. Полянский, Н. Г. Методы исследования ионитов / Н. Г. Полянский, Г. В. Горбунов, Н. А. Полянская. – М.: Химия, 1976. – 208 с.
12. Беллами, Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / Л. Беллами. – М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1963. – 590 с.
13. Тарасевич, Б. Н. ИК-спектры основных классов органических соединений / Б. Н. Тарасевич: Справ. материалы. – М.: Изд-во МГУ, 2012. – 55 с.
14. Попов, Е. М. Проблема белка. – Т. 3. Структурная организация белка / Е. М. Попов. – М.: Наука, 1997. – 604 с.

### References

1. Demin A. A., Chernova I. A., Shataeva L. *KIon exchange sorption of biologically active substances*. St. Petersburg, Publishing house of St. Petersburg University, 2008. 154 p. (in Russian).
2. Hentze H.-P., Antonietti M. Porous polymers and resins for biotechnological and biomedical applications. *Reviews in Molecular Biotechnology*, 2002, vol. 90, no 1, pp. 27–53. [https://doi.org/10.1016/S1389-0352\(01\)00046-0](https://doi.org/10.1016/S1389-0352(01)00046-0)
3. Bersenyova V. S., Bakulev V. A. *Sorption methods of isolation of biosynthesis products*. Ekaterinburg, Ural University Publ., 2018. 80 p. (in Russian).
4. Zhuang <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814615008493> - af005M., Zhao M, Lin L., Dong Y., Chen H., Feng M., Sun-Waterhouse D., Su G. Macroporous resin purification of peptides with umami taste from soy sauce. *Food Chemistry*, 2016, vol. 190, pp. 338–344. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.05.105>
5. Reddy K. M. B., Kumari Y. B., Mallikharjunasarma D., Bulliraju K., Sreelatha V., Ananda K. Large scale solid phase synthesis of peptide drugs: use of commercial anion exchange resin as quenching agent for removal of iodine during disulphide bond formation. *International Journal of Peptides*, 2012, vol. 2012, pp.1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/323907>
6. Mamontova Yu. E., Stekolnikov T. K., Stekolnikov Yu. A. Thermodynamic characteristics of ion exchange of amino acids on the cation exchangers. *Vestnik TGTU = TSTU Transactions*, 2013, vol. 19, no. 4, pp. 826–831 (in Russian).

7. Khokhlova O. N., Frolova K. E. Sorption of histidine by different types of ion exchangers. *Sorbcionnye i hromatograficheskie processy = Sorption and Chromatography processes*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 726–733 (in Russian). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2020.20/3140>
8. Sheryakov A. A. (ed.). *State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. GF RB II. Vol. 1*. Molodechno, Pobeda Publ., 2012. 1220 p. (in Russian).
9. *Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. Vol. 1, part 1*. Moscow, Eurasian econom. Commission, 2020. 584 p. (in Russian).
10. Kuvaeva Z. I., Karankevich E. G., Rudakovskaya E. B., Bulyga D. M. Sorbtion of threonylthreonine and threonine by ion exchange sorbents. *Sorbcionnye i hromatograficheskie processy = Sorption and chromatography processes*, 2016, vol. 16, no. 6, pp. 838–846 (in Russian).
11. Polyanskiy N. G., Gorbunov G. V., Polyanskaya N. A. *Methods of ion exchangers research*. Moscow, Khimiya Publ., 1976. 208 p. (in Russian).
12. Bellamy L. *Infrared spectra of complex molecules*. Springer, Dordrecht, 1980. 300 p. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-6520-4>
13. Tarasevich B. N. *IR spectra of the main classes of organic substances*. Moscow, Moscow State University Publishing House, 2012. 55 p. (in Russian).
14. Popov E. M. *The problem of protein. Vol. 3. Structural organization of protein*. Moscow, Nauka Publ., 1997. 604 p. (in Russian).

### Информация об авторах

*Кuvaева Зоя Ивановна* – д-р хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lie@ifoch.bas-net.by

*Каранкевич Елена Григорьевна* – канд. хим. наук, зав. лаб. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

### Information about the authors

*Zoya I. Kuvaeva* – D. Sc. (Chemistry), Professor. Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lie@ifoch.bas-net.by

*Elena G. Karankevich* – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

**АНАЛИТИЧНАЯ ХИМИЯ**  
**ANALYTICAL CHEMISTRY**

УДК 577.182.22:542.61:543.544.5.068.7:543.51  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-286>

Поступила в редакцию 07.04.2021  
Received 07.04.2021

**А. Г. Полоневич<sup>1</sup>, С. М. Лещев<sup>2</sup>, Е. И. Полянских<sup>1</sup>, Л. Л. Бельшева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Научно-практический центр гигиены, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

**ЭКСТРАКЦИОННАЯ ПРОБОПОДГОТОВКА ПРИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОМ  
ОПРЕДЕЛЕНИИ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ ПЕНИЦИЛЛИНОВ  
КИСЛОТНОЙ ПРИРОДЫ В МОЛОКЕ**

**Аннотация.** Изучено распределение шести пенициллинов кислотного типа (пенициллина G, пенициллина V, оксациллина, клоксациллина, нафциллина, диклоксациллина) в экстракционных системах хлороформ–водные растворы сульфата аммония. Полученные значения коэффициентов распределения пенициллинов продемонстрировали эффективность применения сульфата аммония в качестве высаливателя. На основании полученных данных разработан способ пробоподготовки молока для количественного определения остаточного содержания шести пенициллинов кислотного типа.

**Ключевые слова:** экстракция, высаливание, коэффициенты распределения, пенициллины кислотного типа, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия

**Для цитирования.** Экстракционная пробоподготовка при хроматографическом определении остаточных количеств пенициллинов кислотной природы в молоке / А. Г. Полоневич [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 286–000. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-286>

**A. G. Polonevich<sup>1</sup>, S. M. Leschev<sup>2</sup>, A. I. Palianskikh<sup>1</sup>, L. L. Belyshava<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Scientific Practical Center of Hygiene, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State University, Minsk, Belarus

**EXTRACTION SAMPLE PREPARATION FOR CHROMATOGRAPHIC DETERMINATION  
OF RESIDUAL QUANTITIES OF ACIDIC PENICILLINS IN MILK**

**Abstract.** The distribution of six acid-type penicillins (penicillin G, penicillin V, oxacillin, cloxacillin, nafcillin, dicloxacillin) in the extraction systems of chloroform–aqueous solutions of ammonium sulfate was studied. The reported distribution coefficients values of penicillins demonstrated the effectiveness of using ammonium sulfate as a salting-out agent. Based on the data obtained, a procedure for milk sample preparation was developed for the quantification of the residual content of six acid-type penicillins.

**Keywords:** extraction, salting-out, distribution coefficients, acid type penicillins, high-performance liquid chromatography, mass spectrometry

**For citation.** Polonevich A. G., Leschev S. M., Palianskikh A. I., Belyshava L. L. Extraction sample preparation for chromatographic determination of residual quantities of acidic penicillins in milk. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 286–000 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-286>

**Введение.** Для антибиотиков пенициллиновой группы, применяемых в ветеринарии, установлены максимально допустимые уровни остаточного содержания в молоке и продуктах его переработки: для пенициллина G – 4 мкг/кг, для оксациллина, клоксациллина, нафциллина и диклоксациллина – 30 мкг/кг [1, 2]. Определение содержания микроколичеств данных антибиотиков в пищевой продукции осуществляют, как правило, методом тандемной масс-спектрометрии, которому предшествует извлечение аналитов ацетонитрилом либо смесями ацетонитрила и воды (различных водных буферных растворов) и очистка с помощью твердофазной экстракции (ТФЭ) [3–7]. Альтернативу ТФЭ составляет жидкостная экстракция. Очевидными преимущ-

ществами жидкостной экстракции являются доступность, простота исполнения, экспрессность и эффективность.

В связи с этим ранее были оценены константы распределения шести пенициллинов кислотного типа (пенициллина G, пенициллина V, оксациллина, клоксациллина, нафциллина и диклоксациллина) для экстракционных систем вода–различные органические растворители (*n*-гексан, толуол, хлороформ, изоамиловый спирт) [8]. Полученные результаты показали принципиальную возможность разработки эффективного, быстрого и недорогого способа извлечения микроколичеств пенициллинов кислотного типа из проб пищевой продукции экстракцией хлороформом. Константы распределения в системе вода–хлороформ показали, что при равных исходных объемах фаз ( $r = 1$ ) при pH 2,7 можно извлечь от 97 до 100 % аналитов однократной экстракцией хлороформом. Исключение составил пенициллин G: увеличение его извлечения может быть достигнуто либо уменьшением  $r$ , либо двукратной экстракцией [8]. Однако более интересной альтернативой является использование высаливания [9, 10]. Известно, что введение в водный раствор высаливателей способствует увеличению перехода веществ в органическую фазу за счет уменьшения гидратации растворенных веществ и структурирования водных растворов. Поскольку пенициллины представляют собой кислоты, то из эффективных высаливателей наиболее подходящим вариантом для извлечения является сульфат аммония, водный раствор которого имеет слабокислую среду. Эффективность сульфата аммония многократно продемонстрирована в отношении различных соединений [11–13].

Цель работы – изучить распределение шести пенициллинов кислотной природы в системах хлороформ–водные растворы сульфата аммония и разработать способ пробоподготовки молока для количественного определения пенициллинов методом ВЭЖХ-МС/МС, включающий очистку с помощью высаливательной экстракции взамен ТФЭ.

**Материалы и методы исследования.** В качестве стандартных образцов использовали пенициллина G калиевую соль, пенициллина V калиевую соль, оксациллина натриевой соли моногидрат, клоксациллина натриевой соли моногидрат, нафциллина натриевую соль и диклоксациллина натриевой соли гидрат производства фирмы Sigma-Aldrich с содержанием основных веществ не менее 95 %. Структурные формулы пенициллинов представлены на рис. 1.

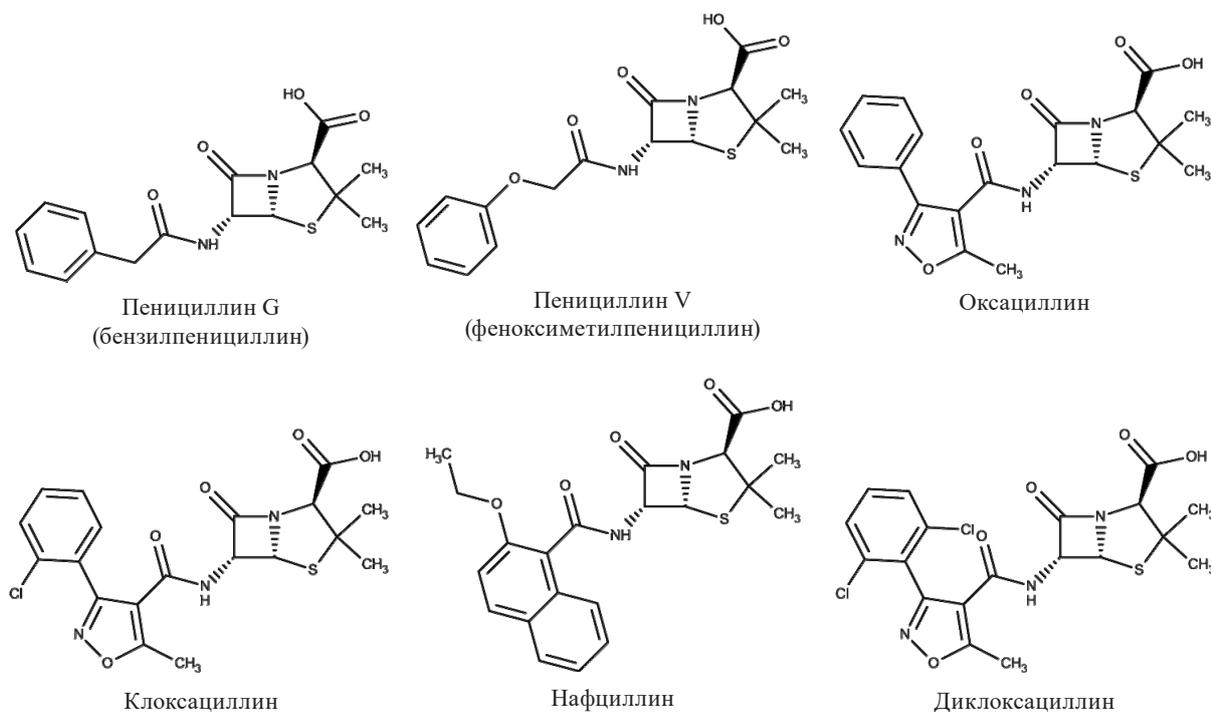


Рис. 1. Структурные формулы изученных пенициллинов кислотной природы

Fig. 1. Structural formulas of the studied acidic penicillins

Объектами исследования являлись водные растворы пенициллинов концентрацией каждого антибиотика  $10 \text{ мкг/см}^3$ .

Количественное определение пенициллинов проводили методом ВЭЖХ-МС/МС [6, 7] с помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-спектрометрическим детектором Agilent 6410 (Agilent Technologies, Германия). Для хроматографического разделения использовали обращенно-фазную колонку Zorbax SB C18 длиной 150 мм, внутренним диаметром 2,1 мм, с зернением сорбента 3,5 мкм (Agilent Technologies, США).

Применяли хлороформ х.ч. (База № 1 Химреактивов, Россия); сульфат аммония (99,0 %, База №1 Химреактивов, Россия); ацетат аммония ( $\geq 97$  %, Carl Roth, Германия); муравьиную кислоту (98 %, Acros Organics, Бельгия), ацетонитрил для ВЭЖХ ( $\geq 99,9$  %, Sigma-Aldrich, Германия). Деионизованную воду получали с помощью системы очистки воды Easy pure II RF/UV (Thermo Scientific, США). Использовали центрифугу охлаждаемую Sigma 3-18K, электровстряхиватели Multi Reax и Reax Control (Heidolph, Германия), шприцевые фильтры из регенерированной целлюлозы диаметром 13–15 мм с размером пор 0,2 мкм (Agilent Technologies, Германия).

Значения коэффициентов распределения пенициллинов  $D$  определяли при температуре  $20 \pm 1$  °С. Молярную концентрацию высаливателя сульфата аммония в водных растворах пенициллинов варьировали в диапазоне от 0,5 до 3,2 М. Исходное соотношение объемов водной и органической фаз (хлороформа) составляло 10 : 2 либо 10 : 1. Извлечение проводили интенсивным встряхиванием экстракционной системы в пробирках в течение 5 мин. Для скорейшего достижения межфазного равновесия содержимое пробирок центрифугировали (20 °С; 7000 об/мин; 2 мин). Равновесную водную фазу отбрасывали, из аликвоты равновесной органической фазы ( $1 \text{ см}^3$ ) пенициллины дважды реэкстрагировали  $2,5 \text{ см}^3$  0,05 %-ного раствора ацетата аммония. Полученный таким образом объединенный водный экстракт пенициллинов объемом  $5 \text{ см}^3$  представлял равновесную органическую фазу изучаемой экстракционной системы. Полученный экстракт анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС. Исходные концентрации пенициллинов оценивали по площадям хроматографических пиков, полученных в результате ВЭЖХ-МС/МС анализа водного раствора смеси солей пенициллинов, в котором высаливатель отсутствовал, концентрациями каждой соли в пересчете на соответствующую недиссоциированную кислоту  $10 \text{ мкг/см}^3$ . Пример хроматограммы, полученной для указанного раствора, приведен на рис. 2. Концентрации веществ в равновесной водной фазе определяли по разности их концентраций в исходном растворе и в равновесной органической фазе.

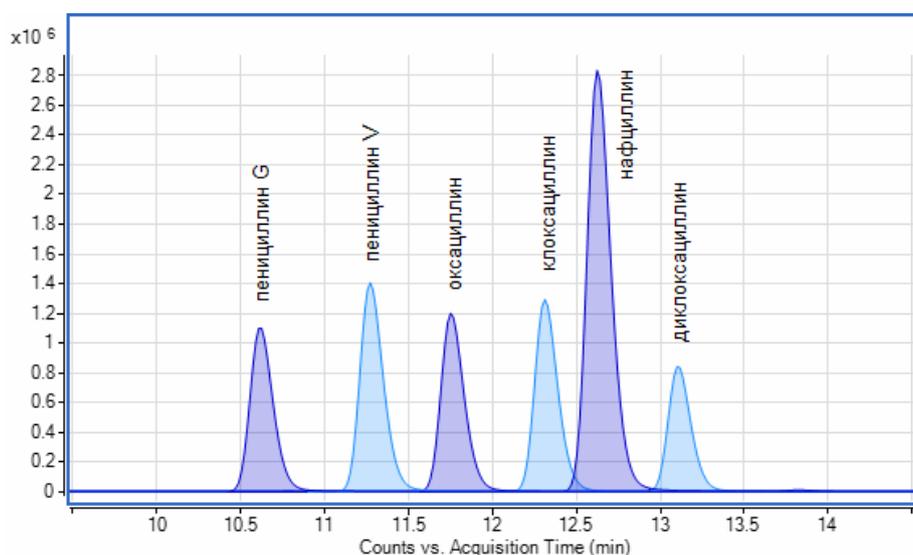


Рис. 2. Хроматограмма раствора солей пенициллинов

Fig. 2. Chromatogram of penicillins salts solution

Расчет значений коэффициентов распределения пенициллинов  $D$  проводили по уравнению

$$D = \frac{C_{\text{орг}}}{C_{\text{вод}}} = \frac{C_{\text{орг}}}{C_{\text{исх}} - \frac{V_{\text{орг}}}{V_{\text{вод}}} \times C_{\text{орг}}} = \frac{\frac{V_{\text{реэктр}}}{V_{\text{аликв}}} \times S_{\text{реэктр}}}{S_{\text{исх}} - \frac{V_{\text{орг}}}{V_{\text{вод}}} \left( \frac{V_{\text{реэктр}}}{V_{\text{аликв}}} \times S_{\text{реэктр}} \right)}, \quad (1)$$

где  $C_{\text{орг}}$  и  $C_{\text{вод}}$  – концентрации пенициллина в равновесных органической и водной фазах соответственно;  $C_{\text{исх}}$  – концентрация пенициллина в исходном водном растворе;  $V_{\text{орг}}$ ,  $V_{\text{вод}}$  – объемы равновесных органической и водной фаз соответственно;  $V_{\text{реэктр}}$  – объем объединенного экстракта пенициллинов, полученный реэкстракцией в раствор ацетата аммония из аликвоты равновесной органической фазы;  $V_{\text{аликв}}$  – объем аликвоты равновесной органической фазы, использованной для реэкстракции пенициллинов в раствор ацетата аммония;  $S_{\text{реэктр}}$  – площадь пика аналита на хроматограмме, полученной для объединенного реэкстракта пенициллинов;  $S_{\text{исх}}$  – площадь пика аналита на хроматограмме, полученной для водного раствора смеси солей пенициллинов.

**Результаты и их обсуждение.** Оцененные значения логарифмов коэффициентов распределения пенициллинов для экстракционных систем хлороформ–водные растворы сульфата аммония представлены в табл. 1 ( $n = 3$ , относительное стандартное отклонение не превышало 20 %).

Т а б л и ц а 1. Логарифмы констант распределения пенициллинов для экстракционных систем хлороформ–водные растворы сульфата аммония

Table 1. Logarithms of the penicillins distribution coefficients for the extraction systems of chloroform - aqueous solutions of ammonium sulfate

	lgD						
	Хлороформ–вода, pH 5,1*	0,5 М	1,0 М	1,5 М	2,0 М	2,4М	3,2 М
Пенициллин G	-1,39	-1,61	-1,07	-0,56	-0,03	0,46	1,39
Пенициллин V	-0,65	-0,71	-0,24	0,27	0,75	1,19	2,00
Оксациллин	-0,14	-0,16	0,35	0,91	1,45	1,83	–
Клоксациллин	0,23	0,20	0,71	1,29	1,74	–	–
Нафциллин	0,38	0,36	0,87	1,46	–	–	–
Диклоксациллин	0,73	0,69	1,19	1,70	–	–	–

П р и м е ч а н и е. \*Расчитано из констант распределения пенициллинов в экстракционной системе вода–хлороформ, представленных в работе [8].

Из табл. 1 видно, что усиление структуры водных растворов благодаря использованию сульфата аммония, как и ожидали, привело к значительному росту значений коэффициентов распределения пенициллинов. Наибольший интерес представляло изменение коэффициентов для наиболее гидрофильного пенициллина G, поскольку достижение количественного извлечения данного вещества однозначно предполагает полное извлечение остальных, более гидрофобных пенициллинов.

Использование 3,2 М раствора сульфата аммония повысило коэффициент распределения пенициллина G на три порядка (lgD составил 1,39). Таким образом, применение далекого от насыщенного 3,2 М раствора сульфата аммония при однократной экстракции и соотношении фаз  $r = 1$  позволит достичь 95 % извлечения.

Наиболее удачным вариантом реализации данного подхода явилось использование сульфата аммония меньшей концентрации (около 2,5 М) при одновременном подкислении водной фазы до значения pH от 3,0 до 3,6 и соблюдении соотношения объемов водной и органической фаз не более 4,0 (от 3,0 до 3,5). Применение меньшей концентрации сульфата аммония снижает риск нежелательного загрязнения измерительного оборудования солью. Слабокислая среда обеспечивает увеличение мольной доли молекулярной формы пенициллинов, при этом не успевает произойти

характерного для кислых растворов заметного разрушения аналитов. Соблюдение соотношения фаз от 3,0 до 3,5 позволяет извлекать пенициллины из водного солевого раствора небольшим количеством хлороформа (1 см<sup>3</sup>), которое возможно быстро упарить досуха без нагревания.

Таким образом, на основании представленных в настоящей работе и ранее опубликованных данных [6–8] был разработан способ пробоподготовки молока для определения шести пенициллинов кислотного типа с использованием для доочистки водных экстрактов высаливательной экстракции взамен дорогостоящей и относительно времязатратной ТФЭ.

Предлагаемый способ включает извлечение аналитов водно-ацетонитрильной смесью, при котором происходит осаждение белков и, возможно, сахаридов, упаривание полученного экстракта до удаления органического растворителя, очистку *n*-гексаном полученного водного раствора от триглицеридов и селективное извлечение пенициллинов в хлороформ путем высаливания сульфатом аммония из обезжиренного экстракта, при котором потенциально мешающие компоненты пищевой матрицы остаются в водной фазе. Для очистки и концентрирования высаливательной экстракцией соблюдают следующие условия: концентрация сульфата аммония в водной фазе – от 2,2 до 2,7 М; соотношение водной фазы к органической – от 3,0 до 3,5; подкисление до значений рН водной фазы от 3,0 до 3,6 только после добавления хлороформа, непосредственно перед началом проведения экстракции.

*Способ пробоподготовки образцов молока.* К навеске молока массой 1,0 г, взвешенной в полипропиленовой пробирке вместимостью 15 см<sup>3</sup>, вносят аликвоту раствора внутреннего стандарта, пенициллина G-D<sub>7</sub>. К отобранной навеске молока приливают 2 см<sup>3</sup> деионизованной воды, перемешивают до однородности, добавляют 8 см<sup>3</sup> ацетонитрила и интенсивно встряхивают в течение 10 мин с помощью электровстряхивателя. Далее пробу центрифугируют в течение 10 мин при 10000 об/мин и 5 °С. После центрифугирования надосадочную жидкость переносят в новую полипропиленовую пробирку. Пробирку помещают на нагревательный модуль и упаривают экстракт в токе азота при 40 °С до удаления органического растворителя (до объема 1,0–1,5 см<sup>3</sup>). К упаренному водному экстракту приливают 2 см<sup>3</sup> *n*-гексана и встряхивают 3 мин. Далее пробирку с содержимым центрифугируют в течение 2 мин при 10000 об/мин и 5 °С. Гексановую фракцию отбрасывают, к полученному экстракту приливают 2 см<sup>3</sup> водного раствора сульфата аммония концентрацией 4 М, 1 см<sup>3</sup> хлороформа и 100 мм<sup>3</sup> 10 об.% раствора муравьиной кислоты в воде. Пробирку с экстракционной смесью интенсивно перемешивают 2 мин, затем центрифугируют в течение 2 мин при 10000 об/мин и 5 °С. Далее водную фракцию отбрасывают, хлороформенный экстракт количественно переносят в стеклянную пробирку и упаривают досуха в токе азота без нагревания. Сухой остаток растворяют в 1 см<sup>3</sup> деионизованной воды. Полученный раствор фильтруют через мембранный шприцевой фильтр из регенерированной целлюлозы в вials для исследования методом ВЭЖХ-МС/МС.

*Количественное определение* проводят методом внутреннего стандарта с использованием матричной градуировки. Для получения матричных градуировочных растворов к навескам «чистого» образца молока вносят аликвоты водных растворов стандартных образцов пенициллинов из расчета массовой доли каждого определяемого соединения 2,0; 4,0; 10,0 и 20,0 мкг/кг, а также аликвоты раствора внутреннего стандарта, пенициллина G-D<sub>7</sub> из расчета массовой доли 50 мкг/кг. Затем проводят через все описанные выше стадии пробоподготовки.

Для методики с представленным способом пробоподготовки провели метрологическую оценку ряда параметров на уровне внесения 3 мкг/кг ( $n = 9$ ;  $P = 0,95$ ). Изучили повторяемость (стандартное отклонение повторяемости  $s_p$ ) и правильность (степень извлечения  $Rec$ ). Оценили значения относительной стандартной неопределенности  $u_{ГХ}$ , обусловленной неопределенностью приписанных градуировочным растворам концентраций, а также построением и использованием градуировочных графиков, относительной стандартной неопределенности  $u_{Rep}$ , обусловленной случайными факторами, и относительной стандартной неопределенности  $u_{Rec}$ , обусловленной смещением метода. На основании полученных оценок перечисленных стандартных отклонений рассчитали суммарную стандартную  $u_c$  и расширенную неопределенность получаемых результатов ( $P = 0,95$ ;  $k = 2$ ) (табл. 2).

Таблица 2. Метрологические характеристики методики определения пенициллинов в молоке ( $P = 0,95$ )Table 2. Metrological characteristics of the procedure for penicillins determination in milk ( $P = 0,95$ )

Аналит	$s_r, \%$	$u_{Rep}, \%$	$Rec, \%$	$u_{Rec}, \%$	$u_{GX}, \%$	$u_c, \%$	$U, \%$
Пенициллин G	5,1	3,6	101	4,9	12,9	14,3	29
Пенициллин V	2,8	2,0	95	5,0	12,7	13,8	28
Оксациллин	2,9	2,1	102	5,0	12,3	13,5	27
Клоксациллин	2,2	1,6	97	5,0	12,0	13,1	26
Нафциллин	2,3	1,6	103	5,0	12,1	13,2	26
Диклоксациллин	3,5	2,4	99	5,1	11,3	12,6	25

Повторяемость оценивали в соответствии с работой [14], смещение – согласно [15, 17]. При расчете характеристик градуировочных графиков, оценивании составляющих неопределенности измерений, суммарной и расширенной неопределенности руководствовались рекомендациями [15–17].

При внесении определяемых соединений на уровне 3 мкг/кг степень извлечения изменялась в диапазоне от 95 до 103 %. Значения стандартной неопределенности, характеризующие полученные величины степени извлечения, составляли от 4,9 до 5,1 %: данные значения рассчитаны на основании повторяемости результатов, неопределенности концентраций растворов внесения аналитов, неопределенности объемов аликвот растворов аналитов и объема аликвоты внутреннего стандарта. Было показано, что отличие значений степени извлечения от 100 % статистически не значимо.

Значения относительного стандартного отклонения повторяемости варьировались от 2,2 до 5,1 %, относительной стандартной неопределенности  $u_{Rep}$  – от 1,6 до 3,6 % (соответствует стандартному отклонению среднего арифметического двух единичных результатов). Значения относительной стандартной неопределенности  $u_{GX}$  на уровне нижнего диапазона измерения методики (2 мкг/кг) составляли от 11,3 до 12,9 %.

Значения расширенной неопределенности  $U$  получаемых результатов составили в зависимости от аналита от 25 до 29 %. Полученные оценки расширенной неопределенности находятся в соответствии со значениями, установленными [7] для молока при использовании очистки методом ТФЭ.

Оценили значения пределов обнаружения LOD как 3,3 стандартных отклонений повторяемости, поделенные на коэффициент регрессии  $b$ . Значения LOD составили менее 0,3 мкг/кг, что значительно ниже установленных максимально допустимых уровней содержания остаточных количеств пенициллинов и говорит об абсолютной пригодности предложенного способа контроля содержания данных ветеринарных препаратов в молоке.

**Заключение.** Изучено распределение пенициллинов кислотного типа в системах хлороформ–водные растворы сульфата аммония (0,5–3,2 М). Проанализированы оцененные значения коэффициентов распределения. На основании полученных данных предложен способ пробоподготовки молока для количественного определения шести пенициллинов с использованием высаливательной экстракции аналитов в хлороформ в присутствии сульфата аммония для очистки предварительно подготовленных водных экстрактов от компонентов матрицы и концентрирования аналитов. Благодаря использованию высаливательной экстракции взамен ТФЭ удалось упростить подготовку проб, повысить экспрессность анализа (минимальная экономия времени составила 2 ч), удешевить анализ.

#### Список использованных источников

1. О безопасности молока и молочной продукции : ТР ТС 033/2013 : принят 09.10.2013 : вступ. в силу 01.05.2014 / Совет Евраз. экон. комис. – Минск : Энергопресс, 2014. – 191 с.
2. О максимально допустимых уровнях остатков ветеринарных лекарственных средств (фармакологически активных веществ), которые могут содержаться в переработанной пищевой продукции животного происхождения, в том числе в сырье, и методиках их определения [Электронный ресурс]: решение Коллегии Евраз. экон. комис.

13.02.2018 № 28 // КонсултантПлюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2020.

3. Becker, M. Residue analysis of 15 penicillins and cephalosporins in bovine muscle, kidney and milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / M. Becker, E. Zittlau, M. Petz // *Analytica Chimica Acta*. – 2004. – Vol. 520, N 1-2. – P. 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2004.04.022>

4. Determination of penicillins residues in livestock and marine products by LC/MS/MS / Song Ji-Young [et al.] // *World academy of science, engineering and technology*. – 2011. – Vol. 57. – P. 809–811.

5. Multi residue determination of the penicillins regulated by European Union, in bovine, porcine and chicken muscle, by LC–MS/MS / С. А. Macarov [et al.] // *Food Chemistry*. – 2012. – Vol. 135, N 4. – P. 2612–2621. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.126>

6. Полянских, Е. И. Методика контроля остаточного содержания антибиотиков пенициллиновой группы в продукции животного происхождения / Е. И. Полянских, А. Г. Полоневич, Л. Л. Бельшева // *Хим. безопасность*. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 200–215.

7. Методика выполнения измерений. Определение содержания остаточных количеств пенициллинов в сырье животного происхождения и пищевых продуктах методом ВЭЖХ-МС/МС : МВИ.МН 5200-2015. – Минск. – 2015. – 36 с.

8. Экстракция пенициллинов кислотного типа органическими растворителями / А. Г. Полоневич [и др.] // *Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук*. – 2020. – Т. 56, № 3. – С. 284–292. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-284-292>

9. Лещев, С. М. Константы распределения низших спиртов, ацетона и этилацетата в системах н-гексан-водные растворы неорганических солей и природа эффекта высаливания / С. М. Лещев, М. Ф. Заяц // *Журн. физ. химии*. – 2012. – Т. 86, № 6. – С. 1072–1076.

10. General Principles and Strategies for Salting-Out Informed by the Hofmeister Series / A. M. Hyde [et al.] // *Org. Process Res. Dev.* – 2017, Vol. 21, N 9. – P. 1355–1370. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00197>

11. Разработка и применение экстракционной пробоподготовки при хромато-масс-спектрометрическом исследовании коньячной продукции / С. М. Лещев [и др.] // *Журн. аналит. химии*. – 2008. – Т. 63, № 8. – С. 690–697.

12. Рахманько, Е. М. Применение экстракции для определения витаминов группы В в пищевых продуктах / Е. М. Рахманько, Е. И. Полянских, О. В. Шуляковская // *Вестник БГУ. Сер. 2: Химия. Биология. География*. – 2012. – № 1. – С. 37–42.

13. Применение высаливания для извлечения гидрофильных физиологически активных веществ из водных растворов для их дальнейшего хроматографического определения / С. М. Лещев [и др.] // *Аналитика и контроль*. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 494–500. <https://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.4.004>

14. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений : СТБ ИСО 5725-2-2002. – Введ. 01.07.2003. – Минск : Белорус. гос. ин-т стандартизации и сертификации, 2003. – 56 с.

15. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях: руководство ЕВРАХИМ/СИТАК / пер. с англ. Р. Л. Кадиса, Г. Р. Нежиховского, В. Б. Симины ; под ред. Л. А. Конопелько. – Изд. 2-е. – СПб : ВНИИМ им. Д. И. Менделеева, 2002. – 141 с.

16. Дерффель, К. Статистика в аналитической химии / К. Дерффель. – М. : Мир, 1994. – 268 с.

17. Ефремова, Н. Ю. Примеры оценивания неопределенностей из различных областей измерений и испытаний : прак. пособие / Н. Ю. Ефремова, С. А. Качур. – Минск, 2006. – 60 с.

## References

1. TR [*Customs Union Technical Regulation*] TS 033/2013. *On safety of milk and dairy products*. Minsk, Energopress Publ., 2014. 191 p. (in Russian).

2. Eurasian Economic Commission Decision no 28 on maximum residue levels of veterinary medicinal products (pharmacologically active substances) that may be contained in unprocessed food products of animal origin, including raw materials, and methods for their determination. *Konsul'tantPlyus. Belarus'*, ООО «Yurspektр», Nats. tsentr pravovoi inform, Resp. Belarus', Minsk, 2020 (in Russian).

3. Becker M., Zittlau E., Petz M. Residue analysis of 15 penicillins and cephalosporins in bovine muscle, kidney and milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 2004, vol. 520, no. 1-2, pp. 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2004.04.022>

4. Song Ji-Young, Hu Soo-Jung, Joo, Hyun-Jin, Kim Mi-Ok, Hwang Joung-Boon, Han Yoon-Jung, Kwon Yu-Jihn, Kang Shin-Jung, Cho Dae-Hyun. Determination of penicillins residues in livestock and marine products by LC/MS/MS. *World academy of science, engineering and technology*, 2011, vol. 57, pp. 809–811.

5. Macarov С. А., Tong L., Martínez-Huélamo M., Hermo M. P., Chirila E., Wang Y. X., Barrón D., Barbosa J. Multi residue determination of the penicillins regulated by European Union, in bovine, porcine and chicken muscle, by LC–MS/MS. *Food Chemistry*, 2012, vol. 135, no. 4, pp. 2612–2621. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.126>

6. Polyanskikh E. I., Polonevich A. G., Belysheva L. L. Procedure for monitoring residual content of penicillin group antibiotics in foodstuffs of animal origin. *Khimicheskaya bezopasnost' = Chemical Safety Science*, 2017, vol. 1, no. 1, pp. 200–215 (in Russian).

7. MVI.MN 5200-2015. *Measurement technique. Determination of the residual amounts content of penicillins in raw materials of animal origin and foodstuffs by HPLC-MS / MS*. Minsk, 2015. 36 p. (in Russian).

8. Polonevich A. G., Leschev S. M., Palianskikh A. I., Belyshava L. L. Extraction of acid type penicillins by organic solvents. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 3, pp. 284–292 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-284-292>
9. Leschev S. M., Zayats M. F. Distribution constants of lower alcohols, acetone, and ethyl acetate in n-hexane-aqueous solutions of inorganic salt systems and the nature of the salting-out effect. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2012, vol. 86, no. 6, pp. 965–968. <https://doi.org/10.1134/s0036024412060167>
10. Hyde A. M., Zultanski S. L., Waldman J. H., Zhong Yong-Li, Shevlin M., Peng F. General Principles and Strategies for Salting-Out Informed by the Hofmeister Series. *Organic Process Research & Development*, 2017, vol. 21, no. 9, pp. 1355–1370. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00197>
11. Leshchev S. M., Zayats M. F., Yurchenko R. A., Vinarskii V. A. Development and use of extraction sample preparation in the chromatographic-mass spectrometric studies of cognac products. *Journal of Analytical Chemistry*, 2008, vol. 63, no. 7, pp. 629–636. <https://doi.org/10.1134/s1061934808070058>
12. Rahman'ko E. M., Polyanski E. I., Shulyakovskaya O. V. The use of extraction for the determination of B vitamins in food. *Vestnik BGU. Ser. 2: Khimiya. Biologiya. Geografiya*, 2012, no 1, pp. 37–42 (in Russian).
13. Leshchev S. M., Mikhniuk O. N., Kryzhny K. D., Zayats M. F. The use of salting-out for the extraction of hydrophilic physiologically active substances from aqueous solutions for their further chromatographic determination. *Analitika i kontrol'*, 2019, vol. 23, no. 4, pp.494–500 (in Russian). <https://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.4.004>
14. STB ISO 5725-2-2002. *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method*. Minsk, Belarusian state Institute of Standardization and Certification, 2003. 56 p. (in Russian).
15. Konopel'ko L. A. (ed.) *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement Eurachem/ CITAC*. 2nd ed. Saint Petersburg, The D. I. Mendeleev All-Russian Institute for Metrology, 2002. 141 p. (in Russian).
16. Derffel' K. *Analytical chemistry statistics*. Moscow, Mir Publ., 1994. 268 p. (in Russian).
17. Efremova N. Yu., Kachur S. A. *Examples of uncertainty estimation from various fields of measurement and testing*. Minsk, 2006. 60 p. (in Russian).

### Информация об авторах

*Полоневич Анна Геннадьевна* – ведущий химик. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). Соискатель кафедры аналитической химии БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: gannapalanevich@gmail.com

*Лещев Сергей Михайлович* – д-р хим. наук, профессор. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: leschev.sergey54@gmail.com

*Полянских Елена Ильинична* – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alena.ip@gmail.com

*Бельшева Людмила Леонидовна* – зав. лаб. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: llbelysheva@gmail.com

### Information about the authors

*Anna G. Polonevich* – Leading Chemist. Scientific Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). Doctoral student at the Department of analytical chemistry of Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gannapalanevich@gmail.com

*Sergey M. Leschev* – D. Sc. (Chemistry), Professor. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leschev.sergey54@gmail.com

*Alena I. Palianskikh* – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Scientific Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alena.ip@gmail.com

*Liudmila L. Belyshava* – Head of the Laboratory. Scientific Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: llbelysheva@gmail.com

**АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ**  
**ORGANIC CHEMISTRY**

УДК 547.873+547.759.3  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-294-299>

Поступила в редакцию 15.12.2020  
Received 15.12.2020

**Д. В. Лопатик, З. И. Куваева, В. Э. Найдёнов, О. М. Бондарева, Л. Ю. Тычинская**

*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

**СИНТЕЗ S-АМИНОАЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗИНО[5,6-b]ИНДОЛА**

**Аннотация.** Конденсированные производные индола группы 1,2,4-триазино[5,6-b]индола обладают высокой биологической активностью и представляют интерес для создания лекарственных средств, проявляющих антигипоксическое и антисурдитантное действия. При проведении по тионовой группе реакции S-аминоалкилирования синтезированы, выделены и охарактеризованы S-аминоалкилпроизводные 1,2,4-триазино[5,6-b]индола, которые подвергали гидробромированию для получения их в форме гидробромидов.

**Ключевые слова:** изатин, тиосемикарбазид, 2,3-дигидро-1,2,4-триазино[5,6-b]индол-3-тион, аминоалкилирование, 3-(диметиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-b]индол, 3-(диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-b]индол, 3-(морфолиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-b]индол, гидробромирование

**Для цитирования.** Синтез S-аминоалкилпроизводных 1,2,4-триазино[5,6-b]индола / Д. В. Лопатик [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 294–299. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-294-299>

**D. V. Lopatik, Z. I. Kuvaeva, V. E. Naidenov, O. M. Bondareva, L. Yu. Tychinskaya**

*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus. Minsk, Belarus*

**SYNTHESIS OF S-AMINOALKYL DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZINO[5,6-b]INDOLE**

**Abstract.** Condensed indole derivatives of the 1,2,4-triazino[5,6-b]indole group show high biological activity and are of interest for the development of pharmaceuticals that have antihypoxic and antisuridant effects. By S-aminoalkylation reactions on a thione group, S-aminoalkyl derivatives of 1,2,4-triazino[5,6-b]indole-3-thione that were subject to hydrobromination in order to obtain the form of hydrobromides were synthesized, isolated and characterized.

**Keywords:** isatin, thiosemicarbazide, 2,3-dihydro-1,2,4-triazino[5,6-b]indole-3-thione, aminoalkylation, 3-(dimethylpaminoethylthio)-1,2,4-triazino[5,6-b]indole, 3-(diethylaminoethylthio)-1,2,4-triazino[5,6-b]indole, 3-(morpholino-ethylthio)-1,2,4-triazino[5,6-b]indole, hydrobromination

**For citation.** Lopatik D. V., Kuvaeva Z. I., Naidenov V. E., Bondareva O. M., Tychinskaya L. Yu. Synthesis of S-aminoalkyl derivatives of 1,2,4-triazino[5,6-b]indole. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 294–299. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-294-299>

**Введение.** В последнее время проводятся интенсивные исследования в направлении разработок методов органического синтеза оригинальных соединений на основе конденсированных производных индола. Вещества, молекулы которых содержат индольное ядро, способны к реакциям конденсации с рядом соединений. При этом образуются гетероциклические производные индола, проявляющие высокую биологическую активность. Все это представляет научный и практический интерес, так как открываются возможности получения широкого ассортимента химических веществ, пригодных для использования при разработке новых перспективных лекарственных средств.

Сочетание триазинового цикла и индольного ядра в структуре молекул способствует проявлению различных видов биологической активности для соединений указанного состава. Известно, что эти соединения используются в качестве гербицидов [1], а также установлена их антибактериальная и антимикробная активность [2–4], противоопухолевое [5], гепатопротекторное [6] и противоотечное действия [7, 8].

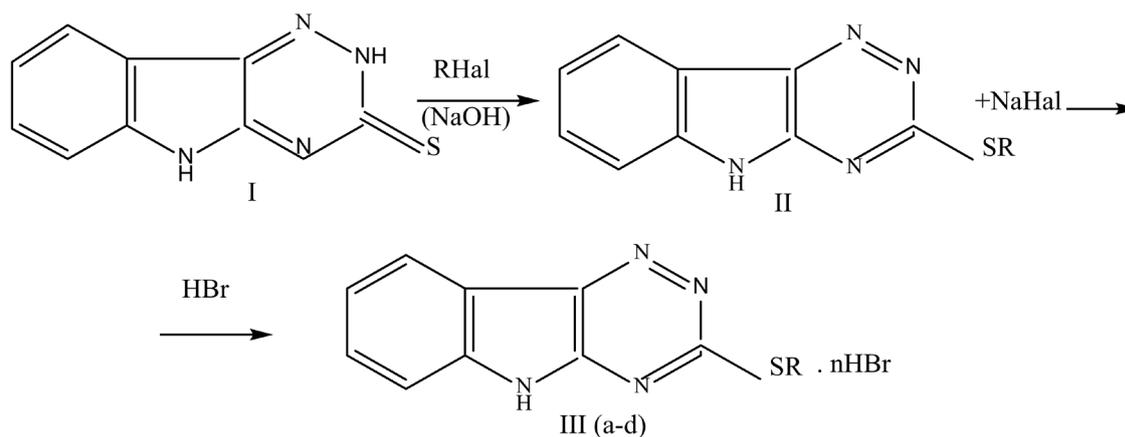
Для триазиноиндолов ценным свойством является проявление антигипоксической и актопротекторной активности [8–10]. Гипоксический фактор лежит в основе множества патологических процессов. Одна из важнейших проблем фармакологии и клинической практики – это поиск и применение лекарственных средств для повышения выживаемости людей в условиях острой гипоксии. В связи с этим получение соединений, проявляющих антигипоксическое действие, является актуальной задачей.

Ранее российскими исследователями было показано, что химические соединения группы 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола обладают высокой биологической активностью [6–13]. Для получения веществ этой группы в качестве исходного соединения используют 2,3-дигидро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тион, тионовая группа которого способна к реакциям алкилирования и аминоалкилирования при действии галоидных алкилов и аминоалкилов [7, 9, 10, 12].

Было установлено, что биологическая активность и токсичность *S*-алкилированных триазиноиндолов зависят от строения радикала замещающей группы при атоме серы [9]. Соединения, не содержащие в этом радикале аминогруппы, обладают низкой токсичностью и высокой активностью, но не растворимы в воде. Введение аминогруппы в боковую цепь приводит к улучшению растворимости в воде, но и к появлению токсичности. Для повышения стабильности и снижения токсичности эти соединения выделяют в форме гидрохлоридов [7, 12]. Для них характерно проявление фармакологической активности различного вида, например дигидрохлорид 3-(2-морфолиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола проявляет антигипоксическое и антисуртантное действия [12].

Так как в результате аминоалкилирования образующиеся *S*-производные являются основаниями, то они способны образовывать соли с галоидоводородными кислотами. На практике для расширения фармакологического действия ряда лекарственных средств их подвергают гидробромированию. Представляет интерес получить *S*-замещенные триазиноиндолы в форме гидробромидов, что должно привести к расширению спектра их биологической активности. В литературе отсутствуют сведения о бромиде *S*-аминоалкилированных триазиноиндолов.

**Результаты и их обсуждение.** Необходимым этапом в создании любого лекарственного средства является разработка оптимальных методов синтеза действующего вещества. Была поставлена цель – получение 3-аминоалкилпроизводных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола и гидробромидов на их основе. Процесс осуществляли согласно приводимой ниже химической схеме.



- IIIa R =  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $n=1$
- IIIb R =  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $n=1$
- IIIc R =  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $n=2$
- IIId R =  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}$   $, n=2$

Химическая схема получения гидробромидов 3-(2-диалкиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола  
 Chemical scheme for obtaining hydrobromides of 3-(2-dialkylaminoethylthio)-1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole

Для выполнения поставленной цели осуществляли синтез исходного 2,3-дигидро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**I**), включающий химическую реакцию изатина с тиосемикарбазидом и последующую циклизацию образовавшегося тиосемикарбазона [12]. Полученный тион **I** подвергали аминоалкилированию при действии на него в щелочной среде галоидсодержащих аминоалкилов, применяемых в виде гидрогалогидов. В ходе указанной реакции протекает дегидробромирование исходного алкилирующего агента и нейтрализация  $\text{HBr}$ , образующегося при алкилировании *S*-группы соединения **I**. В качестве алкилирующих соединений использовали гидробромид диметиламиноэтилбромида, гидрохлорид диэтиламиноэтилхлорида и гидрохлорид 2-морфолиноэтилхлорида. В результате были получены 3-тиоалкиламинопроизводные триазиноиндола (**II**), которые затем подвергали гидробромированию. Для получения производного, содержащего в качестве заместителя радикал морфолиноэтил, использовали более доступный и менее токсичный гидрохлорид 2-морфолиноэтилхлорид вместо гидробромида 2-морфолиноэтилбромида, применяемого в работе [12]. Реакцию гидробромирования полученных *S*-аминоалкилированных соединений **II** осуществляли с использованием концентрированной бромистоводородной кислоты.

Синтезированы и выделены гидробромиды **III(a–d)**. Эти вещества получены и охарактеризованы впервые. Соединения **IIIc** и **IIId** способны образовывать дигидробромиды. Это свидетельствует о проявлении ими более высокой основности за счет не только замещающих аминогрупп, но и трет-атомов азота сопряженного триазинового гетероцикла.

Все синтезированные соединения представляют собой твердые высокоплавкие вещества белого или желтого цвета. Они растворимы в ДМФА и ДМСО, умеренно растворимы в воде и этиловом спирте. Синтезированные гидробромиды *S*-аминоалкилированных **III(a–d)** расширяют ассортимент соединений группы производных триазино[5,6-*b*]индола, обладающих высокой биологической активностью и представляющих интерес для изучения с целью использования их в качестве потенциальных лекарственных средств.

ИК-спектры синтезированных гидробромидов аминоалкилированного 1,2,4-триазиноиндола **I** аналогичны ИК-спектрам этих соединений в форме оснований. Особенностью зарегистрированных ИК-спектров указанных соединений является наличие полос поглощения в областях 3200–2600 и 1620–1450  $\text{cm}^{-1}$ , что является характерным для колебаний втор.- и трет.-аминогрупп, содержащихся в анализируемых веществах. Результаты элементного анализа всех полученных веществ хорошо коррелируют с теоретически вычисленными значениями их состава.

**Экспериментальная часть.** Для проведения экспериментальной работы использовали следующие исходные реагенты: изатин, 98 %, (Fluka); тиосемикарбазид, 98 % (Merck), соляная кислота, 36,2 %, (Россия); натрия гидроокись ч.д.а., 98 % (Россия); бромистоводородная кислота, 48,5 %, (Бельгия); диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорид > 99,5 % (Бельгия); 4-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорид  $\leq$  97 %, (Fluka); 2-диметиламиноэтанол, 99 % (Sigma-Aldrich). 2,3-Дигидро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тион (**I**) синтезировали по методике [12], гидробромид диметиламиноэтилбромида – по методике [14].

Спектры ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  записывали на ЯМР-спектрометре AVANCE-500 (Bruker, Германия) с рабочей частотой 500 МГц. В качестве растворителя использовали дейтерированную воду ( $\text{D}_2\text{O} + t\text{-BuOH}$ ), концентрация исследуемых образцов в растворах составляла 1–4 %. ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре Protege-460 фирмы Nicolet (США). Спектральное разрешение 4  $\text{cm}^{-1}$ . Температура плавления определена на столике Бюэтиуса.

**Гидробромид 3-(2-диметиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола (IIIa).** К раствору 5,0 г (0,025 моль) исходного **I** в 61 мл 1 М водного раствора натрия гидроксида прибавляли при перемешивании 6,3 г (0,027 моль) гидробромида диметиламиноэтилбромида. При перемешивании в течение часа образуется суспензия, которую оставляли на ночь в холодильнике. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой до бесцветных промывных вод. Отфильтрованный осадок сушили в вакуум-эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и получали 3,6 г 3-(2-диметиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола, т. пл. 235–237 °С. Выход 53,0 %. Найдено, %: С 57,04; Н 5,54; N 25,77; S 11,83.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 57,14; Н 5,49; N 25,64; S 11,72.

Растворяли 2,73 г (0,01 моль) полученного продукта при нагревании и перемешивании в 25 мл 75 %-ного этилового спирта, добавляли по каплям 5 мл бромистоводородной кислоты и кипя-

тили 0,5 ч. Реакционную смесь отфильтровывали в горячем виде через фильтр с активированным углем. При охлаждении образуется осадок, который отделяли, промывали дважды спиртом и этиловым эфиром и сушили на воздухе. Получили 2,7 гидробромида **IIIa** в виде пластинок светло-желтого цвета, т. пл. 233–243 °С. Выход 77 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 3,00 с (6H, 2Me), 3,34 т (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , J 7,4 Гц), 3,47 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ , J 7,4 Гц), 6,79 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 8,0 Гц), 6,94 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 7,3 Гц), 7,21 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 7,6 Гц), 7,31 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 7,7 Гц).

Найдено, %: С 44,48; Н 4,56; N 19,97; S 9,175, Br 23,61.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}\cdot\text{HBr}$ . Вычислено, %: С 44,06; Н 4,06; N 19,80; S 9,0; Br 23,59.

**Гидробромид 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола (IIIb).** К раствору 5,0 г (0,025 моль) исходного тиона **I** в 61 мл 1 М водного раствора натрия гидроксида прибавляли при перемешивании раствор 4,69 г (0,027 моль) гидрохлорида диэтиламиноэтилхлорида в 12,2 мл воды. Через 30 мин появляется осадок в виде мелких кристаллов желтого цвета. Перемешивали дополнительно 1 ч, осадок отфильтровывали, промывали на фильтре дважды водой. Продукт сушили в вакуумном эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и получили 6,1 г 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола в виде мелкокристаллического порошка желтого цвета, т. пл. 227–230 °С. Выход 82 %. Найдено, %: С 59,76; Н 6,28; N 23,22.; S 10,74.  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 59,80; Н 6,31; N 23,26; S 10,63.

Нагревали 3 г (0,01 моль) полученного 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола в 30 мл 75 %-ного этилового спирта при перемешивании и температуре 80–85 °С в течение 40 мин. В образовавшуюся суспензию вводили по каплям 10 мл бромистоводородной кислоты и кипятили 1 ч. Полученный раствор оставляли для кристаллизации в холодильнике. Выпавший осадок отделяли, промывали спиртом и сушили на воздухе. Получили 2,7 г порошкообразного вещества белого цвета, т. пл. 254–256 °С, представляющего собой гидробромид **IIIb**. Выход 71 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,37 т (6H, 2Me $\text{CH}_2\text{N}$ , J 7,3 Гц), 3,33 к (4H, 2Me $\text{CH}_2\text{N}$ , J 7,3 Гц), 3,39 т (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , J 7,7 Гц), 3,48 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ , J 7,7 Гц), 7,12 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 8,1 Гц), 7,19 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 7,5 Гц), 7,45 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 7,7 Гц), 7,72 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 7,8 Гц). Найдено, %: С 47,57; Н 5,30; N 18,11; S 8,39; Br 20,90.  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}\cdot\text{HBr}$ . Вычислено, %: С 47,12; Н 5,23; N 18,32; S 8,38; Br 20,94.

**Дигидробромид 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола (IIIc).** Нагревали 3 г (0,01 моль) полученного, как описано выше, 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола в 30 мл 88 %-ного этилового спирта при температуре 85 °С и перемешивании в течение 40 мин, добавляли 20 мл воды. В полученный раствор вводили в течение часа 60 мл бромистоводородной кислоты и нагревали 2 ч при перемешивании и температуре 85 °С. Раствор оставляли в холодильнике для кристаллизации, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 90 %-ным спиртом, затем этиловым эфиром и сушили на воздухе. Получили 4,0 г продукта в виде чешуек светло-желтого цвета, т. пл. 257–260 °С, представляющего собой дигидробромид **IIIc**. Выход 88 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,37 т (6H, 2 Me $\text{CH}_2\text{N}$ , 7,3 Гц), 3,34 к (4H, 2Me $\text{CH}_2\text{N}$ , 7,3 Гц), 3,39 т (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , J 7,7 Гц), 3,48 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ , J 7,7 Гц), 7,11 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 8,1 Гц), 7,18 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 7,5 Гц), 7,44 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 7,7 Гц), 7,71 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ , J 7,8 Гц). Найдено, %: С 39,53; Н 5,17; N 14,85; S, 7,01; Br 34,42.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}\cdot 2\text{HBr}$ . Вычислено, %: С 38,87; Н 4,53; N 15,11; S 6,91; Br 34,56.

**Дигидробромид моногидрат 3-(2-морфолиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола (IIIд).** В колбу, снабженную мешалкой и капельной воронкой, помещали раствор 2,16 г (0,0107 моль) исходного тиона **I** в 27 мл 1,0 М водного раствора натрия гидроксида, вводили при перемешивании в течение 30 мин раствор 2,15 г (0,012 моль) гидрохлорида 2-морфолиноэтилхлорида в 8,8 мл воды. Образовавшуюся суспензию выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 3,5 сут, затем добавляли 35 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали трижды на фильтре 0,05 М водным раствором натрия гидроксида. Отфильтрованный осадок сушили в вакууме при комнатной температуре и получили 1,54 г порошкообразного вещества желтого цвета, т. пл. 243–245 °С, представляющего собой 3-(2-морфолиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол. Выход 45,5 %. Найдено, %: С 57,18; Н 5,46; N 22,34; S 10,63.  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{SO}$ . Вычислено, %: С 57,13; Н 5,40; N 22,34; S 10,61.

В раствор 1,15 мл бромистоводородной кислоты в смеси 2,44 мл изопропилового спирта с 1,6 мл воды вводили при перемешивании малыми порциями 1,25 г (4 ммоль) полученного 3-(2-морфо-

линоэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола. Реакционную смесь доводили до кипения и отфильтровывали в горячем виде. Фильтрат охлаждали до комнатной температуры и помещали на 1 ч в холодильник при температуре 2 °С. Выпавший осадок отделяли, промывали на фильтре изопропиловым спиртом и ацетоном. После сушки получили 1,65 г вещества лимонного цвета, представляющего собой дигидробромид **III**d в форме моногидрата, т. пл. 185–195 °С. Выход 83,3 %. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, D<sub>2</sub>O), δ, м.д.: 7,63 л (1H<sub>аром.</sub>, J 7,7 Гц), 7,44 т (1H<sub>аром.</sub>, J 7,2 Гц), 7,17 (1H<sub>аром.</sub>, J 7,5 Гц), 7,10 д (1H, J 8,1 Гц), 4,14–4,26 м (2H, CH<sub>2</sub>O), 3,91 т (2H, CH<sub>2</sub>S, J 12,3 Гц), 3,62–3,70 м (2H, CH<sub>2</sub>O), 3,5–3,3,6 м (4H, CH<sub>2</sub>O), 3,34 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, J 12,3 Гц). Найдено, %: С 35,86; Н 4,37; N 13,84; S 6,16, Br 31,86. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS 2HBr H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 36,33; Н 4,28; N 14,14; S 6,47; Br 32,27.

**Заключение.** Осуществлен синтез S-аминоалкилпроизводных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона и гидробромидов, полученных 3-(2-диалкиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола. Определены характеристики синтезированных соединений, относящихся к биологически активным веществам группы триазиноиндола, представители которой проявляют антигипоксическое и антисурдитантное действия.

### Список использованных источников

- Mizutani, M. Novel herbicidal compounds, 3-dimethylamino-4-[1,2,4]-triazino[5,6-*b*]indoles / M. Mizutani, R. Yoshida, Y. Sanemitsu // *Agric. Biol. Chem.* – 1987. – Vol. 51, N 11. – P. 3177–3178. <https://doi.org/10.1271/bbb1961.51.3177>
- Kgokong, J. L. 1,2,4-Triazino-[5,6-*b*]indole derivatives: effect of the trifluoromethyl group on in vitro antimalarial activity / J. L. Kgokong, P. P. Smith, G. M. Matsabisa // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – N 13. – P. 2935–2942. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.02.017>
- Arshad, M. Synthesis, characterization and antibacterial screening of some novel 1,2,4-triazine derivatives / M. Arshad, A. R. Bhat, K. K. Hoi, I. Choi, F. Athar // *Chin. Chem. Letters.* – 2017. – Vol. 28. – P. 1559–1565. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.12.037>
- Abed Bakhotmah, D. A recent approach for the synthesis of 1,2,4-triazine systems bearing and/or containing phosphorus atoms as donor-acceptor interaction and their biocidal effects: An overview / D. Abed Bakhotmah // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 2020. – Vol. 195, N 6. – P. 437–453. <https://doi.org/10.1080/10426507.2020.1722668>
- Nassa, I. F. Synthesis and antitumor activity of new substituted mercapto-1,2,4-triazine derivatives, their thioglycosides and acyclic thioglycoside analogs / I. F. Nassar // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2013. – Vol. 50, N 1. – P. 129–134. <https://doi.org/10.1002/jhet.1022>
- Оковитый, С. В. Новые производные триазино- и имидазоиндола с гепатопротекторной активностью / С. В. Оковитый // *Биомед. химия.* – 2004. – Т. 50, вып. 3. – С. 293–303.
- Томчин, А. Б. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. IV. Защитное действие производных 1,2,4-триазиноиндола при отеке лёгких / А. Б. Томчин, А. В. Кропотов // *Хим.-фарм. журн.* – 1998. – Т. 32, № 1. – С. 22–26.
- Антигипоксическая и противоотечная активность новых конденсированных производных индола / В. В. Марышева [и др.] // *Экспер. и клинич. фармакология.* – 2002. – Т. 65, № 4. – С. 51–55.
- Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. II. Антигипоксическое действие производных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола / А. Б. Томчин [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 1997. – Т. 31, № 3. – С. 19–27.
- Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность / В. С. Вележева [и др.] // *ЖОХ.* – 1998. – Т. 31, вып. 4. – С. 604–607.
- Марышева, В. В. Антигипоксанты аминотиолового ряда / В. В. Марышева // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 17–27.
- Производные тиомочевны и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. 10. Синтез, фармакологические и фармакокинетические свойства нового антигипоксанта и антисурдитанта томпаслина / А. Б. Томчин [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 2008. – Т. 42, № 5. – С. 14–23. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2008-42-5-14-23>
- Лукк, М. В. Антигипоксантные свойства аминотиоловых и триазинотиоловых антигипоксантов / М. В. Лукк, И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2008. – Т. 8, № 1–2. – С. 1-2255–1-2263.
- Синтезы органических препаратов. – М.: Ин. лит-ра, 1949. – Сб. 2. – С. 126–127.

### References

- Mizutani M., Yoshida R., Sanemitsu Y. Novel herbicidal compounds, 3-dimethylamino-4-[1,2,4]-triazino[5,6-*b*]indoles. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1987, vol. 51, no. 11, pp. 3177–3178. <https://doi.org/10.1271/bbb1961.51.3177>
- Kgokong J. L., Smith P. P., Matsabisa G. M. 1,2,4-Triazino-[5,6-*b*]indole derivatives: effect of the trifluoromethyl group on in vitro antimalarial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, no. 13, pp. 2935–2942. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.02.017>

3. Arshad M., Bhat A. R., Hoi K. K., Choi I., Athar F. Synthesis, characterization and antibacterial screening of some novel 1,2,4-triazine derivatives. *Chinese Chemical Letters*, 2017, vol. 28, pp. 1559–1565. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.12.037>
4. Abed Bakhotmah D. A recent approach for the synthesis of 1,2,4-triazine systems bearing and/or containing phosphorus atoms as donor-acceptor interaction and their biocidal effects: An overview. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2020, vol. 195, no. 6, pp. 437–453. <https://doi.org/10.1080/10426507.2020.1722668>
5. Nassa I. F. Synthesis and antitumor activity of new substituted mercapto-1,2,4-triazine derivatives, their thioglycosides and acyclic thioglycoside analogs. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2013, vol. 50, no. 1, pp. 129–134. <https://doi.org/10.1002/jhet.1022>
6. Okovity S. V. New derivatives of triazino- and imidazoindole with hepatoprotective activity. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2004, vol. 50, no. 3, pp. 293–303 (in Russian).
7. Tomchin A. B., Kropotov A. V. Structure, transformations and pharmacological activity of thiourea and thiosemicarbazide derivatives. IV. Protective effect of 1,2,4-triazinoindole derivatives in pulmonary edema. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1998, vol. 32, no. 1, pp. 20–25. <https://doi.org/10.1007/bf02464221>
8. Marysheva V. V., Torkunov P. A., Varlashova M. B., Zemplyanoi A. V., Shabanov P. D. Antihypoxic and antiedemic activity of new condensed indole derivatives. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*, 2002, vol. 65, no. 4, pp. 51–55 (in Russian).
9. Tomchin A. B., Uryupov O. Yu., Zhukova T. I., Kuznetsova T. A., Kostycheva M. V., Smirnov A. V. Structure, transformations and pharmacological activity of thiourea and thiosemicarbazide derivatives. II. Antihypoxic effect of 1,2,4-triazino [5,6-b] indole derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1997, vol. 31, no. 3, pp. 125–133. <https://doi.org/10.1007/bf02464663>
10. Velezheva V. S., Tomchin A. B., Melman A. I., Marysheva V. V. Structure, transformations and pharmacological activity of thiourea and thiosemicarbazide derivatives. *Zhurnal organicheskoi khimii = Russian Journal of Organic Chemistry*, 1998, vol. 31, no. 4, pp. 604–607 (in Russian).
11. Marysheva V. V. Amino-thiol antihypoxants. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii = Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*, 2007, vol. 5, no. 1, pp. 17–27 (in Russian).
12. Tomchin A. B., Pastushenkov L. V., Pastushenkov A. L., Lin'kov V. I., Belicheva E. G., Ivanov V. E. Structure, transformations and pharmacological activity of thiourea and thiosemicarbazide derivatives. 10: synthesis, pharmacological and pharmacokinetic properties of the new antihypoxant and antisuridant drug tompasline. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2008, vol. 42, no. 5, pp. 14–23. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2008-42-5-14-23>
13. Lukk M. V., Zarubina I. V., Shabanov P. D. Antioxidant properties of amino-thiol and triazinoindol antihypoxants. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and biological narcology*, 2008, vol. 8, no. 1–2, pp. 1–2255–1–2263 (in Russian).
14. *Syntheses of organic preparations. Vol. 2.* Moscow, Inostrannaya literatura Publ., 1949, 126–127 (in Russian).

### Информация об авторах

*Лопатик Дина Владимировна* – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

*Куваева Зоя Ивановна* – д-р, хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

*Найдёнов Владимир Эдгарович* – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

*Бондарева Ольга Михайловна* – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

*Тычинская Людмила Юльевна* – вед. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sed@ifoch.bas-net.by

### Information about the authors

*Dina V. Lopatik* – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

*Zoya I. Kuvaeva* – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

*Vladimir E. Naidenov* – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

*Olga M. Bondareva* – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

*Lyudmila Yu. Tychinskaya* – Leading Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sed@ifoch.bas-net.by

**БІААРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ**  
**BIOORGANIC CHEMISTRY**

УДК 577.218  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-300-309>

Поступила в редакцию 29.04.2021  
Received 29.04.2021

**Г. В. Сергеев<sup>1</sup>, И. В. Гайдукевич<sup>1</sup>, А. М. Горькавая<sup>1</sup>, М. Д. Амелянович<sup>2</sup>,  
И. Б. Моссе<sup>2</sup>, С. А. Усанов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь  
<sup>2</sup>Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

**РАЗРАБОТКА МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
11 ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ  
К РАЗВИТИЮ ОЖИРЕНИЯ**

**Аннотация.** С помощью метода минисеквенирования (SNaPshot анализ) разработана система для определения 11 генетических маркеров, связанных с риском развития ожирения: *rs10852521*, *rs11075990*, *rs1121980*, *rs1421085*, *rs1477196*, *rs17817449*, *rs3751812*, *rs7206790*, *rs8047395*, *rs9940128* (ген *FTO*) и *rs1137101* (ген *LEPR*). Условия проведения реакций амплификации и минисеквенирования, а также составы реакционных смесей оптимизированы так, чтобы проводить анализ по всем 11 маркерам одновременно. Полученная система апробирована и показала высокую степень воспроизводимости и чувствительности, необходимой для определения данных полиморфных вариантов.

**Ключевые слова:** SNP, SNaPshot, минисеквенирование, ожирение

**Для цитирования.** Разработка мультиплексной системы для определения 11 генетических маркеров предрасположенности к развитию ожирения / Г. В. Сергеев [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 300–309. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-300-309>

**G. V. Sergeev<sup>1</sup>, I. V. Haidukevich<sup>1</sup>, A. M. Gorkavaya<sup>1</sup>, M. D. Ameliyanovich<sup>2</sup>, I. B. Mosse<sup>2</sup>, S. A. Usanov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus  
<sup>2</sup>Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

**DEVELOPMENT OF A MULTIPLEX SYSTEM FOR DETERMINING 11 GENETIC MARKERS  
OF PREDISPOSITION TO OBESITY**

**Abstract.** A system has been developed to identify 11 genetic markers associated with the risk of obesity: *rs10852521*, *rs11075990*, *rs1121980*, *rs1421085*, *rs1477196*, *rs17817449*, *rs3751812*, *rs7206790*, *rs8047395*, *rs9940128* (*FTO* gene) and *rs1137101* (*LEPR* gene) by minisequencing (SNaPshot analysis). The conditions for carrying out the amplification and minisequencing reactions, as well as the compositions of the reaction mixtures, were optimized so that the analysis was carried out for all 11 markers simultaneously. The resulting system was tested and showed a high degree of reproducibility and sensitivity required for the detection of these polymorphisms.

**Keywords:** SNP, SNaPshot, minisequencing, obesity

**For citation.** Sergeev G. V., Haidukevich I. V., Gorkavaya A. M., Ameliyanovich M. D., Mosse I. B., Usanov S. A. Development of a multiplex system for determining 11 genetic markers of predisposition to obesity. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 300–309 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-300-309>

**Введение.** Избыточный вес и ожирение проявляются в аномальном и чрезмерном отложении жировой ткани в организме человека, наносящем существенный вред здоровью. По данным 2016 г. около 13 % взрослого населения планеты (11 % мужчин и 15 % женщин) страдали ожирением [1]. Кроме того, тенденция к росту количества людей с избыточным весом сохраняется. Ранее наличие большого количества пациентов с ожирением было характерно для развитых стран с высоким уровнем дохода на душу населения, однако в последнее время наблюдается значительный рост этого параметра в странах со средним и низким доходом. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения в Африке количество детей до 5 лет с избыточным весом возросло на 24 % по сравнению с уровнем 2000 г. [2]. Избыточный вес и ожирение являются факторами

риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2 тип) и сердечно-сосудистых заболеваний, ожидаемая продолжительность жизни при морбидном ожирении сокращается на 9 лет у женщин и на 12 – у мужчин [3]. Развитие ожирения вызывается сочетанием чрезмерного потребления пищи, низкой физической активностью и наследственной предрасположенностью.

Проведенные исследования геномов лиц с ожирением позволили выделить ряд полиморфных вариантов генов, вносящих существенный вклад в генетическую предрасположенность к набору излишнего веса. Однако ассоциация данных полиморфных вариантов с ожирением требует уточнения для каждой конкретной популяции.

В настоящее время большое внимание уделяется профилактике ожирения, заключающейся в нормализации рациона питания, увеличения физической активности, соблюдении здорового образа жизни. Молекулярно-генетическая диагностика позволит на ранних этапах формировать группы риска среди населения и улучшить профилактические меры.

Ген *FTO* кодирует альфа-кетоглутарат зависимую диоксигеназу *FTO*, которая участвует в регуляции уровня метаболизма, энергетического баланса, термогенеза и контроле дифференцировки адипоцитов в бурые или белые жировые клетки [4].

В 2007 г. Т. М. Frayling et al. опубликовали результаты GWAS-исследования, в котором впервые была обнаружена связь гена *FTO* с риском развития диабета 2-го типа [5]. Данная связь опосредована влиянием гена *FTO* на массу тела. Так, у гомозиготных носителей аллеля *A* полиморфного варианта *rs9939609* средний вес оказался на 3 кг выше, а риск развития ожирения в 1,67 раза выше, чем у гомозигот *G/G*. Носительство данного аллеля сопряжено со сниженным липолизом, нарушением контроля аппетита, отсутствием чувства насыщения после адекватного приема пищи. Проявление неблагоприятных эффектов начинается с раннего возраста [5]. В то же время наблюдаются существенные различия в частоте минорных аллелей в зависимости от популяционной принадлежности исследуемых групп. Так, частота минорного аллеля полиморфного варианта *rs9939609* среди европейцев составляет 34–44 %, среди азиатов – 11–20, среди испанцев – 31–37 и около 17 % среди населения Южной Америки [6].

Дальнейшие исследования показали, что полиморфные варианты в гене *FTO* связаны не только с повышенным индексом массы тела (ИМТ) [7–9], но и с другими метаболическими нарушениями, такими как повышенный уровень глюкозы натощак, триглицеридов, низкий уровень холестерина в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [10]. Проведенный Sihua Peng et al. метаанализ, включающий 59 случаев-контролей исследований, подтвердил достоверную ассоциацию риска развития ожирения и пяти полиморфных вариантов гена *FTO*, находящихся в 47-килобазном блоке неравновесного сцепления, охватывающем части первых двух интронов и экзон 2: *rs9939609* (OR=1,31, 95 % CI 1,26–1,36), *rs1421085* (OR=1,43, 95 % CI 1,33–1,53), *rs8050136* (OR=1,25, 95 % CI 1,13–1,38), *rs17817449* (OR=1,54, 95 % CI 1,41–1,68) и *rs1121980* (OR=1,34, 95 % CI 1,10–1,62) [6]. К этому же блоку неравновесного сцепления относится *rs9940128*, связанный с риском раннего развития тяжелого ожирения [11]. Однако формирование блоков неравновесного сцепления, по-видимому, имеет этнические особенности, так уровень неравновесного сцепления *rs10852521* и *rs9939609* по данным HarMap варьирует от  $D' = 0,48$  до  $D' = 1,0$  в зависимости от популяции [12].

По результатам проведенных масштабных исследований, большинство изученных полиморфных вариантов гена *FTO* составляют 4–5 блоков неравновесного сцепления, в то же время *rs1477196*, приводящий к развитию ожирения при недостаточной физической активности [13], и *rs7206790*, связанный с риском увеличения веса, объема талии и ИМТ [14], наследуются независимо.

В некоторых исследованиях обнаружены не только этнические, но и половые различия в эффекте исследуемых полиморфных вариантов. К примеру, *rs11075990* и *rs3751812* показали значительную ассоциацию с ИМТ у женщин ( $P=2,26 \times 10^{-6}$  и  $3,04 \times 10^{-6}$  соответственно), но не у мужчин. Кроме того, для этих полиморфных вариантов наблюдаются выраженные популяционные различия: показана ассоциация с ИМТ и риском ожирения среди европейцев, в то время как среди китайцев и американцев испанского или африканского происхождения данная зависимость не наблюдалась [15].

Помимо влияния на риск ожирения достаточно хорошо изученных полиморфных вариантов гена *FTO*, имеются данные о связи некоторых из них с регуляцией гомеостаза глюкозы и эффективностью работы бета-клеток поджелудочной железы. Так, для полиморфного варианта *rs8047395* была показана ассоциация с уровнем секреции инсулина в ответ на введение глюкозы [16].

С момента открытия лептина и обнаружения его роли в регуляции аппетита, а также выявления взаимосвязи уровня сывороточного лептина с ожирением, было проведено множество исследований по поиску полиморфных вариантов как в гене, кодирующем сам гормон (*LEP*), так и в гене, кодирующем его рецептор (*LEPR*). В настоящее время известно около 10 полиморфных вариантов гена *LEP* и более 30 полиморфизмов гена *LEPR*, кроме того описаны моногенные формы ожирения, связанные с недостаточным синтезом лептина или его рецептора. Однако исследования связи полиморфных вариантов с ожирением показали значительную вариабельность результатов в зависимости от изучаемой популяции [17, 18]. Наиболее изученным полиморфным вариантом гена *LEPR* является *rs1137101*, для которого показана значимая связь с риском развития ожирения и СД 2-го типа во всех проанализированных исследованиях [19].

Для одновременного определения одиннадцати значимых маркеров предрасположенности к ожирению нами разработана мультиплексная система на основе технологии минисеквенирования с использованием генетического анализатора.

**Материалы и методы.** Выделение геномной ДНК из образцов слюны/крови проводили с помощью набора «Набор ДНК-ВК, ТУ ВУ 1001185129.154-2016» (ИБОХ, Республика Беларусь).

Для проведения реакции ПЦР использовали синтетические олигонуклеотиды, произведенные компаниями «Праймтех» (РБ) и «Синтол» (РФ). Амплификацию проводили в буфере, содержащем 60 мМ Tris-HCl (pH 9,0), 17 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 0,01 % Tween 20, 2 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,2 мМ смесь dNTP. В работе использовалась Q5 High-Fidelity DNA Polymerase (NEB, 0,2 ед./25мкл ПЦР смеси).

Разделение продуктов амплификации проводили путем электрофореза в 2 %-ном агарозном геле с использованием TAE буфера и 0,5 мкг/мл бромистого этидия при условиях электрического поля 0,7 В/см<sup>2</sup>. Выделение ДНК из агарозного геля проводили с использованием набора Nucleospin Gel and PCR Clean-up («Macherey-Nagel», Германия).

В ходе подготовки к реакции минисеквенирования продукты, полученные при амплификации, обрабатывали нуклеазой *EcoI* («NEB», США) и фосфатазой *rSAP* («NEB», США) (по 10 и 1 ед. соответственно на 5 мкл реакционной смеси после амплификации). Смесь инкубировали при 37 °С 1 ч с последующей инактивацией при 75 °С, 15 мин, затем охлаждали до 4 °С и развели в 10 раз деионизированной водой. Для проведения реакции минисеквенирования использовали 1,5 мкл полученной разведенной смеси, постановку реакции осуществляли с помощью набора SNaPshot Multiplex Kit («Thermo Fisher», США), затем повторяли обработку фосфатазой *rSAP* («NEB», США) (1 ед. на реакцию) при тех же условиях.

Для анализа продуктов минисеквенирования в лунку 96-луночного планшета добавляли по 9,25 мкл Hi-Di формамида («Thermo Fisher», США), 0,25 мкл размерного стандарта GeneScan 120 LIZ Size Standard («Thermo Fisher», США) и 0,5 мкл продукта SNaPshot реакции. Проводили тепловую денатурацию при 95 °С в течение 5 мин с последующим охлаждением до 10 °С.

Анализ продуктов минисеквенирования проводили на генетическом анализаторе Hitachi ABI3500 («Applied Biosystems», США) (полимер POP4 («Thermo Fisher», США), длина капилляров – 36 см) с обработкой результатов при помощи программного обеспечения GeneMapper®.

**Результаты и их обсуждение. Конструирование амплификационных праймеров.** Разработку праймеров осуществляли с учетом их дальнейшего мультиплексирования в одной реакции. При этом для каждого анализируемого маркера с использованием базы данных SNP NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) анализировались последовательности длиной 300 нуклеотидов, лежащие справа и слева от места мутации, на наличие часто встречающихся SNP, STR, Ins/Del. При дизайне праймеров данные области не должны были быть комплементарны первым семи нуклеотидам 3'-конца разрабатываемого праймера. Дизайн праймеров осуществляли с помощью программы Vector NTI при следующих условиях: длина ампликона – 150–300 пар нуклеотидов, длина праймера – 20–25 нуклеотидов, % GC пар 40–60, диапазон температуры плавления – 50–55 °С, отсутствие вторичных структур с энергией разрыва ниже –3,0 ккал/моль. Выбранные

праймеры для кожнага маркера далей папарна сраўніваліся з праймерамі другіх маркераў на верагоднасць утварэння праймер-дзімераў. Пры выяўленні праймер-дзімераў з энергіяй разрыва ніжэй  $-3,0$  ккал/моль у праймеры ўносялі ілі кропкавыя замены, ілі праводзілі рэдзайн паслядоўнасцей. Разработаныя праймеры прадставлены ў табл. 1. Папарнае сраўненне паказала адсутнасць праймер-дзімераў з нізкай энергіяй разрыва, якія б перашкаджалі адначасовай рабоце праймераў у адной пробіркае (табл. 2).

Т а б л и ц а 1. Паслядоўнасці праймераў, іспользаваных пры разработке мультіплекснай сістэмы  
 Table 1. Sequences of primers used in the development of the multiplex system

Маркер	Наіменаванне праймера	Паслядоўнасць 5'-3'	Даўжыня амплікона, п.н.
rs10852521	Rs10852521_F	CTTACACACTTTGCTGTTGTCCCT	199
	Rs10852521_R	ACATTCTACCTTCAGAGTTGCTTG	
rs11075990	Rs11075990_F	TGGTGACAGAGCGAGACTCC	223
	Rs11075990_R	AGCCTCCTCCTGGTCTCTCTA	
rs1121980	Rs1121980_F	CCTCAGTAGATGTGTTAATGACA	206
	Rs1121980_R	AAGCCAGATAAGGAGACTACTGC	
rs9940128, rs1421085	Rs9940128_F	TCAGCTTCCCTGAACTGGAGT	288
	Rs1421085_R	GGTCTGGGAGACTACCCTACA	
rs1477196	Rs1477196_F	ATGGAGATTATAATACGCACCC	173
	Rs1477196_R	TACAACCTCACCTTGAATCAACA	
rs17817449	rs17817449_F	GCTGGTGTGAATATAGCCTAGACT	320
	rs17817449_R	GATCTATTAAGGAGCTGGACTGT	
rs3751812	Rs3751812_F	CTGTGGAACAAAAGAGATGGA	148
	Rs3751812_R	CCAAGTCCCACCCAGAGGA	
rs7206790	Rs7206790_F	TGAGTGAGTGATGTGATGTGGAT	132
	Rs7206790_R	CAAATCTGCGAAGTAAATCATCA	
rs8047395	rs8047395_F	GAGGCAAATGTGATATTGGTGT	177
	rs8047395_R	GCCCTATATTGGATCAAACATTTTC	
rs1137101	rs1137101_F	CTCAACGACACTCTCCTTATGTG	212
	rs1137101_R	TACCATCATTACAGTGTTAAGCAAAG	

С кождой разработанной парой праймеров была проведена реакция ПЦР. Для выбора оптимальной температуры отжига ПЦР реакции проводили при градиенте температуры от 60 до 70 °С. Продукты реакций разделяли электрофорезом в агарозном геле (рис. 1). Все праймеры, за исключением праймеров маркера rs11075990, с высокой специфичностью позволяют амплифицировать продукты ожидаемой длины. Увеличение температуры отжига не позволило сократить количество неспецифических продуктов для праймеров маркера rs11075990 при наличии целевого продукта на всем температурном градиенте. В дальнейших экспериментах было показано, что присутствие побочных продуктов амплификации не мешает корректно определять маркер rs11075990.

По результатам эксперимента оптимальной температурой отжига выбрана 62 °С. Несмотря на то что для всех маркеров целевые продукты амплифицировались при температуре отжига 64–66 °С, мы допускаем, что присутствие в реакционной системе ингибиторов ПЦР, ДНК низкого качества может снижать эффективность ПЦР реакции и при пограничных температурах отжига при неоптимальных условиях наработка целевых продуктов для ряда маркеров может не произойти.

Для оценки возможности совместной амплификации все праймеры были мультіплексірованы в одной пробіркае. Продукты амплификации разделяли методом электрофореза в агарозном геле. Область дорожки геля, содержащая фрагменты массой от 120 до 400 п.н., вырезали, фрагменты ДНК очищали от геля. Полученный пул ДНК фрагментов использовали в качестве

матрицы для постановки реакции ПЦР с каждой парой праймеров из табл. 1 отдельно. Ампликоны мультиплексной реакции не могут быть идентифицированы разделением в агарозном геле ввиду малых различий по длине, однако присутствие каждого из ожидаемых фрагментов можно подтвердить проведением последующих отдельных реакций ПЦР. Как видно на рис. 2, пул ДНК содержит все целевые фрагменты ДНК, которые послужили матрицей при постановке отдельных реакций амплификации. Разработанная система амплификации позволила мультиплексировать десять пар праймеров, с помощью которых в одной реакции происходит наработка десяти ампликонов, содержащих одиннадцать целевых маркеров. Полученные фрагменты ДНК служат матрицей для последующего SNaPshot анализа.

Таблица 2. Отрицательные значения свободной энергии Гиббса для разрыва вторичных структур при попарном сравнении разработанных праймеров для амплификации

Table 2. Negative Gibbs free energy for breaking secondary structures in pairwise comparison of the designed amplification primers

	Rs10852521_F	Rs10852521_R	Rs11075990_F	Rs11075990_R	Rs1121980_F	Rs1121980_R	Rs9940128_F	Rs1421085_R	Rs1477196_F	Rs1477196_R	rs17817449_F	rs17817449_R	Rs3751812_F	Rs3751812_R	Rs7206790_F	Rs7206790_R	rs8047395_F	rs8047395_R	rs1137101_F	rs1137101_R	
Rs10852521_F																					
Rs10852521_R																					
Rs11075990_F																					
Rs11075990_R																					
Rs1121980_F																					
Rs1121980_R																					
Rs9940128_F																					
Rs1421085_R																					
Rs1477196_F																					
Rs1477196_R																					
rs17817449_F																					
rs17817449_R																					
Rs3751812_F																					
Rs3751812_R																					
Rs7206790_F																					
Rs7206790_R																					
rs8047395_F																					
rs8047395_R																					
rs1137101_F																					
rs1137101_R																					

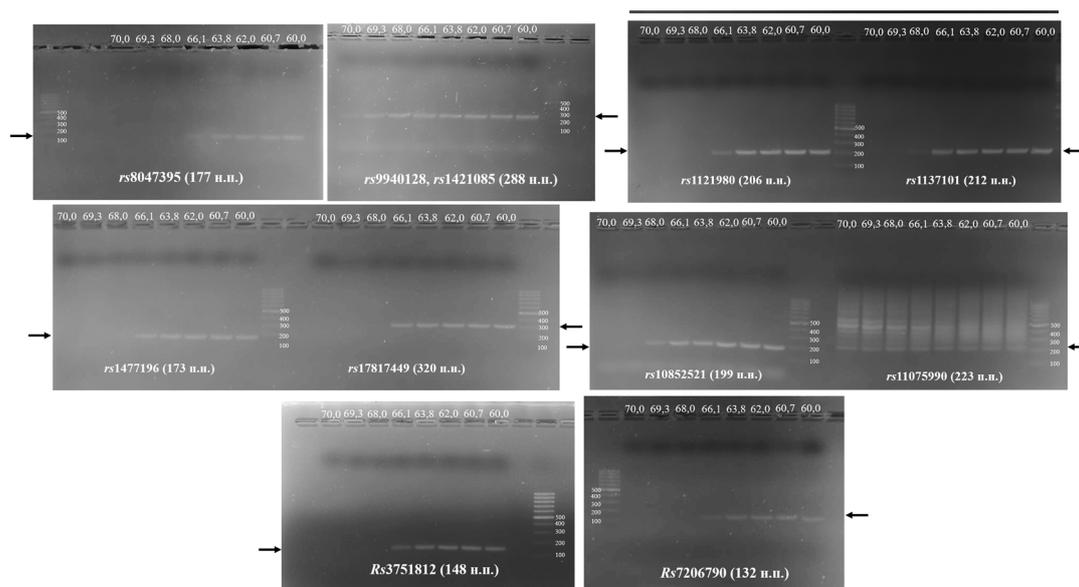


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации с использованием праймеров для амплификации при разных температурах отжига

Fig. 1. Electrophoregram of amplification products using amplification primers at different annealing temperatures



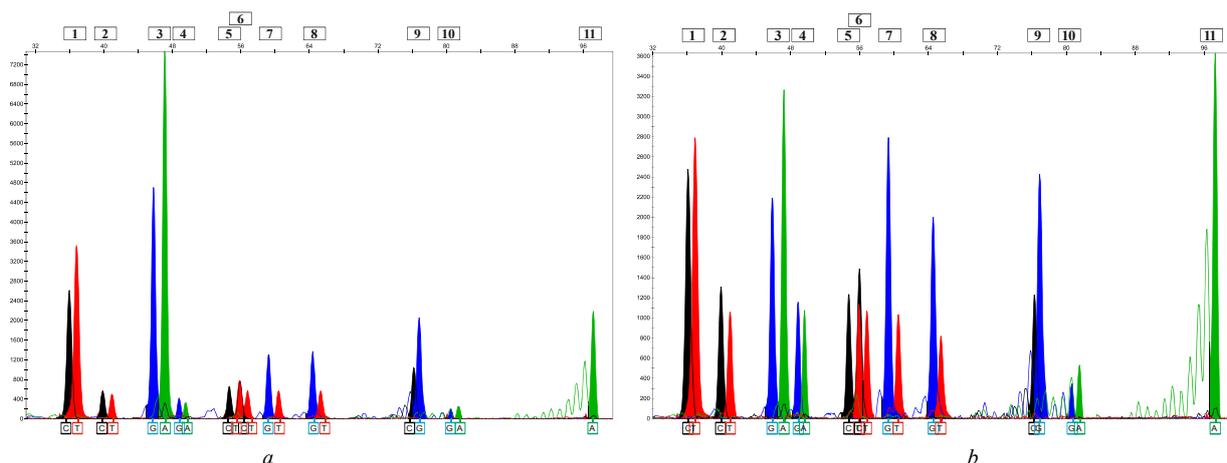


Рис. 3. Электрофореграмма продуктов минисеквенирования мультиплексной реакции до (а) и после (б) оптимизации: 1 – *rs10852521*, 2 – *rs11075990*, 3 – *rs1121980*, 4 – *rs9940128*, 5 – *rs1421085*, 6 – *rs1477196*, 7 – *rs17817449*, 8 – *rs3751812*, 9 – *rs7206790*, 10 – *rs8047395*, 11 – *rs1137101*

Fig. 3. Electrophoregram of minisequencing products of multiplex reaction before (a) and after (b) optimization: 1 – *rs10852521*, 2 – *rs11075990*, 3 – *rs1121980*, 4 – *rs9940128*, 5 – *rs1421085*, 6 – *rs1477196*, 7 – *rs17817449*, 8 – *rs3751812*, 9 – *rs7206790*, 10 – *rs8047395*, 11 – *rs1137101*

SNaPshot реакции для каждого маркера отдельно позволили определить работоспособность праймеров для минисеквенирования, подвижность меченых продуктов реакции, что в свою очередь позволило создать панель «бинов» в программе GeneMapper® для всех определяемых маркеров. На следующем этапе работы праймеры для минисеквенирования были мультиплексированы с целью проверки их работоспособности в смеси. Концентрация каждого из них составила 0,2 мкМ. Как видно на рис. 3, а, постановка реакции с одиннадцатью SNaPshot праймерами позволяет идентифицировать SNP в анализируемых маркерах. Концентрации праймеров (как амплификационных, так и для минисеквенирования), использованных на предыдущих этапах работы, приводят к дисбалансам флуоресцентных сигналов у разных маркеров. В связи с этим была проведена оптимизация соотношения праймеров в мультиплексной реакции амплификации и минисеквенирования. Наибольший эффект в выравнивании сигналов на электрофореграмме оказало снижение концентрации в смесях как амплификационных, так и SNaPshot праймеров для маркера *rs1121980*, демонстрирующего наиболее интенсивный флуоресцентный сигнал. Это в свою очередь привело к увеличению сигналов для маркеров *rs11075990* (2), *rs9940128* (4) и в незначительной степени для *rs8047395* (10).

Маркеры *rs1421085* (5) и *rs1477196* (6) характеризуются одинаковым регистрируемым полиморфизмом С/Т; сигналы, получаемые от продуктов минисеквенирования, на электрофореграмме могут частично накладываться друг на друга, что может вызывать сложности в интерпретации результатов. Для решения этой задачи, с одной стороны, следует учитывать, что SNaPshot праймер, содержащий меченый ddC, обладает большей электрофоретической подвижностью, чем этот же праймер, меченый ddT. С другой стороны, при каждом эксперименте мы использовали референсный образец ДНК, обладающий максимальной гетерозиготностью по маркерам, в том числе гетерозиготностью по *rs1421085* и *rs1477196*. На основании подвижности продуктов минисеквенирования референсного стандарта, возможно скорректировать местоположения целевых продуктов исследуемых образцов при их смещении относительно «бинов» в панели программы GeneMapper®.

**Заключение.** Для апробации разработанной системы были проанализированы 50 образцов ДНК. Показано, что для получения достоверных результатов при реакции амплификации следует использовать 5–10 нг геномной ДНК. Проведенная работа позволила создать мультиплексную систему по определению аллельных вариантов (генотипов) одиннадцати маркеров, связанных с развитием ожирения у человека. Для интерпретации результатов создана панель, содержащая информацию о длине и флуоресцентном сигнале получаемых продуктов реакции минисеквенирования, получены референсные образцы с установленными генотипами по изучаемым маркерам.

**Благодарности.** Финансирование работ осуществлялось в рамках Мероприятий 6 и 9 НТП Союзного государства «ДНК-идентификация».

**Acknowledgment.** Funding of the work was carried out within the framework of Events 6 and 9 of the Scientific and Technical Program of the Union State “DNA identification”.

### Список использованных источников

1. Информационные бюллетени: Ожирение и избыточный вес [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. – Дата доступа: 07.04.2021.
2. Boonmanunt, S. Evaluation of the effectiveness of behavioural economic incentive programmes for the promotion of a healthy diet and physical activity: a protocol for a systematic review and network meta-analysis / S. Boonmanunt [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. e046035. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046035>
3. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ / ВОЗ; редкол.: F. Бранса [и др.]. – Копенгаген: ВОЗ Европа, 2009. – 392 с.
4. Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity / Z. Han [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 464, № 7292. – P. 1205–209. <https://doi.org/10.1038/nature08921>
5. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T. M. Frayling [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316. – P. 889–894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>
6. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis / S. Peng [et al.] // *BMC medicine*. – 2011. – Vol. 9, N 1. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-71>
7. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits / A. Scuteri [et al.] // *Plos. Genetics*. – 2007. – Vol. 3. – P. 1200–1210. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030115>
8. Replication of the association of common rs9939609 variant of FTO with increased BMI in an Australian adult twin population but no evidence for gene by environment (G × E) interaction / B. K. Cornes [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2009. – Vol. 33. – P. 75–79. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.223>
9. FTO variants are associated with obesity in the Chinese and Malay populations in Singapore / J. T. Tan [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 2851–2857. <https://doi.org/10.2337/db08-0214>
10. Freathy, R. M. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI / R. M. Freathy // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 1419–1426. <https://doi.org/10.2337/db07-1466>
11. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese / K. Hotta [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 53, № 6. – P. 546–553. <https://doi.org/10.1007/s10038-008-0283-1>
12. Genetic association of SNPs in the FTO gene and predisposition to obesity in Malaysian Malays / Y.D. Apalasyam [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2012. – Vol. 45, № 12. – P. 1119–1126. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500134>
13. Physical Activity and the Association of Common FTO Gene Variants With Body Mass Index and Obesity / E. Rampersaud [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168, № 16. – P. 1791–1797. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.16.1791>
14. Rs7206790 and rs11644943 in FTO gene are associated with risk of obesity in Chinese school-age population / Y. Xu [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. e108050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108050>
15. Replication of 6 obesity genes in a meta-analysis of genome-wide association studies from diverse ancestries / L. J. Tan [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. e96149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096149>
16. Analysis of FTO gene variants with obesity and glucose homeostasis measures in the multiethnic Insulin Resistance Atherosclerosis Study cohort / M. R. Wing [et al.] // *Int. J. Obes (Lond)*. – 2011. – Vol. 35, № 9. – P. 1173–1182. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.244>
17. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects / A. Constantin [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 391. – P. 282–286. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.11.050>
18. Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain / O. Portoles [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 605–612. <https://doi.org/10.1007/s10654-006-9045-6>
19. Variations in the obesity gene “LEPR” contribute to risk of type 2 diabetes mellitus: evidence from a meta-analysis / M. M. Yang [et al.] // *Journal of diabetes research*. – 2016. – Article ID 5412084. – P. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/5412084>

### References

1. *Fact sheets: Obesity and overweight. World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 7 April 2021) (in Russian).
2. Boonmanunt S., Pattanapratchep O., Ongphiphadhanakul B., McKay G., Attia J., Thakkinian A. Evaluation of the effectiveness of behavioural economic incentive programmes for the promotion of a healthy diet and physical activity: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, 2020, vol. 10, no. 12, pp. e046035. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046035>
3. Branca F. (ed.) [et al.]. *Obesity in the WHO European Region*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2009. 392 p. (in Russian).

4. Han Z., Niu T., Chang J., Lei X., Zhao M., Wang Q., Cheng W., Wang J., Feng Y., Chai J. Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity. *Nature*, 2010, vol. 464, no. 7292, pp. 1205–1209. <http://doi.org/10.1038/nature08921>
5. Frayling T. M., Timpson N. J., Weedon M. N., Zeggini E., Freathy R. M., Lindgren C. M., Perry J. R., Elliott K. S., Lango H. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007, vol. 316, no. 5826, pp. 889–894. <http://doi.org/10.1126/science.1141634>
6. Peng S., Zhu Y., Xu F., Ren X., Li X., Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Medicine*, 2011, vol. 9, no. 71. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-9-71>
7. Scuteri A., Sanna S., Chen W. M., Uda M., Albai G., Strait J., Najjar S., Nagaraja R., Orru M., Usala G., Dei M., Lai S., Maschio A. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genetics*, 2007, vol. 3, no. 7, pp. e115. <http://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030115>
8. Cornes B. K., Lind P. A., Medland S. E., Montgomery G. W., Nyholt D. R., Martin N. G. Replication of the association of common rs9939609 variant of FTO with increased BMI in an Australian adult twin population but no evidence for gene by environment (G x E) interaction. *International Journal of Obesity*, 2009, vol. 33, no. 1, pp. 75–79. <http://doi.org/10.1038/ijo.2008.223>
9. Tan J. T., Dorajoo R., Seielstad M., Sim X. L., Ong R. T., Chia K. S., Wong T. Y., Saw S. M., Chew S. K., Aung T., Tai E. S. FTO variants are associated with obesity in the Chinese and Malay populations in Singapore. *Diabetes*, 2008, vol. 57, no. 10, pp. 2851–2857. <http://doi.org/10.2337/db08-0214>
10. Freathy R. M., Timpson N. J., Lawlor D. A., Pouta A., Ben-Shlomo Y., Ruokonen A., Ebrahim S., Shields B., Zeggini E., Weedon M. N., Lindgren C. M. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes*, 2008, vol. 57, no. 5, pp. 1419–1426. <http://doi.org/10.2337/db07-1466>
11. Hotta K., Nakata Y., Matsuo T., Kamohara S., Kotani K., Komatsu R., Itoh N., Mineo I., Wada J., Masuzaki H., Yoneda M., Nakajima A., Miyazaki S. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *Journal of Human Genetics*, 2008, vol. 53, no. 6, pp. 546–553. <http://doi.org/10.1007/s10038-008-0283-1>
12. Apal Sammy Y. D., Ming M. F., Rampal S., Bulgiba A., Mohamed Z. Genetic association of SNPs in the FTO gene and predisposition to obesity in Malaysian Malays. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2012, vol. 45, no. 12, pp. 1119–1126. <http://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500134>
13. Rampersaud E., Mitchell B. D., Pollin T. I., Fu M., Shen H., O'Connell J. R., Ducharme J. L., Hines S., Sack P., Naglieri R., Shuldiner A. R., Snitker S. Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Archives of Internal Medicine*, 2008, vol. 168, no. 16, pp. 1791–1797. <http://doi.org/10.1001/archinte.168.16.1791>
14. Xu Y., Ling J., Yang M., Wang H., Zhang S., Zhang X., Zhu Y. Rs7206790 and rs11644943 in FTO gene are associated with risk of obesity in Chinese school-age population. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 9, pp. e108050. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0108050>
15. Tan L. J., Zhu H., He H., Wu K. H., Li J., Chen X. D., Zhang J. G., Shen H., Tian Q., Krousel-Wood M., Papasian C. J., Bouchard C., Perusse L., Deng H. W. Replication of 6 obesity genes in a meta-analysis of genome-wide association studies from diverse ancestries. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 5, pp. e96149. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0096149>
16. Wing M. R., Ziegler J. M., Langefeld C. D., Roh B. H., Palmer N. D., Mayer-Davis E. J., Rewers M. J., Haffner S. M., Wagenknecht L. E., Bowden D. W. Analysis of FTO gene variants with obesity and glucose homeostasis measures in the multiethnic Insulin Resistance Atherosclerosis Study cohort. *International Journal of Obesity*, 2011, vol. 35, no. 9, pp. 1173–1182. <http://doi.org/10.1038/ijo.2010.244>
17. Constantin A., Costache G., Sima A. V., Glavce C. S., Vladica M., Popov D. L. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, vol. 391, no. 1, pp. 282–286. <http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.11.050>
18. Portoles O., Sorli J. V., Frances F., Coltell O., Gonzalez J. I., Saiz C., Corella D. Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain. *European Journal of Epidemiology*, 2006, vol. 21, no. 8, pp. 605–612. <http://doi.org/10.1007/s10654-006-9045-6>
19. Yang M. M., Wang J., Fan J. J., Ng T. K., Sun D. J., Guo X., Teng Y., Li Y. B. Variations in the Obesity Gene “LEPR” Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*, 2016, vol. 2016, pp. 1–12. <http://doi.org/10.1155/2016/5412084>

### Информация об авторах

Геннадий Валерьевич Сергеев – канд. хим. наук, зав. лаб. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Акад. В. Ф. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: gvserg@iboch.by

Ирина Витальевна Гайдукевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Акад. В. Ф. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ribano4ka@gmail.com

Анна Михайловна Горькавая – науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Акад.

### Information about the authors

Gennady V. Sergeev – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Acad. Kuprevich Str., Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gvserg@iboch.by

Irina V. Haidukevich – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Acad. Kuprevich Str., Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ribano4ka@gmail.com

Anna M. Gorkavaya – Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences

В. Ф. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: annagorkavaya@gmail.com

*Максим Дмитриевич Амелянович* – науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: M.Ameliyanovich@igc.by

*Ирма Борисовна Моссе* – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: I.Mosse@igc.by

*Сергей Александрович Усанов* – член-корреспондент, д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Акад. В. Ф. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: usanov@iboch.by

of Belarus (5/2, Acad. Kuprevich Str., Minsk, Republic of Belarus). E-mail: annagorkavaya@gmail.com

*Maxim D. Ameliyanovich* – Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya str., Minsk, Republic of Belarus). E-mail: M.Ameliyanovich@igc.by

*Irma B. Mosse* – D. S. (Biology), Professor, Principal Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya str., Minsk, Republic of Belarus). E-mail: I.Mosse@igc.by

*Sergei A. Usanov* – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. S. (Chemistry), Professor, Principal Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Acad. Kuprevich Str., Minsk, Republic of Belarus). E-mail: usanov@iboch.by

**НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**  
**INORGANIC CHEMISTRY**УДК 661.635  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-310-319>Поступила в редакцию 10.06.2021  
Received 10.06.2021**Л. С. Ещенко, О. В. Понятовский***Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь***ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА ВЫСОКОДИСПЕРСНЫХ АЛЮМОФOSФАТОВ  
СОСТАВА  $AlPO_4 \cdot nH_2O$** 

**Аннотация.** Методом конденсации при гидротермальной обработке алюмофосфатных растворов с концентрацией (г/л)  $Al_2O_3$  90 – 115,  $P_2O_5$  340 – 440 в интервале температур 95–99 °С получен ортофосфат алюминия состава  $AlPO_4 \cdot 2H_2O$  с моноклинной структурой, идентичной структуре природного минерала метаварисцита. Впервые установлена роль старения алюмофосфатной системы в сокращении индукционного периода, одновременном зарождении первичных частиц во всем объеме раствора и образовании пастообразного продукта с преобладающим размером частиц 1–10 мкм в отличие от 30–50 мкм, характерного для мелкокристаллического, получаемого без старения раствора. Показано, что пастообразный  $AlPO_4 \cdot 2H_2O$ , по сравнению с мелкокристаллическим, является труднорастворимым в HCl даже при длительном нагревании. Установлено влияние содержания  $P_2O_5$  в алюмофосфатном растворе, условий его старения, продолжительности гидротермальной обработки на распределение частиц по размерам для синтезируемых ортофосфатов алюминия. Безводный алюмофосфат, полученный дегидратацией пастообразного  $AlPO_4 \cdot 2H_2O$  в интервале 150–200 °С с последующей термообработкой при 900 °С, хорошо растворим в кислотах, преобладающий размер частиц составляет 5–13 мкм.

**Ключевые слова:** гидратированный ортофосфат алюминия, гидротермальная обработка, кристаллизация, фазообразование, безводный алюмофосфат, дисперсность, распределение частиц по размерам

**Для цитирования.** Ещенко, Л. С. Особенности синтеза высокодисперсных алюмофосфатов состава  $AlPO_4 \cdot nH_2O$  / Л. С. Ещенко, О. В. Понятовский // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 310–319. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-310-319>

**L. S. Eshchenko, A. V. Paniatouski***Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus***FEATURES OF THE SYNTHESIS OF HIGHLY DISPersed  
ALUMOPHOSPHATES  $AlPO_4 \cdot nH_2O$** 

**Abstract.** Aluminum orthophosphate of the composition  $AlPO_4 \cdot 2H_2O$  with a monoclinic structure identical to the structure of the natural mineral metavariscite was obtained by condensation method during hydrothermal treatment of alumophosphate solutions with a concentration (g/l) of  $Al_2O_3$  90 – 115,  $P_2O_5$  340 – 440 in the temperature range 95–99 °C. For the first time, the role of aging of the alumophosphate system in shortening of the induction period, simultaneous nucleation of primary particles in the entire volume of the solution and the formation of a pasty product with a predominant particle size of 1–10 μm, in contrast to 30–50 μm, characteristic of a fine-crystalline product obtained without aging of the solution, is established. It is shown that pasty  $AlPO_4 \cdot 2H_2O$ , in comparison with fine-crystalline, is hardly soluble in HCl even under prolonged heating. The influence of  $P_2O_5$  content in the alumophosphate solution, the conditions of its aging and the duration of hydrothermal treatment on the particle size distribution for synthesized aluminum orthophosphates have been established. Anhydrous alumophosphate obtained by dehydration of pasty  $AlPO_4 \cdot 2H_2O$  in the temperature range of 150–200 °C with subsequent heat treatment at 900 °C is readily soluble in acids, and the predominant particle size is 5–13 μm.

**Keywords:** hydrated aluminum orthophosphate, hydrothermal treatment, crystallization, phase formation, anhydrous alumophosphate, dispersion, particle size distribution

**For citation.** Eshchenko L. S., Paniatouski A. V. Features of the synthesis of highly dispersed alumophosphates  $AlPO_4 \cdot nH_2O$ . *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 310–319 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-310-319>

**Введение.** Исследования последних лет показали, что существенный вклад в свойства вещества вносит его поверхность, удельная доля которой значительна для высокодисперсных соединений. Поэтому во всем мире интенсивно ведутся работы, посвященные исследованию «размерного эффекта» – зависимости свойств твердых тел от размера составляющих его кристаллов. Наличие обширного комплекса свойств, имеющих отчетливо выраженную размерную зависимость, характерно для алюмофосфатов, которые могут быть получены в виде высокодисперсных рентгеноаморфных и кристаллических продуктов [1, 2]. В настоящее время кристаллические алюмофосфаты состава  $\text{AlPO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  привлекли значительный интерес в связи с возможностью их применения как дисперсной фазы для создания эффективных электроуправляемых материалов [3–5]. Известно [6–8], что в качестве дисперсной фазы, как наполнителя электрореологических суспензий, применяют наноразмерные неорганические соединения заданного состава и свойств. В этой связи получение высокодисперсных алюмофосфатов как гидратированных, так и безводных является важной и актуальной задачей.

Согласно [9–12], алюмофосфаты состава  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  с орторомбической и моноклинной структурой (минералогическое название варисцит и метаварисцит соответственно) кристаллизуются из кислых алюмофосфатных растворов ( $\text{pH} < 6$ ) при температурах ниже 200 °С. Метаварисцит кристаллизуется в концентрированных растворах, а варисцит – в разбавленных. Кроме варисцита и метаварисцита существуют гидраты с общим составом  $\text{AlPO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  ( $1 \leq x \leq 3$ ) [10–12], в которых содержание воды уменьшается с повышением температуры [12]. Отмечается [1, 2, 9–12], что получаемые кристаллизацией из раствора ортофосфаты алюминия являются мелкокристаллическими, растворимыми в кислотах при нагревании. Сведения о влиянии условий кристаллизации на размер образующихся частиц алюмофосфата в литературе практически отсутствуют.

Исходя из классических представлений фазообразования, размер частиц кристаллизующейся твердой фазы обусловлен концентрационной границей между метастабильным и лабильным состоянием раствора, что регулируется степенью пересыщения в водно-солевой системе [13]. Применительно к алюмофосфатным растворам следует отметить, что для них характерен сложный ионный состав, поскольку в фосфорной кислоте в зависимости от ее концентрации присутствуют как мономерные ионы ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ) и недиссоциированные молекулы, так и различные димерные формы ( $\text{H}_6\text{P}_2\text{O}_8$ ,  $\text{H}_5\text{P}_2\text{O}_8^-$ ,  $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_8^{2-}$ ,  $\text{H}_3\text{P}_2\text{O}_8^{3-}$ ). Широкий набор фосфатных анионов и молекул в алюмофосфатных растворах обуславливает образование в системе  $\text{Al}_2\text{O}_3$ – $\text{P}_2\text{O}_5$ – $\text{H}_2\text{O}$  метастабильных акваалюмофосфатных комплексов, устойчивость которых зависит от ряда факторов. Согласно [9], в концентрированном алюмофосфатном растворе, в котором происходит кристаллизация  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , алюминий, скорее всего, связан в комплекс  $[\text{Al}(\text{OPO}_3\text{H})(\text{H}_2\text{O})_5]^+$ . Увеличение концентрации алюмофосфатных ионов такого состава и достижение пересыщения в системе  $\text{Al}_2\text{O}_3$ – $\text{P}_2\text{O}_5$ – $\text{H}_2\text{O}$  наблюдается в индукционный период, продолжительность которого зависит от многих факторов, влияющих на существование раствора в метастабильном состоянии. Ранее показано [14], что при кристаллизации алюмофосфата продолжительность индукционного периода сокращается при наличии стадии старения алюмофосфатного раствора, получаемого растворением  $\text{Al}(\text{OH})_3$  в  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Данный факт может свидетельствовать о возможности регулирования степени пересыщения и, следовательно, размера первичных частиц за счет старения алюмофосфатного раствора перед стадией гидротермальной конденсации.

Цель работы – установление зависимости между условиями фазообразования, определяющими степень пересыщения, составом, дисперсностью кристаллизующегося гидратированного алюмофосфата и безводного  $\text{AlPO}_4$  на его основе.

**Методология работы.** Кристаллизацию гидратированного ортофосфата алюминия осуществляли в гидротермальных условиях при 97–99 °С без перемешивания из алюмофосфатных растворов с концентрацией  $\text{P}_2\text{O}_5$  от 340 до 440 г/л, полученных растворением  $\text{Al}(\text{OH})_3$  в  $\text{H}_3\text{PO}_4$  при мольном соотношении  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{Al}_2\text{O}_3 \sim 3,0 - 2,75$ . Содержание  $\text{H}_3\text{PO}_4$  в растворе фосфорной кислоты составляло 50,0 мас.%, температуру растворения  $\text{Al}(\text{OH})_3$  варьировали в интервале 80–95 °С.

Гидроксид алюминия с размером частиц 20–100 мкм растворяли порциями, до полного исчезновения твердой фазы в растворе.

Образующуюся после гидротермальной обработки алюмофосфатного раствора суспензию или пастообразную массу разделяли «горячим» фильтрованием на твердую и жидкую фазы, затем осадок промывали водой с температурой 70–80 °С до отрицательной реакции на  $\text{PO}_4^{3-}$ -анионы. Отмытый осадок сушили при температуре 50–60 °С до постоянной массы и анализировали на содержание кристаллизационной  $\text{H}_2\text{O}$ . Безводный  $\text{AlPO}_4$  получали дегидратацией при температуре 150–200 °С с последующей термообработкой при температуре 800–900 °С в течение 30–40 мин.

Химический состав синтезированных соединений устанавливали на основании содержания основных компонентов ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ), определенных по известным методикам, фазовый состав – с помощью рентгеновского дифрактометра 08 ADVANCE фирмы BRUKER AXS (Германия). Размер частиц и распределение их по размерам исследовали с помощью лазерного микроанализатора FRITZSCH ANALYSETTE 22 (Германия). Данные дисперсного анализа соответствуют распределению частиц по массе.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Условия получения алюмофосфатных растворов, их характеристика представлены на рис. 1 и в табл. 1.

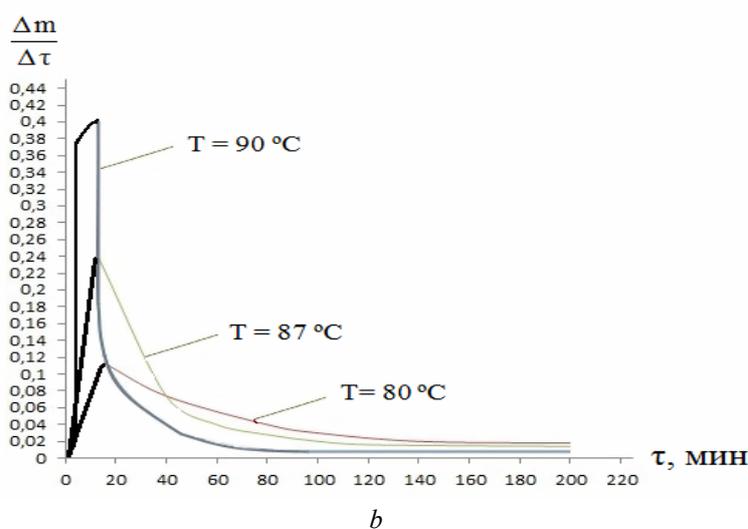
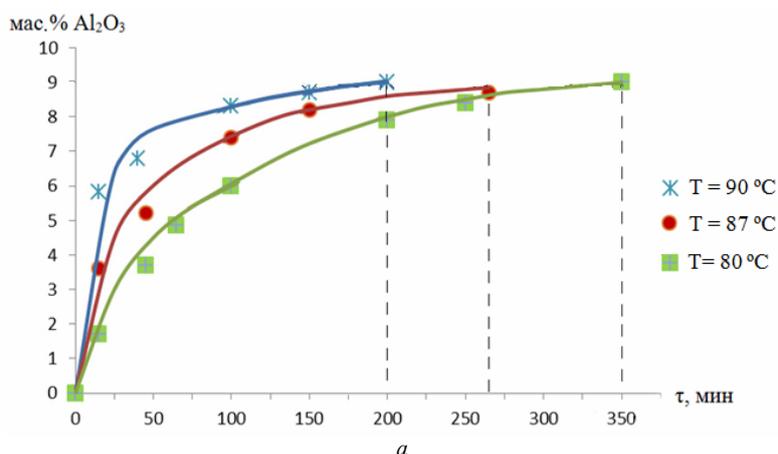


Рис. 1. Зависимость содержания  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в алюмофосфатном растворе от температуры и продолжительности растворения (а); скорости растворения гидроксида алюминия в фосфорной кислоте (б)

Fig. 1. The dependence of the  $\text{Al}_2\text{O}_3$  content in the alumophosphate solution on the temperature and duration of dissolution (a); the rate of dissolution of aluminum hydroxide in phosphoric acid (b)

Согласно рис. 1, *a*, продолжительность получения алюмофосфатного раствора с содержанием  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , равным 8,7 мас.%, зависит от температуры растворения и сокращается в 1,75 раза при ее повышении от 80 до 90 °С. Влияние температуры на скорость растворения  $\text{Al}(\text{OH})_3$  в  $\text{H}_3\text{PO}_4$  показано на рис. 1, *b*, из которого следует, что максимальная скорость растворения характерна для первых 15–20 мин, затем резко падает, в результате чего продолжительность процесса составляет несколько часов даже при температуре 90 °С. Снижение скорости растворения  $\text{Al}(\text{OH})_3$  связано как с насыщением раствора фосфорной кислоты соединениями алюминия и, следовательно, уменьшением движущей силы процесса, так и с наличием крупных частиц гидроксида алюминия до 500 мкм, что было отмечено выше.

Как следует из табл. 1, при растворении  $\text{Al}(\text{OH})_3$  в  $\text{H}_3\text{PO}_4$  в интервале температур 80–90 °С образуются концентрированные устойчивые растворы, в которых степень пересыщения ниже критической для конденсации твердой фазы, в частности  $\text{AlPO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ .

Таблица 1. Характеристика алюмофосфатных растворов

Table 1. Characteristics of alumophosphate solutions

Соотношение $\text{P}_2\text{O}_5/\text{Al}_2\text{O}_3$ при растворении	Температура растворения, °С	Плотность раствора, г/см <sup>3</sup>	pH раствора	Визуальная оценка раствора	Содержание $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ в растворе, мас.%/г/л
3,0	80	1,395	0,69	Вязкий с матовым оттенком	8,70/465
	87	1,405			
	90	1,407			
2,75	95	1,380	0,73	Образовалась твердая фаза в объеме раствора	8,99/460
3,0	95	1,410	0,68		8,47/465

Повышение температуры до 95 °С приводит к конденсации, которая протекает параллельно с процессом растворения  $\text{Al}(\text{OH})_3$  в  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Известно, что фосфат алюминия с мольным соотношением  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{P}_2\text{O}_5 = 1,0$  независимо от структуры (моноклинная или орторомбическая) имеет отрицательный коэффициент растворимости, максимальное значение которого достигается при 170 °С [15].

В табл. 2 представлены результаты исследования влияния условий фазообразования в алюмофосфатной системе, гидротермально обработанной при 97–99 °С, на состав и форму образующейся твердой фазы. Из данных следует, что кристаллизации алюмофосфата предшествует индукционный период, продолжительность которого зависит от условий старения алюмофосфатного раствора и его концентрации.

Установлено, что в свежеприготовленном растворе при его нагревании до 97–99 °С конденсация твердой фазы начинается через 15–20 ч (образец № 8, табл. 2). При этом первоначально формируется небольшой слой осадка, объем которого увеличивается в процессе гидротермальной обработки алюмофосфатного раствора, по-видимому, за счет роста первичных частиц. Полученный продукт является мелкокристаллическим, хорошо отстаивающимся. При старении алюмофосфатного раствора при комнатной температуре в течение 24 ч (образец № 9, табл. 2) и последующей гидротермальной обработке процесс образования твердой фазы имеет такой же характер, хотя продолжительность индукционного периода сокращается до 10–12 ч.

Отличительные черты фазообразования наблюдаются в случае старения алюмофосфатного раствора при 60–70 °С с последующим его нагреванием до 97–99 °С. Продолжительность индукционного периода при этом резко сокращается (табл. 2). Образование зародышей в исследуемой системе происходит одновременно во всем объеме раствора, в результате их агломерации образуется пастообразная масса, практически не разделяющаяся на твердую и жидкую фазы (образцы № 1–3, 5, 6, 12, табл. 2). Несмотря на различную форму кристаллизующегося продукта (пастообразный, хорошо отстаивающийся), во всех исследуемых образцах мольное соотношение  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{P}_2\text{O}_5$  находится на уровне 1,0 с небольшим отклонением из-за погрешности методов определения  $\text{P}_2\text{O}_5$  и  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Содержание  $\text{H}_2\text{O}$  в продуктах после их сушки до постоянной массы при 60–70 °С составляет 23,0–25,0 мас.% и соответствует двум молям кристаллизационной воды в составе  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Согласно полученным данным, гидратированный алюмофосфат, кристал-

лизующийся в виде пастообразного продукта, является труднорастворимым соединением в HCl даже при длительном нагревании при 80 °С. Это явление не согласуется с известными данными по растворимости  $AlPO_4 \cdot 2H_2O$  и вызывает особый интерес. Характерно, что частично или полностью обезвоженный пастообразный алюмофосфат быстро растворяется в HCl. Полученные экспериментальные данные о влиянии старения раствора на процесс кристаллизации алюмофосфата и его свойства можно объяснить, скорее всего, как различной концентрацией фазообразующих алюмофосфатных комплексов в старевших и не старевших растворах перед их гидротермальной обработкой, так и их составом. Конденсация твердой фазы в виде пастообразного продукта может быть связана с тем, что уже на стадии старения алюмофосфатного раствора при 60–70 °С достигается равновесное содержание, близкое к критическому, растворимых алюмофосфатных комплексов в виде кластеров, содержащих молекулы малоразличающихся по структуре, что приводит при повышении температуры до 97–98 °С к быстрому относительному пересыщению и вследствие этого к зародышеобразованию во всем объеме раствора. Образовавшиеся наночастицы укрупняются за счет их объединения в агрегаты [13].

Таблица 2. Условия кристаллизации и результаты исследования алюмофосфата

Table 2. Crystallization conditions and results of alumophosphate analysis

Номер образца	Условия гидротермальной обработки					Результаты исследования твердой фазы			
	мольное соотношение $P_2O_5/Al_2O_3$ в растворе	концентрация $P_2O_5$ в растворе, г/л	температура и продолжительность старения раствора, °С/ч	продолжительность кристаллизации при температуре 95–97 °С, ч	продолжительность индукционного периода, ч	мольное соотношение $P_2O_5/Al_2O_3$ в твердой фазе	фазовый состав	характеристика продукта	
1	2,75 : 1	340	60–70/24	48	5	1,0 : 1,03	Моноклинная структура, идентичная природному минералу метаварисциту	Пастообразная масса в объеме раствора	
2		380	60–7/24	48	7	1,0 : 0,99			
3		400	60–70/24	48	5	1,0 : 0,98			
5		420	60–70/24	48	6	1,0 : 0,97			
6		440	60–70/24	48	8	1,0 : 1,01			
7		460	60–70/24	-----	-----	-----			Кристаллизация не произошла, твердая фаза отсутствует
8		400		без старения	48	15–20	1,0 : 1,01	Моноклинная структура, идентичная природному минералу метаварисциту	Уплотненный слой продукта
9				20/24	48	10–12	1,0 : 1,02		
10				без старения	72	15–20	1,0 : 1,01		
11				20/24	72	10–12	1,0 : 1,0		
12				60–70/24	72	6	1,0 : 0,98		

Следует отметить, что при концентрации  $P_2O_5$  в алюмофосфатном растворе, равной 460 г/л, кристаллизация твердой фазы не происходит независимо от температуры и продолжительности его старения и гидротермальной обработки (табл. 2). Это обусловлено, вероятно, высокой вязкостью и плотностью раствора, ( $\rho = 1,400 \text{ г/см}^3$ ), в результате того что в концентрированных растворах фосфорной кислоты алюмофосфатные комплексы, согласно [9], могут конденсироваться в трехмерные связанные накрест полимеры.

Фазовый состав синтезированных алюмофосфатов, согласно рентгенографическому анализу, практически одинаковый. На рентгенограмме, представленной на рис. 2, видно, что синтезированные соединения можно идентифицировать как ортофосфат, имеющий моноклинную структуру, аналогичную природному минералу метаварисциту состава  $AlPO_4 \cdot 2H_2O$ .

Исследование дисперсности полученных алюмофосфатов показало, что они отличаются распределением частиц по размерам в зависимости от условий синтеза. Наиболее существенное влияние на дисперсность оказывает наличие условий старения алюмофосфатного раствора. Мелко-

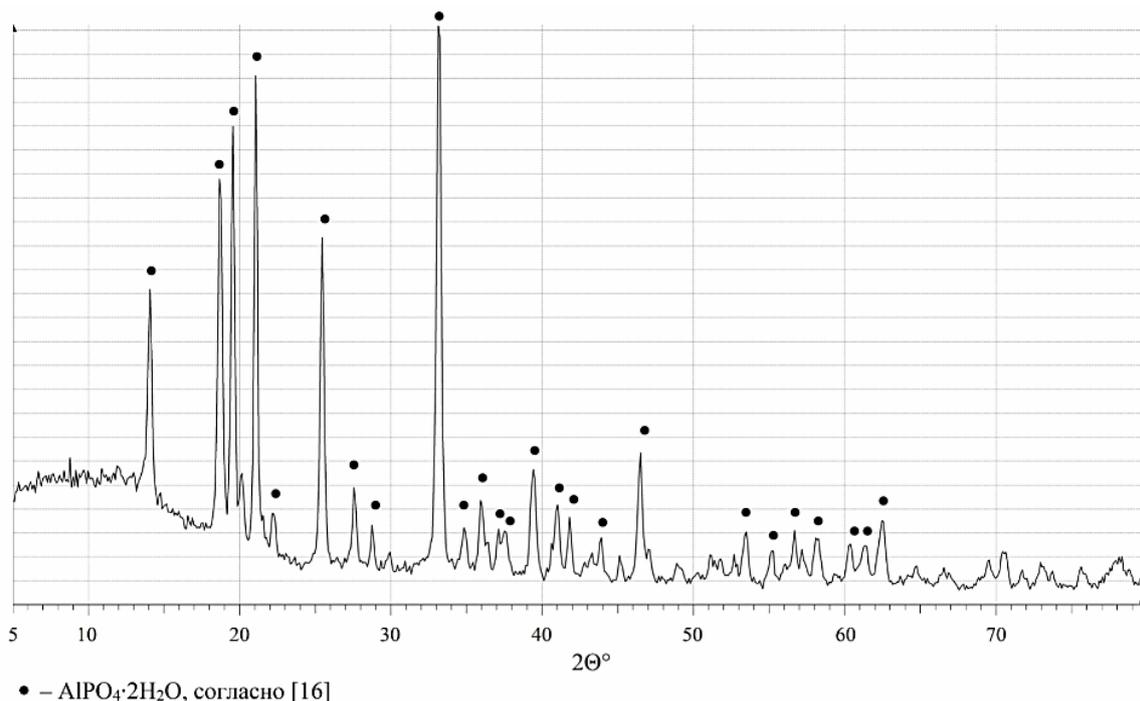


Рис. 2. Рентгенограмма гидратированного алюмофосфата

Fig. 2. X-ray diffraction pattern of hydrated alumophosphate

кристаллический, хорошо отстаивающийся ортофосфат алюминия, полученный кристаллизацией из свежеприготовленного раствора с концентрацией  $\text{P}_2\text{O}_5$ , равной 400 г/л, содержит частицы с преобладающим размером 30–50 нм (образец № 8, табл. 2). Практически такую же дисперсность имеет и алюмофосфат (образец № 9, табл. 2), кристаллизующийся из алюмофосфатного раствора, старевшего при комнатной температуре.

Для образцов  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , кристаллизующихся в форме пастообразного продукта, характерно наличие значительной доли частиц с размером менее 5 мкм. Из представленных на рис. 3 зависимостей следует, что в образцах № 1 и 6 (табл. 2), преобладают частицы преимущественно

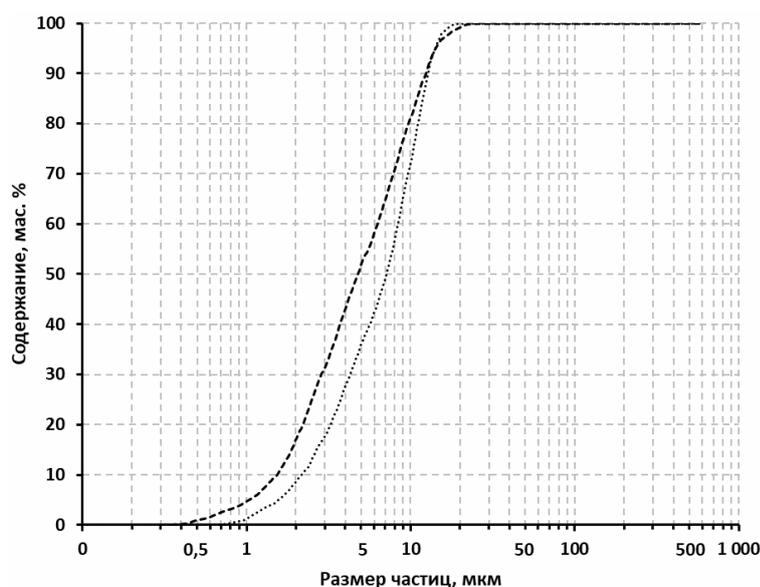


Рис. 3. Распределение частиц по размерам для образцов гидратированного алюмофосфата № 1 и 6 (табл. 2)

Fig. 3. Particle size distribution for samples of hydrated alumophosphate № 1 and 6 (Table 2)

с размером 1–10 мкм. При этом более высокодисперсный дигидрат ортофосфата алюминия (образец № 1, табл. 2) кристаллизуется из алюмофосфатного раствора с концентрацией  $P_2O_5$  340 г/л, что видно из распределения частиц по размерам (рис. 3).

Для данного образца наличие частиц с размером от 0,5 до 5 мкм составляет 50 %, а для образца № 6, кристаллизующегося из раствора с концентрацией 440 г/л  $P_2O_5$  – 35–37 %. Снижение доли мелких частиц может быть обусловлено более высокой вязкостью алюмофосфатного раствора, способствующей агломерированию зародышей твердой фазы. Агломерирование частиц при кристаллизации наблюдается во всех случаях, но более выражено с увеличением концентрации растворов. На укрупнение частиц, кроме концентрации алюмофосфатного раствора, влияет и продолжительность его гидротермальной обработки. Так, на рис. 4 показана гистограмма для образца № 12 (табл. 2), полученного при продолжительности синтеза 72 ч, в котором содержание частиц с размером от 0,5 до 5 мкм составляет около 30 %, основная доля приходится на частицы с размером 10–20 мкм. Увеличение продолжительности гидротермальной обработки алюмофосфатного раствора может быть причиной укрупнения частиц не только за счет агрегирования

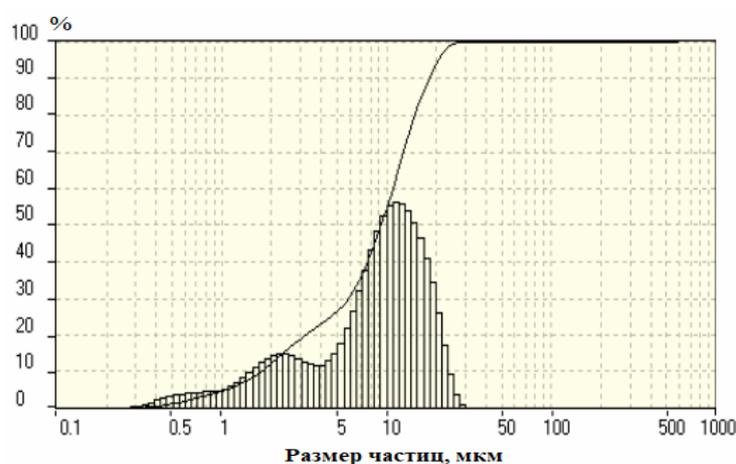


Рис. 4. Гистограмма образца № 12 (табл. 2)

Fig. 4. Histogram of sample № 12 (Table 2)

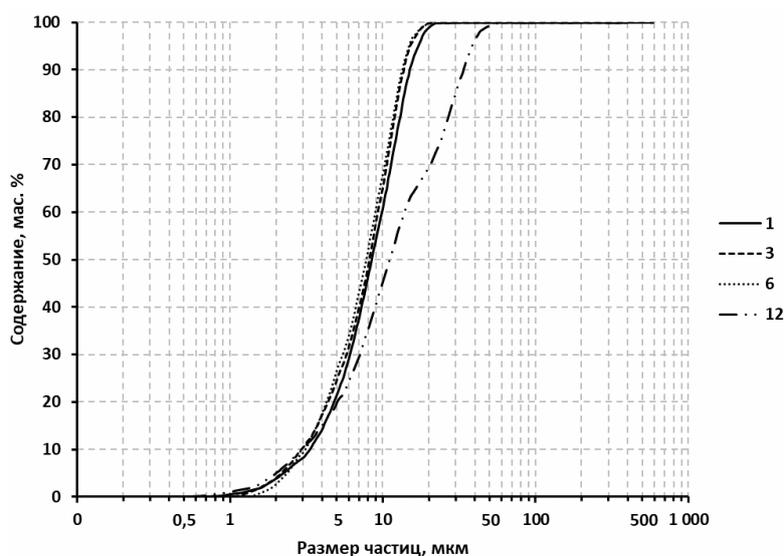


Рис. 5. Распределение частиц по размерам для образцов безводного алюмофосфата. Образцы  $AlPO_4$  получены термообработкой  $AlPO_4 \cdot 2H_2O$  № 1, 3, 6, 12 (табл. 2)

Fig. 5. Particle size distribution for samples of anhydrous alumophosphate.  $AlPO_4$  samples were obtained by heat treatment of  $AlPO_4 \cdot 2H_2O$  under the numbers 1, 3, 6, 12 (Table 2)

первичных частичек, но и их срастания и ориентированного наращивания с образованием вторичных кристаллов, что наблюдается при получении кристаллических веществ [13].

Экспериментальные данные, показывающие дисперсность безводного  $\text{AlPO}_4$ , получаемого термообработкой дегидратированных образцов № 1, 3, 6, 12 (табл. 2) при  $900\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 30–40 мин, представлены на рис. 5. Характерно, что размер частиц и их распределение по размерам для полученных образцов безводного алюмофосфата практически соответствует распределению частиц по размерам для  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

Во всех термообработанных образцах отсутствуют частички с размером менее 2 мкм. Преобладающий размер частиц для образцов безводного алюмофосфата лежит в интервале 5–13, для образца  $\text{AlPO}_4$  № 12 – 8–35 мкм. Данное отличие обусловлено тем, что, как отмечено выше, в исходном  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  могут содержаться агрегированные вторичные рыхлые частицы, которые при термообработке легче подвергаются спеканию и характеризуются, как правило, большей дефектностью.

Исходя из экспериментальных данных следует отметить, что при термообработке высокодисперсного гидратированного  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  при  $900\text{ }^\circ\text{C}$  спекание частиц безводного  $\text{AlPO}_4$  практически не происходит. Исследование распределения частиц по размерам показывает, что в  $\text{AlPO}_4$  частицы с размером 2–10 мкм составляют до 60 %, в  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  – 70–80 %.

**Заключение.** Таким образом, при гидротермальной обработке растворов с концентрацией  $\text{Al}_2\text{O}_3$  90–115 г/л,  $\text{P}_2\text{O}_5$  340–440 г/л, полученных растворением  $\text{Al}(\text{OH})_3$  в  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , дисперсность дигидрата ортофосфата алюминия зависит от условий его кристаллизации. Основным фактором, определяющим размер частиц  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , имеющего моноклинную структуру, является температура и продолжительность старения алюмофосфатного раствора. Преобладающий размер частиц  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , кристаллизующегося при  $97\text{--}99\text{ }^\circ\text{C}$  из раствора, предварительно старевшего при  $60\text{--}70\text{ }^\circ\text{C}$ , составляет 1–10, без старения – 30–50 мкм. Наблюдаемое укрупнение частиц при увеличении продолжительности гидротермального синтеза  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  связано с образованием вторичных кристаллов. При термообработке  $\text{AlPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (преобладающий размер частиц 1–10 мкм) при  $900\text{ }^\circ\text{C}$  образуется безводный  $\text{AlPO}_4$  с размером частиц в интервале 2–15 мкм.

### Список использованных источников

1. Гребенько, Н. В. Влияние условий получения фосфатов алюминия на их физико-химические свойства / Н. В. Гребенько, Л. С. Ещенко, М. И. Кушель // Изв. ВУЗов. Химия и хим. технология. – 1976. – Т. 19, вып. 7. – С. 1070–1073.
2. Гребенько, Н. В. Получение и свойства ортофосфатов алюминия / Н. В. Гребенько, Л. С. Ещенко, В. В. Печковский // Изв. Акад. наук СССР. Неорган. материалы. – 1978. – Т. 14, вып. 3. – С. 136–140.
3. Получение наполнителей для ЭРС на основе гидратированного ортофосфата алюминия / Л. С. Ещенко [и др.] // Труды БГТУ. Сер. химия и технология неорганических веществ. – 2015. – № 3. – С. 56–63.
4. Влияние структуры дигидрата ортофосфата алюминия на его электрореологическую активность / Е. В. Лавская [и др.] // Тепло- и массоперенос–2014: сб. науч. тр. / Ин-т тепло- и массопереноса им. А. В. Лыкова НАН Беларуси. – Минск, 2015. – С. 263–270.
5. Разработка составов дисперсных наполнителей для ЭРС / Л. С. Ещенко [и др.] // Фуллерены и наноструктуры в конденсированных средах; материалы XI Междунар. науч. конф., 24–26 нояб. 2020 г., Минск. – Минск: ИТМО НАН Беларуси, 2020. – С. 21–26.
6. Hao, T. Electrorheological Fluids. The Non-aqueous Suspensions / T. Hao. – 1st ed. – Cambridge, Massachusetts, USA: Elsevier Science, 2005. – Vol. 22. – 578 p. [https://doi.org/10.1016/s1383-7303\(05\)x8015-2](https://doi.org/10.1016/s1383-7303(05)x8015-2)
7. Влияние условий получения наноразмерного диоксида титана, модифицированного алюминием, на эффективность его применения в электрореологических дисперсиях / А. Н. Мурашкевич [и др.] // Коллоид. журн. – 2017. – Т. 79, № 1. – С. 65–72.
8. Tang, H. Giant electrorheological effects of aluminum-doped  $\text{TiO}_2$  nanoparticles / H. Tang, J. He, J. Persello // Particulate. – 2010. – Vol. 8, N 5. – P. 442–446. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2010.07.007>
9. Kniep, R. Orthophosphates in the system  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$  / R. Kniep // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1986. – Vol. 25, N 6. – P. 525–534. <https://doi.org/10.1002/anie.198605251>
10. Kolb, E. D. Solubility and Growth of  $\text{AlPO}_4$  in a hydrothermal solvent:  $\text{HCl}$  / E. D. Kolb, J. C. Grenier, R. A. Laudise // Journal of Crystal Growth. – 1981. – Vol. 51, N 2. – P. 178–182. [https://doi.org/10.1016/0022-0248\(81\)90299-2](https://doi.org/10.1016/0022-0248(81)90299-2)

11. Solubility, crystal growth and perfection of aluminium orthophosphate / E. D. Kolb [et al.] // *Journal of Crystal Growth*. – 1980. – Vol. 50, N 2. – P. 404–418. [https://doi.org/10.1016/0022-0248\(80\)90088-3](https://doi.org/10.1016/0022-0248(80)90088-3)
12. Bothe, Jr. J. V. Reactivity of alumina toward phosphoric acid / Jr. J. V. Bothe, P. W. Brown // *Journal of the American Ceramic Society*. – 1993. – Vol. 76, N 9. – P. 2353–2358. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1993.tb07776.x>
13. Мелихов, И. В. Физико-химическая эволюция твердого вещества / И. В. Мелихов. – М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2006. – 309 с.
14. Eshchenko, L. S. Preparation of microcrystalline hydrated aluminum orthophosphate / L. S. Eshchenko, A. V. Paniatouski // *The latest research in modern science: experience, traditions and innovations: Collected scientific articles of the X International scientific conference on February 18 – 19, Morrisville, NC, USA, 2020*. – Lulu Press, Morrisville, NC, USA, 2020. – P. 21–26.
15. Kotova, N. P. Stability of strontium aluminophosphates in the system  $\text{SrO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{HO}$  at  $T = 25-350^\circ\text{C}$  and  $P = \text{Psat} - 500 \text{ bar}$  / N. P. Kotova, L. P. Ivanov // *Geochemistry International*. – 2000. – Vol. 38. – P. 138–143.
16. JCPDS International Centre for Diffraction Data [Electronic Resource]. – Mode of access: <https://www.icdd.com/>

## References

1. Greben'ko N. V., Eshchenko L. S., Kushel' M. I. Influence of conditions for obtaining aluminum phosphates on their physicochemical properties. *Izvestiya VUZov. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya = Russian journal of chemistry and chemical technology*, 1976, vol. 19, iss. 7, pp. 1070–1073 (in Russian).
2. Greben'ko N. V., Eshchenko L. S., Pechkovskii V. V. Preparation and properties of aluminum orthophosphates. *Izvestiya Akademii nauk SSSR. Neorganicheskie materialy = Proceedings of the NAS of the USSR. Inorganic materials*, 1978, vol. 14, iss. 3, pp. 136–140 (in Russian).
3. Eshchenko L. S., Laevskaya E. V., Korobko E. V., Novikova Z. A. Preparation of fillers for ERS based on hydrated aluminum orthophosphate. *Trudy BSTU, Seriya Khimiya i tekhnologiya neorganicheskikh veshchestv = Proceedings of BSTU. Chemistry and technology of inorganic substances*, 2015, no. 3, pp. 56–63 (in Russian).
4. Laevskaya E. V., Eshchenko L. S., Korobko E. V., Novikova Z. A., Unal Kh. I. Influence of the structure of aluminum orthophosphate dihydrate on its electrorheological activity. *Teplo- i massoperenos-2014: sbornik nauchnykh trudov* [Heat and mass transfer – 2014: collection of articles]. Minsk, A. V. Luikov Institute of Heat and Mass Transfer of the National Academy of Sciences of Belarus, 2015, pp. 263–270 (in Russian).
5. Eshchenko L. S., Ponyatovskii O. V., Korobko E. V., Novikova Z. A. Development of compositions of dispersed fillers for ERS. *Materialy XI Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii «Fullereny i nanostruktury v kondensirovannykh sredakh»* [Fullerenes and nanostructures in condensed media, materials of the XI Intern. scientific. conf. 24–26 November, Minsk, 2020]. Minsk, A.V. Luikov Institute of Heat and Mass Transfer of the National Academy of Sciences of Belarus, 2020, pp. 21–26 (in Russian).
6. Hao T. *Electrorheological Fluids. The Non-aqueous Suspensions*. Vol. 22. 1st ed. Cambridge, Massachusetts, USA, Elsevier Science, 2005. 578 p. [https://doi.org/10.1016/s1383-7303\(05\)x8015-2](https://doi.org/10.1016/s1383-7303(05)x8015-2)
7. Murashkevich A. N., Alisienok O. A., Zharskii I. M., Korobko E. V., Novikova Z. A. The effect of the synthesis conditions of aluminum-modified nanosized titanium dioxide on the efficiency of its use in electrorheological dispersions. *Kolloidnyi zhurnal = Colloid Journal*, 2017, vol. 79, no. 1, pp. 87–93. <https://doi.org/10.1134/s1061933x17010100>
8. Tang H., He J., Persello J. Giant electrorheological effects of aluminum-doped  $\text{TiO}_2$  nanoparticles. *Particuology*, 2010, vol. 8, no. 5, pp. 442–446. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2010.07.007>
9. Kniep R. Orthophosphates in the system  $\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{H}_2\text{O}$ . *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1986, no. 25, no. 6, pp. 525–534. <https://doi.org/10.1002/anie.198605251>
10. Kolb E. D., Grenier J. C., Laudise R. A. Solubility and Growth of  $\text{AlPO}_4$  in a hydrothermal solvent:  $\text{HCl}$ . *Journal of Crystal Growth*, 1981, vol. 51, no. 2, pp. 178–182. [https://doi.org/10.1016/0022-0248\(81\)90299-2](https://doi.org/10.1016/0022-0248(81)90299-2)
11. Kolb E. D., Barns R. L., Laudise R. A., Grenier J. C. Solubility, crystal growth and perfection of aluminium orthophosphate. *Journal of Crystal Growth*, 1980, vol. 50, no. 2, pp. 404–418. [https://doi.org/10.1016/0022-0248\(80\)90088-3](https://doi.org/10.1016/0022-0248(80)90088-3)
12. Bothe Jr. J. V., Brown P. W. Reactivity of alumina toward phosphoric acid. *Journal of the American Ceramic Society*, 1993, vol. 76, no. 9, pp. 2353–2358. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1993.tb07776.x>
13. Melikhov I. V. *Physicochemical evolution of solids*. Moscow, BINOM. Laboratoriya znaniy Publ., 2006. 309 p. (in Russian).
14. Eshchenko L. S., Paniatouski A. V. Preparation of microcrystalline hydrated aluminum orthophosphate. *The latest research in modern science: experience, traditions and innovations: Collected scientific articles of the X International scientific conference on February 18–19, Morrisville, NC, USA, 2020*. Lulu Press, Morrisville, NC, USA, 2020, pp. 21–26.
15. Kotova N. P., Ivanov L. P. Stability of strontium aluminophosphates in the system  $\text{SrO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{H}_2\text{O}$  at  $T = 25-350^\circ\text{C}$  and  $P = \text{Psat} - 500 \text{ bar}$ . *Geochemistry International*, 2000, vol. 38, pp. 138–143.
16. JCPDS International Centre for Diffraction Data. Available at: <https://www.icdd.com/>

### **Информация об авторах**

*Ещенко Людмила Семеновна* – д-р техн. наук, профессор. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yeshchanko@belstu.by

*Понятовский Олег Витальевич* – магистр. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: oleg.ponyatovskiy@gmail.com

### **Information about the authors**

*Lyudmila S. Eshchenko* – D. Sc. (Engineering), Professor. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yeshchanko@belstu.by

*Aleh V. Panyatouski* – M. Sc. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: oleg.ponyatovskiy@gmail.com

*ГЕАХІМІЯ*  
*GEOCHEMISTRY*

УДК 504.5:631.4 (476)  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-320-330>

Поступила в редакцию 16.04.2021  
Received 16.04.2021

**Т. И. Кухарчик, С. В. Какарека, М. И. Козыренко, В. Д. Чернюк, А. В. Крылович**

*Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

**ЭКОЛОГО-ГЕОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ПОСТПРОМЫШЛЕННЫХ ПЛОЩАДОК Г. МИНСКА**

**Аннотация.** Обсуждаются результаты изучения территорий промышленных предприятий в г. Минске, которые прекратили свою деятельность полностью или частично. Показано, что в большинстве случаев освоение промплощадок с изменением их функционального назначения осуществляется спустя 10 лет и более; в ряде случаев репрофилирование касается только производственных корпусов. По результатам рекогносцировочного обследования ряда объектов установлено, что такие предприятия после прекращения функционирования продолжают оставаться источниками распространения загрязняющих веществ. Показано обогащение тяжелыми металлами техногенных субстратов, вынесенных с промышленных площадок поверхностным стоком и сформированных в виде наносов у ливневых коллекторов и в понижениях рельефа. По сравнению с почвами превышение среднего содержания в них кадмия составляет 2,6 раза (максимальное – 3,9), свинца – 3,1 (14), меди – 2,5 (2,2), цинка – 1,7 (2,8), никеля – 3,3 (8,0), хрома – 3,4 (6,6) раза. Установленные нормативы по свинцу превышены в 63 % случаев, по кадмию – 77 %, по цинку и меди – в 100 % случаев. Почти в половине проб (44 %) зафиксировано 5-кратное превышение ПДК хотя бы по одному показателю. Показана зависимость накопления тяжелых металлов от специализации ранее осуществлявшейся производственной деятельности. Обсуждается необходимость совершенствования научно-методических подходов к изучению загрязненных и потенциально загрязненных постпромышленных территорий в связи с планируемым их репрофилированием для градостроительных целей.

**Ключевые слова:** бывшие промышленные территории, изменение функционального назначения, загрязнение почв, наносной грунт, тяжелые металлы

**Для цитирования.** Эколого-геохимические исследования постпромышленных площадок г. Минска / Т. И. Кухарчик [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 320–330. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-320-330>

**T. I. Kukharchyk, S. V. Kakareka, M. I. Kazyrenka, V. D. Chernyuk, A. V. Krylovich**

*Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Minsk, Belarus*

**ECOGEOCHEMICAL STUDIES OF THE POSTINDUSTRIAL SITES OF MINSK**

**Abstract.** In the article the results of studying the sites of industrial enterprises, which have stopped their activities fully or partially in Minsk, are discussed. It is shown that in most cases the re-development of industrial sites with a change of their functional purpose is carried out after 10 years or more. Based on the results of preliminary investigation of a number of the former industrial sites, it was established that such sites continue to be sources of pollutants after the completion of enterprises activity. The enrichment of technogenic substrates carried out from industrial sites by surface runoff (sediments near storm collectors and in topographic lows) with heavy metals is shown. The average content of cadmium in sediments is 2,6 (maximum – 3,9), lead – 3,1 (14), copper – 2,5 (2,2), zinc – 1,7 (2,8), nickel – 3,3 (8,0), chromium – 3,4 (6,6) times higher than in soils. The established standards for lead were exceeded in 63 % of cases, for cadmium – in 77 %, for zinc and copper – in 100 % of cases. The maximum permissible concentration was exceeded 5 times for at least one indicator in almost half of the samples (44 %). The dependence of heavy metals accumulation on the specialization of previously carried out industrial activities is shown. The need for improvement of scientific and methodological approaches to studying of contaminated and potentially contaminated post-industrial areas in connection with their planned re-profiling for urban planning purposes is discussed.

**Keywords:** former industrial site, functional purpose change, soil contamination, surface run-off deposits, heavy metals

**For citation.** Kukharchyk T. I., Kakareka S. V., Kazyrenka M. I., Chernyuk V. D., Krylovich A. V. Ecogeochemical studies of the postindustrial sites of Minsk. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 320–330 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-320-330>

**Введение.** Развитие городов привело к тому, что промышленные предприятия, построенные изначально на окраинах, оказались в их исторических центрах или в жилых районах. Поэтому для улучшения экологической ситуации одним из наиболее эффективных мероприятий является вынос предприятий за городскую черту. В странах Западной Европы и США такие процессы были начаты еще в 1980-х годах [1]; за более чем 30-летний период накоплен значительный опыт как в отношении определения эффективности изменения их функционального назначения, так и научно-методических подходов к изучению и оценке состояния [2–5]. Прекращение функционирования промышленных предприятий может быть обусловлено также экономическими факторами, как это произошло, например, в 1990-е годы в Москве [6] и в Киеве [7].

В Минске еще в 2003 г. в соответствии с Генпланом города выносу за городскую черту, реконструкции и модернизации подлежали 36 промышленных предприятий. В 2010 г., согласно Государственной программе строительства крупных жилых районов для жителей г. Минска в городах-спутниках и выноса (переноса) из столицы в населенные пункты республики некоторых производственных объектов (утв. постановлением Совета Министров от 29.06.2010 г. № 976), до 2020 г. намечалось вынести за пределы города 18 предприятий. Последний по дате документ, регламентирующий вынос предприятий, – Генеральный план г. Минска до 2030 г., в котором закрепляются принятые ранее положения (Генеральный план города Минска (корректировка), 2016, <http://www.minskgrado.by/documents>). Это означает, что независимо от временных рамок реализации принятых решений, в целом тенденция сохранится.

К настоящему времени в Минске насчитывается около двух десятков предприятий, на которых деятельность прекращена полностью или частично. За пределы города вынесены кожевенный завод, полиграфический комбинат, птицефабрика; прекратили работу фарфоровый завод, прядильно-ткацкое производство ОАО «Сукно», некоторые цеха ОАО «Горизонт», литейные цеха станкостроительного завода им. С. М. Кирова, ряд цехов станкостроительного завода им. Октябрьской революции, автобусный и троллейбусный парки и ряд других.

Предприятия, прекратившие свое функционирование либо вынесенные за пределы города, а также намеченные к выносу в перспективе в условиях ограниченных земельных ресурсов в городах представляют значительный потенциал для решения градостроительных задач [8]. Однако, как показывает опыт различных стран, успешность преобразования промплощадок в другие городские ландшафты зависит не только от социально-экономических и технических факторов, но и состояния территории и их загрязнения. Высокая вероятность загрязнения почв промплощадок в результате функционирования предприятий может ограничивать дальнейшее их использование.

Как известно, поступление загрязняющих веществ в почву и другие компоненты природной среды на территории промплощадок осуществляется с различными техногенными потоками: выбросами, сточными водами, отходами производства, рассеянием сырьевых материалов, аварийными ситуациями с утечками и разливами промышленных химикатов [9, 10]. К моменту, когда предприятие прекращает деятельность, почвы и другие компоненты природной среды, а также различные сооружения и конструкции оказываются загрязнены: в зарубежной литературе для обозначения промплощадок, выбывших из использования, применяется термин «brown-field» [11]. По данным [12–14], загрязнение почв на промплощадках возможно вследствие монтажа производственных помещений и оборудования после прекращения основной деятельности.

Следует отметить, что изменение функционального назначения промплощадок – время- и трудоемкий процесс; многие промплощадки остаются неосвоенными многие годы, ухудшая эстетический вид городских ландшафтов и представляя опасность с точки зрения распространения загрязняющих веществ.

Цель настоящих исследований – анализ состояния постпромышленных территорий в г. Минске, предварительная оценка загрязнения почв и наносных грунтов как индикатора выноса загрязняющих веществ с поверхностным стоком с промплощадки.

**Объекты, методы, материалы.** В качестве объектов исследования выбраны территории промышленных предприятий г. Минска, прекративших деятельность или намеченных к выносу за пределы города. Используются справочные, архивные и другие доступные данные о предпри-

ятях, международные руководства, действующие нормативно-технические документы в Беларуси. В период с 2016 по 2019 г. на территории и в зоне воздействия ряда промышленных предприятий выполнены рекогносцировочные эколого-геохимические исследования, включавшие визуальную характеристику территории, диагностируемые источники загрязнения, отбор проб и химико-аналитические определения.

Отбирались пробы почв из поверхностных горизонтов (до 10 см), а также наносные грунты, образовавшиеся в результате смыва (эрозии) почвенных частиц поверхностным стоком либо в результате механического и ветрового переносов. Кроме того, отбирались техногенные грунты, представленные в большинстве случаев насыпными или перемешанными с почвой субстратами с большим количеством техногенных включений, образовавшиеся в результате проведения работ по планированию территории, привозные грунты и т. д.

Всего в период с 2016 по 2019 г. рекогносцировочно обследованы промплощадки и территории в зоне воздействия 22 предприятий г. Минска, отобрано 99 проб: 46 проб почвы, 10 – техногенного грунта, 43 – наносных и намывных субстратов.

Определение содержания тяжелых металлов выполнено методом атомно-абсорбционной спектроскопии (AAS) в Институте природопользования НАН Беларуси.

**Результаты и их обсуждение. Потенциальные источники загрязнения почв на предприятиях, прекративших функционирование полностью или частично.** Как показано выше, на территории г. Минска насчитывается значительное количество предприятий, прекративших деятельность. Так, одним из первых предприятий, вынесенных за пределы г. Минска, явился кожевенный завод, в последующем – полиграфический комбинат, птицефабрика, троллейбусное депо, завод вычислительной техники, автобусный парк № 1, аэропорт Минск-1, Минский авиаремонтный завод и др. (табл. 1). В целом же к настоящему времени полностью прекратил деятельность фарфоровый завод, закрыта значительная часть производственных процессов на предприятиях «Горизонт», станкостроительных заводах им. С. М. Кирова и им. Октябрьской революции.

Т а б л и ц а 1. Общая характеристика некоторых предприятий, прекративших деятельность полностью или частично

Table 1. General characteristics of some enterprises that have stopped their activities fully or partially

Название предприятия, местоположение	Годы работы	Потенциальные источники загрязнения почв	Статус по состоянию на 2019 г.
ОАО «Минский фарфорово-фаянсовый завод», ул. Кропоткина	С 1883 г. – Минский изразцовый завод, с 1951 г. фарфорово-фаянсовый завод	Сырьевые материалы, содержащие кобальт и его соли, золото, другие металлы, использовавшиеся в составе красок (глазурей); соединения фтора и хлора; отходы процессов обжига и др.	В период 2000–2008 гг. производство остановилось; с 2009 г. завод полностью прекратил деятельность. Корпуса пустовали почти 10 лет; в 2018 г. – демонтаж отдельных корпусов. В 2020 г. начато строительство жилого здания
Троллейбусный парк № 1, ул. Киселева–ул. Красная	С 1929 г. – трамвайное депо; с 1952 г. – троллейбусный парк	Растворители и лакокрасочные материалы для смывки и покраски корпусов, продукты износа шин, процессов металлообработки	Не эксплуатируется с 2003 г., заброшенные здания
ОАО «Полиграфкомбинат им. Я. Коласа», пл. Я. Коласа	С 1956 г.	Пигменты и отходы, содержащие тяжелые металлы; утечки растворителей, поверхностно-активных веществ, кислот	Производство вынесено на площадку Минской фабрики цветной печати с 2009 г. Оборудование демонтировано, здания пустуют
ОАО «МПОВТ», пл. Я. Коласа–ул. В. Хоружей–ул. Кульман	В 1959 г. – производство электронно-вычислительных машин, в 1974 г. – литейно-пластмассовое, в 1976 г. – механообработка и производство защитных покрытий	Химические препараты для травления, нанесения покрытий, отходы гальванических процессов; отходы литья и использования пластмасс	В 2014 г. производство вынесено на площадку головного предприятия по ул. Притыцкого. Часть старых цехов перепрофилирована. В 2018 г. ряд производственных корпусов демонтирован; начато строительство

Окончание табл. 1

Название предприятия, местоположение	Годы работы	Потенциальные источники загрязнения почв	Статус по состоянию на 2019 г.
ЗАО «Совавто-Минск», автобусный парк № 1, ул. Олешева, 5	Предприятие функционирует около 30 лет	Утечки и разливы топлива, смазочных масел, антифризов, моющих средств; продукты износа шин и тормозных колодок	В 2012 г. вынесен за пределы города; в 2016 г. здания и инфраструктура разрушены, демонтированы. Строительство жилого квартала
РУП «Минский авиаремонтный завод» РУП «Аэропорт Минск-1»	С 1953 г. авиаремонтная база; с 1962 г. – завод гражданской авиации. Аэропорт – с 1933 по 2015 г.	Растворители и лакокрасочные материалы для смывки и покраски корпусов, продукты износа шин, сгорания топлива, процессов металлообработки	С 2015 по 2018 г. аэропорт использовался для обслуживания завода. В 2018 г. завод перенесен на территорию Национального аэропорта Минск. К концу 2019 г. демонтаж зданий завершен; начато строительство комплекса «Минск–Мир»
ОАО «Сукно», ул. К. Цеткин	С 1945 г. – прядильная фабрика	Химические препараты для крашения, промывки, других видов обработки пряжи	В 2015 г. производство вынесено на площадку по ул. Матусевича, 33. Корпуса не используются. Часть промплощадки отведена под строительство метро
ОАО «Станкостроительный завод им. С. М. Кирова», ул. Красноармейская	С 1881 г. – машиностроительный и чугунно-медно-металлургический завод; с 1934 г. – выпуск станков	Рассеивание золы, пыли и шламов литейного производства; утечки обезжиривателей, лакокрасочных материалов, растворителей, отходы гальванических процессов; утечки топлива	В 2005 г. литейное производство ликвидировано; часть процессов перенесена на Минский завод автоматических линий им. П. М. Машерова. Часть территории в 2013 г. продана компании «Белнефтегаз»; перестройка не начиналась
ОАО «МЗОР» ул. Октябрьская	С 1907–1908 гг. – чугунно-литейный и металлообрабатывающий цеха; с 1927 г. – металлообрабатывающие станки	То же	Ряд процессов закрыт, оборудование в корпусах демонтировано. Некоторые здания имеют историко-культурную ценность
ОАО «Галантея» ул. К. Цеткин, 18	Создано в 1924 г.; в 1929 г. – шорно-галантерейная фабрика «Восход»	Отходы клея, обезжиривателей, лаков	Частично сокращены производственные площади в связи со строительством метро
ОАО «Амкодор-Белвар» ул. Гикало	С 1907 г. – лесопилка; с 1939 г. – радиозавод; с 1958 г. – приборостроительный завод	Отходы процессов обработки металла и пластика; ПАВ, составы для обезжиривания, гальваники, лакокрасочные материалы	Значительная часть производственных помещений сдается в аренду (в том числе бывший гальванический цех, котельная)

Представленный в табл. 1 перечень предприятий не является исчерпывающим; приведенные данные лишь иллюстрируют разнообразие производственных процессов, которые осуществлялись на бывших промплощадках, и соответственно источников поступления загрязняющих веществ в окружающую среду, а также длительный период функционирования многих предприятий. В перечне старейших предприятий города, насчитывающих более 100 лет, фарфорово-фаянсовый и кожевенный заводы, станкостроительный завод им. С. М. Кирова, станкостроительный завод им. Октябрьской революции (МЗОР), ОАО «Белвар-Амкодор».

Характерная особенность промышленных предприятий – изменение и/или дополнение производственных процессов за время их существования. Так, история фарфорово-фаянсового завода начиналась с создания изразцово-гончарного производства, которое в 1930-е годы расширилось за счет выпуска глазурованных кафелей, серой плитки и другой продукции, в 1946 г. – глазурованных и неглазурованных изразцов и кафеля, в 1948 г. – производства силикат-глыб-заготовок для стеклоизделий, в 1953 г. – радиокерамики. Станкостроительный завод им. С. М. Кирова является преемником Кошарского машиностроительного и чугунно-медно-металлургического завода, который в 1925 г. был переименован в «Металлист», в 1928 г. – в «Коммунар». Станкостроительное производство было организовано с 1934 г. Минский станкостроительный завод им. Октябрьской революции (МЗОР) создан на базе завода «Гигант», начавшего работу 1907–1908 гг.

как чугуно-литейное и металлообрабатывающее производство. Выпуск металлообрабатывающих станков организован с 1927–1928 гг. Начало деятельности нынешнего ОАО «Белвар-Амкор» связано с лесопильным производством, затем с лесопильно-мебельным; в 1929 г. создан радиозавод, преобразованный в 1958 г. в приборостроительный. Изменения производственных процессов характерны также и для других предприятий (см. табл. 1). Рассматривая постпромышленные территории можно предположить, что менялись и границы производственных территорий, перечень и местоположение источников воздействия. Важное обстоятельство, которое следует принимать во внимание, – время «неиспользования» промышленных предприятий. Оно варьирует от 5 до 10 лет и более. Следует отметить, что для всех промышленных производств характерно наличие собственных трансформаторных подстанций, автотранспортных средств, на некоторых собственных котельных установках, что расширяет перечень источников загрязнения.

Выполненные исследования показали, что состояние производственных помещений и собственно промплощадок неиспользуемых предприятий во многих случаях неудовлетворительное; имеются полуразрушенные здания, остатки недемонтированного оборудования; возле цехов и в цехах в ряде случаев хранятся производственные и строительные отходы, остатки сырьевых материалов. Согласно [15], с течением времени на заброшенных промплощадках происходит трансформация техногенного покрова, форм антропогенного рельефа, почвенного покрова и растительности.

Опираясь на опыт зарубежных стран [12–14], а также результаты собственных эколого-геохимических исследований можно заключить, что производственные корпуса или отдельные их участки, складские помещения, контейнеры, технологические установки (печи обжига, гальванические ванны, трубопроводы, транспортеры, миксеры, дозаторы и пр.) могут быть загрязнены опасными веществами, содержащимися в различных типах масел, топлива, пигментов, лакокрасочных материалов, растворителей, сырьевых материалах и добавках. Несомненно, процессы коррозии и разрушения строительных конструкций, ветровой и механический переносы сыпучих субстратов, техногенных грунтов, поверхностная водная эрозия незадернованных или слабозадернованных почв и грунтов способствуют распространению загрязняющих веществ за пределы промплощадок.

В целом особого внимания заслуживают источники, связанные с обращением с промышленными химикатами, которые используются как в твердом, так и в жидком агрегатном состоянии для различных производственных процессов. Их рассеяние, утечки и разливы при транспортировке, смешивании, хранении, обращении с загрязненной тарой и отходами приводит к наиболее высоким уровням загрязнения почв [9, 16].

**Загрязнение почв и других субстратов тяжелыми металлами.** Результаты изучения содержания тяжелых металлов в почвах и других субстратах, отобранных на территории и в зонах влияния промышленных предприятий в г. Минске, представлены в табл. 2.

Установлено, что в 100 % отобранных проб обнаруживаются свинец, медь, цинк и никель; в 87 % проб почв, 95 % проб наносных и намывных субстратов и 90 % проб техногенного грунта – кадмий; присутствие хрома отмечено в 98 % почв и 100 % проб иных обследованных субстратов. Максимальные концентрации кадмия в почвах промплощадок составляют 2,8 мг/кг, в наносных грунтах – 10,9, в техногенных – 1,8 мг/кг; свинца – 105,4, 1453,6 и 88,6 мг/кг; меди – 525,7, 1178,3 и 54,1 мг/кг; цинка – 588,6, 1657,2 и 1241,1 мг/кг; никеля – 27,3, 225,9 и 11,7 мг/кг; хрома – 50,9, 335,5 и 15,9 мг/кг соответственно.

Наиболее высокие содержания всех элементов характерны для наносных и намывных субстратов. По сравнению с почвами среднее содержание в них кадмия в 2,6 раза, свинца – 3,1, меди – 2,5, цинка – 1,7, никеля – 3,3, хрома – 3,4 раза выше. Максимальные же значения различаются более существенно: свинца – в 14 раз, никеля – 8, хрома – 6,6, кадмия – 3,9, цинка – 2,8, меди – в 2,2 раза. Наличие статистически значимых различий между содержанием тяжелых металлов в почве и наносных и намывных субстратах проверялось с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок (данные по содержанию тяжелых металлов в почвах не подчиняются нормальному закону распределения по результатам теста Шапиро–Уилка). Результаты анализа подтвердили статистически значимые различия по всем элементам, кроме хрома.

Таблица 2. Основные статистические параметры содержания тяжелых металлов в пробах почв и других субстратов, отобранных на территории и в зонах влияния промышленных предприятий в г. Минске (2016–2019 гг.)

Table 2. The basic statistical parameters of heavy metals content in soil samples and other substrates taken on the territory and in impact zones of industrial enterprises in Minsk (2016–2019)

Субстрат (количество проб)	Параметр	Содержание тяжелых металлов, мг/кг					
		Cd	Pb	Cu	Zn	Ni	Cr
Почва (46)	Среднее	0,7	30,3	58,8	122,8	5,6	12,8
	Медиана	0,5	19,8	21,7	71,0	3,6	7,7
	Стандартное отклонение	0,6	22,4	110,0	116,2	5,8	11,6
	Минимум	0,0	3,6	3,3	11,2	0,6	0,0
	Максимум	2,8	105,4	525,7	588,6	27,3	50,9
	$K_c^*$	3,5/1,8	3	11,8	6,1	1,1	–**
	Встречаемость проб с $K_c > 1,5$ , %	74/87	67	85	87	24	–
	Доля проб с превышением ПДК/ОДК, %	50	39,1	34,8	65,2	4,3	0
Наносные и намывные субстраты (43)	Среднее	1,8	95,9	104,2	365,5	15,4	33,4
	Медиана	0,7	42,1	50,2	236,2	5,4	10,9
	Стандартное отклонение	2,8	225,8	207,4	365,6	37,9	73,9
	Минимум	0,0	8,7	11,8	62,5	0,9	0,5
	Максимум	10,9	1453,6	1178,3	1657,2	225,9	335,5
	$K_c$	9/4,5	9,6	20,8	18,3	3,1	–
	Встречаемость проб с $K_c > 1,5$ , %	93/95	77	100	100	33	–
	Доля проб с превышением ПДК/ОДК, %	76,7	62,8	67,4	100	9,3	9,3
Техноген- ный грунт (10)	Среднее	0,7	32,2	25,9	304,1	3,7	6,9
	Медиана	0,6	21,1	24,0	62,4	2,1	6,2
	Стандартное отклонение	0,6	27,5	15,1	471,0	3,7	4,2
	Минимум	0,0	5,8	8,6	23,8	1,0	2,0
	Максимум	1,8	88,7	54,1	1241,1	11,7	15,9
	$K_c$	3,5/1,8	3,2	5,2	15,2	0,7	–
	Встречаемость проб с $K_c > 1,5$ , %	80/90	70	100	90	20	–
	Доля проб с превышением ПДК/ОДК, %	50	30	30	60	0	0

Примечание.  $K_c$  – коэффициент концентрации по отношению к общегородскому фону на территории г. Минска по данным [10].

\*\* Нет данных.

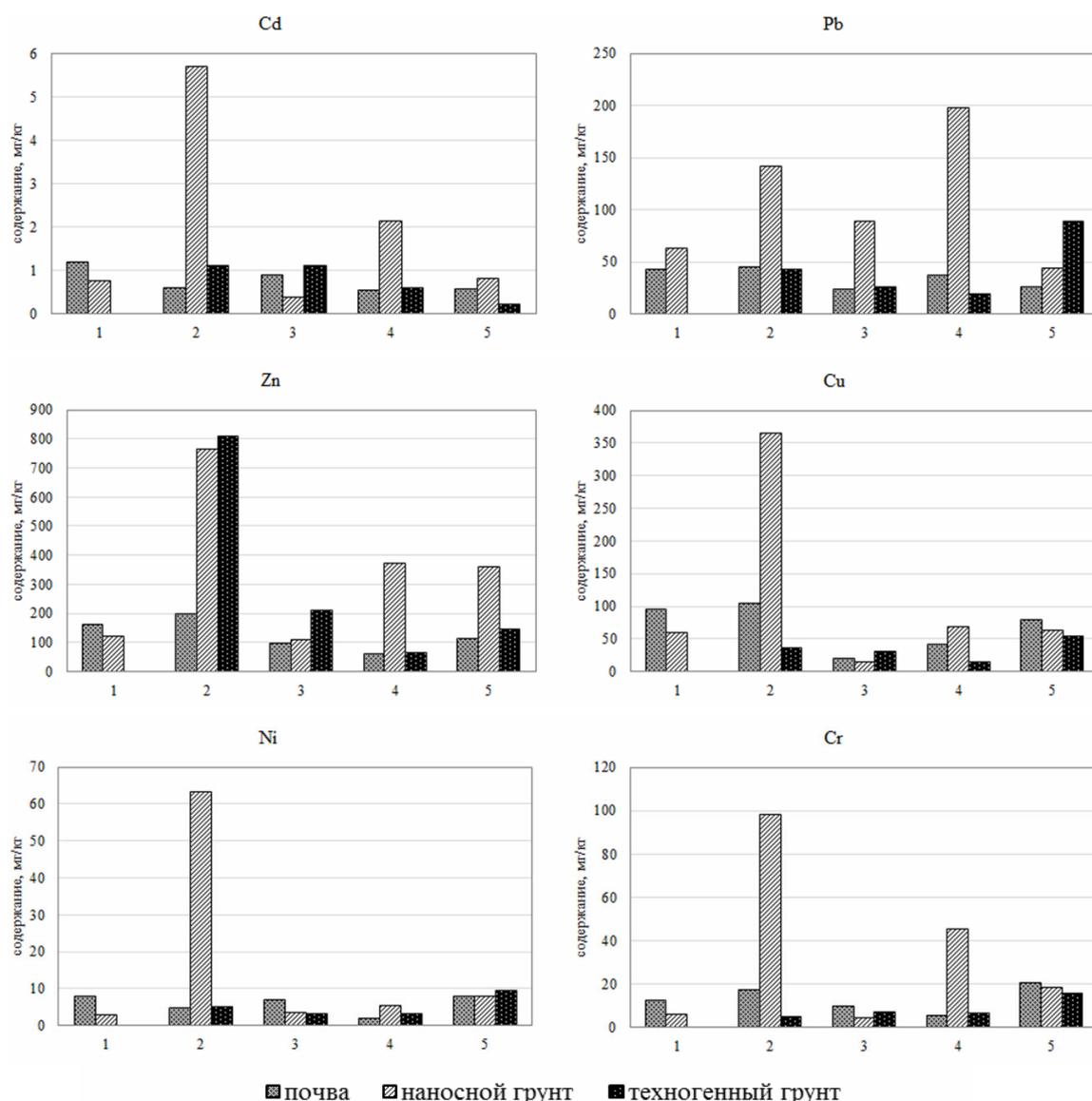
Сравнение полученных концентраций с общегородским фоном показало в ряде случаев его существенное превышение ( $K_c > 1,5$ ). Наиболее высокая встречаемость таких проб характерна для наносных и намывных субстратов, в них данная величина составила 100 % для меди и цинка, для кадмия – была близка к этому показателю (до 95 %). В техногенном грунте встречаемость проб с  $K_c > 1,5$  достигала 100 % для меди, для остальных металлов данная величина варьировала в диапазоне 20–90 %. Для почв в целом характерны более низкие значения коэффициентов концентрации; доля проб с превышением  $K_c$  более чем в 1,5 раза для различных элементов составила 24–87 %.

Высок удельный вес проб, в которых превышены установленные нормативы для почв промышленных территорий. Доля таких проб для почв с превышением ПДК для цинка составляет 65 %, кадмия – 50, свинца – 40 и меди – 35 %. Для наносных и намывных грунтов превышение ПДК для цинка и меди фиксируется в 100 % случаев, кадмия – в 77 и свинца – 63 %. Максимальные превышения установленных предельных уровней в почвах отмечены для цинка и меди – до 10,7 и 15,9 раза соответственно; в наносных и намывных субстратах – для цинка, меди и свинца (30,1, 35,7 и 45,4 раза), в техногенном грунте – для цинка (до 22,6 раза). В наносных и намывных субстратах обнаружено также существенное превышение ОДК по кадмию (до 21,9 раза). При-

веденная кратность превышения ПДК/ОДК, как и встречаемость проб, будут еще выше, если принимать во внимание планируемое (или уже осуществляемое) репрофилирование производственных территорий для жилых или социально-культурных целей.

Полученные данные подтверждают предположение о зависимости накопления тяжелых металлов от специализации предприятий и осуществлявшейся деятельности (рисунок).

Как показали результаты исследований, наибольшие различия в содержании тяжелых металлов между предприятиями проявляются для наносных и намывных грунтов, загрязнение которых может быть связано с наличием на промплощадках отходов. Так, в субстратах, вынесенных с территории завода гражданской авиации с поверхностным стоком, зафиксированные концентрации цинка в 15 раз превышают установленные нормативы для почв, кадмия – в 20, свинца – в 45 раз. На территории бывшего завода по производству вычислительной техники максимальное содержание кадмия более чем в 20 раз превышает ПДК, меди – в 35, никеля – в 11, цинка –



Среднее содержание тяжелых металлов в пробах субстратов, отобранных в зонах воздействия предприятий различного профиля: 1 – приборостроение, производство бытовой техники; 2 – производство и демонтаж ЭЭО; 3 – производство строительных материалов; 4 – ремонт и обслуживание транспортных средств; 5 – станко-, машиностроение

Mean content of heavy metals in substrate samples taken in impact zones of industrial enterprises: 1 – instrumentation, production of household appliances; 2 – production and dismantling of EEE; 3 – production of building materials; 4 – transport repair and service; 5 – machine-tool construction, mechanical engineering

в 30, свинца – в 6 раз. Вероятный источник тяжелых металлов в обоих случаях – гальванические производства и рассеяние шламов.

В то же время средние уровни тяжелых металлов в почвах промплощадок различных производственных процессов не отличаются существенной вариабельностью. Наиболее высокие концентрации большинства тяжелых металлов зафиксированы в зонах воздействия предприятий двух основных профилей, схожих по перечню возможных используемых в технологическом процессе сырья и материалов: приборостроение, производство бытовой техники; производство и демонтаж ЭЭО: среднее содержание кадмия составило соответственно 1,2 и 0,6 мг/кг; свинца – 42,3 и 45,1; меди – 96,2 и 104,0; цинка – 163,8 и 199,1 мг/кг. Сравнительно высокие уровни содержания никеля (среднее – 7,8 мг/кг, максимальное – 27,3 мг/кг) и хрома (среднее – 20,6 мг/кг, максимальное – 50,9 мг/кг) в почвах характерны для предприятий станко- и машиностроения.

Содержание тяжелых металлов в техногенных грунтах близко по уровням к почвам. Наиболее высокие средние концентрации в них отмечаются для свинца, цинка и никеля в зоне воздействия предприятий станко- и машиностроения, цинка – при производстве стройматериалов.

В целом полученные данные свидетельствуют о высоких уровнях загрязнения почв и техногенных субстратов на промплощадках различного профиля, а также о распространении загрязняющих веществ за их пределы. Для превращения бывшей промплощадки, например, в жилую зону требуются мероприятия по ее очистке от загрязняющих веществ и обоснованию пригодности по новому целевому назначению.

**Перспективы исследований.** Выполненные исследования позволяют заключить, что изучение постпромышленных площадок сохранит свою актуальность в ближайшие годы. Согласно Генеральному плану с корректировкой 2016 г., в перечне предприятий, подлежащих выносу за пределы города, ОАО «Кристалл», дрожжевой комбинат, обувная фабрика, ОАО «Керамин», парниково-тепличный комбинат, предприятия грузового транспорта и др. Уже сейчас на другую производственную площадку перенесено производство тонкосуконного комбината ОАО «Камволь». О широком перечне постпромышленных территорий, появляющихся в городе, свидетельствует перечень объектов, выставленных на продажу и включающих, например, ртутный цех, мазутохранилище, красильный цех, склад масел и многие другие на ОАО «Камволь», здания «Горизонт», ОАО «Минский механический завод им. С. И. Вавилова» (Информация об объектах производственных, складских, административных и иных, расположенных в городе Минске, предлагаемых ОАО с долей государства к продаже (инвесторам), <https://minsk.gov.by/ru/org/8644/attach/e635354/>).

Планируемое или осуществляемое изменение целевого назначения постпромышленных территорий для жилых районов или торгово-развлекательных комплексов предполагает очистку загрязненных почв ниже ПДК, установленных для таких функциональных зон. В этой связи весьма важно получить предварительную информацию о состоянии и уровнях загрязнения почв всех промышленных предприятий города как основу планирования дальнейших действий. Кроме того, информация о состоянии почв могла бы стать частью характеристики объекта, выставляемого на продажу, а также способствовало бы определению приоритетных действий в зависимости от уровня загрязнения.

Зафиксированные высокие уровни загрязнения почв тяжелыми металлами на обследованных промплощадках и прилегающих территориях согласуются с ранее полученными результатами [9, 16, 17]. Данные же о загрязнении наносных грунтов и широкой вариабельности значений свидетельствуют об участии в их формировании не только почвенных частиц, вынесенных с промышленных площадок поверхностным стоком, но и попадании в них различных отходов, обогащенных металлами (уловленной пыли, золошлаковых отходов и др.). В этой связи представляется целесообразным развитие исследований с расширением списка анализируемых веществ в зависимости от характера производственных процессов, применяемых сырьевых материалов и другой технологической информации. Особого внимания заслуживают места складирования сырья и отходов, цеха литья, гальванических производств, покрасочных цехов, а также цехов, где в больших объемах использовались растворители и другие химические препараты. Следует отметить также необходимость изучения выноса загрязняющих веществ с промплощадок

с поверхностным стоком с целью предотвращения их рассеяния и попадания в почву сопредельных территорий или в аквальные системы. Данная проблема весьма актуальна для урбанизированных территорий, особенно в зонах избыточного увлажнения [18].

Важным представляется своевременность получения информации об уровнях загрязнения окружающей среды на промплощадке, поскольку практика их использования для новых весьма разнородных видов деятельности с наличием различных природопользователей может привести к «потере» исходной информации об источниках загрязнения и их локализации. В ряде стран известны примеры, когда очистка загрязненных почв и/или подземных вод осуществлялась уже после застройки бывших промышленных территорий, в том числе с отселением жителей [19].

Исходя из принципа предосторожности, который является одним из основных во многих природоохранных конвенциях и общепризнан на международном уровне, все промышленные площадки должны рассматриваться как потенциально загрязненные. Их обследование и оценка состояния необходима для определения уровня загрязнения и опасности и оценки в связи с этим объема работ по очистке с учетом изменения целевого назначения территории и требуемых затрат. Знание ситуации, детализация в пространстве и по глубине – это основа принятия решений, расчета стоимости затрат, которые должны учитываться при продаже/покупке земли, разработке инвестиционных проектов.

В зависимости от целей и задач исследований работы по выявлению потенциально загрязненных территорий могут осуществляться дифференцированно: для сходных производственных процессов/источников (например, имеющих литейные цеха, гальванические производства, осуществляющих обработку кожи/текстиля и др.); по веществам, исходя из их мобильности, устойчивости, токсичности (свинец, ртуть, полихлорированные бифенилы, полициклические ароматические углеводороды, диоксины, бромсодержащие антипирены, растворители); по источникам поступления (с сырьем, материалами, отходами, сточными водами, выбросами).

**Заключение.** На примере города Минска охарактеризовано состояние ряда промышленных предприятий, которые прекратили свою деятельность полностью или частично. Показано, что в большинстве случаев освоение промплощадок с изменением их функционального назначения осуществляется спустя 10 лет и более; в ряде случаев перепрофилирование касается только производственных корпусов либо части бывшей промплощадки. По результатам рекогносцировочного обследования ряда объектов установлено, что такие предприятия после прекращения функционирования продолжают оставаться источниками распространения загрязняющих веществ за счет выноса твердых частиц с поверхностным стоком. Наиболее высокие содержания всех элементов характерны для наносных и намывных субстратов: по сравнению с почвами превышение среднего содержания в них кадмия составляет 2,6 раза (максимальное – 3,9), свинца – 3,1 (14), меди – 2,5 (2,2), цинка – 1,7 (2,8), никеля – 3,3 (8,0), хрома – 3,4 (6,6) раза. Установленные нормативы по свинцу превышены в 63 % случаев, по кадмию – 77, по цинку и меди – в 100 % случаев. Показана зависимость накопления тяжелых металлов от специализации ранее осуществлявшейся производственной деятельности. Обсуждается необходимость совершенствования научно-методических подходов к изучению загрязненных и потенциально загрязненных пост-промышленных территорий в связи с планируемым их перепрофилированием для градостроительных целей.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований «Природопользование и экология», подпрограммы «Природные ресурсы и экологическая безопасность»; № госрегистрации 20160130 (2016–2018); № госрегистрации 20192480 (2019–2020).

**Acknowledgements.** The study has been performed within The State Program of Scientific Research «Nature management and ecology», subprogram «Natural resources and environmental safety»; state registration no. 20160130 (2016–2018); state registration no. 20192480 (2019–2020).

### Список использованных источников

1. Insight into a 20-ha multicontaminated brownfield megasite: An environmental forensics approach / J. R. Gallego [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2016. – Vol. 563-564. – P. 683–692. <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.153>.
2. New manufacturing on old Brownfields [Electronic resource]. – U.S. Environmental Protection Agency, 2015. – Mode of access: [https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-10/documents/manufacturing\\_guide\\_10-14-16\\_fnl.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-10/documents/manufacturing_guide_10-14-16_fnl.pdf). – Date of access: 26.06.2020.

3. Contaminated Sites: From Mapping and Investigation to Redevelopment of Brownfield Sites [Electronic resource]. – 2015. – Mode of access: <https://cowi.b-cdn.net/-/media/cowi/documents/contaminatedsites.pdf?la=en>. – Date of access: 08.04.2020.
4. Industrial Sites Reuse Program. Program Guidelines [Electronic resource]. – 2017. – Mode of access: <https://dced.pa.gov/download/industrial-sites-reuse-program-isrp-guidelines-2017/?wpdmml=59834>. – Date of access: 08.04.2020.
5. Alberta Tier 1 Soil and Groundwater Remediation Guidelines [Electronic resource]. – 2019. – Mode of access: <https://open.alberta.ca/dataset/842becf6-dc0c-4cc7-8b29-e3f383133ddc/resource/a5cd84a6-5675-4e5b-94b8-0a36887c588b/download/albertatier1guidelines-jan10-2019.pdf>. – Date of access: 15.05.2020.
6. Из промзоны в зону комфорта: как перестраивают заброшенные заводские территории [Электронный ресурс] // Официальный сайт мэра Москвы. – Режим доступа: <https://www.mos.ru/news/item/78744073/>. – Дата доступа: 21.08.2020.
7. Підгрушний, Г. П. Виробничі території Києва: методологія дослідження та історія формування / Г. П. Підгрушний, М. Д. Бикова // Укр. геогр. журн. – 2018. – № 4. – С. 25–32.
8. Hagemann, P. Prediction and minimization of emissions during deconstruction measures. Technical Guideline. Deliverable D5.3 version 3 of EC funded TIMBRE project (FP7-ENV-2010.3.1.5-2-265364) [Electronic resource] / P. Hagemann, M. Kuhne, S. Bartke. – 2013. – Mode of access: [https://www.researchgate.net/publication/268713734\\_Prediction\\_and\\_minimization\\_of\\_emissions\\_during\\_deconstruction\\_measures\\_-\\_Technical\\_Guideline\\_-\\_TIMBRE\\_Deliverable\\_53](https://www.researchgate.net/publication/268713734_Prediction_and_minimization_of_emissions_during_deconstruction_measures_-_Technical_Guideline_-_TIMBRE_Deliverable_53). – Date of access: 22.07.2017.
9. Городская среда: геоэкологические аспекты / В. С. Хомич [и др.] – Минск: Бел. наука, 2012. – 426 с.
10. Rodríguez-Eugenio, N. Soil Pollution: a hidden reality / N. Rodríguez-Eugenio, M. McLaughlin, D. Pennock. – Rome, FAO, 2018. – 142 p.
11. Brownfields Road Map to Understanding Options for Site Investigation and Cleanup [Electronic resource] / US Environmental Protection Agency (USEPA). – 6th ed. – 2017. – Mode of access: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-11/documents/brownfieldsroadmapera542-r-12-001.pdf>. – Date of access: 07.02.2021.
12. Brownfields and Redevelopment of Urban Areas. A report from the Contaminated Land Rehabilitation Network for Environmental Technologies CLARINET / eds. U. Ferber, D. Grimski. – Austria: Umweltbundesamt GmbH. Federal Environmental Agency, 2003. – 138 p.
13. Lead in Construction. U.S. Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. OSHA 3142-12R. 2004 [Electronic resource]. – Mode of access <https://www.osha.gov/sites/default/files/publications/osha3142.pdf>. – Date of access: 26.07.2017.
14. The Management of Brownfields redevelopment. A Guidance Note [Electronic resource] // World Bank. – 2010. – Mode of access: <https://documents.worldbank.org/en/publication/documents-reports/documentdetail/754171468295822120/the-management-of-brownfields-redevelopment-a-guidance-note>. – Date of access: 26.02.2021.
15. Тютюнник, Ю. Г. Производственные ландшафты и их демутиация (на примере свеклосахарной промышленности Украины) / Ю. Г. Тютюнник, Н. А. Пашкевич, Л. М. Губарь // Изв. РГО. – 2019. – Т. 151. – Вып. 5. – С. 48–66. <https://doi.org/10.31857/S0869-6071151548-66>
16. Козыренко, М. И. Загрязнение почв при производстве лакокрасочных материалов / М. И. Козыренко, Т. И. Кухарчик // Геоэкология. Инженерная геология. Гидрогеология. Гидрокриология. – 2015. – № 3. – С. 230–238.
17. Хомич, В. С. Экогеохимия городских ландшафтов Белоруси / В. С. Хомич, С. В. Какарека, Т. И. Кухарчик. – Минск: Минсктиппроект, 2004. – 260 с.
18. Heavy metal contamination in surface runoff sediments of the urban area of Vilnius, Lithuania / G. Ignatavičius [et al.] // Estonian Journal of Earth Sciences. – 2017. – Vol. 66, N 1. – P. 13–20. <https://doi.org/10.3176/earth.2017.04>
19. Rehabilitation of soils from industrial pollution [Electronic resource] // Horizon 2020. – Mode of access: <https://www.h2020.net/resources/publications/category/34-publications>. – Date of access: 10.03.2021.

## References

1. Gallego J. R., Rodríguez-Valdés E., Esquinas N., Fernández-Braña A. Insight into a 20-ha multicontaminated brown-field megasite: An environmental forensics approach. *Science of The Total Environment*, 2016, vol. 563-564, pp. 683–692. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.153>
2. *New manufacturing on old Brownfields*. U.S. Environmental Protection Agency, 2015. Available at: [https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-10/documents/manufacturing\\_guide\\_10-14-16\\_fnl.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-10/documents/manufacturing_guide_10-14-16_fnl.pdf). (accessed 26 June 2020).
3. *Contaminated Sites: From Mapping and Investigation to Redevelopment of Brownfield Sites*. 2015. Available at: <https://cowi.b-cdn.net/-/media/cowi/documents/contaminatedsites.pdf?la=en>. (accessed 08 April 2020).
4. *Industrial Sites Reuse Program. Program Guidelines*. 2017. Available at: <https://dced.pa.gov/download/industrial-sites-reuse-program-isrp-guidelines-2017/?wpdmml=59834> (accessed 08 April 2020).
5. *Alberta Tier 1 Soil and Groundwater Remediation Guidelines*. 2019. Available at: <https://open.alberta.ca/dataset/842becf6-dc0c-4cc7-8b29-e3f383133ddc/resource/a5cd84a6-5675-4e5b-94b8-0a36887c588b/download/albertatier1guidelines-jan10-2019.pdf>. (accessed 15 May 2020).
6. From an industrial zone to a comfort zone: how abandoned factory territories are rebuilt. *Official website of the Mayor of Moscow*. Available at: <https://www.mos.ru/news/item/78744073/>. (accessed 21 August 2020).
7. Pidhrushnii H. P., Bykova M. D. The industrial areas of Kiev: the research methodology and formation history. *Ukrains'kii geografichnii zhurnal = Ukrainian geographical journal*, 2018, no. 4, pp. 25–32 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.15407/ugz2018.04.025>

8. Hagemann P., Kuhne M., Bartke S. *Prediction and minimization of emissions during deconstruction measures. Technical Guideline. Deliverable D5.3 version 3 of EC funded TIMBRE project (FP7-ENV-2010.3.1.5-2-265364)* Available at: [https://www.researchgate.net/publication/268713734\\_Prediction\\_and\\_minimization\\_of\\_emissions\\_during\\_deconstruction\\_measures\\_-\\_Technical\\_Guideline\\_-\\_TIMBRE\\_Deliverable\\_53](https://www.researchgate.net/publication/268713734_Prediction_and_minimization_of_emissions_during_deconstruction_measures_-_Technical_Guideline_-_TIMBRE_Deliverable_53). (accessed 22 July 2017).
9. Khomich V. S., Kakareka S. V., Kukharchyk T. I., Krauchuk L. A., Struk M. I., Kadackaya O. V., Bykova N. K., Haradzieckii D. Yu., Zhyunach S. H., Kazyrenka M. I., Kamarouskiy M. E., Krukowskaya O. Yu., Kurman P. V., Aucharova A. P., Ryzhikau U. A., Sauchanka S. V., Sanets A. V. *Urban environment: geoecological aspects*. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2012. 426 p. (in Russian).
10. Rodriguez-Eugenio N., McLaughlin M., Pennock D. *Soil Pollution: a hidden reality*. Rome, FAO, 2018. 142 p.
11. US Environmental Protection Agency (USEPA). *Brownfields Road Map to Understanding Options for Site Investigation and Cleanup*. 6th ed. 2017. Available at: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-11/documents/brownfieldsroadmapera542-r-12-001.pdf> (accessed 07 February 2021).
12. Ferber U., Grimski D. (eds.) *Brownfields and Redevelopment of Urban Areas. A report from the Contaminated Land Rehabilitation Network for Environmental Technologies CLARINET*. Austria, Umweltbundesamt GmbH. Federal Environmental Agency, 2003. 138 p.
13. *Lead in Construction*. U.S. Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. OSHA 3142-12R. 2004. Available at: <https://www.osha.gov/sites/default/files/publications/osha3142.pdf> (accessed 26 July 2017).
14. The Management of Brownfields redevelopment. A Guidance Note. *World Bank*. 2010. Available at: <https://documents.worldbank.org/en/publication/documents-reports/documentdetail/754171468295822120/the-management-of-brown-fields-redevelopment-a-guidance-note>. (accessed 26 February 2021).
15. Tyutyunnik Yu. G., Pashkevych N. A., Gubar L. M. Production landscapes and their demutation (on the example of sugar beet industry of Ukraine). *Izvestiya Russkogo geograficheskogo obshchestva*, 2019, vol. 151, no. 5, pp. 48–66 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0869-6071151548-66>
16. Kazyrenka M. I., Kukharchyk T. I. Soil pollution by paint and varnish production. *Geoekologiya. Inzhenernaya geologiya. Hidrogeologiya. Hidrokriologiya = Geoecology. Engineering geology. Hydrogeology. Geocryology*, 2015, no. 3, pp. 230–238 (in Russian).
17. Khomich V. S., Kakareka S. V., Kukharchyk T. I. Ecogeochemistry of urban landscapes of Belarus. Minsk, Minsktiproekt Publ., 2004. 260 p. (in Russian).
18. Ignatavičius G., Valskys V., Bulskaya I., Paliulis D., Zigmontienė A., Satkūnas J. Heavy metal contamination in surface runoff sediments of the urban area of Vilnius, Lithuania. *Estonian Journal of Earth Sciences*, 2017, vol. 66, no. 1, pp. 13–20. <https://doi.org/10.3176/earth.2017.04>
19. Rehabilitation of soils from industrial pollution. *Horizon 2020*. Available at: <https://www.h2020.net/resources/publications/category/34-publications> (accessed 10 March 2021).

### Информация об авторах

*Кухарчик Тамара Иосифовна* – д-р географ. наук, доцент, гл. науч. сотрудник. Институт природопользования НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 10, 220076, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [tkukharchyk@gmail.com](mailto:tkukharchyk@gmail.com)

*Какарека Сергей Витальевич* – д-р техн. наук, профессор, зав. лаб. Институт природопользования НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 10, 220076, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [sk001@yandex.ru](mailto:sk001@yandex.ru)

*Козыренко Маргарита Ивановна* – канд. географ. наук, ст. науч. сотрудник. Институт природопользования НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 10, 220076, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [margarita\\_kozyrenko@tut.by](mailto:margarita_kozyrenko@tut.by)

*Чернюк Владимир Дмитриевич* – мл. науч. сотрудник. Институт природопользования НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 10, 220076, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [chernyuk.vladimir.m@mail.ru](mailto:chernyuk.vladimir.m@mail.ru)

*Крылович Анастасия Вячеславовна* – науч. сотрудник. Институт природопользования НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 10, 220076, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [krylovich\\_nastya@mail.ru](mailto:krylovich_nastya@mail.ru)

### Information about the authors

*Tamara I. Kukharchyk* – D. Sc. (Geography), Associate Professor, Chief Researcher. Institute for Nature Management of the National Academy of Science of Belarus (10 Skoriny str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [tkukharchyk@gmail.com](mailto:tkukharchyk@gmail.com)

*Sergey V. Kakareka* – D. Sc. (Engineering), Professor, Head of the Laboratory. Institute for Nature Management of the National Academy of Science of Belarus (10 Skoriny str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [sk001@yandex.ru](mailto:sk001@yandex.ru)

*Marharyta I. Kazyrenka* – Ph. D. (Geography), Senior Researcher. Institute for Nature Management of the National Academy of Science of Belarus (10 Skoriny str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [margarita\\_kozyrenko@tut.by](mailto:margarita_kozyrenko@tut.by)

*Vladimir D. Chernyuk* – Junior Researcher. Institute for Nature Management of the National Academy of Science of Belarus (10 Skoriny str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [chernyuk.vladimir.m@mail.ru](mailto:chernyuk.vladimir.m@mail.ru)

*Anastasiya V. Krylovich* – Researcher. Institute for Nature Management of the National Academy of Science of Belarus (10 Skoriny str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [krylovich\\_nastya@mail.ru](mailto:krylovich_nastya@mail.ru)

**РАДЫЯХІМІЯ**  
**RADIOCHEMISTRY**

УДК 544.58  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-331-339>

Поступила в редакцию 10.06.2021  
Received 10.06.2021

**О. Б. Коренькова, А. В. Радкевич, Н. И. Вороник**

*Объединённый институт энергетических и ядерных исследований – Сосны  
Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

**ПОВЕДЕНИЕ РАДИОНУКЛИДА  $^{106}\text{Ru}$  В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ  
ПРИ ЦЕНТРИФУГИРОВАНИИ, УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ И ИОННОМ ОБМЕНЕ**

**Аннотация.** Представлены результаты изучения закономерности поведения радионуклида  $^{106}\text{Ru}$  в водных растворах в широком интервале pH методами ультрафильтрации, ионного обмена и центрифугирования. Установлены области существования различных форм  $^{106}\text{Ru}$  в растворе: катионные формы  $^{106}\text{Ru}$  существуют при  $\text{pH} < 3,5$ ; переходная область формирования неионных форм находится в интервале  $\text{pH} 3,5\text{--}4,2$  и область преимущественного образования неионных форм при  $\text{pH} > 4,2$ . Характерной особенностью изученных растворов является образование рутением-106 концентрацией  $10^{-11}$  моль/дм<sup>3</sup> неионных частиц за счет псевдоколлоидообразования при более низких значениях pH по сравнению с растворами рутения в концентрации  $10^{-6}\text{--}10^{-4}$  моль/дм<sup>3</sup>. Установленные закономерности поведения радионуклидов рутения могут быть использованы для повышения эффективности способов ионного обмена и мембранного разделения при очистке технологических растворов и жидких радиоактивных отходов, образующихся на ядерных и радиационных объектах.

**Ключевые слова:** радионуклиды рутения, жидкие радиоактивные отходы, ионный обмен, ультрафильтрация, центрифугирование

**Для цитирования.** Коренькова, О. Б. Поведение радионуклида  $^{106}\text{Ru}$  в водных растворах при центрифугировании, ультрафильтрации и ионном обмене / О. Б. Коренькова, А. В. Радкевич, Н. И. Вороник // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 331–339. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-331-339>

**O. B. Korenkova, A. V. Radkevich, N. I. Voronik**

*The Joint Institute for Power and Nuclear Research – Sosny of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Minsk, Belarus*

**RADIONUCLIDE  $^{106}\text{Ru}$  BEHAVIOR IN AQUEOUS SOLUTIONS BY CENTRIFUGATION,  
ULTRAFILTRATION AND ION EXCHANGE METHODS**

**Abstract.** The paper presents the results of  $^{106}\text{Ru}$  radionuclide behavior regularities study in aqueous solutions in a wide pH range by ultrafiltration, ion exchange and centrifugation methods. The regions of  $^{106}\text{Ru}$  various species existence in solution have been established: cationic  $^{106}\text{Ru}$  species at  $\text{pH} < 3.5$ ; the transition region of non-ionic species formation in the range of  $\text{pH} 3.5\text{--}4.2$  and the region of non-ionic species predominant formation at  $\text{pH} > 4.2$ . A characteristic feature of the studied solutions is the formation of non-ionic particles by microconcentrations of  $^{106}\text{Ru}$  via pseudocolloids at lower pH values as compared to ruthenium solutions with a concentration of  $10^{-6}\text{--}10^{-4}$  mol/dm<sup>3</sup>. The established regularities of the behavior of ruthenium radionuclides can be utilized to increase the efficiency of ion exchange and membrane separation methods at nuclear and radiation facilities for technological solutions and liquid radioactive waste treatment.

**Keywords:** ruthenium radionuclides, liquid radioactive waste, ion exchange, ultrafiltration, centrifugation

**For citation.** Korenkova O. B., Radkevich A. V., Voronik N. I. Radionuclide  $^{106}\text{Ru}$  behavior in aqueous solutions by centrifugation, ultrafiltration and ion exchange methods. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 331–339 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-331-339>

**Введение.** Жидкие радиоактивные отходы (ЖРО), образующиеся при эксплуатации атомной электростанции (АЭС), содержат долгоживущие радионуклиды как осколочного, так и активационного происхождения [1]. Радионуклиды, как правило, присутствующие в микроконцентрациях в водных растворах, могут образовывать различные формы: гидратированные катионы,

моно- и полиядерные комплексы, псевдоколлоидные частицы. Спектр соединений радионуклидов, существующих при данных условиях, зависит от значения pH, наличия в растворе сторонних ионов, комплексообразователей, поверхностно-активных веществ. При этом установление конкретных форм радионуклидов, их состава, структуры, термодинамических и кинетических характеристик является исключительно сложной задачей из-за схожести физико-химических свойств и ограниченностью доступных методов исследования растворов, содержащих микроконцентрации элементов [2]. Для ряда радионуклидов, относящихся к переходным металлам и актинидам, проблематичным является даже установление «реперного» валентного состояния в растворе. Так, плутоний в водных растворах за счет протекания реакций диспропорционирования может одновременно существовать в степенях окисления от +3 до +6, что не позволяет связать полученные в эксперименте результаты со свойствами определенной валентной формы металл-иона [3].

В этой связи для решения практических задач, связанных с разработкой и внедрением эффективных способов очистки ЖРО от радионуклидов, целесообразным является установление условий образования и границ существования форм, существенно отличающихся по физико-химическим характеристикам. Одна из таких характеристик – разделение всех образующихся в растворах форм на ионные (катионные и анионные моно- и полиядерные комплексы) и неионные (коллоидные и псевдоколлоидные частицы), что является определяющим для предсказания закономерностей поведения радионуклидов в различных процессах разделения: ионном обмене, сорбции, мембранном разделении [4].

В настоящее время значительное внимание уделяется проблемам обращения с ЖРО, содержащими такие радионуклиды, как  $^{134,137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{58,60}\text{Co}$ , которые присутствуют в растворах как в катионной, так и в псевдоколлоидной формах [5, 6]. При этом необходимо учитывать, что существует ряд радионуклидов, которые способны образовывать в водных растворах анионные формы. К таким радионуклидам относятся в том числе и радионуклиды рутения.

В тепловыделяющих сборках энергетических реакторов изотопы рутения образуются за счет деления урана и трансурановых элементов [7–9]. В течение первых двух лет после удаления из активной зоны реактора радионуклиды рутения дают значительный вклад в общую активность отработавшего топлива [10]. В табл. 1 приведен радионуклидный состав изотопов рутения в отработавшем ядерном топливе через 5 лет выдержки [11]. Для реактора ВВЭР-1000 проекта В-320 в соответствии с данными, приведенными в [12], активность радионуклида  $^{106}\text{Ru}$  составляет  $6,76 \cdot 10^{14}$  Бк/твэл, а  $^{103}\text{Ru}$  –  $5,43 \cdot 10^{14}$  Бк/твэл. За счет выхода из под оболочек негерметичных твэлов в режимах нормальной эксплуатации активность радионуклида  $^{106}\text{Ru}$  в теплоносителе первого контура АЭС с реактором типа ВВЭР-1000 составляет порядка 20 Бк/кг, а  $^{103}\text{Ru}$  –  $4 \cdot 10^2$  Бк/кг; в случае нарушений нормальной эксплуатации и аварий данные величины могут многократно возрастать.

Таблица 1. Радионуклидный состав изотопов рутения в отработавшем ядерном топливе через 5 лет выдержки

Table 1. Radionuclide composition of ruthenium isotopes in spent nuclear fuel after 5 years of exposure

Изотоп	Доля, мас.%	Период полураспада	Активность, ГБк/г
$^{99}\text{Ru}$	Следовые количества	Стабильный	–
$^{100}\text{Ru}$	4,2	Стабильный	–
$^{101}\text{Ru}$	34,1	Стабильный	–
$^{102}\text{Ru}$	34,0	Стабильный	–
$^{103}\text{Ru}$	Следовые количества	39,247 дней	–
$^{104}\text{Ru}$	23,9	Стабильный	–
$^{106}\text{Ru}$	3,8	371,8 дней	300

Химия водных растворов рутения довольно сложна, поскольку рутений может существовать сразу в нескольких степенях окисления, а также формировать большое число комплексных ионов [13]. Также следует отметить, что рутений образует намного больше нитрозосоединений, чем какой-либо другой химический элемент. Данные соединения являются очень важной чертой химии рутения, поскольку группа  $\text{RuNO}^{3+}$ , которая присутствует как в анионных, так и в катионных комплексах, довольно устойчива к воздействию окислителей и восстановителей.

В соединениях рутений может проявлять степень окисления от +1 до +8. Ru(II) в водных растворах стабилизируется формированием комплексных соединений (например,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NO}^+$ ). Ru(II) получают в результате восстановления Ru(III) различными соединениями (например,  $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ ,  $\text{KCN}$ ,  $\text{Cr}^{2+}$ ,  $\text{HSO}_3^-$ ). В водных растворах наиболее устойчивы соединения рутения (III) и (IV). Ru(III) легко образует комплексные соединения с такими лигандами как  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{SO}_3^{2-}$  и др. Координационное число практически во всех комплексах равно 6. Степень окисления +4 также довольно типична для рутения, многие соединения рутения в данной степени окисления легко восстанавливаются до Ru(III), иногда самопроизвольно. Данные соединения устойчивы в присутствии кислорода. Большое число комплексов Ru(IV) образует с галогенионами [14].

Рутенат-ион,  $\text{RuO}_4^{2-}$ , является единственным значимым комплексным ионом Ru(VI). Данный ион нестабилен в нейтральных или кислых растворах (диспропорционирует на Ru(IV) и Ru(VII)), но стабилен в щелочной среде. Ru(VII) в водных растворах в щелочной среде образует перрутенат-ион,  $\text{RuO}_4^-$ , который при  $\text{pH} < 14$  нестабилен и водой восстанавливается до  $\text{RuO}_4^{2-}$ . В табл. 2 приведены примеры форм нахождения рутения в водных растворах [15].

Таблица 2. Примеры форм нахождения рутения в водных растворах

Table 2. Examples of ruthenium speciation forms in aqueous solutions

Степень окисления	Пример иона	Цвет раствора
II	$\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$	Голубой
III	$[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{2+}$	
IV	$[\text{RuCl}_6]^{2-}$	Желтый
VI	$\text{RuO}_4^{2-}$	Оранжево-красный
VII	$\text{RuO}_4^-$	Желто-зелёный

Как отмечено в [16], в водных растворах азотной кислоты рутений, как правило, присутствует в степени окисления +3 в форме нитрозил-нитрата и нитрокомплексов. При этом при контакте с воздухом Ru(III) окисляется до Ru(IV), который в водных растворах образует за счет гидролиза сложные полиядерные гидроксокомплексы. Так, в работе [16] в растворе был идентифицирован полиядерный комплекс  $\text{Ru}_4(\text{OH})_{12}^{4+}$ . В соответствии с диаграммами Пурбе, представленными в [17], данный полиядерный комплекс существует в водных растворах при общей концентрации рутения  $10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>.

В работе [18] показано, что в интервале pH 3,5–7,0 при концентрации Ru (III) в растворе  $2 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> наблюдается интенсивная сорбция радионуклида на поверхности стекла, обусловленная адсорбцией положительно заряженных соединений рутения на отрицательно заряженной поверхности стекла, а следовательно, и на коллоидных загрязнениях силикатной природы, всегда присутствующих в растворах.

При более низких концентрациях  $10^{-12}$ – $10^{-9}$  моль/дм<sup>3</sup>, соответствующих содержанию радионуклидов  $^{103}\text{Ru}$  и  $^{106}\text{Ru}$  в технологических средах АЭС, можно ожидать образование моноядерных форм  $\text{Ru}(\text{OH})_2^{2+}$ ,  $\text{Ru}(\text{OH})_2^+$  и  $\text{Ru}(\text{OH})_4$ . Необходимо также учитывать образование неионных (псевдоколлоидных) форм радионуклидов за счет сорбции на присутствующих в растворах продуктах коррозии и иных примесях.

Применяемые на АЭС с ВВЭР–1200 системы спецводоочистки теплоносителя первого контура, воды топливного бассейна, борного концентрата основаны на методе ионного обмена.

С учетом того что рутений в водных растворах образует целый ряд неионных соединений, эффективность таких систем спецводоочистки по отношению к радионуклидам рутения относительно невелика и оценивается в 25–75 %. Исследование форм нахождения радионуклидов рутения в водных средах позволит дать научно обоснованные предложения по разработке и внедрению эффективных и перспективных методов очистки технологических сред и ЖРО от указанных радионуклидов, сокращению объемов ЖРО и дозовых нагрузок на персонал АЭС.

**Материалы и методы.** Для экспериментального изучения состояния микроколичеств рутения в водных растворах методами ионного обмена, ультрафильтрации и центрифугирования использовали радионуклид  $^{106}\text{Ru}$  с  $T_{1/2} = 373,6$  сут (производитель – «Радиевый институт имени В. Г. Хлопина», раствор радионуклида  $^{106}\text{Ru}$  в 2 моль/дм<sup>3</sup> азотной кислоте). Рабочие растворы  $^{106}\text{Ru}$  активностью порядка 200 кБк/дм<sup>3</sup> готовили разбавлением исходного раствора в 0,1 моль/дм<sup>3</sup> азотной кислоте; концентрация рутения в растворах составляла  $1,5 \cdot 10^{-11}$  моль/дм<sup>3</sup>. Значение pH корректировали добавлением растворов KOH различной концентрации. Ионная сила всех растворов составляла 0,1. В экспериментах использовали реактивы марки «х.ч.».

Определение активности  $^{106}\text{Ru}$  в растворах проводили на  $\gamma, \beta$ -спектрометре МКС АТ 1315. Аликвоты объемом 10 см<sup>3</sup> измеряли в постоянной геометрии в течение 15 мин. Поскольку  $^{106}\text{Ru}$  является чистым  $\beta$ -излучателем, определение активности в растворах проводили по  $\gamma$ -линии 512 кэВ дочернего продукта  $^{106}\text{Rh}$  ( $T_{1/2} = 29,8$  с) с квантовым выходом 20,4 %. Для установления равновесия между радионуклидами все растворы выдерживались перед измерением активности в течение 5 мин.

Поглощение  $^{106}\text{Ru}$  при ионном обмене исследовали на сильнокислотном катионите гелевого типа Resinex KW-8 (начальная ионная форма  $\text{Na}^+$ , размер гранул – 0,42–1,25 мм) и сильно-основном анионите Resinex A4 (начальная ионная форма  $\text{Cl}^-$ , размер гранул – 0,42–1,42 мм). Перед проведением экспериментов смолы были переведены в  $\text{K}^+$  и  $\text{NO}_3^-$ -формы соответственно согласно методике, приведенной в [19]. Отношение объема раствора к массе ионита ( $V/m$ ) составило 3000. Рабочие растворы с внесенной навеской ионообменной смолы перемешивали в течение суток со скоростью 200 об/мин на лабораторном встряхивателе для установления равновесия. Коэффициент распределения радионуклида  $^{106}\text{Ru}$  на ионообменных смолах рассчитывали по формуле:

$$K_d = \frac{(A_0 - A_i) \cdot V}{A_i \cdot m}, \quad (1)$$

где  $A_0$  и  $A_i$  – начальная и равновесная активность раствора, Бк/дм<sup>3</sup>;  $V$  – объем раствора, см<sup>3</sup>;  $m$  – масса сорбента, г.

При исследовании форм нахождения радионуклидов рутения в водных растворах методом ультрафильтрации использовали ячейку Millipore 8200 с мембраной из регенерированной целлюлозы Millipore Ultracel 1 kDa. Предел отсекающей мембраны составляет 1 kDa, что ориентировочно соответствует размеру пор 1 нм и обеспечивает полное задержание коллоидных и псевдоколлоидных частиц [20]. В соответствии с рабочим диапазоном мембраны растворы с pH 3,0–11,0 объемом 100 см<sup>3</sup> пропускались при давлении 3 бар. Задержание  $^{106}\text{Ru}$  ультрафильтрационной мембраной определяли по формуле:

$$R = \frac{(A_0 - A_i)}{A_0} \cdot 100\%, \quad (2)$$

где  $A_0$  и  $A_i$  – начальная активность раствора и  $i$ -й пробы после ультрафильтрации, Бк/дм<sup>3</sup>.

Центрифугирование проводили на лабораторной центрифуге ОПн-8 четырех образцов раствора объемом 25 см<sup>3</sup>. Скорость вращения центрифуги составляла 8000 об/мин, время вращения 30 мин. После центрифугирования производили отбор пробы верхней части раствора. Величину осаждения радионуклидов рутения определяли по формуле:

$$S = \frac{(A_0 - A_i)}{A_0} \cdot 100\%, \quad (3)$$

где  $A_0$  и  $A_i$  – начальная активность раствора и  $i$ -й пробы после центрифугирования, Бк/дм<sup>3</sup>. Все представленные ниже данные получены усреднением 3–5 результатов измерений.

**Результаты и их обсуждение.** Поведение <sup>106</sup>Ru в растворах в указанных экспериментальных условиях определяется преимущественно двумя основными процессами: частичным окислением Ru(III) до Ru(IV) за счет кислорода воздуха и гидролизом многозарядных катионов, образуемых этими валентными состояниями, что в свою очередь может приводить к образованию как ионных, так и неионных форм радионуклида [21].

Для определения времени установления равновесия между ионными и неионными формами рабочие растворы с <sup>106</sup>Ru выдерживались в течение различного времени (1 и 4 ч, 1 и 7 сут) после корректировки pH, а затем определяли поглощение <sup>106</sup>Ru ионитами. Полученные данные показали, что равновесие между формами рутения в водном растворе устанавливается менее чем за 1 ч, и увеличение времени выдержки не приводит к изменению коэффициентов распределения. В дальнейшем во всех экспериментах время выдержки растворов после корректировки pH и до проведения ионного обмена, центрифугирования или ультрафильтрации составляло 1 сут.

Результаты сорбции радионуклида <sup>106</sup>Ru из водных растворов в широком интервале pH ионообменными смолами представлены на рис. 1.

Согласно полученным данным, при pH < 3,5 <sup>106</sup>Ru поглощается преимущественно катионитом, в то время как коэффициент распределения на анионите значительно меньше. Это свидетельствует о присутствии в растворе рутения в катионной форме и фактическое отсутствие отрицательно заряженных форм. При этом в растворах с pH < 2,0 поглощение катионитом остается практически постоянным и несколько снижается в интервале pH 2,0–3,5. С учетом того что и Ru(III) и Ru(IV) образуют при низких значениях pH катионные формы [21], полученные данные могут соответствовать гидролитическому переходу от катионов с высоким зарядом (например, Ru<sup>3+</sup>) к гидроксокомплексам Ru(OH)<sup>2+</sup>, Ru(OH)<sub>2</sub><sup>+</sup> с более низким зарядом по мере протекания гидролиза.

При pH 3,5 наблюдается резкое увеличение поглощения <sup>106</sup>Ru из растворов анионитом, а при pH 4,2 коэффициенты поглощения катионитом и анионитом сравниваются и далее совпадают

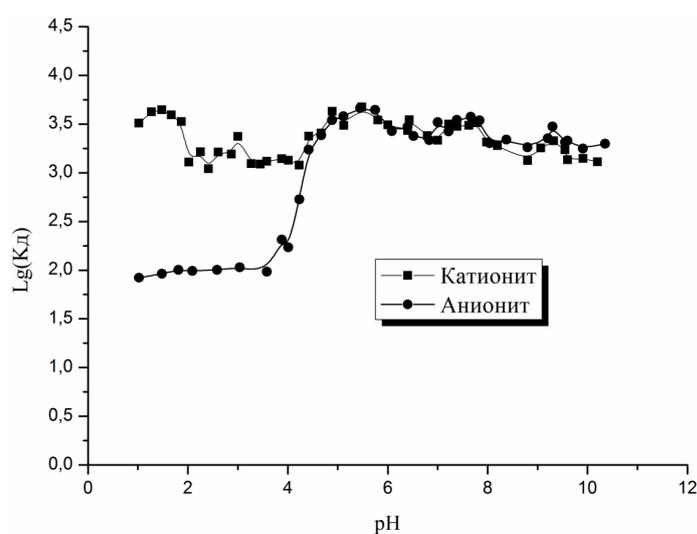


Рис. 1. Зависимость величины логарифма коэффициента распределения <sup>106</sup>Ru на катионите и анионите от значения pH раствора

Fig. 1. Dependence of the distribution coefficient logarithm of <sup>106</sup>Ru for cation and anion exchanger on pH value

во всем интервале рН 4,2–11,0. Такое поведение радионуклида характерно при образовании им неионных (псевдоколлоидных) форм в растворе, а поглощение ионитами в этом случае обусловлено адсорбцией содержащих  $^{106}\text{Ru}$  частиц различного заряда на поверхности зерен смолы. Отсутствие отличий в поглощении  $^{106}\text{Ru}$  катионитом и анионитом свидетельствует о преимущественном неионообменном механизме сорбции. Образование неионных форм рутения при рН выше 3,5 согласуется с результатами работы [18].

На рис. 2 представлены данные по задержанию  $^{106}\text{Ru}$  мембраной при ультрафильтрации и осаждению при центрифугировании растворов. При значении рН 3,0 задержание  $^{106}\text{Ru}$  ультрафильтрационной мембраной составляет порядка 11 %, что соответствует нахождению радионуклида при рН < 3,0 в ионной форме. В интервале рН от 3,5 и до 5,2 происходит рост задержания мембраной, что в свою очередь говорит о переходе  $^{106}\text{Ru}$  из ионного состояния в неионное. При рН 5,2 задержание  $^{106}\text{Ru}$  достигает значения 70–90 % и выходит на плато, соответствующее преимущественному нахождению  $^{106}\text{Ru}$  в неионном состоянии.

Центрифугирование со скоростью 8000 об/мин в течение 30 мин обеспечивает седиментацию коллоидных (псевдоколлоидных) частиц размером более 50 нм [22]. Результаты проведенных экспериментов хорошо согласуются с данными по ультрафильтрации и показывают, что появление крупных псевдоколлоидных частиц, содержащих  $^{106}\text{Ru}$ , начинается при рН 3,5. В интервале рН 5,5–9,0 порядка 70–80 %  $^{106}\text{Ru}$  в растворе присутствует в составе псевдоколлоидных частиц размером более 50 нм; при дальнейшем повышении рН наблюдается некоторое снижение содержания неионных форм радионуклида.

Полученные результаты принципиально коррелируют с термодинамическими данными по состоянию рутения при концентрациях  $10^{-6}$ – $10^{-4}$  моль/дм<sup>3</sup> в водных растворах, которое при рН > 4,4 определяется образованием Ru(III) и Ru(IV) разнообразных нерастворимых продуктов гидролиза. При этом понижение концентрации металл-иона должно приводить к уменьшению области термодинамической стабильности таких соединений [21]. Однако явно наблюдаемым отличием в поведении микроконцентраций  $^{106}\text{Ru}$  является образование значительных количеств неионных форм уже при рН 3,8–4,0 и их сохранением вплоть до рН 11,0. Данный факт может быть объяснен сорбцией моноядерных гидроксоформ рутения на сторонних частицах в растворе, т. е. псевдоколлоидообразованием, характерным именно для микроконцентраций компонентов.

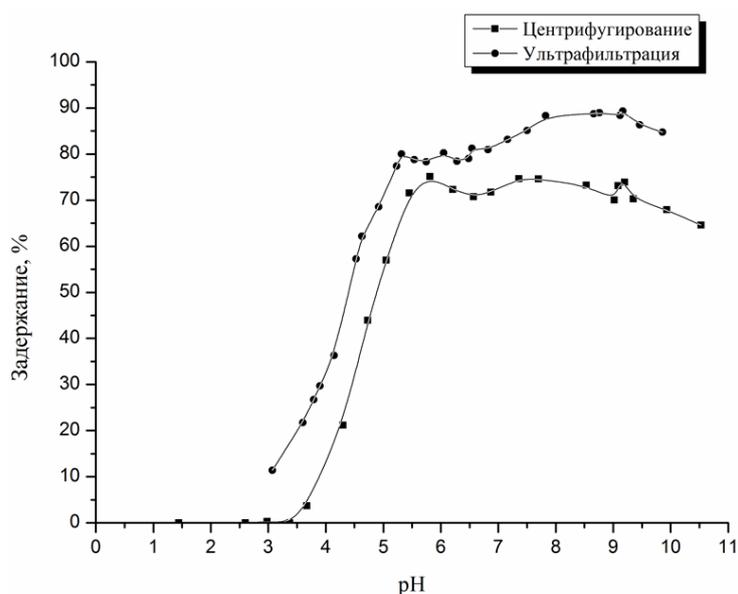


Рис. 2. Зависимость задержания  $^{106}\text{Ru}$  мембраной при ультрафильтрации и осаждения при центрифугировании от значения рН раствора

Fig. 2. Dependence of the  $^{106}\text{Ru}$  retention by the membrane during ultrafiltration and sedimentation during centrifugation on the pH value of the solution

**Заклучение.** В ходе работы определены условия образования и границы существования ионных и неионных форм радионуклида  $^{106}\text{Ru}$  в водных растворах в широком интервале pH методами ионного обмена, ультрафильтрации и центрифугирования. Показано, что  $^{106}\text{Ru}$  до pH 3,5 находится преимущественно в катионной форме, в интервале pH 3,5–4,2 происходит формирование неионной формы, и при pH > 4,2 основная часть радионуклида присутствует в растворе в составе псевдоколлоидных частиц размером более 50 нм. Характерной особенностью изученных растворов образование  $^{106}\text{Ru}$  неионных частиц при более низких значениях pH по сравнению с растворами рутения при концентрациях  $10^{-6}$ – $10^{-4}$  моль/дм<sup>3</sup>.

Выявленные закономерности поведения радионуклидов рутения могут быть использованы для повышения эффективности способов ионного обмена и мембранного разделения для очистки технологических растворов и жидких радиоактивных отходов, образующихся на ядерных и радиационных объектах. Показано, что сорбция на катионите наиболее эффективна из сильно-кислых растворов, а при pH 6,0–9,0 достигаются наиболее оптимальные условия для формирования псевдоколлоидных частиц, удаляющихся ультрафильтрацией.

### Список использованных источников

1. Милютин, В. В. Современные методы переработки жидких радиоактивных отходов : учеб. пособие / В. В. Милютин, Б. Е. Рябчиков, П. В. Козлов. – Озерск : РИЦ ВРБ, 2015. – 126 с.
2. Knope, K. E. Solution and Solid-State Structural Chemistry of Actinide Hydrates and Their Hydrolysis and Condensation Products / K. E. Knope, L. Soderholm // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 113, N 2. – P. 944–994. <https://doi.org/10.1021/cr300212f>
3. Maher, K. Environmental Speciation of Actinides / K. Maher, J. R. Bargar, G. E. Brown Jr. // *Inorg. Chem.* – 2013. – Vol. 52, N 7. – P. 3510–3532. <https://doi.org/10.1021/ic301686d>
4. Walther, C. Actinide Colloids and Particles of Environmental Concern / C. Walther, M. A. Denecke // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 113, N 2. – P. 995–1015. <https://doi.org/10.1021/cr300343c>
5. Давыдов, Ю. П. Основы радиохимии : учеб. пособие / Ю. П. Давыдов. – Минск : Высшая школа, 2014. – 317 с.
6. Формы нахождения радионуклида кобальта-60 в растворах борной кислоты / А. М. Зарубо [и др.] // *Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2020. – Т. 56, № 1. – С. 24–32. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-1-24-32>
7. Petrovskiy, A. M. Analytical Ways of Determining the Activity of Fission Products in the Core of a VVER-1200 Reactor and Their Applications / A. M. Petrovskiya, Ed. A. Rudak, T. N. Korbut // *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics.* – 2018. – Vol. 82, N 10. – P. 1335–1341. <https://doi.org/10.3103/s1062873818100179>
8. Mun, C. Review of literature on ruthenium behavior in nuclear power plant severe accidents / C. Mun, L. Cantrel, C. Madić // *Nuclear technology.* – 2006. – Vol. 156, N 3. – P. 332–344. <https://doi.org/10.13182/nt156-332>
9. Neeb, Karl-Heinz The radiochemistry of nuclear power plants with light water reactors / Karl-Heinz Neeb. – Berlin ; New York : de Gruyter, 1997. – 725 p. <https://doi.org/10.1515/9783110812015>
10. Mun, C. Study of the ruthenium fission-product behavior in the containment of a nuclear reactor in case of a severe accident occurring in oxidizing condition [Electronic resource] / C. Mun, L. Cantrel, C. Madić // *International Conference Nuclear Energy for New Europe, Bled.* – 5–8 September 2005. – Mode of access: [https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/\\_Public/37/104/37104742.pdf?r=1](https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/37/104/37104742.pdf?r=1). – Date of access: 23.06.2021
11. Separation of fission produced  $^{106}\text{Ru}$  from simulated high level nuclear wastes for production of brachytherapy sources / M. Blicharska [et al.] // *J Radioanal. Nucl. Chem.* – 2013. – Vol. 298, N 3. – P. 1713–1716. <https://doi.org/10.1007/s10967-013-2570-3>
12. Строительство энергоблоков № 3 и 4 Хмельницкой АЭС. Технично-экономическое обоснование. Т. 13.3. Оценка воздействий на окружающую среду (ОВОС). Общая характеристика энергоблоков [Электронный ресурс] / Государственное предприятие «Национальная атомная энергогенерирующая компания «Энергоатом» – ОП «Атомпроектинжиниринг». – Режим доступа: [umweltbundesamt.at/fileadmin/site/themen/energie/kernenergie/verfahren/ukraine/uvp\\_k3\\_4/2019/23\\_07\\_18\\_umweltbericht\\_2016\\_vol\\_13/k34\\_ukrainisch/t\\_13\\_3/13.03\\_3.pdf](http://umweltbundesamt.at/fileadmin/site/themen/energie/kernenergie/verfahren/ukraine/uvp_k3_4/2019/23_07_18_umweltbericht_2016_vol_13/k34_ukrainisch/t_13_3/13.03_3.pdf). – Дата доступа: 10.02.2021.
13. Separation and recovery of ruthenium: a review / P. Swain [et al.] // *J Radiation Nucl Chem.* – 2013. – № 298, N 2. – P. 781 – 796. <https://doi.org/10.1007/s10967-013-2536-5>
14. Неорганическая химия : в 3 т. / редкол.: Ю. Третьяков (гл. ред.) [и др.]. – М.: Академия, 2004. – Т. 3, кн 2 : Химия переходных металлов. – 85 с.
15. Schulz, W. W. Radiochemistry of elements: radiochemistry of ruthenium / W. W. Schulz, S. G. Metcalf, G. S. Barney. – United States, 1984. – 197 p. <https://doi.org/10.2172/6278899>
16. Richards, J. M. Selective Partitioning of Ruthenium from Nitric Acid Media / J. M. Richards, B. J. Mincher // *Solvent Extraction and Ion Exchange.* – 2017. – Vol. 35, N 1. – P. 49–60. <https://doi.org/10.1080/07366299.2017.1279923>
17. Rard, J. A. Thermodynamic databases for multivalent elements: an example for ruthenium [Electronic resource] / J. A. Rard // *International Conference of Thermodynamics of Aqueous Systems with Industrial Applications Airlie House, Warrenton, Virginia, 1987.* – Mode of access: [https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc1103533/m2/1/high\\_res\\_d/5752074.pdf](https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc1103533/m2/1/high_res_d/5752074.pdf). – Date of access: 23.06.2021

18. Старик, И. Е. Основы радиохимии / И. Е. Старик. – М.: Наука, 1969. – 648 с.
19. Руководство к практическим занятиям по радиохимии. 2-е изд. перераб. / под ред. Ан. Н. Несмеянова. – М.: Химия, 1980. – 584 с.
20. Charge Effects in the Fractionation of Natural Organics Using Ultrafiltration / Schafer Andrea I. [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2002. – Vol. 36, N 12. – P. 2572–2580. – 2017. – <https://doi.org/10.1021/es0016708>
21. Povar, I. Ruthenium redox equilibria 3. Pourbaix diagrams for the systems Ru-H<sub>2</sub>O and Ru-Cl-H<sub>2</sub>O / I. Povar, O. Spinu // *J. Electrochem. Sci. Eng.* – 2016. – Vol. 6, N 1. – P. 145–153. <https://doi.org/10.5599/jese.229>
22. Benes, P. Trace chemistry of aqueous solutions. General chemistry and radiochemistry / P. Benes, V. Majer. – Praga: Academia, 1980. – P. 83–88.

## References

1. Milytin V. V., Ryabchikov B. E., Kozlov P. V. *Modern methods of processing liquid radioactive waste*. Ozersk, Editorial and publishing center VRB, 2015. 126 p. (in Russian).
2. Knope K. E., Soderholm L. Solution and Solid-State Structural Chemistry of Actinide Hydrates and Their Hydrolysis and Condensation Products. *Chemical Reviews*, 2013, vol. 113, no. 2, pp. 944–994. <https://doi.org/10.1021/cr300212f>
3. Maher K., Bargar J. R., Brown G. E. Jr Environmental Speciation of Actinides. *Inorganic Chemistry*, 2013, vol. 52, no. 7, pp. 3510–3532. <https://doi.org/10.1021/ic301686d>
4. Walther C., Denecke M. A. Actinide Colloids and Particles of Environmental Concern. *Chemical Reviews*, 2013, vol. 113, no. 2, pp. 995–1015. <https://doi.org/10.1021/cr300343c>
5. Davydov Y. P. *Fundamentals of radiochemistry*. Minsk, Vysheishaya shkola Publ., 2014. 314 p. (in Russian).
6. Zarybo A. M., Radkevich A. V., Korenkova O. B., Voronik N. I. Species of radionuclide cobalt-60 in boric acid solutions. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2020, no 1, pp 24–32 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-1-24-32>
7. Petrovskiy A. M. Ed. Rudak A., Korbut T. N. Analytical Ways of Determining the Activity of Fission Products in the Core of a VVER-1200 Reactor and Their Applications. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics*, 2018, no. 10, pp. 1335–1341. <https://doi.org/10.3103/s1062873818100179>
8. Mun C., Cantrel L., Madic C. Review of literature on ruthenium behavior in nuclear power plant severe accidents. *Nuclear technology*, 2006, vol. 156, no. 3, pp. 332–344. <https://doi.org/10.13182/nt156-332>
9. Karl-Heinz Neeb *The radiochemistry of nuclear power plants with light water reactors*. Berlin, New York: de Gruyter, 1997, 725 p. <https://doi.org/10.1515/9783110812015>
10. Mun C., Cantrel L., Madic C. Study of the ruthenium fission-product behavior in the containment of a nuclear reactor in case of a severe accident occurring in oxidizing condition. *International Conference Nuclear Energy for New Europe, Bled. 5–8 September 2005*. Available at [https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/\\_Public/37/104/37104742.pdf?r=1/](https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/37/104/37104742.pdf?r=1/) (accessed: 23 June 2021).
11. Blicharska M., Bartos B., Krajewski S., Bilewicz A. Separation of fission produced <sup>106</sup>Ru from simulated high level nuclear wastes for production of brachytherapy sources. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2013, vol. 298, no. 3, pp. 1713–1716. <https://doi.org/10.1007/s10967-013-2570-3>
12. *Construction of power units No. 3 and 4 of Khmel'nitsky NPP. Feasibility study. Volume 13.3. Environmental Impact Assessment (EIA). General characteristics of power units*. Available at: [http://mweltbundesamt.at/fileadmin/site/themen/energie/kernenergie/verfahren/ukraine/uvp\\_k3\\_4/2019/23\\_07\\_18\\_umweltbericht\\_2016\\_vol\\_13/k34\\_ukrainisch/t\\_13\\_3/13.03\\_3.pdf](http://mweltbundesamt.at/fileadmin/site/themen/energie/kernenergie/verfahren/ukraine/uvp_k3_4/2019/23_07_18_umweltbericht_2016_vol_13/k34_ukrainisch/t_13_3/13.03_3.pdf) (accessed 10 February 2021).
13. Swain P. Separation and recovery of ruthenium: a review. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2013, no 298, no. 2, pp. 781–796. <https://doi.org/10.1007/s10967-013-2536-5>
14. Tretyakov Y. *Inorganic chemistry. Chemistry of transition metals*. Moscow, Akademiya Publ., 2004. 368 p. (in Russian).
15. Schulz W. W., Metcalf S. G., Barney G. S. *Radiochemistry of elements: radiochemistry of ruthenium*. United States, 1984. 197 p. <https://doi.org/10.2172/6278899>
16. Richards J. M., Mincher B. J. (2017) Selective Partitioning of Ruthenium from Nitric Acid Media. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 2017, vol. 35, no 1, pp. 49–60. <https://doi.org/10.1080/07366299.2017.1279923>
17. Rard J. A. Thermodynamic databases for multivalent elements: an example for ruthenium. *International Conference of Thermodynamics of Aqueous Systems with Industrial Applications Airlie House*. Warrenton, Virginia, 1987. Available at: [https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc1103533/m2/1/high\\_res\\_d/5752074.pdf](https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc1103533/m2/1/high_res_d/5752074.pdf) (accessed: 23 June 2021).
18. Staryk I. E. *Fundamentals of radiochemistry*. Moscow, Nayka Publ., 1969. 648 p. (in Russian).
19. Nesmeyanov A. (ed.). *A guide to practical exercises in radiochemistry*. 2nd ed. Moscow, Khimiya Publ., 1980. 584 p. (in Russian).
20. Schafer Andrea I., Mauch R., Waite T. D., Fane A. G. Charge Effects in the Fractionation of Natural Organics Using Ultrafiltration. *Environmental Science & Technology*, 2002, no. 36, no. 12, pp. 2572–2580. <https://doi.org/10.1021/es0016708>
21. Povar I., Spinu O. Ruthenium redox equilibria 3. Pourbaix diagrams for the systems Ru-H<sub>2</sub>O and Ru-Cl-H<sub>2</sub>O. *Journal of Electrochemical Science and Engineering*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 145–153. <https://doi.org/10.5599/jese.229>
22. Benes P., Majer V. *Trace chemistry of aqueous solutions. General chemistry and radiochemistry*. Praga, Academia, 1980. 88 p.

### Информация об авторах

*Коренькова Ольга Борисовна* – мл. науч. сотрудник. Объединённый институт энергетических и ядерных исследований – Сосны НАН Беларуси (д. Прилесье, Луговослободской с/с, 47/22, 223063, Минский р-н, Минская обл., Республика Беларусь). E-mail: korenkova\_olya@mail.ru

*Радкевич Артем Валерьянович* – ученый секретарь. Объединённый институт энергетических и ядерных исследований – Сосны НАН Беларуси (д. Прилесье, Луговослободской с/с, 47/22, 223063, Минский р-н, Минская обл., Республика Беларусь). E-mail: artem-rav@yandex.by

*Вороник Надежда Ивановна* – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Объединённый институт энергетических и ядерных исследований – Сосны НАН Беларуси (д. Прилесье, Луговослободской с/с, 47/22, 223063, Минский р-н, Минская обл., Республика Беларусь). E-mail: ireplab06@mail.ru

### Information about the authors

*Olga B. Korenkova* – Junior Researcher. The Joint Institute for Power and Nuclear Research – Sosny of the National Academy of Sciences of Belarus (47/22, Prilesye district, Lugovaya sloboda village council, Minsk district, 223063, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: korenkova\_olya@mail.ru

*Artyom V. Radkevich* – Scientific Secretary. The Joint Institute for Power and Nuclear Research – Sosny of the National Academy of Sciences of Belarus (47/22, Prilesye district, Lugovaya sloboda village council, Minsk district, 223063, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: artem-rav@yandex.by

*Nadezhda I. Voronik* – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. The Joint Institute for Power and Nuclear Research – Sosny of the National Academy of Sciences of Belarus (47/22, Prilesye district, Lugovaya sloboda village council, Minsk district, 223063, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: ireplab06@mail.ru

**ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ**  
**TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING**УДК 546.131  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-340-345>Поступила в редакцию 16.02.2021  
Received 16.02.2021**В. В. Шевчук, Т. Н. Поткина, О. В. Сметанина***Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь***РАЗЛОЖЕНИЕ ПОЛИГАЛИТА СОЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ**

**Аннотация.** В связи с тем что полигалитовые руды плохо растворяются в воде, представляло интерес изучить способ их переработки с использованием кислот. Изучено влияние крупности полигалитовой руды, концентрации и расхода соляной кислоты, соотношения Ж:Т, температуры и времени перемешивания пульпы на извлечение полезных компонентов в раствор. Установлены оптимальные условия процесса разложения полигалита соляной кислотой. Степень извлечения полезных компонентов в раствор зависит от концентрации соляной кислоты или от соотношения Ж:Т пульпы, но во всех случаях разложение полигалита происходит без вторичного кристаллообразования, о чем свидетельствует одинаковая степень извлечения ионов калия и магния. Степень извлечения из полигалита ионов калия и магния в раствор возрастает с повышением температуры процесса разложения, увеличением расхода кислоты и продолжительности взаимодействия реагентов, и снижается с повышением концентрации кислоты. Содержание  $\text{CaSO}_4$  в растворе резко возрастает с увеличением концентрации  $\text{HCl}$  и практически не зависит от температуры процесса. Солянокислотную вытяжку можно использовать для разложения фосфатного сырья с целью получения комплексных удобрений.

**Ключевые слова:** полигалит, соляная кислота, сульфат магния, сульфат калия, степень извлечения**Для цитирования.** Шевчук, В. В. Разложение полигалита соляной кислотой / В. В. Шевчук, Т. Н. Поткина, О. В. Сметанина // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. –2021. – Т. 57, № 3. – С. 340–345. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-340-345>**V. V. Shevchuk, T. N. Potkina, O. V. Smetanina***Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***DECOMPOSITION OF POLYHALITE WITH HYDROCHLORIC ACID**

**Abstract.** Due to the fact that polyhalite ores are poorly soluble in water, it was of interest to study the method of their processing using acids. The influence of polyhalite size, the hydrochloric acid concentration and consumption, the ratio of L:S, the temperature and time of mixing the pulp on the useful components extraction into the solution have been studied. The optimal conditions for the decomposition of polyhalite with hydrochloric acid have been determined. The degree of useful components extraction into the solution depends on the concentration of hydrochloric acid or on the L:S ratio of the pulp, but in all cases the decomposition of polyhalite occurs without secondary crystal formation, as evidenced by the same degree of potassium and magnesium ions extraction. The degree of potassium and magnesium ions extraction from polyhalite into solution increases with decomposition process temperature, an increase in the consumption of acid and the duration of the reagents interaction, and decreases with increasing acid concentration. The  $\text{CaSO}_4$  content in the solution increases sharply with an increase in the  $\text{HCl}$  concentration and is practically independent of the process temperature. Hydrochloric acid extract can be used for phosphate raw decomposition in order to obtain complex fertilizers.

**Keywords:** polyhalite, hydrochloric acid, magnesium sulfate, potassium sulfate, extraction degree**For citation.** Shevchuk V. V., Potkina T. N., Smetanina O. V. Decomposition of polyhalite with hydrochloric acid. *Vestsi Natsyynal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navyk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 340–345. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-340-345>

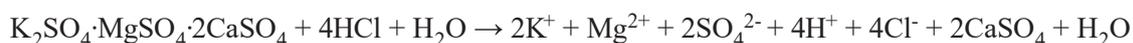
**Введение.** Полигалитовые руды ( $\text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{MgSO}_4 \cdot 2\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), в которых содержится до 21 % сульфата магния и до 29 % сульфата калия, являются ценным сырьем для производства сульфата магния и калия. Полигалит плохо растворяется в воде, для перевода полигалита в водорастворимую форму необходимо его прокалить при температуре 550 °С. Впервые технология переработки полигалитсодержащей породы была разработана для соленосного бассейна Западно-Техасского месторождения [1]. Она заключалась в прокаливании породы для перевода полига-

лита в водорастворимую форму. При последующем горячем выщелачивании (~100 °С) прокаленной породы в раствор переходили сульфаты калия и магния, а в отвал направлялся гипс. Растворы сульфатов подвергали выпарке с выделением в твердую фазу сульфата калия и шенита.

В литературе имеются технические решения по переработке полигалита с использованием азотной кислоты и получения азотно-калийных сульфатных удобрений [2, 3]. Существуют технологии получения удобрений на основе полигалита с содержанием фосфора (NPKMgS удобрение) и сбалансированным содержанием в них питательных веществ. Возможна также совместная азотнокислотная переработка полигалита и фосфатной руды. К недостаткам этих удобрений можно отнести связывание магнием внесенных фосфатов с образованием нерастворимых фосфатов магния и ухудшением питательной ценности полученных удобрений. Имеются фрагментарные противоречивые сведения о попытках использования соляной и серной кислот для переработки полигалита [4].

В связи с тем что полигалитовые руды плохо растворяются в воде, представляло интерес изучить их растворение с использованием кислот. Для выбора технологии переработки полигалита необходимо было изучить этот вопрос и рассмотреть возможность разложения полигалитовой руды соляной кислотой.

**Материалы и методы исследований.** Исследования проводили на непрокаленном полигалите с содержанием галита 4,55 %. Солянокислотное выщелачивание происходит по реакции:



Разложение полигалита осуществляли в термостатируемом реакторе, снабженном обратным холодильником и лопастной мешалкой. Навеску полигалита вносили в нагретый до заданной температуры раствор кислоты при определенном соотношении и перемешивали реакционную смесь в течение заданного времени. По окончании опыта жидкую фазу отделяли от твердой фильтрацией и проводили анализ жидкой и твердой фаз. В качестве параметров, определяющих процесс, принимали степень извлечения ( $\epsilon$ )  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  из полигалита в раствор (%):

$$\epsilon = \frac{G_1}{G_2} \cdot 100$$

где  $G_1$  – масса компонента, перешедшая в раствор;  $G_2$  – масса компонента в руде.

Стехиометрический расход соляной кислоты на 100 г руды рассчитывали по содержанию в руде сульфатов калия и магния, который составляет 23,1 г /100 г руды. Опыты проводили при недостатке соляной кислоты (87 % от стехиометрии), для того чтобы лучше было заметно влияние изучаемого фактора на извлечение полезных компонентов.

**Результаты и их обсуждение.** Изучено влияние крупности полигалитовой руды, концентрации и расхода соляной кислоты, соотношения Ж:Т, температуры и времени перемешивания пульпы на извлечение полезных компонентов в раствор.

В процессе выщелачивания размер минеральной частицы оказывает существенное влияние на извлечение полезных компонентов в раствор. Растворение или выщелачивание ценного компонента из твердой фазы является гетерогенным процессом, и его скорость зависит от поверхности соприкосновения твердой фазы с жидкостью. Следовательно, скорость процесса выщелачивания должна возрастать с уменьшением размера частиц выщелачиваемого материала в связи с ростом поверхности более мелких частиц. Дополнительным фактором увеличения скорости реакции с измельчением может явиться отсутствие необходимости проникновения растворителя в глубь твердой фазы.

Процесс растворения твердого тела состоит из трех стадий. Первой стадией является перенос растворителя к поверхности частиц растворяемого вещества. Вторая стадия – это растворение, взаимодействие твердой поверхности с растворителем. Третья заключается в отводе продуктов растворения от поверхности раздела фаз.

В случае когда в процессе растворения на поверхности растворяющейся частицы может образовываться пассивирующий слой нерастворимого соединения, необходимо подобрать размер частиц, при которой выщелачивание может быть завершено до образования препятствующего

пассивирующего слоя. На мелких частицах пассивирующая пленка не успевает создать достаточную толщину, чтобы воспрепятствовать растворению. На частицах большего размера пленка успевает набрать достаточную толщину, чтобы помешать выщелачиванию. В связи с этим изучено влияние крупности полигалитовой руды на извлечение полезных компонентов в раствор. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Зависимость степени извлечения катионов от крупности руды (Ж:Т=2:1; 90 °С; 60 мин)

Table 1. Dependence of the cations extraction degree on the ore size (L:S=2:1; 90 °C; 60 min)

Размер частиц, мм	Концентрация HCl, %	Фильтрат, %			
		K <sup>+</sup>		Mg <sup>2+</sup>	
		β	ε	β	ε
–3	10	4,29	83,07	1,53	81,17
–1	10	4,43	85,69	1,61	85,17
–0,5	10	4,42	85,55	1,61	85,04
–3	5	3,23	62,47	1,16	61,28
–1	5	3,48	67,47	1,26	67,07
–0,5	5	3,47	67,12	1,28	67,62

Примечание. β – содержание, %; ε – извлечение, %.

Как видно из табл. 1, уменьшение размера частиц до –0,5 мм не влияет на степень разложения полигалита при температуре 90 °С и времени взаимодействия 60 мин, а при крупности –3 мм извлечение сульфата калия и сульфата магния незначительно уменьшается. Дальнейшие исследования проводили на полигалитовой руде крупностью –1 мм.

Изучено влияние времени выщелачивания на показатели процесса при оптимальном температурном режиме (табл. 2).

Таблица 2. Влияние времени на степень разложения полигалита (Ж:Т=2:1; 10 % HCl)

Table 2. The time influence on the decomposition degree of polyhalite (L:S = 2:1; 10 % HCl)

Время, мин	Фильтрат, %					
	K <sup>+</sup>		Mg <sup>2+</sup>		Ca <sup>2+</sup>	
	β	ε	β	ε	β	ε
15	3,67	70,96	1,38	73,58	0,31	4,55
30	4,03	78,09	1,49	79,69	0,25	4,02
45	4,29	82,93	1,54	82,12	0,19	2,79
60	4,43	85,69	1,61	85,17	0,13	2,13
75	4,44	85,70	1,61	85,17	0,13	2,13

Показано, что с увеличением длительности процесса выщелачивания концентрация ионов калия и магния в растворе повышается. Вначале выщелачивания степень извлечения магния больше степени выщелачивания ионов калия, за 45 мин степень извлечения ионов калия и магния становится одинаковой и увеличивается незначительно. Оптимальное время разложения полигалита крупности –0,5 и –1 мм составляет 60 мин. Дальнейшее увеличение времени контактирования нецелесообразно, так как практически не приводит к росту извлечения.

Высокая скорость разложения полигалита в начальный момент времени при температуре 90 °С приводит к пересыщению раствора по сульфату кальция, который при дальнейшем разложении полигалита выпадает в осадок, оседая на неразложившемся полигалите и создавая пленку, замедляющую дальнейшее разложение полигалита. Из литературы известно [5], что скорость растворения полигалита лимитируется скоростью растворения гипса, образующегося на поверхности зерен полигалита вследствие инконгруэнтного растворения. В первый момент времени концентрация кальция высокая, затем с увеличением времени перемешивания она понижается. При этом достигается максимальное извлечение ионов калия и магния в раствор.

Выбор температуры выщелачивания определяется, с одной стороны, необходимостью иметь достаточно высокую скорость процесса выщелачивания, с другой – избежать повышенного перехода в раствор вредных примесей. Влияние температуры на скорость процессов выщелачивания определяется влиянием ее на лимитирующую стадию процесса. Если скорость выщелачивания определяется скоростью диффузионных факторов, то повышение температуры будет менее резко сказываться на скорости процесса, чем в случае, когда скорость выщелачивания лимитируется скоростью самой химической реакции. Влияние температуры выщелачивания полигалитовой руды соляной кислотой изучали при температурах 30–90 °С.

Т а б л и ц а 3. Влияние температуры на процесс разложения полигалита соляной кислотой (Ж:Т=2:1; концентрация HCl 10 %)

Table 3. The temperature influence on the process of polyhalite decomposition with hydrochloric acid (L:S= 2:1; HCl concentration 10 %)

Температура, °С	Фильтрат, %			
	K <sup>+</sup>		Mg <sup>2+</sup>	
	β	ε	β	ε
30	2,62	50,68	0,99	52,25
45	2,98	57,56	1,13	59,72
60	3,39	65,55	1,25	66,36
90	4,43	85,69	1,61	85,17

Как видно из табл. 3, степень извлечения ионов калия и магния при низкой температуре составляет 50–52 %, с повышением температуры этот показатель возрастает до 85 %. До 60 °С извлечение калия меньше извлечения ионов магния. С повышением температуры (90 °С) содержание в растворе ионов калия увеличивается до 4,43 % и магния – до 1,61 % и существенно возрастает извлечение этих ионов до 85,69 и 85,17 % соответственно.

Представляло интерес изучить влияние соотношения Ж:Т на процесс разложения полигалита соляной кислотой. При одинаковом соотношении Ж:Т с увеличением концентрации соляной кислоты увеличивается расход кислоты на единицу веса полигалита. При использовании одинаковой концентрации соляной кислоты с повышением соотношения Ж:Т также увеличивается эта величина. В связи с этим проведены опыты с использованием различной концентрации соляной кислоты и соотношения Ж:Т. Эти параметры подобраны так, чтобы расход соляной кислоты на единицу массы полигалита оставался одинаковым. При такой постановке исследований можно увидеть влияние разбавления соляной кислоты, т. е. увеличения содержания воды на степень извлечения компонентов в фильтрат.

Опыты проведены с использованием 5, 10 и 15 %-ной соляной кислоты.

Т а б л и ц а 4. Зависимость степени извлечения катионов от соотношения Ж:Т и расхода соляной кислоты

Table 4. Dependence of cations extraction degree on the ratio of L:S and hydrochloric acid consumption

Ж:Т (% от стех.)	Концентрация HCl, %	Фильтрат, %			
		K <sup>+</sup>		Mg <sup>2+</sup>	
		β	ε	β	ε
4: 1 (87)	5	2,43	99,65	0,88	99,52
2:1 (87)	10	4,43	85,69	1,61	85,17
1,3:1 (87)	15	5,31	71,73	1,94	72,27
2,3:1 (100)	10	5,09	93,72	1,72	92,03
2,5:1 (108)	10	5,21	95,91	1,75	94,01
2,9:1 (125)	10	5,21	99,78	1,85	99,61

Показано (табл. 4), что с увеличением соотношения жидкое : твердое степень извлечения ионов магния и калия в фильтрат увеличивается. При одинаковом расходе (Ж:Т = 4:1; 2:1; 1,3:1) с увеличением концентрации кислоты содержание ионов  $Mg^{2+}$  в растворе повышается от 0,88 до 1,94 %, ионов  $K^+$  – от 2,43 до 5,31, но при этом извлечение уменьшается с 99,52 до 72,27 % и с 99,65 до 71,73 % соответственно, что связано с недостатком воды в жидкой фазе. Показано, что при использовании более разбавленной соляной кислоты можно получить максимальное извлечение ионов калия и магния в раствор, при этом в осадке после промывки остается сульфат кальция. Однако при использовании разбавленной соляной кислоты (5 %) в процесс вводится значительное количество воды, в связи с этим представляло интерес изучить влияние расхода соляной кислоты на процесс выщелачивания полезных компонентов из полигалита с использованием 10 %-ной соляной кислоты. Показано, что при стехиометрическом расходе 10 %-ной соляной кислоты (соотношение Ж:Т = 2,3:1) не достигается полное растворение полигалита, извлечение ионов калия составляет 93,72 %, а ионов магния – 92,03 %. Для достижения полного выщелачивания ионов калия и магния из полигалита необходимо увеличить на 25 % стехиометрическую норму соляной кислоты, при этом извлечение полезных компонентов составляет 99 %.

Солянокислотную вытяжку после растворения полигалита можно использовать для разложения фосфатного сырья с целью получения комплексных удобрений.

**Заключение.** На степень разложения полигалита соляной кислотой существенное значение оказывают крупность полигалитовой руды, концентрация и расход соляной кислоты, время и температура перемешивания. Оптимальное разложение получено при использовании 5 %-ной соляной кислоты при соотношении Ж:Т = 4:1, температуре процесса 90 °С и времени перемешивания 60 мин. Расход соляной кислоты (в пересчете на 100 %) при этом составляет 20 г/100 г полигалита. При использовании 10 %-ной соляной кислоты Ж:Т = 2,9:1 для полного извлечения полезных компонентов необходим 25 %-ный избыток.

Степень извлечения полезных компонентов в раствор зависит от концентрации соляной кислоты или от соотношения Ж:Т пульпы, но во всех случаях разложение полигалита происходит без вторичного кристаллообразования, о чем свидетельствует одинаковая степень извлечения ионов калия и магния.

Степень извлечения из полигалита ионов калия и магния в раствор возрастает с повышением температуры процесса разложения, увеличением расхода кислоты и продолжительности взаимодействия реагентов, и снижается с повышением концентрации кислоты. Содержание  $CaSO_4$  в растворе резко возрастает с увеличением концентрации  $HCl$  и практически не зависит от температуры процесса.

#### Список использованных источников

1. Конлей, И. Н. Соли калия из месторождения полигалитов в Техасе и Нью-Мексико / Дж. И. Конлей, Э. П. Патридж. – Нью-Мексико, 1944. – 153 с.
2. Галургия: Теория и практика / под ред. И. Д. Соколова. – Л.: Химия, 1983. – 368 с.
3. Обогащение и переработка полигалитсодержащих пород на бесхлоридные удобрения / В. А. Хуснутдинов [и др.] // Вестн. Казан. технол. ун-та. – 2010. – № 8. – С. 356–363.
4. Петропавловский, И. А. Разложение полигалитового сырья соляной кислотой / И. А. Петропавловский, Е. Т. Алпысбаева, С. Л. Ахназарова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 1986. – Т. 29, № 10. – С. 82–86.
5. Здановский, А. Б. Галургия / А. Б. Здановский. – Л.: Химия, 1972. – 258 с.

#### References

1. Conley J. E., Patridge E. P. *Potash salts from Texas-New Mexico polyhalite deposits*. New Mexico, 1944. 153 p. (in Russian).
2. Vysotskii E. A., Zhelnin A. A., Zdanovskii A. B., Kashkarov O. D., Permyakov R. S., Sokolov I. D., Titkov S. N. *Halurgy: Theory and Practice*. Leningrad, Khimiya Publ., 1983. 368 p. (in Russian).
3. Khusnutdinov V. A., Vishnyakov A. K., Khuziakhmetov R. Kh., Shakirzyanova D. R., nizamova A. N. Enrichment and processing of polyhalite-containing rocks for chloride-free fertilizers. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta* [Bulletin of Kazan National Research Technological University], 2010, no. 8, pp. 356–363 (in Russian).
4. Petropavlovsky I. A., Alpyshaeva E. T., Akhnazarov S. L. Decomposition of polyhalite raw materials with hydrochloric acid. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Seriya Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya = Russian Journal of Chemistry and Chemical Technology*, 1986, vol. 29, no. 10, pp. 82–86 (in Russian).
5. Zdanovskiy A. B. *Galurgiya*. Leningrad, Khimiya Publ., 1972. 258 p. (in Russian).

### Информация об авторах

*Шевчук Вячеслав Владимирович* – член-корреспондент, д-р хим. наук, зав. лаб. Институт общей неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shevchuk-slava@rambler.ru

*Поткина Татьяна Николаевна* – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт общей неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: potkina@igic.bas-net.by

*Сметанина Ольга Васильевна* – мл. науч. сотрудник. Институт общей неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: olia23@gmail.com

### Information about the authors

*Viacheslav V. Shevchuk* – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shevchukslava@rambler.ru

*Tatyana N. Potkina* – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkina@igic.bas-net.by

*Olga V. Smetanina* – Junior Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olia23@gmail.com

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 544.7;544.13;544.722

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-346-355>

Поступила в редакцию 22.06.2021

Received 22.06.2021

**В. Д. Кошевар, В. Г. Шкадрецова, А. С. Письменская**

*Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

## **ПОЛУЧЕНИЕ ТЕРМОСТОЙКОГО СУПЕРГИДРОФОБНОГО ПОКРЫТИЯ С НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМ ФИНИШНЫМ СЛОЕМ НА ОСНОВЕ СУСПЕНЗИИ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ ВО ФТОРИРОВАННОМ ПЛЕНКООБРАЗОВАТЕЛЕ И ЕГО СВОЙСТВА**

**Аннотация.** Исследованы процессы получения композиций на основе кремнийорганической смолы для термостойкого покрытия ускоренной сушки, а также гидрофобизация его путем создания на поверхности изотропной нано-микроструктуры. Показано, что наибольшее влияние на физико-химические свойства термостойких покрытий оказывают химическая природа, содержание ингредиентов и толщина покрытий. Исследованы способы получения композиции для термостойких покрытий с применением диссольвера и бисерной мельницы в различных режимах их работы, что позволило разработать технологический процесс изготовления термостойкого лакокрасочного материала. Разработан состав и технология получения финишного гидрофобизирующего слоя на основе суспензии аэросила HDK 12H и углеродных наночастиц во фторсодержащем лаке ЛФ 32ЛН с целью получения комплексного термостойкого, супергидрофобного и антикоррозионного покрытия для защиты металлических изделий и исследованы его свойства.

**Ключевые слова:** полисилоксановые пленкообразователи, пигменты, наполнители, диспергирование, пасты, адгезия, твердость, морфология, углы смачивания, супергидрофобность, термостойкость

**Для цитирования.** Кошевар, В. Д. Получение термостойкого супергидрофобного покрытия с наноструктурированным финишным слоем на основе суспензии диоксида кремния во фторированном пленкообразователе и его свойства / Кошевар В. Д., Шкадрецова В. Г., Письменская А. С. // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 346–355. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-346-355>

**V. D. Koshevar, V. G. Shkadretsova, A. S. Pismenskaya**

*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

## **PREPARATION OF THE HEAT-RESISTANT SUPERHYDROPHOBIC COATING WITH A NANOSTRUCTURED FINISH LAYER BASED ON A SUSPENSION OF SILICON DIOXIDE IN A FLUORINATED FILM-FORMER AND ITS PROPERTIES**

**Abstract.** The processes of obtaining compositions based on organosilicon resin for a heat-resistant coating of accelerated drying, as well as its hydrophobization by creating an isotropic nano-microstructure on the surface, are studied. It is shown that the chemical nature, the content of the ingredients and the thickness of the coatings have the greatest influence on the physicochemical properties of heat-resistant coatings. The methods of obtaining a composition for heat-resistant coatings using a dissolver and a bead mill in various modes of operation were studied, which allowed us to develop a technological process for manufacturing heat-resistant paint and varnish material. The composition and technology of obtaining a final hydrophobic layer based on a suspension of aerosil HDK 12H and carbon nanoparticles in a fluorine-containing varnish LF 32LN was developed in order to obtain a complex heat-resistant, superhydrophobic and anticorrosive coating for the protection of metal products and its properties were investigated.

**Keywords:** polysiloxane film-forming agents, pigments, fillers dispersion, pastes, adhesion, hardness, morphology, wetting angles, superhydrophobicity, heat resistance

**For citation.** Koshevar V. D., Shkadretsova V. G., Pismenskaya A. S. Preparation of the heat-resistant superhydrophobic coating with a nanostructured finish layer based on a suspension of silicon dioxide in a fluorinated film-former and its properties. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 346–355 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-346-355>

**Введение.** Термостойкие материалы на основе силиконовых смол требуют дальнейшего усовершенствования в направлении повышения их защитного индекса, сохранения его значения на данном уровне более длительное время. В ряде случаев это может быть достигнуто простым смешением при температуре окружающей среды растворов или дисперсий кремнийорганиче-

ских смол (КО-смола) с другими пленкообразователями, сополимеризацией их с полимерами (алкидными, полиэфирными, эпоксидными, фенольными, акриловыми и т. п.) [1–5].

Несмотря на значительный успех в разработке термостойких защитных систем на основе кремнийорганических смол (КО-смола), однако не весь их ассортимент отвечает современным требованиям из-за ряда недостатков: длительность и высокие температуры формирования покрытий, недостаточная коррозионная устойчивость, особенно в случае их эксплуатации при повышенных температурах [6–8]. Поэтому актуальной задачей является разработка защитных материалов на основе КО-смола с высокой скоростью формирования покрытий по энергосберегающей технологии (при комнатных температурах), а также увеличение сроков эксплуатации в высокотемпературном режиме и при одновременном воздействии агрессивных коррозионных сред.

Цель настоящей работы – получение композиций на основе КО-смола для создания жаростойкого покрытия ускоренной сушки и исследование возможности гидрофобизации его путем создания на поверхности изотропной нано-микроморфологии, а также физико-химических и эксплуатационных свойств полученного комплексного покрытия.

**Экспериментальная часть.** Экспериментальные исследования в работе осуществляли с применением следующих ингредиентов: смолы марки «Silikophen P 50 X» и («Evonik Industries AG», Германия), представляющей собой раствор метилфенилполисилоксана в ксилоле (вязкость  $30 \text{ мПа}\cdot\text{с}^{-1}$ ), наполнителей (микротальк и микрослюда, ЗАО «Геоком»), загущающих агентов (аэросил 380, Россия), бентонита (Viskogel ED, Германия), пигмента (алюминиевая пудра марки ПА-1, ГОСТ 5494), пеногасителя (Tego 900), растворителей (ксилол, сольвент).

Композиции получали путем смешивания выбранных ингредиентов на лабораторной установке ЛДУ-МПП (Россия), работающей в режимах диссольвера и бисерной мельницы. Термографические исследования проводили на приборе NETZSCH STA 409 PC/PG при скорости подъема температуры  $0,5^\circ/\text{мин}$  в атмосфере воздуха в интервале температур  $20\text{--}1000^\circ\text{C}$  [9]. Рентгенограммы образцов снимали на дифрактометре D 8 DVANCE фирмы BRUKER (Германия).

Микроструктуру образцов определяли методом сканирующей электронной микроскопии на приборе LEO 1420. Напыление слоя золота на поверхность образцов производили на установке вакуумного напыления ВУП-2К.

Относительную твердость пленок определяли с помощью маятникового прибора 2124 ТМЛ ГОСТ 5233-89, адгезию – методом решетчатых надрезов ГОСТ 15140-78, прочность при ударе – на приборе У-1 ГОСТ 4765-73.

Вязкость композиций находили с помощью вискозиметра ВЗ-4 по ГОСТ 8420-74, а реологические свойства систем исследовали при температуре  $(20\pm 0,5)^\circ\text{C}$  на реометре «Physika MCR 101» (Anton Paar, Австрия) с воздушными подшипниками (программное обеспечение «Rheoplus») при использовании системы пластина–пластина с зазором между ними  $0,05 \text{ мм}$ . Измерение производили в стационарном режиме в области скоростей деформации сдвига  $0,1\text{--}300 \text{ с}^{-1}$ , охватывающей диапазоны гидродинамического воздействия, испытываемого системами при хранении (гравитационные силы), транспортировке  $(0,1\text{--}5,0) \text{ с}^{-1}$ , перемешивании в ламинарном режиме  $(10\text{--}300) \text{ с}^{-1}$ . Были построены кривые вязкости  $\eta_{\text{эфф}} = f(\dot{\gamma})$  и течения  $\tau = f(\dot{\gamma})$ , где  $\dot{\gamma}$  – скорость деформации,  $\text{с}^{-1}$ ;  $\tau$  – напряжение сдвига, Па;  $\eta_{\text{эфф}}$  – эффективная вязкость, Па·с. При этом соблюдали стационарный режим в диапазоне установившихся скоростей сдвига. Использовали методику при  $\dot{\gamma} = \text{const}$  (деформирование в каждом опыте с заданной  $\dot{\gamma}$ , поддерживаемой для всего данного опыта постоянной: равновесные условия стационарного потока).

Качество диспергирования и наполнения смолы (степень перетира) контролировали с помощью гриндометра «Клин» по ГОСТ 6589-74. Время высыхания покрытия изучали по ГОСТ 19007-73. Адгезию получаемого с использованием наполненной полисилоксановой смолы покрытия к подложкам определяли по ГОСТ 15140-78; твердость покрытия – с помощью маятникового прибора по ГОСТ 5233-89; прочность покрытия при ударе – по ГОСТ 4765-73; стойкость к статическому воздействию жидкостей – по ГОСТ 9.403-80.

Термостойкость изучали следующим способом: образцы покрытий помещали в муфельную печь СНОЛ 7.2./1100, выдерживали при температуре  $500^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, охлаждали и проводили визуальный осмотр и измерения.

Для определения КУС использовали гониометр KRUSS DSA 25B (Германия) с диапазоном измерения от 1 до 180° с точностью  $\pm 0,1^\circ$ . Измерения проводили путем нанесения капель дистиллированной воды объемом 7–10 мкл на поверхность образца. На каждом образце проводилось не менее пяти измерений на разных участках поверхности и рассчитывали среднее арифметическое значение КУС.

**Результаты и их обсуждение.** С целью выбора ингредиентов состава композиции для термостойких покрытий были проведены исследования основополагающих из них с помощью дериватографии (рис. 1).

Из рис. 1, *a*, видно, что термодеструкция индивидуальной смолы начинается в области температур 255–299 °С и заканчивается при достижении 600 °С, при которой потеря массы образца составляет 50 %. Дальнейший нагрев образца до 900 °С приводит дополнительно лишь к небольшой потере массы (1,5 мас.%). Процесс окисления алюминиевого пигмента начинается в области температуры 400 °С и сопровождается интенсивным приростом массы образца (рис. 1, *b*). Так, при достижении температуры 900 °С общий прирост массы образца составил 49,4 %. Термограмма композиции, содержащей алюминиевый пигмент и смолу (рис. 1, *c*), показывает, что в присутствии смолы процесс окисления пигмента значительно замедляется. Так, в температур-

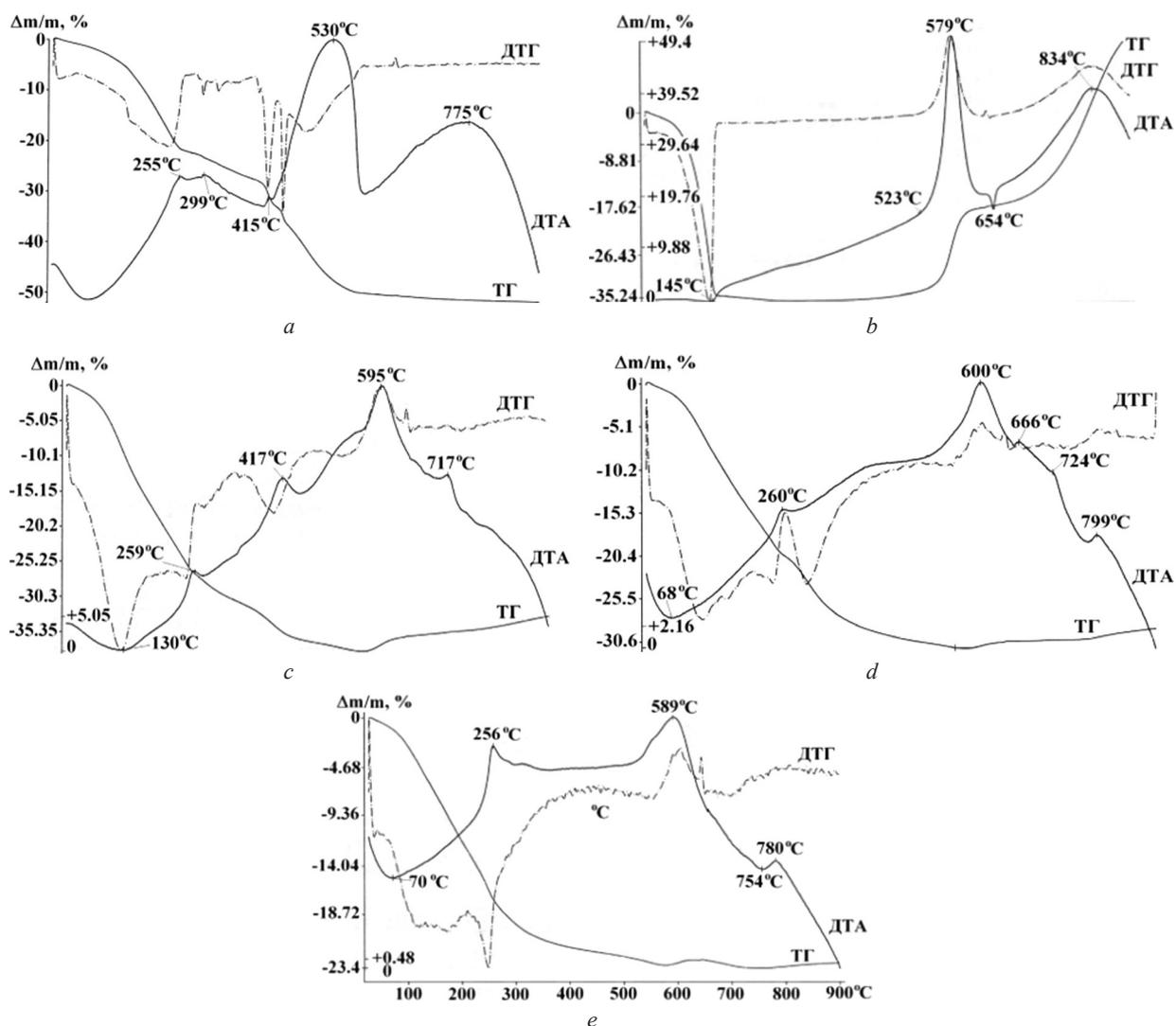


Рис. 1. Дериватограммы индивидуальных ингредиентов: смола Silikophen P 50 X (*a*), алюминиевая пудра (*b*) и композиций: алюминиевая пудра–смола (*c*), алюминиевой пудра–тальк–смола (*d*), алюминиевой пудра–тальк–микрослюда–смола (*e*)

Fig. 1. Derivatograms of individual ingredients: Silikophen P 50 X resin (*a*), aluminum powder (*b*) and compositions: aluminum powder–resin (*c*), aluminum powder–talc–resin (*d*), aluminum powder–talc–micromica–resin (*e*)

ном диапазоне 560–900 °С происходит прирост массы образца только на 5,05 %. На кривой ДТА данной композиции наблюдаются эндопики, три из которых (259, 417, 430 °С) связаны с термодеструкцией полимера, а экзопики при 595 и 717 °С – с окислением алюминиевого пигмента и продуктов деструкции полимера. Следовательно, можно сказать, что введение алюминиевого пигмента в смолу повышает ее термостойкость до ~ 600–650 °С.

Введение талька в композицию, содержащую алюминиевый пигмент и смолу приводит к дальнейшему замедлению процесса окисления пигмента (рис. 1, *d*). Прирост массы образца начинается несколько позже (при 580 °С) и по достижении 900 °С составляет 2,16 %. Термодеструкция смолы также замедляется и повышается термостойкость композиции до ~ 700 °С. Присутствие в данной композиции слюды приводит к тому, что на кривой ТГ в интервале температур 580–640 °С наблюдается прирост массы образца на 0,48 %, 640–720 °С – ее уменьшение на 0,7 %, а в интервале температур 720–900 °С – опять прирост на 0,46 % (рис. 1, *e*). Таким образом, общий прирост массы составляет всего 0,68 %. Согласно ДТА термостойкость композиции при введении микрослюды повышается на ~ 20–30 °С.

Наиболее сложной и энергоемкой стадией получения пигментированных композиций на основе кремнийорганических смол является диспергирование пигментов и наполнителей в пленкообразующей дисперсионной среде. Процесс получения пигментированной композиции в проводимом эксперименте включал следующие стадии: предварительное перемешивание в режиме диссольвера или бисерной мельницы вводимых пигментов и наполнителей в дисперсионной среде, состоящей из растворителя и небольшого количества смолы при различных скоростях вращения вала и рабочих тел (стадия 1); введение оставшегося расчетного количества пленкообразователя и перемешивание в данных диспергирующих устройствах в различных режимах (стадия 2).

Вначале была изучена возможность изготовления пасты (стадия 1) различными способами: а) в режиме диссольвера (скорость вращения вала 500, 1000 и 2000 об/мин); б) в режиме бисерной мельницы (скорость вращения вала 200, 300 и 500 об/мин) с применением в качестве мелющих тел стеклянных шариков диаметром 4 мм. При этом все остальные параметры технологического процесса (концентрации компонентов, последовательность их введения, время диспергирования фиксировались). В качестве контролируемого показателя эффективности диспергирования выбран параметр степень перетира. Такие исследования вначале проводили на модельной системе, включающей следующие ингредиенты, мас. %: Silikophen P 50X – 30, слюда – 5, аэросил – 8, бентонит – 4, алюминиевая пудра – 12, сольвент – 43. Результаты приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Степень перетира модельной композиции при получении ее на различных диспергирующих устройствах

Table 1. The degree of grinding of the model composition when receiving it on various dispersing devices

Контролируемый показатель	Скорость вращения вала диссольвера, об/мин			Скорость вращения вала бисерной мельницы, об/мин		
	500	1 000	2 000	200	300	500
Степень перетира, мкм	60	30	30	70	50	45

Из табл. 1 следует, что режим диспергирования в диссольвере при 1 000 об/мин обеспечивает наибольший эффект пигментирования. Степень перетира при незначительном пенообразовании составляет 30 мкм. Недостаточный перетир в случае применения диспергирования в режиме бисерной мельницы объясняется высоким пенообразованием. Известно, что появление многочисленных пузырьков воздуха снижает эффективность контакта ее рабочих тел диспергатора с агрегатами частиц порошков (уменьшается напряжение сдвига и удара). В силу этих причин в дальнейшем применяли диспергирование в диссольвере.

На рис. 2 представлены результаты получения композиции со скоростью вращения вала диссольвера 1 000 об/мин при различном времени диспергирования. Откуда следует, что размеры частиц начинают уменьшаться после 20 мин диспергирования, достигая 25–30 мкм.

В табл. 2 представлены величины твердости формирующихся покрытий на основе пигментированной смолы «Silikophen P 80 X» при различных толщине и применяемых растворителях.

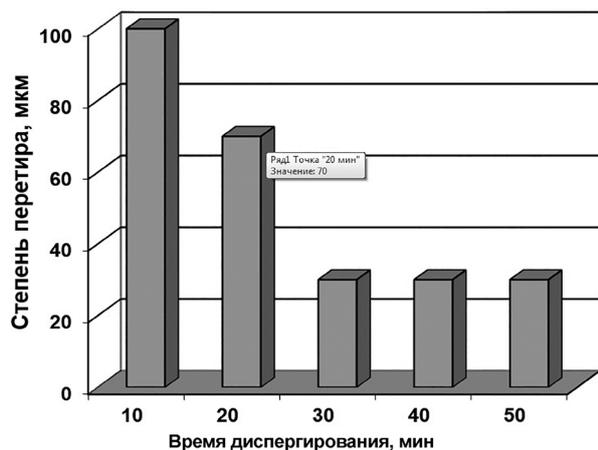


Рис. 2. Зависимость степени перетира композиции от времени диспергирования

Fig. 2. Dependence of the grinding degree of the composition on the dispersion time

менялось от 15 до 30 мас.%. Оценку влияния данного фактора осуществляли по изменениям твердости покрытия, адгезии его к стали марки 08 кп (табл. 3, 4)

Т а б л и ц а 2. Зависимость твердости покрытий, полученных на основе пигментированной модельной композиции, от их толщины, природы растворителя и времени сушки

Table 2. Dependence of the hardness of coatings obtained on the basis of a pigmented model composition on their thickness, solvent nature and drying time

Вид растворителя	Толщина покрытия, мкм	Свойство покрытия	
		время сушки до степени 3, мин	твердость покрытия, усл. ед.
Ксилол	30	15	0,29
	60	20	0,18
Сольвент	30	32	0,15
	60	45	0,13

Т а б л и ц а 3. Твердость покрытий в зависимости от концентрации пигмента и времени сушки

Table 3. Hardness of coatings depending on the concentration of pigment and drying time

Индекс состава	Содержание пигмента, мас.%	Твердость покрытия, отн.ед.	
		время сушки, ч	
		0,3	24
A1	15	0,17	0,30
A2	20	0,16	0,29
A3	25	0,18	0,25
A4	30	0,17	0,28

Как видно из табл. 3, 4 концентрация пигмента не оказывает существенного влияния на твердость покрытия и адгезию его к стальной поверхности. Максимальная твердость покрытия достигается уже через сутки после нанесения и составляет 0,25–0,30 отн. ед. Адгезия, однако, заметно зависит от толщины покрытия (табл. 4). Так, при толщине его 20 мкм все составы обладают адгезией 0–1 балл (края надрезов полностью гладкие, нет признаков отслаивания ни в одном квадрате решетки). Увеличение толщины покрытий более 20 мкм отрицательно сказывается на адгезии.

Важным показателем качества композиций, влияющим серьезным образом также и на параметры получаемых покрытий, являются их реологические свойства, от которых зависят смачивание поверхностей субстратов и растекаемость по ним. Результаты реологических исследований приведены на рис. 3 для составов с различным содержанием реологической добавки.

Из табл. 2 следует, что использование сольвента увеличивает время сушки и уменьшает твердость покрытия. В то же время, как было установлено, адгезия, стойкость к удару и термостойкость этих покрытий, полученных с использованием композиций как с сольвентом, так и с ксилолом, имели примерно одинаковые значения. Поскольку целью работы являлось создание покрытий ускоренной сушки при температуре 20 °С, был проведен ряд экспериментов и определено оптимальное суммарное количество и соотношение растворителей ксилол–сольвент в композиции, мас.% – 1,5:1.

Для определения влияния концентрации пигмента (алюминиевой пудры) на физико-химические и технологические свойства композиции и покрытия были приготовлены составы А1–А4, в которых содержание алюминиевой пудры из-

Из приведенного рисунка видно, что при сдвиговой деформации данных композиций обнаружено течение, характерное для псевдопластических систем с небольшими статическими пределами текучести ( $\tau_k$ ). Увеличение содержания бентонита в составе композиции от 3 до 5 мас.% способствует росту эффективной вязкости при скорости сдвига  $16 \text{ с}^{-1}$  от 106 до 150 мПа·с и  $\tau_k$  также увеличивается от 2,3 (3 мас.%) до 3,6 Па (5 мас.%). Так как образующиеся коагуляционные структуры в данных композициях обладают относительно невысокой прочностью и при небольших скоростях сдвига (начиная с  $50 \text{ с}^{-1}$ ) текут как ньютоновские жидкости, то это свидетельствует об их хороших пленкообразующих свойствах, которые достигаются уже при небольших сдвиговых усилиях. В таких дисперсионных средах, как известно, облегчается диспергирование порошкообразных ингредиентов, наблюдается хорошее растекание композиций по поверхности субстрата при различных способах их нанесения.

Таблица 4. Зависимость адгезии покрытия к поверхности стали от концентрации пигмента и его толщины

Table 4. Dependence of the adhesion of the coating to the steel surface on the concentration of the pigment and its thickness

Индекс состава	Содержание пигмента, мас.%	Толщина, мкм	Адгезия, балл
A1	15	20	0–1
		от 20 до 30	2
		>30	4
A2	20	20	0–1
		от 20 до 30	2
		>30	3–4
A3	25	20	0–1
		от 20 до 30	3–4
		>30	5
A4	30	20	0–1
		от 20 до 30	3
		>30	4–5

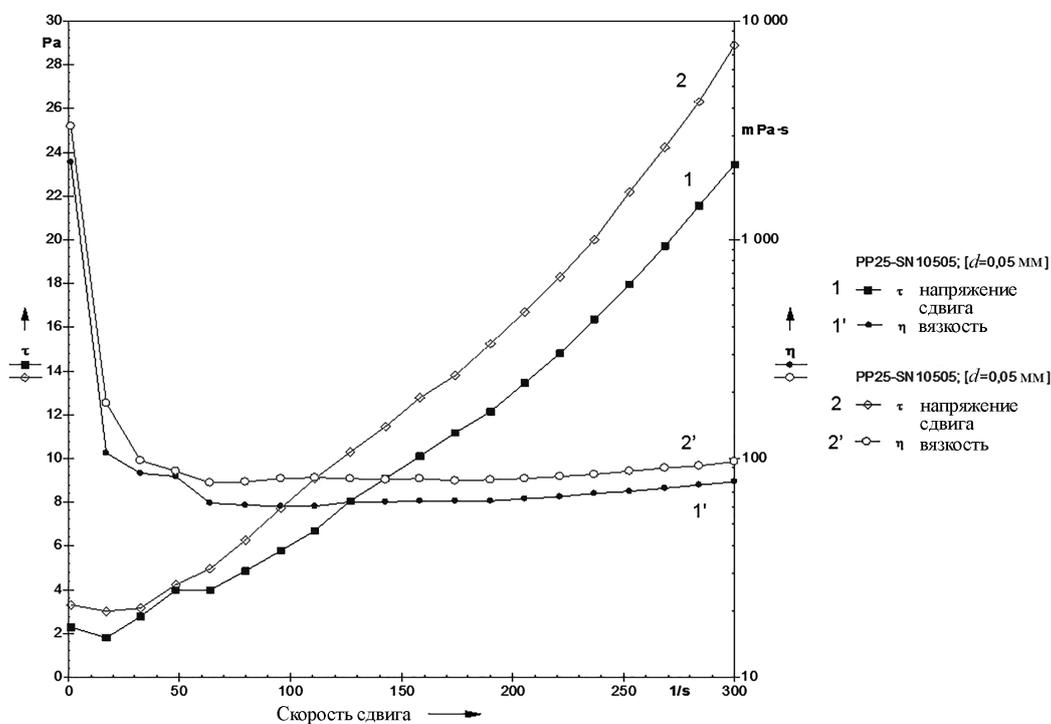


Рис. 3. Зависимость вязкости ( $\eta$ ) и напряжения сдвига ( $\tau$ ) от скорости сдвига ( $\gamma$ ) для составов с содержанием бентонита, мас.%. 1 – 3, 2 – 5

Fig. 3. Dependence of viscosity ( $\eta$ ) and shear stress ( $\tau$ ) on the shear rate ( $\gamma$ ) for the compositions with bentonite content, wt.%. 1 – 3, 2 – 5

На основе проведенных исследований по подбору ингредиентов и установлении закономерностей влияния их содержания на основные физико-механические характеристики композиций и термостойких покрытий на их основе, а также принимая во внимание структурно-механические свойства составлена рецептура лакокрасочного термостойкого материала (ЛКТМ).

Для проведения химической гидрофобизации образуемого термостойкого покрытия с целью усиления его антикоррозионных свойств были использованы суспензии аэросила HDK 12Н и наночастиц, полученных пиролизом пропан-бутановой смеси, в органорастворимом фторопластовом лаке ЛФ 32ЛН, который применялся при гидрофобизации алюминиевых пластин [11]. Гидрофобизация осуществлялась путем полива указанной на разработанное термостойкое покрытие стальной пластины (сталь Ст3). Высушенный при 20 °С после нанесения финишного слоя образец подвергался затем температурной обработке при 250 °С. Морфологию и структуру поверхности покрытия после гидрофобизации контролировали методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (рис. 4) и измерениями (КУС) гистерезиса смачивания (угла скатывания) водой (рис. 5, табл. 4).

Установлено, что наибольшее влияние на КУС оказывает концентрация лака ЛФ 32ЛН и содержания в нем аэросила. Так, с увеличением концентрации аэросила от 1 до 2 мас.% КУС возрастает от 90 до 170°, а при увеличении концентрации лака более 5 мас.%, наоборот падает, что вызвано, по-видимому, сглаживанием шероховатости поверхности (рис. 4, *с*) по мере роста толщины лаковой пленки. Увеличение содержания в композиции нанодобавки углерода оказывает значительно меньшее влияние на КУС. Если капли воды, помещенные на поверхность, покрытую лаком ЛФ 32ЛН с добавкой только аэросила (КУС 165°), не скатываются с нее даже при угле наклона пластины 90° («липкая гидрофобность»), то при введении даже небольшого содержания

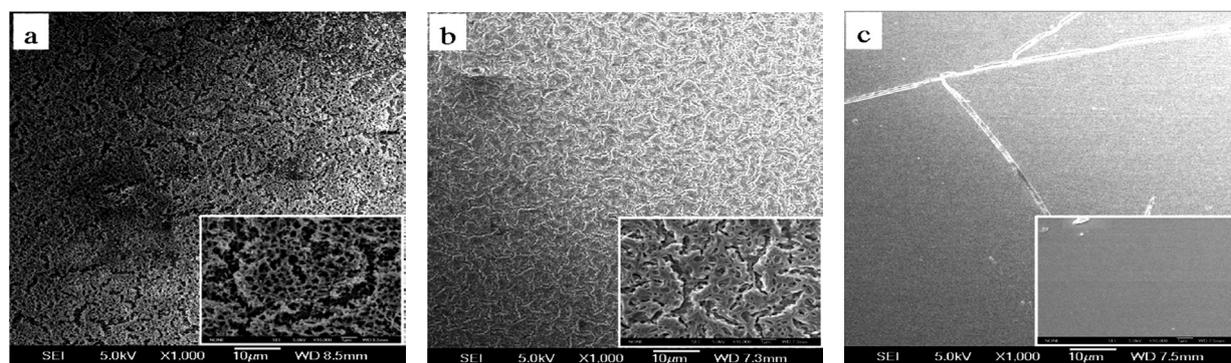


Рис. 4. СЭМ гидрофобизирующих пленок на основе фторопластового лака ЛФ 32ЛН, содержащего различное количество, мас.‰: *a* – 2, *b* – 5, *c* – 10. Содержание аэросила – 2 мас.‰; толщина пленок – 3–5 мкм

Fig. 4. SEM of hydrophobizing films based on fluoroplastic varnish LF 32LN, containing different amounts, wt.‰: *a* – 2, *b* – 5, *c* – 10. Aerosil content – 2 wt.‰; the thickness of the films is 3–5 µm

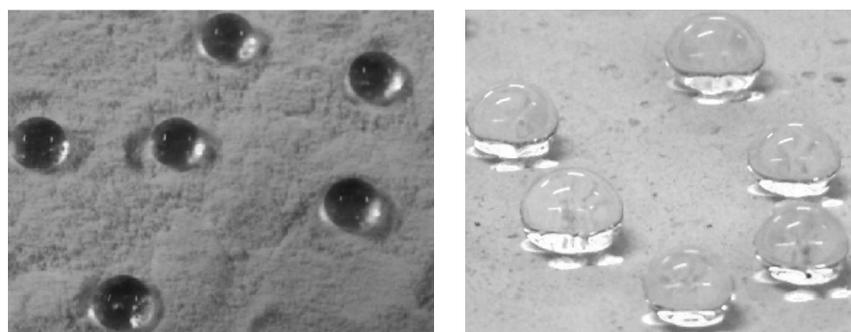


Рис. 5. Капли воды на поверхности гидрофобизированного термостойкого покрытия

Fig. 5. Water droplets on the surface of a hydrophobized heat-resistant coating

нанодобавок угол скатывания снижается до 5–10 ° («скользящая гидрофобность»). В этом случае покрытие приобретает супергидрофобность (эффект «лотоса»), сохраняющаяся длительное время (не менее 60 дней при 20 °С), а также выдерживает воздействие температуры до 300 °С.

На основании проведенных исследований изготовлен опытный образец комплексного термостойкого, супергидрофобного антикоррозионного покрытия на стальной поверхности, испытания которого показали его высокие защитные свойства (табл. 5).

Т а б л и ц а 5. Свойства экспериментального образца комплексного гидрофобно-термостойкого покрытия  
Table 5. Properties of the experimental sample of a complex hydrophobic-heat-resistant coating

Наименование показателей	Полученные показатели	Метод испытаний
Рабочая вязкость композиции при температуре (20±0,5)°С по вискозиметру типа ВЗ-4, с	47	ГОСТ 8420-74
Величина сухого остатка в композиции, мас.%	47–53	
Время высыхания до Ст3, мин при 20 °С, при 150 °С, не более	20 10	ГОСТ 19 007-73
Степень перетира, мкм	35	ГОСТ 65-89-74
Адгезия покрытия к основанию, балл	1	ГОСТ 15 140-78
Твердость покрытия по ТМЛ, не менее, отн.ед.	0,24	ГОСТ 5233-89
Прочность покрытия при ударе по прибору У-1 при 20 °С, не менее, см После термообработки при 450–500 °С в течение 3 ч, не менее	40 10	ГОСТ 4765-73
Краевой угол смачивания, град., не менее непосредственно после гидрофобизации после хранения в течение 60 дней	170 165	
Гистерезис смачивания (угол скатывания, капли), град., не более	10	
Стойкость к статическому воздействию воды при 20 °С, не менее, ч	500	ГОСТ 9.403-80
Стойкость к воздействию машинного масла, не менее, ч	150	ГОСТ 9.403-80
Стойкость в растворе 3 %-ного хлористого натрия, не менее, ч	100	ГОСТ 9.403-80
Термостойкость покрытия при температуре 500–600 °С, не менее, ч	3	ГОСТ 9.406-84

Как видно из приведенной таблицы, все основные свойства изготовленного экспериментального образца свидетельствуют, что полученное комплексное покрытие является супергидрофобным, термостойким и обладает достаточно высокими антикоррозионными свойствами.

**Заключение.** Показано, что наибольшее влияние на характеристики композиций и термостойких покрытий на их основе оказывают природа и содержание наполнителей, пигмента, малых добавок и толщина покрытий. Исследованы способы получения состава композиции для термостойких покрытий с применением диссольверов, бисерной мельницы в различных режимах работы, что позволило разработать технологический процесс изготовления термостойкого лакокрасочного материала.

Экспериментально обоснован выбор ингредиентов состава термостойкой краски для защиты металлических поверхностей от воздействия температур при 500–600 °С и разработана ее рецептура. Предложен состав финишного гидрофобизирующего слоя на основе суспензии аэросила HDK 12Н и углеродных наночастиц во фторсодержащем лаке ЛФ 32ЛН с целью получения комплексного термостойкого, супергидрофобного и антикоррозионного покрытия для защиты металлических изделий, эксплуатирующихся в экстремальных условиях.

#### Список использованных источников

1. Effects of siloxane plasma coating on the frictional properties of polyester and polyamide fabrics / E. Bertaux [et al.] // Surface and Coat. Technol. – 2009. – Vol. 204, N 1–2. – P. 165–171.
2. Минасян, Р. М. Пути повышения термостойкости кремнийорганических эластомерных материалов / Р. М. Минасян, А. Н. Поливанов, О. И. Минасян // Клеи. Герметики. Технологии. – 2015. – № 7. – С. 24–26.

3. Головина, Е. В. Влияние кремнийсодержащих компонентов на термостойкость и снижение горючести огнезащитных составов интумесцентного типа / Е. В. Головина, О. В. Беззапонная // Проблемы управления рисками в техносфере. – 2018. – Т. 46, № 2. – С. 110–119.
4. Тимофеева, С. В. Защитные материалы пониженной пожарной опасности. Модифицирование силоксановых покрытий соединениями алюминия / С. В. Тимофеева, А. С. Малясова, О. Г. Хелевина // Пожаровзрывобезопасность. – 2010. – Т. 19, № 10. – С. 25–29.
5. Термостабилизация и керамообразование силиконовых резин / В. М. Копылов [и др.] // Каучук и резина. – 2015. – № 5. – С. 52–57.
6. Кахраманов, Н. Т. Состояние проблемы получения, исследования и применения кремнийорганических полимеров / Н. Т. Кахраманов, Р. В. Гурбанова, Ю. Н. Кахраманлы // Евразийский союз ученых. – 2016. – Т. 27, № 2. – С. 112–118.
7. Комплексные системы лакокрасочных покрытий для защиты металлических полимерных композиционных материалов, а также их контактных соединений от воздействия агрессивных факторов / Е. Н. Каблов [и др.] // Лакокрасочные материалы и их применение. – 2016. – № 6. – С. 32–35.
8. Неёлова, О. В. Защитные покрытия на основе кремнийорганических лестничных блок-сополимеров, применяемые в микроэлектронике / О. В. Неёлова, Р. А. Газзаева, Л. Б. Коблова // Фундаментальные исследования. – 2016. – № 2-1. – С. 76–80.
9. Шайдурова, Г. И. Дериватографическое исследование металлонаполненных термостойких покрытий на кремнийорганической основе / Г. И. Шайдурова, С. А. Лобковский, И. Л. Васильев // Пром. окраска. – 2007. – № 5. – С. 42–43.
10. Беззапонная, О. В. Оценка влияния минеральных наполнителей на термостойкость и горючесть огнезащитного состава интумесцентного типа на силиконовой основе / О. В. Беззапонная, Е. В. Головина // Журн. прикл. химии. – 2018. – Т. 91, № 1. – С. 104–109.
11. Смачивание изотропных микротекстур, сформированных на поверхности стекла и алюминия / В. Д. Кошевар [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 3. – С. 309–317. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-3-309-317>

## References

1. Bertaux E., LeMarec E., Crespy D., Rossi R., Hegemann D. Effects of siloxane plasma coating on the frictional properties of polyester and polyamide fabrics. *Surface and Coatings Technology*, 2009, vol. 204, no. 1–2, pp. 165–171. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2009.07.016>
2. Minas'yan P. M., Polivanov A. N., Minas'yan O. I. Ways to increase the heat resistance of organosilicon elastomeric materials. *Klei. Germetiki, tekhnologii = Adhesives. Sealants. Technologies*, 2015, no. 7, pp. 24–26 (in Russian).
3. Golovina E. V., Bezzaponnaya O. V. Influence of silicon-containing components on heat resistance and reduction of flammability of intumescent flame retardants. *Problemy upravleniya riskami v tekhnosfere = Problems of Risk management in the technosphere*, 2018, vol. 46, no. 2, pp. 110–119 (in Russian).
4. Timofeeva S. V., Malyasova A. S., Khelevina O. G. Protective materials of reduced fire hazard. Modification of siloxane coatings with aluminum compounds. *Pozharovzryvobezopasnost' = Fire and explosion safety*, 2010, vol. 19, no. 10, pp. 25–29 (in Russian).
5. Kopylov V. M., Kovyazin V. A., Kopyleva E. A., Fedorov A. Yu. Thermostabilization and ceramic formation of silicone rubbers. *Kauchuk i rezina*, 2015, no. 5, pp. 52–57 (in Russian).
6. Kakhramanov N. T., Gurbanova R. V., Kakhramanly Yu. N. State of the problem of obtaining, research and application of organosilicon polymers. *Evrasiiskii soyuz uchenykh = Eurasian Union of Scientists*, 2016, vol. 27, no. 2, pp. 112–118 (in Russian).
7. Kablov E. H., Semenova L. V., Es'kov A. A., Lebedeva T. A. Complex systems of paint and varnish coatings for the protection of metal polymer composite materials, as well as their contact joints from the effects of aggressive factors. *Lakokrasochnye materialy i ikh primenenie = Russian Coatings Journal*, 2016, no. 6, pp. 32–35 (in Russian).
8. Neelova O. V., Gazzaeva P. A., Koblova L. B. Protective coatings based on organosilicon ladder block copolymers used in microelectronics. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*, 2016, no. 2-1, pp. 76–80 (in Russian).
9. Shaidurova G. I., Lobkovskii S. A., Vasil'ev I. L. Derivatographic study of metal-filled heat-resistant coatings on an organosilicon basis. *Promyshlennaya okraska = Industrial Coatings*, 2007, no. 5, pp. 42–43 (in Russian).
10. Bezzaponnaya O. V., Golovina E. V. Evaluation of the effect of mineral fillers on the heat resistance and flammability of the intumescent type flame retardant composition on a silicone base. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2018, vol. 91, no. 1, pp. 96–100. <https://doi.org/10.1134/s1070427218010159>
11. Koshevar V. D., Kazhuro I. P., Shkadretsova V. G., Pis'menskaya A. S. Wetting of isotropic microtextures formed on the surface of glass and aluminum. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2019, vol. 55, no. 3, pp. 309–317 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-3-309-317>

### Информация об авторах

*Кошевар Василий Дмитриевич* – д-р хим. наук, профессор, зав. лаб. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: koshevar@igic.bas-net.by

*Шкадрецова Валентина Георгиевна* – ст. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shgv@igic.bas-net.by

*Письменская Александра Сергеевна* – мл. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: as.pismenskaya@mail.ru

### Information about the authors

*Vasily D. Koshevar* – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: koshevar@igic.bas-net.by

*Valentina G. Shkadretsova* – Senior Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shgv@igic.bas-net.by

*Alexandra S. Pismenskaya* – Junior Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: as.pismenskaya@mail.ru

**АГЛЯДЫ**  
**REVIEWS**

УДК 547.7+547.8+547.1+547.518+547.92  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-356-384>

Поступила в редакцию 23.03.2021  
Received 23.03.2021

**Е. А. Акишина, Е. А. Дикусар**

*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

**ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
АЗОТСОДЕЖАЮЩИМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ\***

**Аннотация.** Соединения гетероциклического ряда имеют исключительно важное практическое значение, так как многие гетероциклы лежат в основе молекул ценнейших лекарственных веществ как природных (витамины, ферменты, алкалоиды и др.), так и синтетических биологически активных соединений. В работе в основном рассмотрены наиболее актуальные за последние 10 лет направления поиска лекарственных средств различного назначения путем модификации известных биоактивных природных, элементорганических и каркасных соединений 1,2-азольным, оксазольным, оксадиазольным, тиазольным, триазольным, пиридиновым, пиримидиновым гетероциклами. Химическая модификация позволяет повысить водорастворимость соединений, что является важным при выборе путей наиболее рационального введения препарата в организм, уменьшить токсичность соответствующих веществ, увеличить широту терапевтического действия, а также придать веществам новые ценные лечебные свойства, что таким образом в значительной мере расширит их применение в медицине и сельском хозяйстве.

**Ключевые слова:** 1,2-азолы, оксазол, оксадиазол, тиазол, триазол, пиридин, пиримидин, куркумин, ванилин, хитозан, стероиды, карборан, ферроцен, адамантан

**Для цитирования.** Акишина, Е. А. Химическая модификация различных соединений азотсодержащими гетероциклами / Е. А. Акишина, Е. А. Дикусар // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 356–384. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-356-384>

**E. A. Akishina, E. A. Dikusar**

*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

**CHEMICAL MODIFICATION OF DIFFERENT COMPOUNDS WITH  
NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES**

**Abstract.** Heterocyclic compounds have an extremely important practical application, since many heterocycles are the basis of the most valuable medicinal substances, both natural (vitamins, enzymes, alkaloids, etc.) and synthetic biologically active compounds. The work mainly considers the most relevant directions for various purposes drugs search by modifying known bioactive natural, organoelement and framework compounds with 1,2-azole, oxazole, oxadiazole, thiazole, triazole, pyridine, pyrimidine heterocycles over the past 10 years. Chemical modification makes it possible to increase the water solubility of the compounds, which is important when choosing the pathways for the most rational drug introduction into the body, to reduce the toxicity of the corresponding substances, to increase the breadth of the therapeutic action, and also to give new valuable medicinal properties, thus significantly expanding their application in medicine and agriculture

**Keywords:** 1,2-azoles, oxazole, oxadiazole, thiazole, triazole, pyridine, pyrimidine, curcumin, vanillin, chitosan, steroids, carborane, ferrocene, adamantane

**For citation.** Akishina E. A., Dikusar E. A. Chemical modification of different compounds with nitrogen-containing heterocycles. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 356–384 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-356-384>

**Введение.** Соединения гетероциклического ряда имеют исключительно важное практическое значение, так как многие гетероциклы лежат в основе молекул ценнейших лекарственных веществ как природных (витамины, ферменты, алкалоиды), так и синтетических биологически активных соединений (анальгин, метронидазол, цефтриаксон). Вещества, содержащие гетеро-

циклические фрагменты, численно занимают первое место в общем арсенале лекарственных препаратов.

В данной работе рассмотрены наиболее актуальные за последние 10 лет направления поиска лекарственных средств различного назначения путем модификации известных биоактивных природных, элементоорганических и каркасных соединений гетероциклическими азотсодержащими соединениями.

Одним из наиболее эффективных подходов к синтезу новых селективных терапевтических агентов является модификация природных биологически активных веществ. Обезболивающие препараты на основе морфина из опийного мака, противовоспалительные средства, созданные при изучении стероидных гормонов, сердечно-активные препараты из гликозидов дигиталиса, антибиотики и другие – это перечень лекарств, созданных на основе использования самих природных соединений или их производных и аналогов, включает около 50 % всех известных на сегодня медицинских препаратов [1]. С каждым годом количество статей, посвященных химической модификации куркумина, стероидных соединений, хитозана и синтезу их аналогов неуклонно увеличивается. В обзорах обобщены данные по синтезу и биологической активности производных куркумина [2, 3], стероидов [4–6], хитозана [7], модифицированных пяти- и шестичленными азотсодержащими гетероциклами. Бензальдегиды ванилинового ряда благодаря присутствию в его молекулах реакционноспособных функциональных групп служат эффективными блоками для конструирования на их основе новых биологически активных соединений [8, 9]. Природные соединения помогают изучить физиологические основы и молекулярные механизмы, отвечающие за биологическое действие многих активных соединений, и создавать современные концепции для разработки новых и более эффективных лекарств различного назначения.

Уникальные свойства карборановых и металлоценовых соединений делают их перспективными субстратами для синтеза на их основе противоопухолевых, противомикробных, антибактериальных препаратов [10–13]. Включение ферроценового фрагмента в органическую молекулу зачастую приводит к возникновению совершенно новых свойств и в том числе биологической активности. Это обусловлено увеличением скорости проникновения вещества через клеточные мембраны из-за высокой липофильности ферроценового фрагмента, а следовательно, протеканием аномального метаболизма ферроценсодержащего соединения [14]. Производные карборановых полиэдрических систем представляют интерес для фармакокинетических исследований в области бор-нейтронозахватной терапии опухолевых заболеваний, радионуклидной диагностики и терапии [15].

Высокая липофильность наряду с объемной структурой адамантанового радикала при его введении в молекулы различных биологически активных соединений также может в значительной мере промотировать и модифицировать их фармакологическое действие в связи с созданием благоприятных условий их транспорта через биологические мембраны, что согласуется с многочисленными литературными данными по биологической активности различных производных адамантанового ряда, модифицированных фрагментами гетероциклических соединений [16].

Химическая модификация может придать водорастворимость соединениям, что является важным при выборе путей наиболее рационального введения препарата в организм, уменьшить токсичность соответствующих веществ, увеличить широту терапевтического действия, а также придать веществам новые ценные лечебные свойства, что в значительной мере расширяет их применение в медицине и сельском хозяйстве.

В данном обзоре приведены наиболее характерные примеры модификации природных, элементоорганических и каркасных соединений 1,2-азольным, оксазольным, оксадиазольным, тиазольным, триазольным, пиридиновым, пиримидиновым гетероциклами. В работе рассмотрены подходы, основанные как на использовании готовых гетероциклических блоков для введения в молекулу, так и конструировании гетероциклической структуры на каркасе исследуемых соединений.

**Химическая модификация природных соединений и их синтетических аналогов.** Часто соединение, выделенное из природных источников и обладающее биологической активностью, не может быть использовано как таковое в качестве основы лекарственного препарата. В большинстве случаев необходима коррекция структуры с тем, чтобы приспособить ее к тем строгим

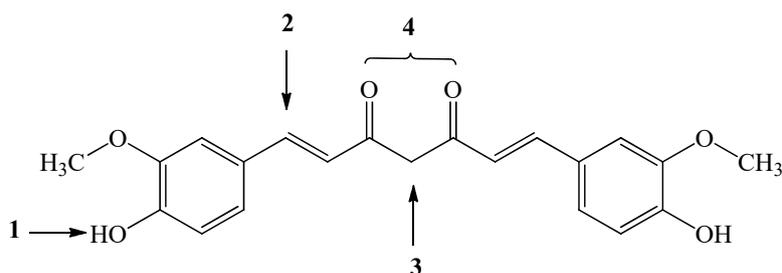
требованиям, которые предъявляются к лекарственным средствам. Среди таких требований следует в первую очередь отметить такие, как повышение активности действия, минимизация побочных эффектов, в частности токсического, и улучшение фармакокинетических свойств. При дизайне соединений также часто используется подход, заключающийся в комбинировании известных фармакофоров с фрагментами природных соединений.

Одним из перспективных и динамично развивающихся направлений является синтез гетероциклических производных куркумина и его аналогов. Куркумин, химическое соединение, содержащееся в клубневидных корневищах растения куркума и обладающее антиоксидантными свойствами, а также оказывающее сильное противовоспалительное, противовирусное, болеутоляющее, антимикробное действия [17, 18]. Производные куркумина интенсивно исследуются в качестве потенциальных лекарственных средств – противоопухолевых препаратов для терапии некоторых форм онкологических заболеваний [19, 20]. В эксперименте *in vitro* на клеточных культурах куркумин способен вызывать апоптоз раковых клеток без выраженного цитотоксического воздействия на здоровые клетки [21]. Многие исследования указывают на возможность использования производных куркумина в лечении болезни Альцгеймера [22].

С одной стороны, куркумин проявляет широкий спектр фармакологической активности и по результатам клинических испытаний признан безопасным [23]. Однако низкая биодоступность является определяющей причиной, ограничивающей его применение [24]. Вещество практически не растворяется в воде и плохо всасывается в пищеварительном тракте. Кроме того, куркумин относительно быстро метаболизируется и выводится из организма человека. В настоящее время изучаются различные подходы к улучшению биодоступности куркумина, включая химическую модификацию молекулы куркумина [25–27], разработку синтетических аналогов [28], обволакивание липосомами или мицеллами, комбинирование с природными и синтетическими усилителями биодоступности [29].

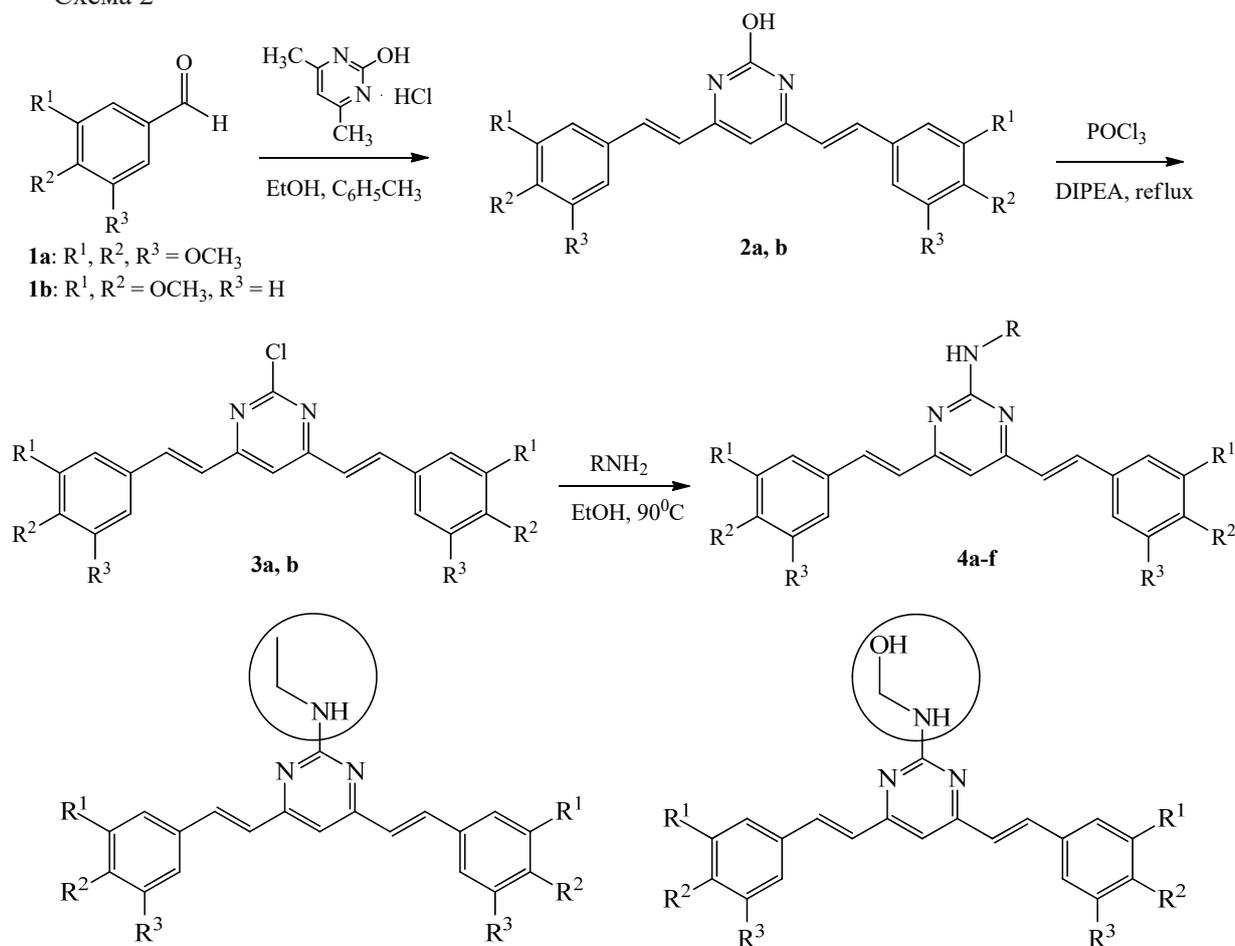
В молекуле куркумина имеется, по меньшей мере, четыре реакционных центра, способных подвергаться химической модификации (схема 1). Среди всех подходов к синтезу гетероциклических производных куркумина можно выделить основные направления: функционализация с участием гидроксильных групп [30, 31]; реакции, затрагивающие  $\beta$ -дикетонный фрагмент [25–27, 32]; C-алкилирование метиленового звена [33]; синтез аналогов куркумина [28, 34] (схема 1).

Схема 1



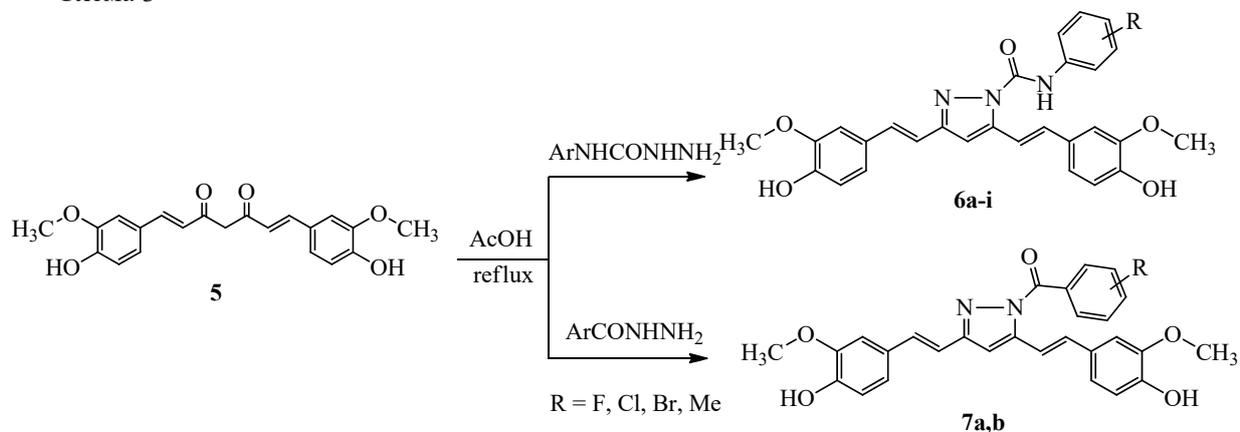
Известно, что в физиологических условиях (pH 7,2) куркумин очень быстро деградирует, что приводит к еще более низкой концентрации куркумина в крови, а это является причиной снижения его фармакологического действия. Синтез производных куркумина, в которых зафиксирована плоская система сопряжения, позволяет повысить стабильность и значительно увеличить растворимость в воде полученных соединений. Так, в работе [28] синтезированы пиримидинзамещенные аналоги куркумина **4 a–f** из гидрохлорида 4,6-диметил-2-гидрокси-пиримидина и соответствующего замещенного бензальдегида **1 a, b**, которые продемонстрировали значительную противоопухолевую активность на клеточных линиях рака толстой кишки человека (схема 2). Установлено, что наличие гидроксильных групп в пиримидиновом фрагменте имеет решающее значение для проявления цитотоксического действия полученных соединений.

Схема 2



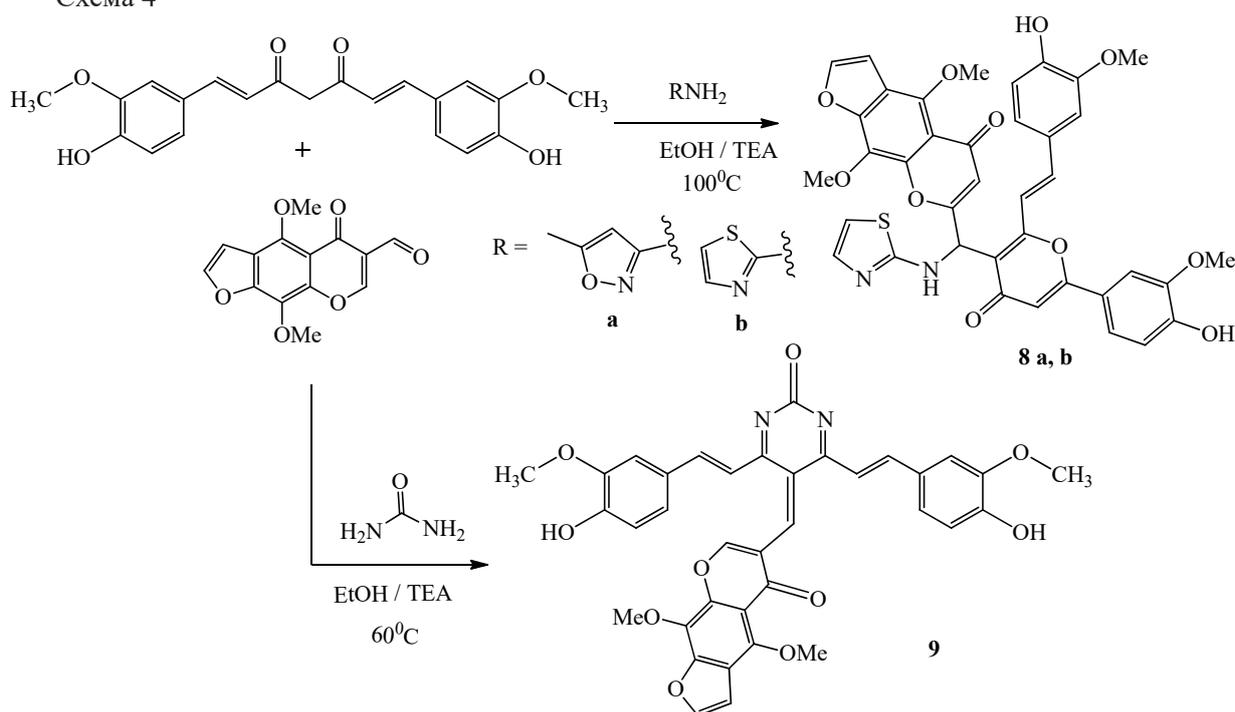
Путем присоединения арилгидразидов к  $\beta$ -дикетонному фрагменту молекулы куркумина **5** синтезированы новые пиразольные производные куркумина **6 a–i**, **7 a, b** и исследована их противоопухолевая активность на 60 клеточных линиях (схема 3) [25]. Пиразольные производные проявили себя как перспективные агенты для терапии различных видов раковых заболеваний.

Схема 3



В работе [26] была синтезирована серия соединений с гетероциклическими фрагментами изоксазола, тиазола, пиримидина и др. с использованием природных соединений куркумина и формил фуорохромона. Соединения **8 a, b** были получены кипячением в абсолютном этаноле смеси исходных веществ в присутствии триэтанолamina (ТЕА) (схема 4).

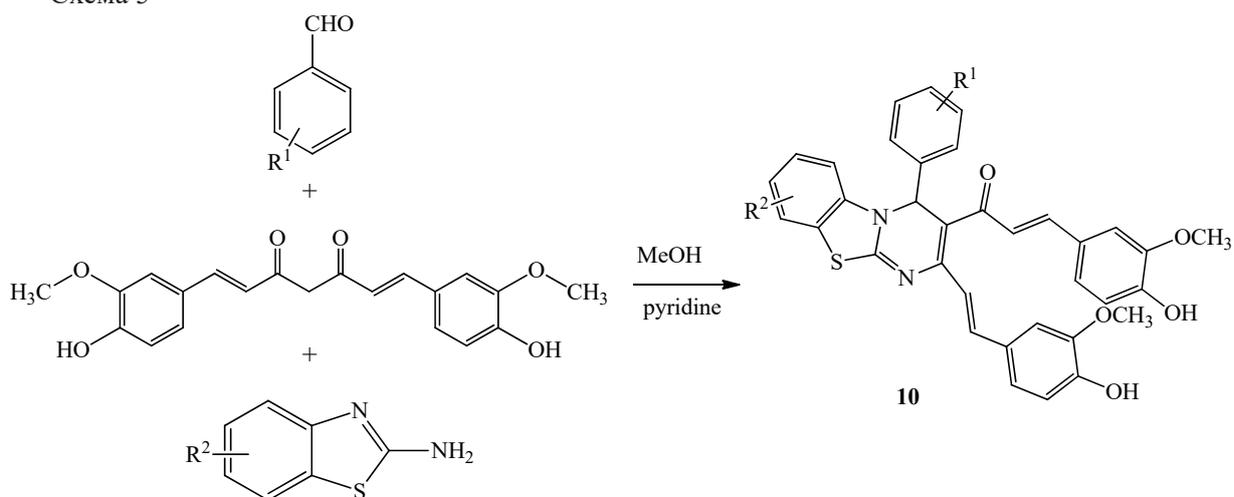
Схема 4



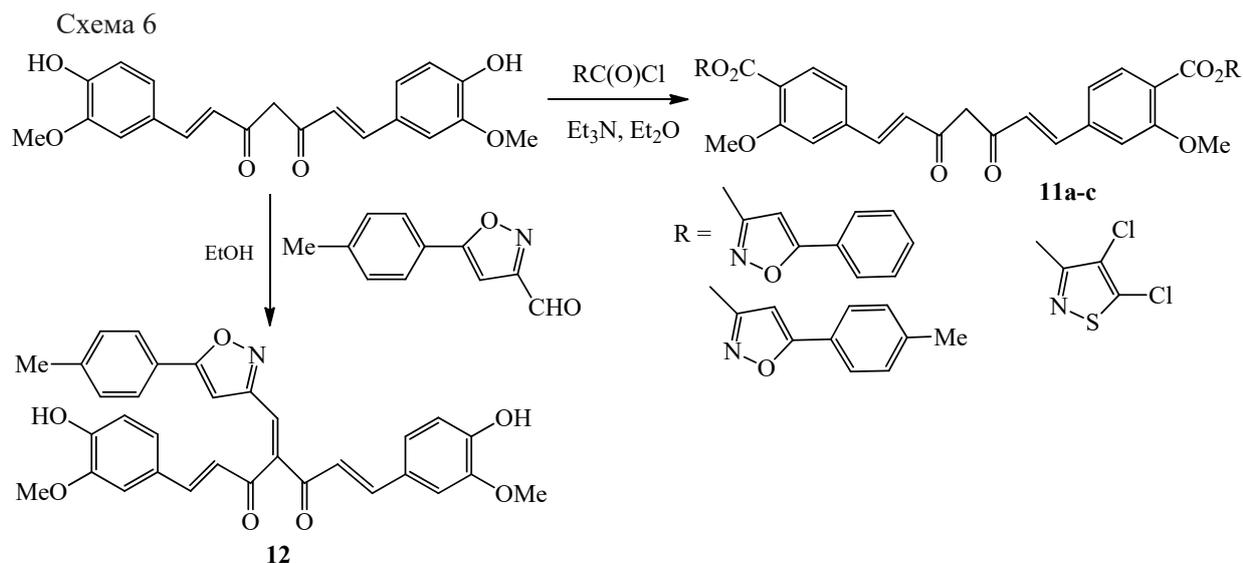
Соединение **9** было получено методом трехкомпонентной кислотно-катализируемой ( $\text{HCl}$ ) конденсации фурурохромон карбальдегида, куркумина и мочевины (реакция Биджинелли). По результатам испытаний биологической активности соединения **8 b** и **9** проявили высокую цитотоксическую активность на линиях клеток карциномы груди *MCF-7* и гепатоцеллюлярной карциномы *HEPG2* [26].

Методом трехкомпонентной реакции куркумина с замещенными бензальдегидами и бензотиазолами в метаноле в присутствии пиридина в качестве катализатора получена серия замещенных производных 4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол куркумина **10** (схема 5). Полученные соединения проявили высокую антимикробную и фунгицидную активность [27].

Схема 5

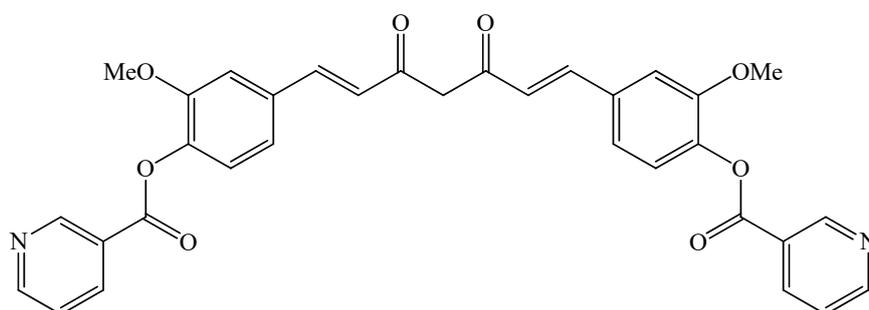


Описан синтез сложных эфиров куркумина и 5-арилизоксазол-3-, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновых кислот **11 a–c** и аддукта 5-(*p*-толил)изоксазол-3-карбальдегида с куркумином **12**. Сложные эфиры получали ацилированием куркумина хлорангидридами гетероциклосоодержащих карбоновых кислот в среде диэтилового эфира в присутствии триэтиламина [30] (схема 6).



Детально исследован механизм противоопухолевой активности куркуминникотината (схема 7) [31]. Производное куркумина продемонстрировало антипролиферативную активность на нескольких линиях клеток рака различного типа посредством запуска p53-зависимого апоптоза и остановки клеточного цикла. В сравнении с куркумином куркуминникотинат демонстрирует высокую селективность в отношении раковых клеток.

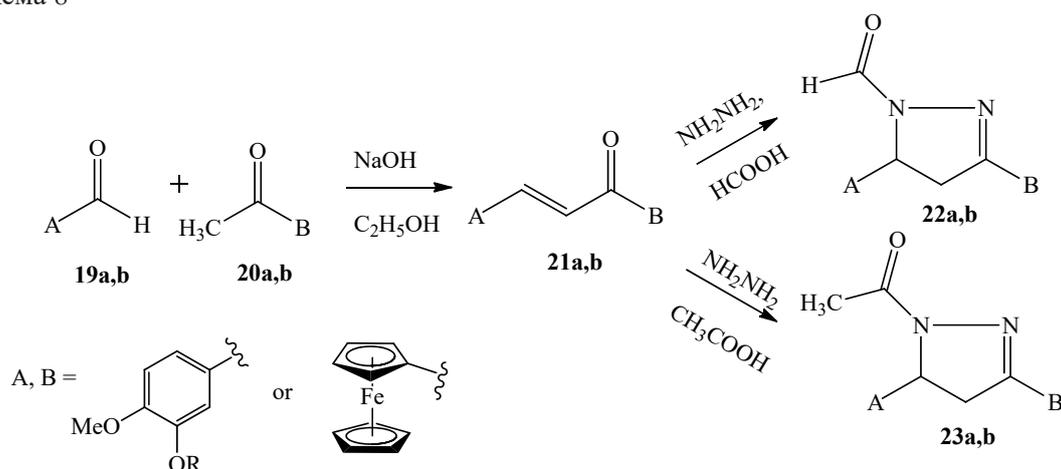
Схема 7



Ванилин и его гомологи, помимо использования в пищевой промышленности и парфюмерии, также обладают высоким синтетическим потенциалом и применяются в направленном синтезе различных биоактивных продуктов. Ванилин в значительных количествах содержится в плодах Ванили душистой (*Vanilla planifolia*, Andr.) и (*Vanilla pomona*), семейство Орхидные. Благодаря присутствию в их молекулах гидроксильной и альдегидной групп могут служить удобными и доступными исходными соединениями для получения на их основе целого ряда новых химических веществ, обладающих ценными и полезными свойствами [35–37]. Ароматические бензальдегиды часто выступают в качестве посредника для синтеза соединений, используемых в фармацевтической промышленности, для производства парфюмерии, специй.

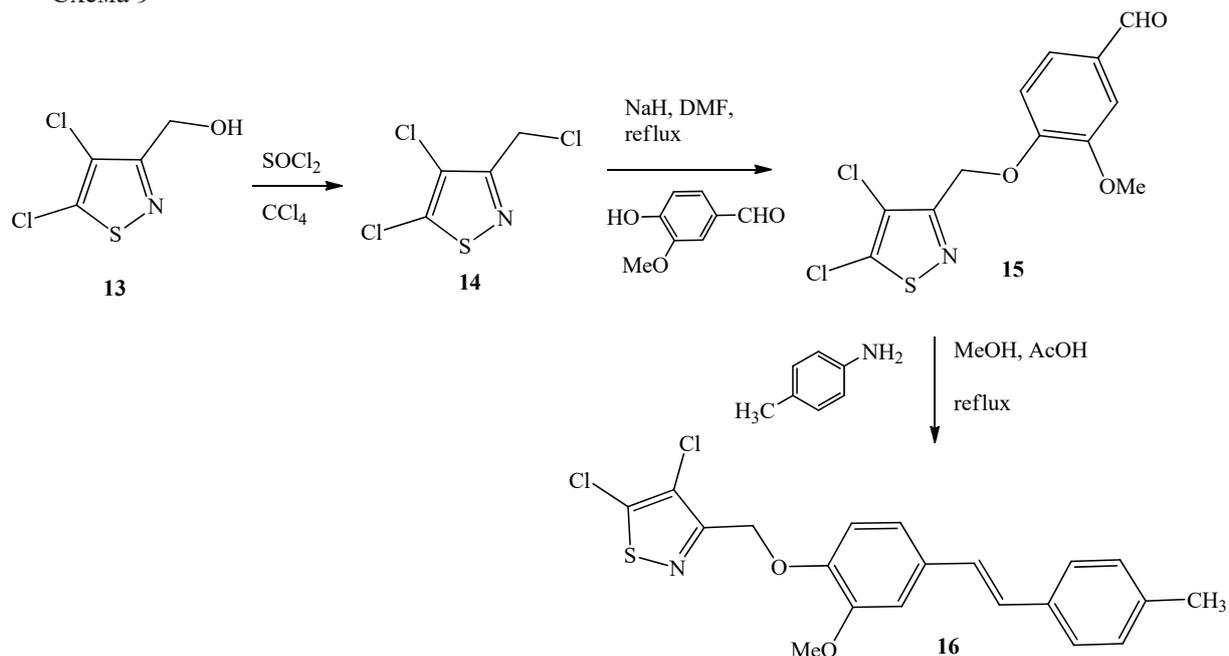
Синтетический потенциал ванилина использован для синтеза ферроценовых производных пиразолина. Халконы **21 a, b** были получены посредством реакции Клайзена–Шмидта из соответствующих метилкетонов **20 a, b** и ароматических альдегидов **19 a, b**, которые затем реагировали гидразингидратом в муравьиной/уксусной кислоте с образованием серии производных пиразолина **22 a, b**, **23 a, b** (схема 8). Синтезированные соединения проявили высокую антибактериальную активность в отношении *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*. Кроме того, ванилиновый фрагмент дает возможность модифицировать структуру и свойства путем изменения алкильных заместителей в *n*-положении ароматического ядра [35].

Схема 8



Установлено, что производные изотиазола с ванилиновым фрагментом проявляют синергический эффект в бинарных смесях с неоникотиноидными и пиретроидными инсектицидами [36]. Алкилированием ванилина 4,5-дихлор-3-хлорметилизотиазолом **14** был получен соответствующий эфир **15**, который вводился в реакцию с *n*-аминотолуолом с образованием основания Шиффа **16** (схема 9).

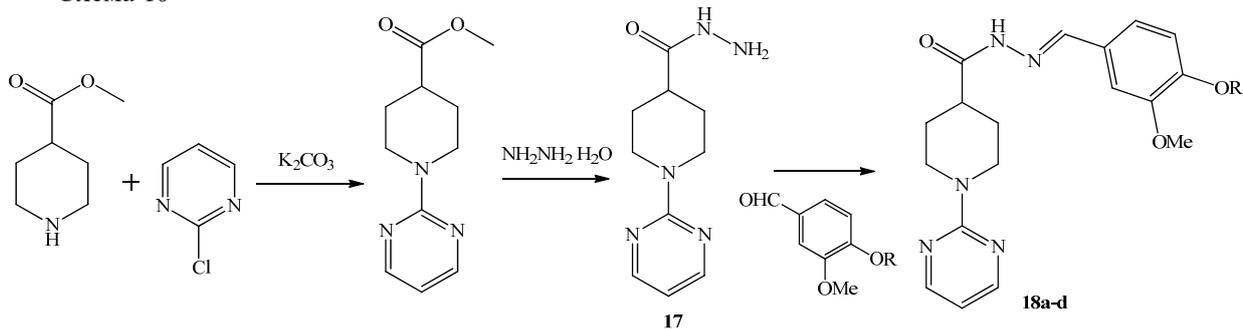
Схема 9



Ванилиновые производные гидразонов с пиперидиновым и пиримидиновым фрагментом проявили антибактериальную активность против штаммов грамположительных *S. aureus* и грамотрицательных *P. aeruginosa* бактерий, сравнимую с активностью коммерческих препаратов [37]. Гидразоны **18 a–d** получали кипячением гидразида **17** и различных замещенных бензальдегидов в растворе этанол/уксусная кислота в атмосфере азота (схема 10).

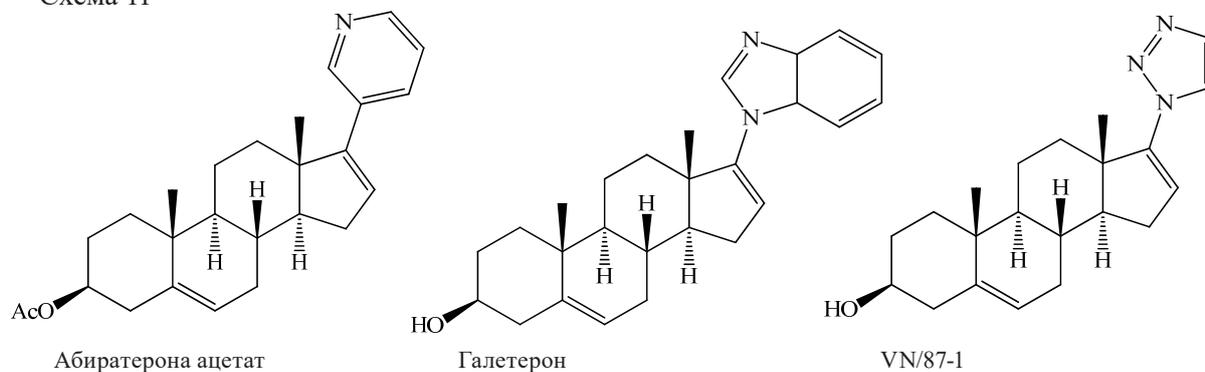
Среди многообразия природных доступных субстратов особое положение занимают стероиды, что связано с их высокой активностью и участием в важнейших процессах, протекающих в организме. Этот класс соединений обладает уникальными биологическими свойствами: наряду с высокой гормональной активностью, свойственной стероидам, они проявляют также сильную антимикробную, противотуберкулезную активность, действуют как антиоксиданты, нормализуют артериальное давление и уровень холестерина [38].

Схема 10



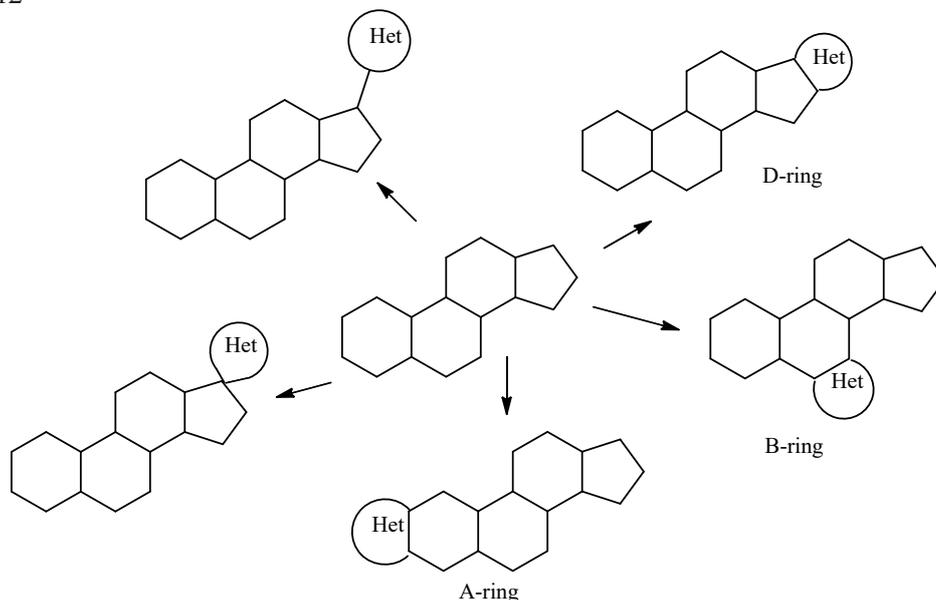
Среди разнообразных функционально-замещенных стероидов одними из наиболее востребованных в последнее время являются гетероциклические производные. В частности, к соединениям данного типа относятся ингибиторы  $17\alpha$ -гидроксилазы- $C_{17,20}$ -лиазы (CYP17), используемые при лечении рака предстательной железы. Примерами подобных препаратов являются Абиратерона ацетат, Галетерон, а также триазолсодержащий стероид VN/87-1 (схема 11) [39, 40].

Схема 11



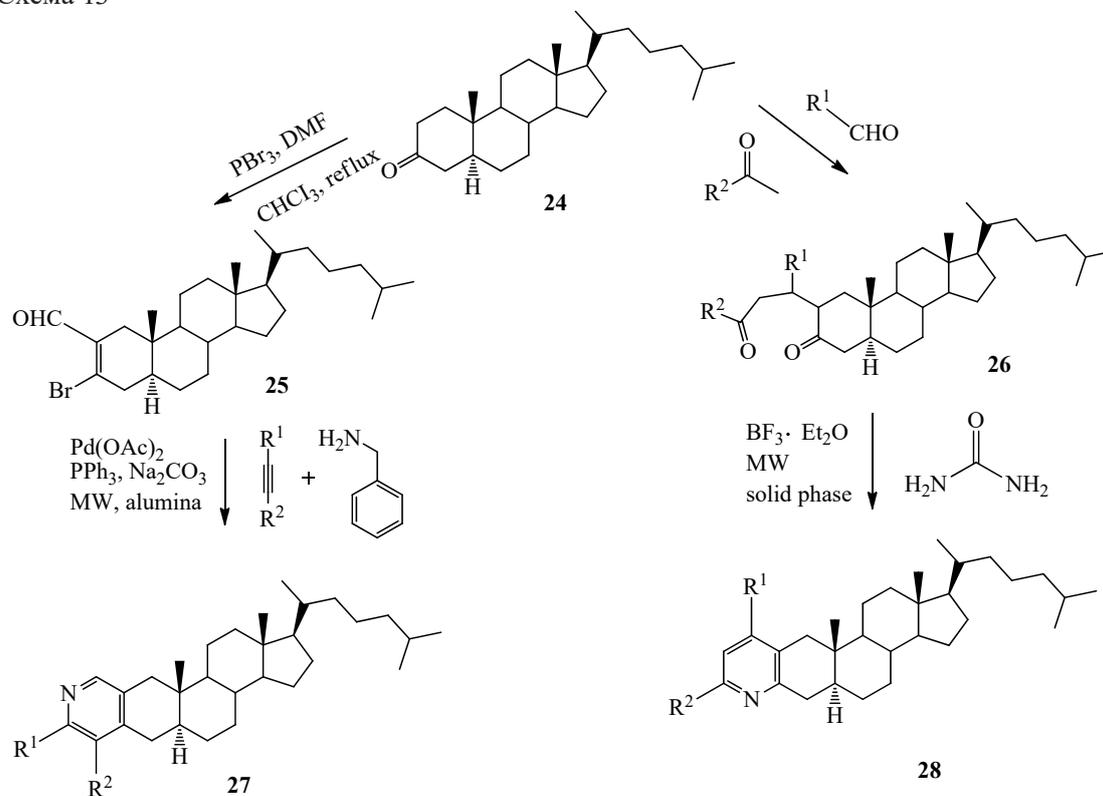
Все подходы к синтезу стероидных гетероциклов реализуются по следующим направлениям: синтез гетероциклических конденсированных систем по A-, B-, D-циклам стероида [41–44], синтез стероидных спирогетероциклов [45], синтез гетероциклов по боковой цепи стероида [46–49] (схема 12).

Схема 12



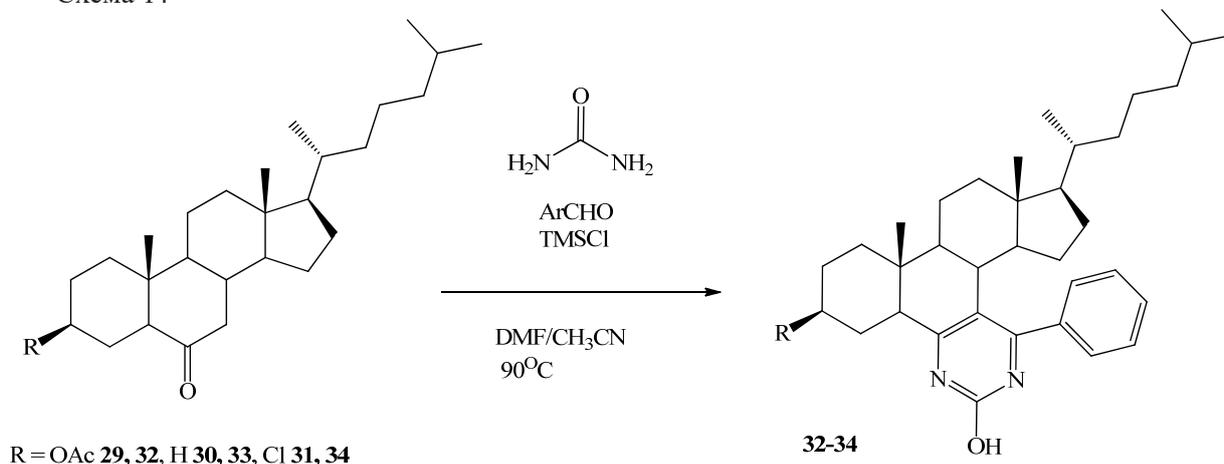
Разработаны методы синтеза стероидных замещенных пиридинов **27**, **28** в отсутствие растворителя при микроволновом облучении посредством реакций, катализируемых кислотой Льюиса ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) или  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  [41, 42] (схема 13). Промежуточные стероидные соединения **25** и **26** были синтезированы из кетостероида **24**.

Схема 13



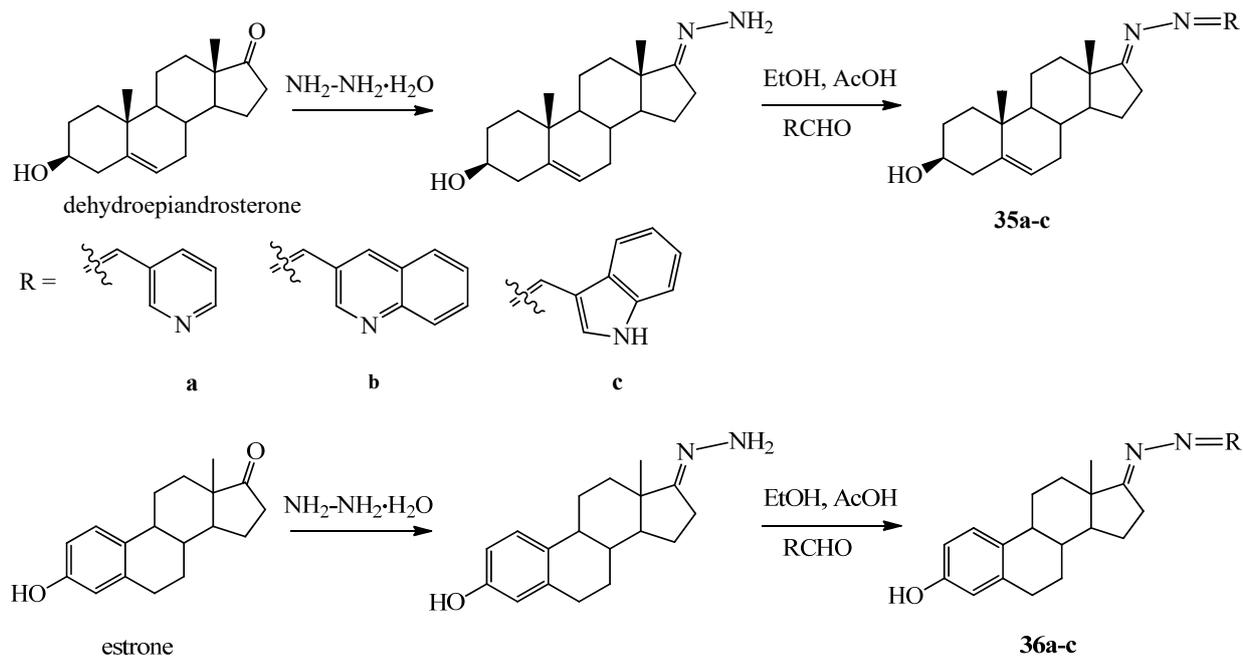
Для синтеза стероидных пиримидинов **32–34** (схема 14)  $3\beta$ -ацетокси-холестан-6-он **29**,  $5\alpha$ -холестан-6-он **30**,  $3\beta$ -хлор-холестан-6-он **31** были синтезированы по стандартным методикам из холестерина и введены в реакцию с мочевиной и бензальдегидом в смеси  $\text{DMF}/\text{CH}_3\text{CN}$  в присутствии триметилсилилхлорида  $\text{TMSCl}$  (используется как промотор) [43]. Исследование цитотоксической активности полученных соединений в отношении трех линий раковых клеток показало хорошие результаты. Наиболее специфичным в отношении линии клеток рака груди человека *MDA-MB231* оказалось соединение **34** ( $\text{IC}_{50}$   $9,17 \pm 1,6$ ).

Схема 14



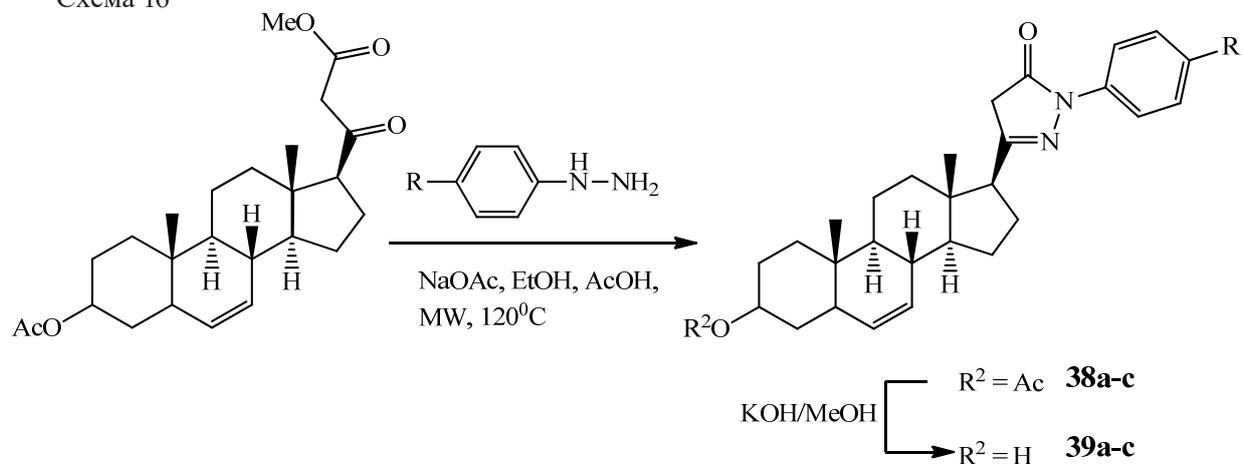
Синтезирована серия производных дегидроэпиандростерон-17- и эстрон-17-гидразонов с фрагментами различных ароматических гетероциклов в боковой цепи и изучена их антипролиферативная активность (схема 15) [47]. Отмечено резкое снижение цитотоксической активности гетероциклических производных эстрогена **36 a–c** по сравнению с производными дегидроандростерона **35 a–c**, что указывает на важность наличия конденсированной тетрациклической системы в структуре стероида. Наибольшую антипролиферативную активность, даже превышающую таковую у Цисплатина, по отношению к клеточной линии рака желудка человека *SGC 7901* проявило соединение с хинолиновым фрагментом **35 b** ( $IC_{50}$  1 $\mu$ M).

Схема 15



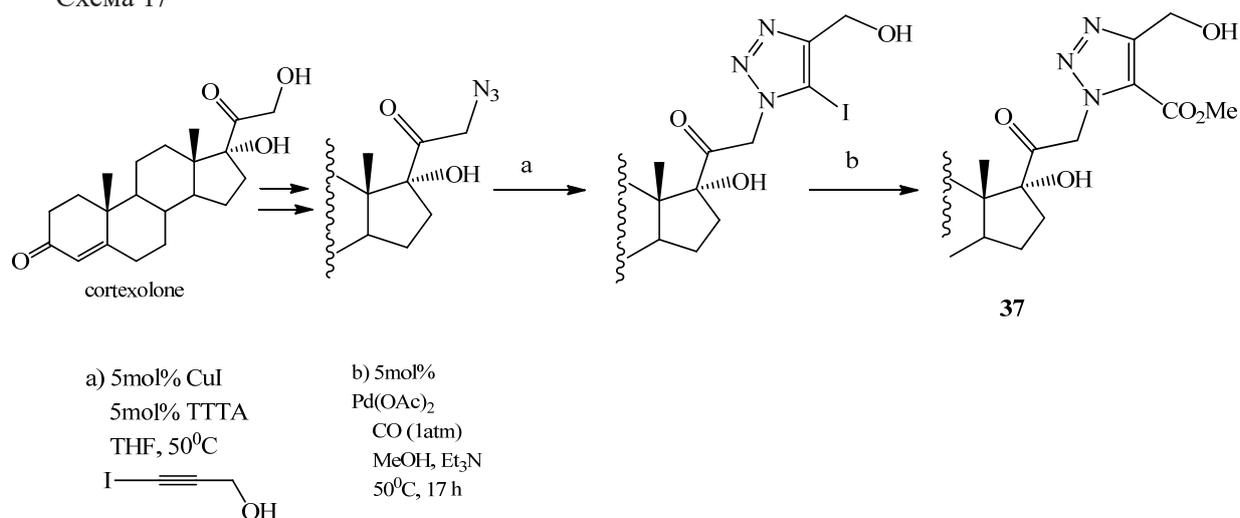
Некоторые из синтезированных в работе [48] стероидных N-арилзамещенных пиразолонов **39 a-c** проявили высокую, сравнимую с Цисплатином антипролиферативную активность в отношении трех клеточных линий рака молочной железы человека (схема 16).

Схема 16



В работе [49] разработан региоселективный подход к синтезу стероидных 5-карбокси-1,2,3-триазолов **37** на основе катализируемой иодидом меди (I) реакции азид-алкинового циклоприсоединения и последующего карбонилирования, катализируемого палладием (схема 17).

Схема 17



Таким образом, введение гетероциклов в стероиды посредством модификации боковой цепи или образования стероидных конденсированных может приводить к значительному изменению их биологической активности.

В последние несколько десятилетий в мире наблюдается повышенный интерес исследователей к возобновляемым природным полимерам, среди которых особое место занимают хитин и его деацетилированное производное – хитозан. Основными свойствами хитозана, которые и определяют его значение и успешное применение в различных областях, являются способность образовывать пленки, волокна, гранулы, биологическая совместимость с живыми тканями, низкая токсичность и, несомненно, способность к биоразложению в природной среде. В большинстве случаев целью модификации хитозана является повышение его растворимости, которая достигается в большей степени в результате превращений по аминогруппам. Реакции по другим функциональным группам, входящим в состав элементарного звена хитозана, используются для регулирования антимикробных, хелатирующих и других его свойств.

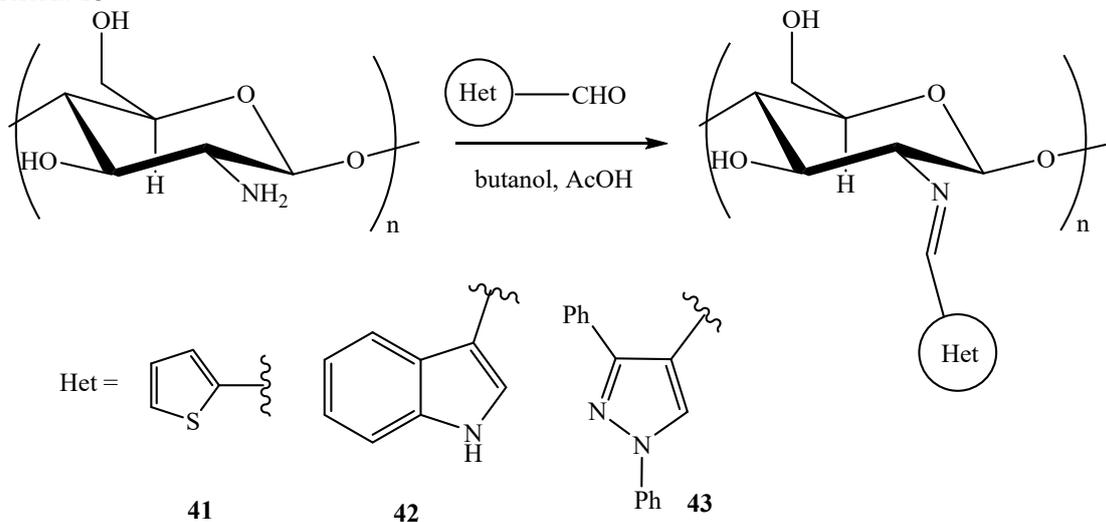
Традиционный подход к химической модификации хитозана основан на синтезе простых и сложных эфиров [50]. Другой подход использует реакции нуклеофильного замещения с участием аминогруппы (т. е. алкилирование аминогруппы, образование амидных связей при взаимодействии с карбоновыми кислотами и др.) [51, 52]. Другие методы, например, основанные на реакции окисления, частичная деструкция полимера и привитой сополимеризации используются в меньшей степени. Поскольку хитозан является гетерофункциональным соединением, многие реакции требуют введения защитных групп с последующим их удалением [50]. Внедрение защитных групп также важно при работе с бифункциональными реагентами. Классические методы химической модификации хитозана часто требуют довольно жестких условий, которые неизбежно сопровождаются деструктивными воздействиями, побочными реакциями, изменяющими степень полимеризации и степень ацетилирования аминогруппы.

Альтернативой классическим подходам могут быть реакции клик-химии, которые привели к разработке методов синтеза новых производных хитозана. В частности, к таким методам можно отнести азид-алкиновое циклоприсоединение, катализируемое ионами меди, реакции клик-химии в отсутствие металлов (циклоприсоединение азидов к электрофильным алкинам и другим высокоактивным диполярфилам, реакция Дильса–Альдера и присоединение тиолен). Все эти подходы к синтезу гетероциклических производных хитозана подробно рассмотрены в обзоре [7].

Хитозановые основания Шиффа с различными гетероциклическими фрагментами могут быть получены из соответствующих гетероциклических альдегидов при кипячении в бутаноле в присутствии уксусной кислоты [52] (схема 18). Установлено, что наличие гетероциклического фрагмента в молекуле хитозана увеличивает его цитотоксическую активность. Наибольшую активность проявили соединения **42** и **43** по отношению к клеточным линиям гепатоцеллюлярной

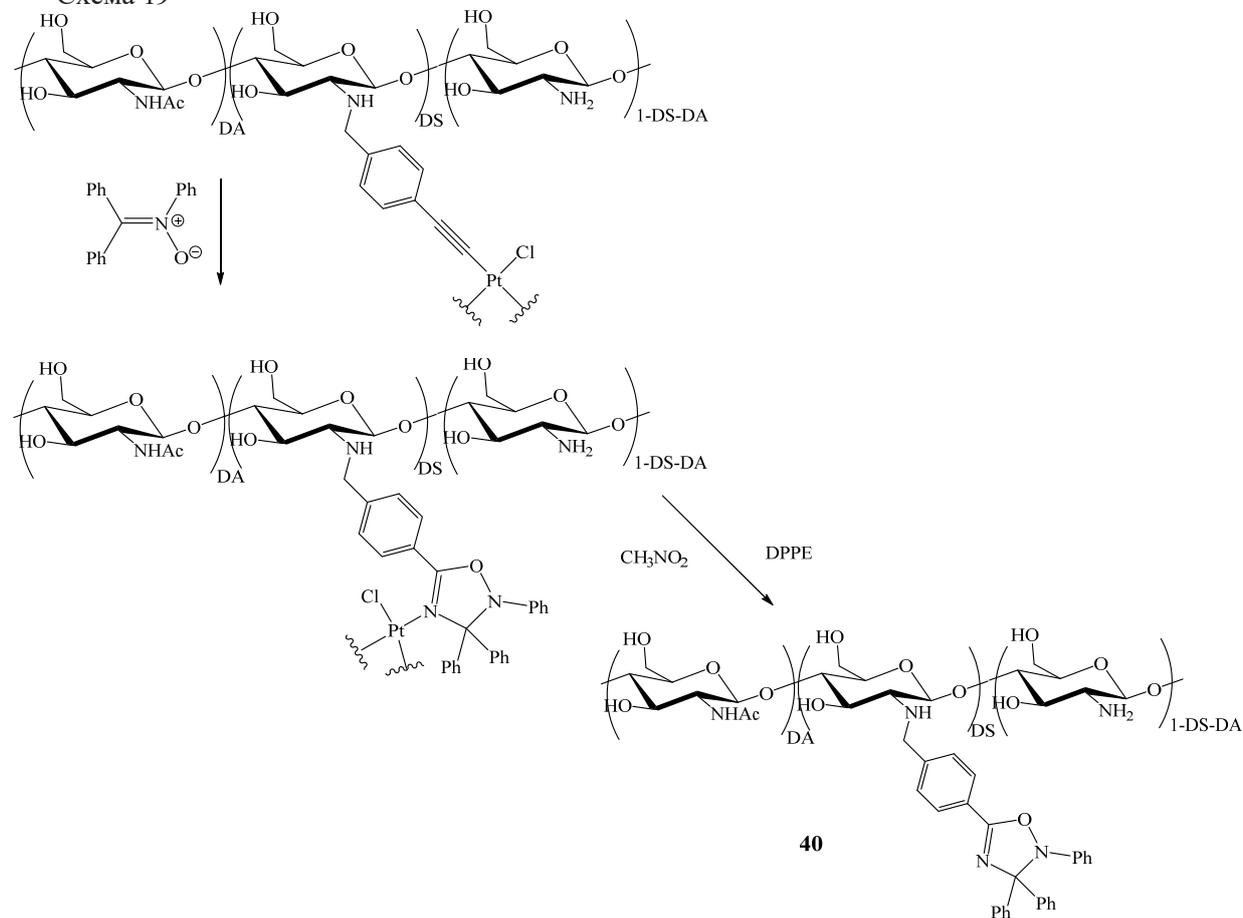
карциномы (HerG-2), рака толстой кишки (HCT-116) и инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы (MCF-7) человека.

Схема 18

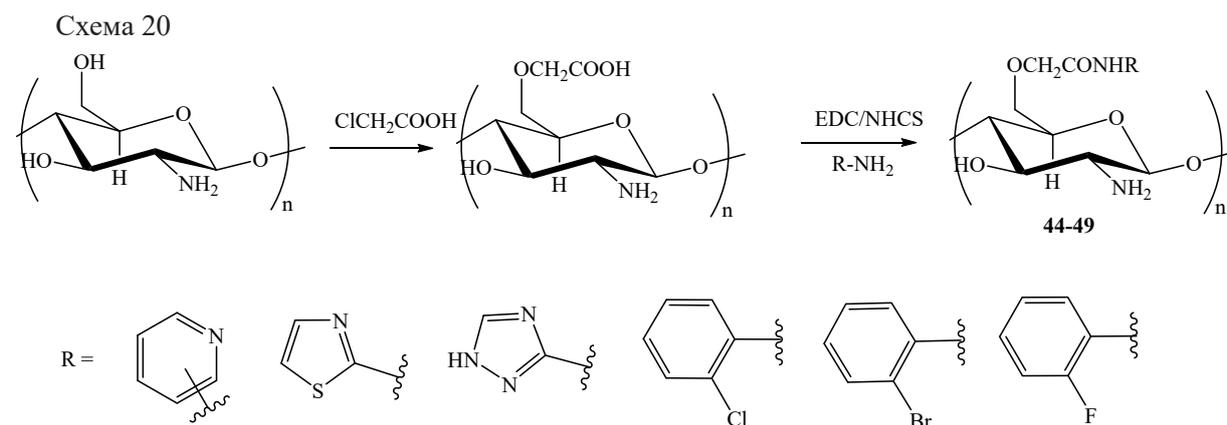


Водорастворимые 1,2,4-оксадиазольные производные хитозана получены с помощью реакции [3+2]циклоприсоединения нитронов к нитрилу в составе комплекса Pt(II) (схема 19). Полученные производные **40** проявили высокую антибактериальную активность, в то время как токсичность была сравнима с токсичностью исходного хитозана [53].

Схема 19



Целью следующего проекта [54] было получение производных хитозана с высокой антиоксидантной и фунгицидной активностью. Шесть новых соединений, содержащих ароматический/гетероциклический фрагменты **44–49** были синтезированы введением ароматических и гетероциклических аминов в карбоксиметилхитозан с помощью 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид гидрохлорида (EDC) и N-гидроксисукцинимид (NHS) (схема 20). Все производные хитозана продемонстрировали значительное повышение активности по улавливанию супероксид-радикалов и радикалов DPPH, а также проявили высокую активность в отношении нескольких видов грибов (*Colletotrichum lagenarium* и *Phomopsis asparagi*). Примечательно, что у соединений с гетероциклическими фрагментами была обнаружена большая антиоксидантная активность, в то время как производные хитозана с галогеном в ароматическом ядре обладали более высокой фунгицидной активностью.



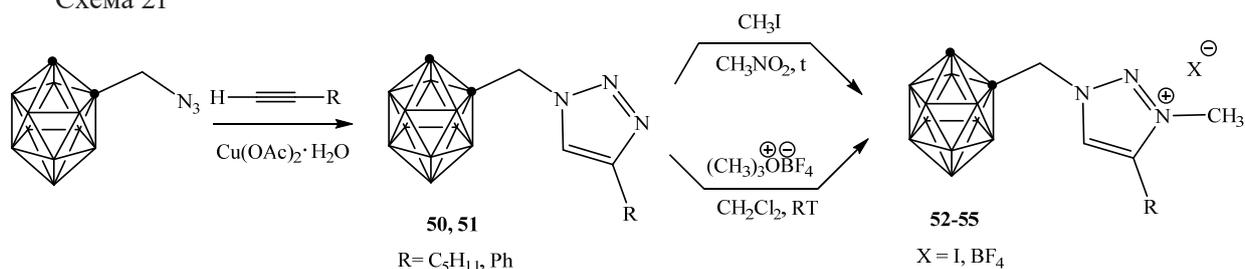
Присоединение гетероциклического фрагмента к цепи хитозана обеспечивает новые привлекательные механические, физико-химические и биологические свойства полученным полимерам.

**Модификация элементоорганических, металлоценовых соединений (карборана и ферроцена).** Производные карборановых полиэдрических систем представляют интерес для фармакологических исследований в области бор-нейтронозахватной терапии опухолевых заболеваний, радионуклидной диагностики и терапии. В основе бинарной (или нейтрон-захватной) технологии лечения рака лежит избирательное воздействие на злокачественные новообразования и использование препаратов, содержащих нерадиоактивные нуклиды ( $B^{10}$ ,  $Cd^{113}$ ,  $Gd^{157}$  и др.), которые поглощая тепловые нейтроны, способны генерировать вторичное  $\alpha$ -излучение, губительное для целевых опухолевых клеток-мишеней и достаточно безопасное для нормальных здоровых органов и тканей [15]. В случае бор-нейтронозахватной терапии основная проблема заключается в направленной доставке изотопа бора в опухолевые клетки, для этого необходим нетоксичный носитель, желателно участвующий в естественном метаболизме. В качестве такого носителя могут быть использованы азотсодержащие гетероциклы, поскольку они являются основой множества физиологически важных веществ, включая аминокислоты, переносчики кислорода и азотистые основания ДНК, которые наиболее интенсивно поглощаются быстрорастущими раковыми клетками. Кроме того, азотсодержащие гетероциклы также являются основой большинства используемых и создаваемых лекарственных средств [55].

Один из популярных подходов к синтезу пятичленных карборановых гетероциклов – это метод 1,3-дипольного [3+2]циклоприсоединения [56, 57]. Наиболее удобным 1,3-диполем является азидная группа, поскольку она практически не дает побочных продуктов, устойчива к действию воды и кислорода, а полученные пятичленные гетероциклы обладают широким спектром биологической активности.

Предложена стратегия синтеза 1,2,3-триазилилкарборанов, содержащих метиленовый спейсер между атомом углерода карборанового полиэдра и гетероциклом [56]. При использовании в качестве катализатора нескольких мольных процентов  $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$  реакция протекает уже при комнатной температуре и с хорошим выходом дает соответствующие 1,2,3-триазолы **50**, **51** (схема 21).

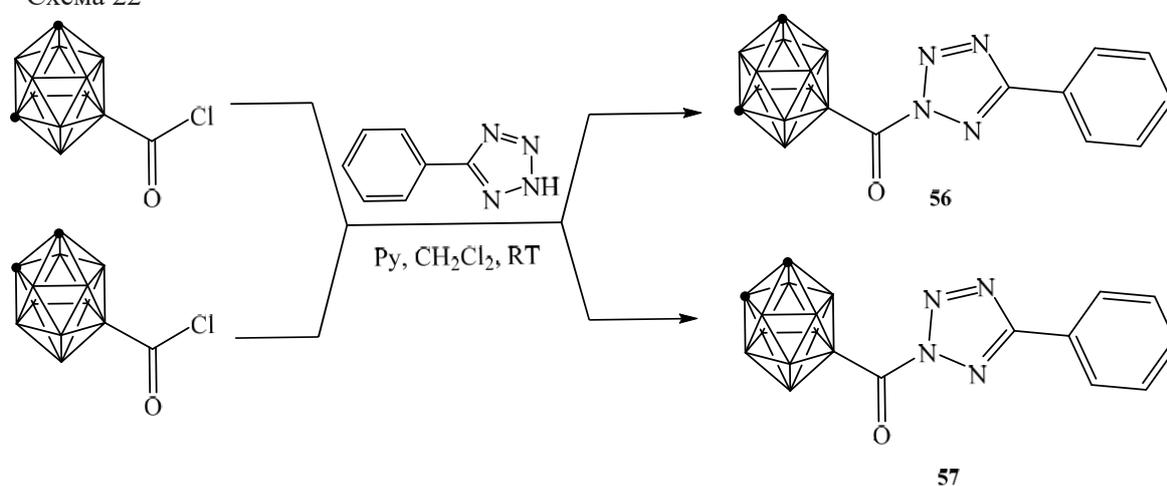
Схема 21



*N*-Алкилирование триазолов **50**, **51** метилиодидом в нитрометане или триметилоксоний тетрафторборатом в хлористом метиле позволило получить триазолиевые соли **52–55** (схема 21), которые проявили высокую цитотоксическую активность на клетках аденокарциномы толстого кишечника НСТ116.

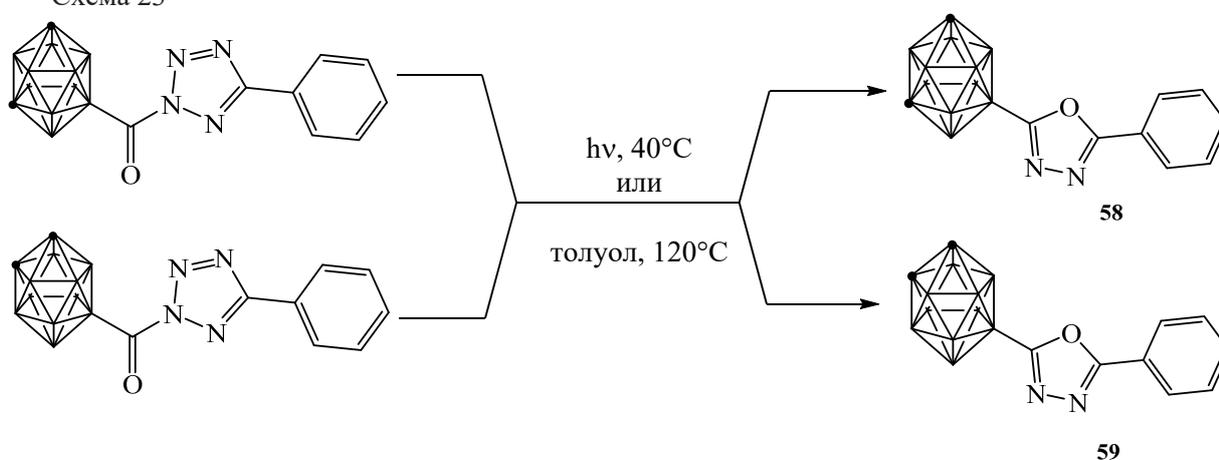
Карборансодержащие тетразолы **56**, **57** были получены ацилированием 5-фенил-2Н-тетразола хлористом метиле в присутствии пиридина при комнатной температуре (схема 22) [57].

Схема 22



При термоллизе в кипящем толуоле тетразолы отщепляют молекулу азота с образованием 1,5-диполя – нитрилимина, который замыкается с образованием карборановых 2,5-дизамещенных-1,3,4-оксадиазолов **58**, **59** (схема 23).

Схема 23

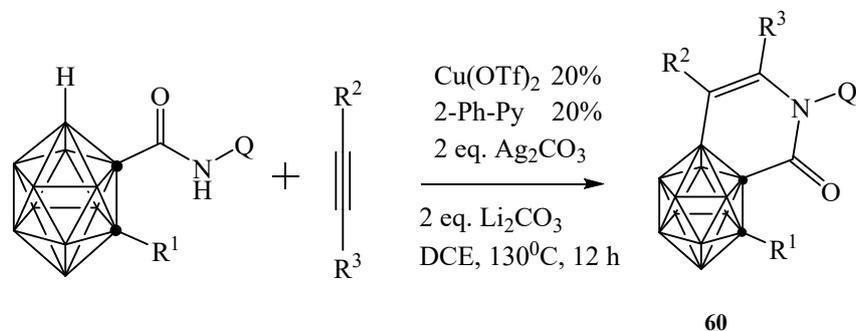


В работе [58] обобщены подходы к созданию производных карборана, в которых гетероцикл непосредственно связан с карборановым каркасом, через катализируемую переходными металлами активацию связи В–Н, а также описаны методы синтеза конденсированных систем карбо-

ран-гетероцикл посредством реакций замещения или реакций циклоприсоединения без затрагивания C–H связей.

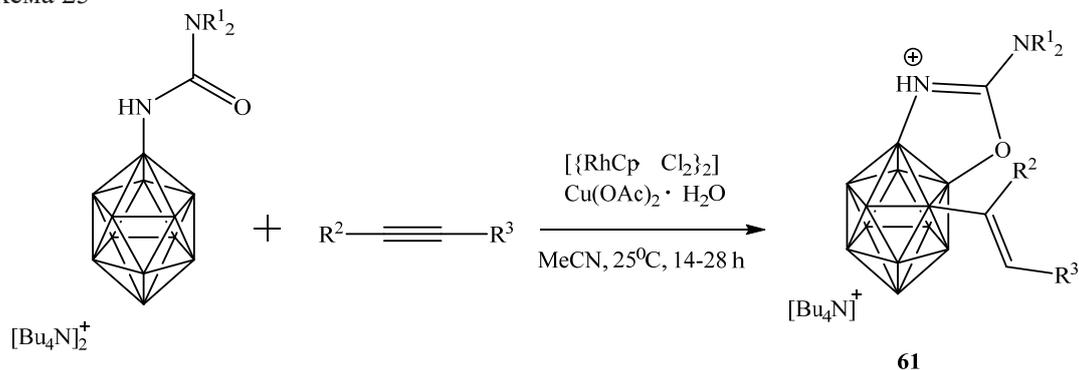
Разработан прямой и эффективный метод синтеза ранее неизвестных C,B-замещенных конденсированных карборанилпиридонов **60** с помощью реакции [4+2]циклоприсоединения *o*-карбораниламинов с алкинами, катализируемой трифторметансульфонатом меди (II) (схема 24) [59].

Схема 24



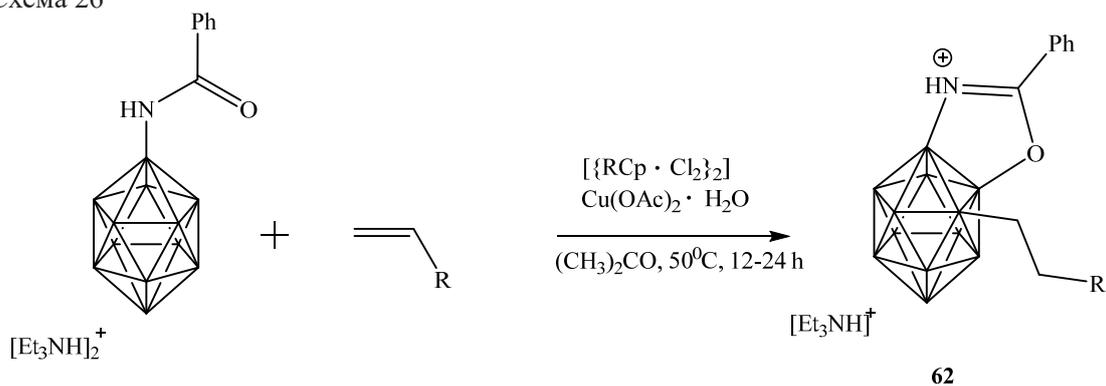
Даттвайлер и соавторы впервые провели катализируемую родием двойную B–H активацию додекаборат-аниона с использованием карбамидной группы в качестве направляющей [60], что позволило провести одностадийный синтез конденсированной системы додекаборат-оксазола с высокими выходами (схема 25). Важно отметить, что синтезированные додекаборат-оксазолы **61** излучают синий свет в твердом состоянии, а значит, могут быть потенциальными кандидатами для создания фотолуминесцентных материалов.

Схема 25



Интересно, что при замене алкина на алкен каскадный процесс алкилирования/аннелирования додекаборат амида также успешно протекал в ацетоне и давал серию алкилзамещенных додекаборатоксазолов **62** (схема 26). Полученные соединения демонстрируют высокую антимикробную активность в отношении гонококков *N. gonorrhoeae* (минимальная ингибирующая концентрация 4–16 мкг·мл<sup>-1</sup>) [61].

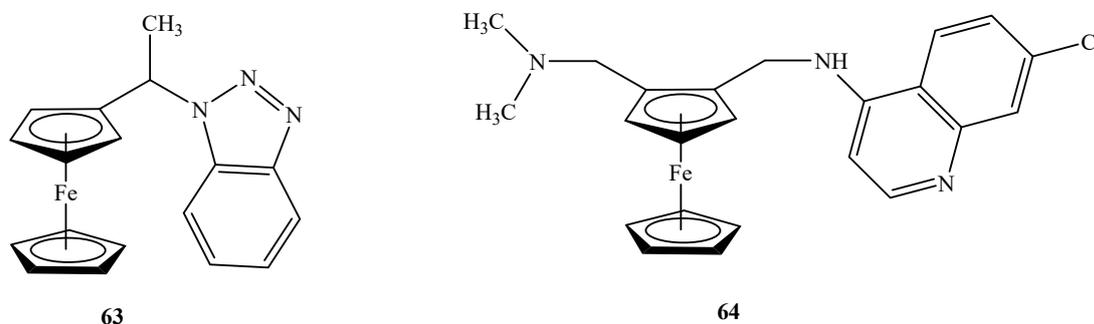
Схема 26



Таким образом, разработка новых функциональных производных карборанов и направленный синтез на их основе гетероциклических структур являются актуальной задачей.

Интенсивное исследование производных ферроцена вызвано его уникальными свойствами: стабильность в биологических средах, окислительно-восстановительная активность, липофильность, способствующая легкому проникновению через клеточные мембраны, низкая токсичность, а также легкость и вариативность химических модификаций и коммерческая доступность. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что многие из производных ферроцена проявляют широкий спектр биологической активности, в том числе противомикробную, антибактериальную, противоанемийную, противоопухолевую и др. [14]. Например, препарат феррохин **64**, разработанный на основе ферроцена и противомаларийного препарата Хлорохина, был протестирован в 1990-х годах и до сих пор остается эффективным противомаларийным средством. 1-(Бензотриазолил)этилферроцен **63** относится к ферроценилалкилазолам, проявляющим широкий спектр противоопухолевой активности (схема 27) [13].

Схема 27



Введение фрагмента ферроцена в другие соединения почти всегда приводит к улучшению биологических свойств и снижает токсичность соединений [12, 14]. Существуют два основных подхода к функционализации ферроцена. Первый подход представляет собой прямые синтезы, в которых используются два компонента. Первый компонент – это преимущественно синтетически доступные ферроценовые спирты  $\text{FcCH}(\text{OH})\text{R}$  или формилферроцен и ацетилферроцен. Второй компонент – гетероциклические соединения. Второй подход – конструирование органической структуры на ферроценовом каркасе.

Одним из наиболее удобных и селективных методов введения ферроценилалкильной группы в различные нуклеофильные агенты, в частности азотистые гетероциклы, является кислотно-катализируемая реакция ферроценилалкилирования. В качестве ферроценилалкилирующих агентов чаще всего используются  $\alpha$ -гидроксиалкилферроцены и ферроценилалкиламины [62]. Использование эквивалентного количества сильных кислот ( $\text{HBF}_4$ ,  $\text{HClO}_4$ , TFA) или проведение реакции в уксусной кислоте при нагревании применяют в реакциях ферроценилалкилирования нуклеофилов средней силы, например азолов. В кислых средах ключевой стадией этих процессов является генерирование *in situ* ферроценилкарбокатионов  $[\text{FcCH}(\text{R})]^+$  (схема 28).

Полученные результаты по противоопухолевой активности ферроценил(этил)тиопиримидина **66** и бензотриазола **68** свидетельствуют о выраженной, сравнимой с используемым в клинической практике препаратом Цисплатин, активности тестируемого препарата при более низкой токсичности [62].

Синтез сложных эфиров на основе ферроценкарбоновой, дикарбоновой и ферроценуксусной кислот, а также гидроксиалкилферроценов описан в работах [63–66]. Сложные эфиры ферроценкарбоновой кислоты **69** были получены ацилированием (3-арилизоксазол-5-ил)метанолов в присутствии дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 4-диметиламинопиридина (DMAP) в сухом ТГФ (схема 29). Результаты исследования противоопухолевой активности соединений на трех различных клеточных линиях показывают, что введение изоксазольного фрагмента в ферроценовое ядро значительно повышает их активность по сравнению с препаратом Гефитиниб [63].

Схема 28

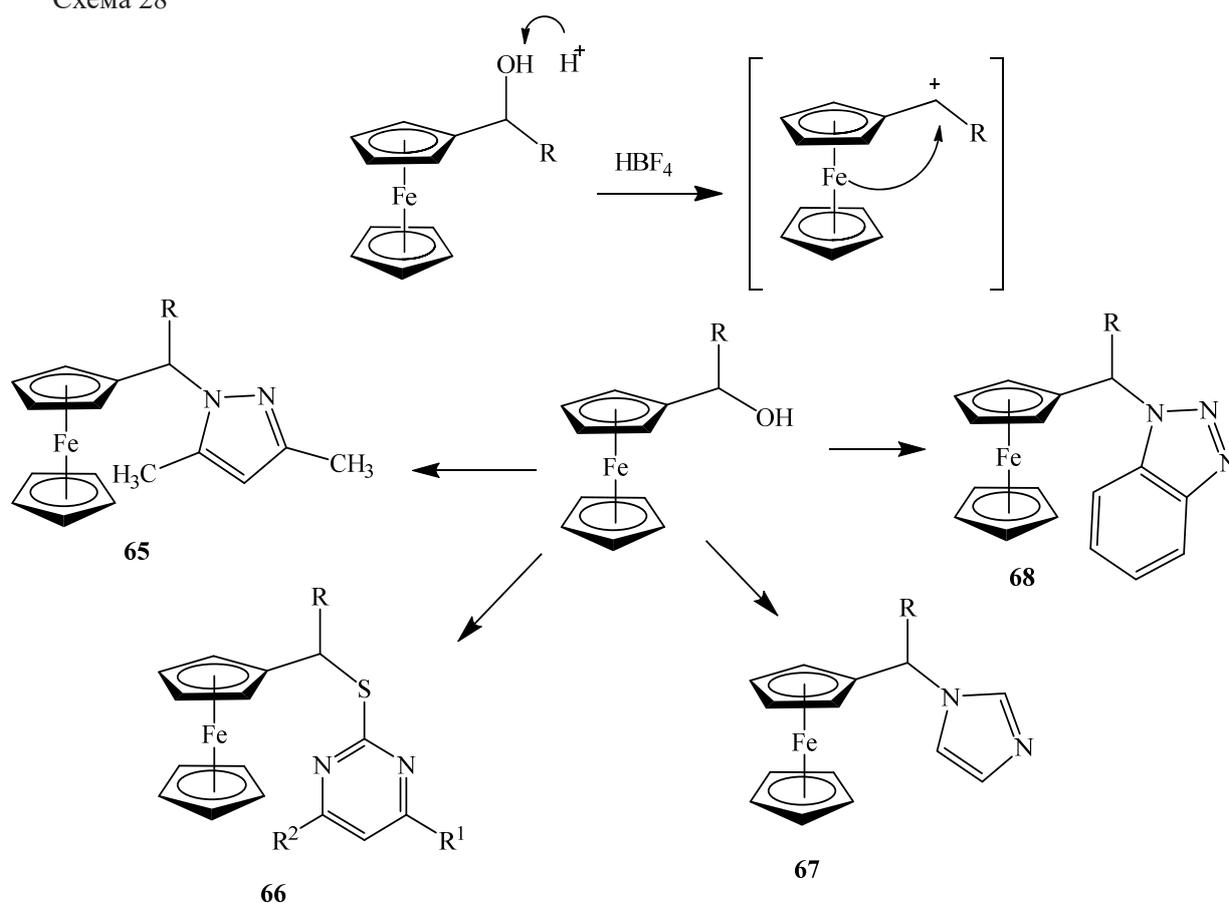
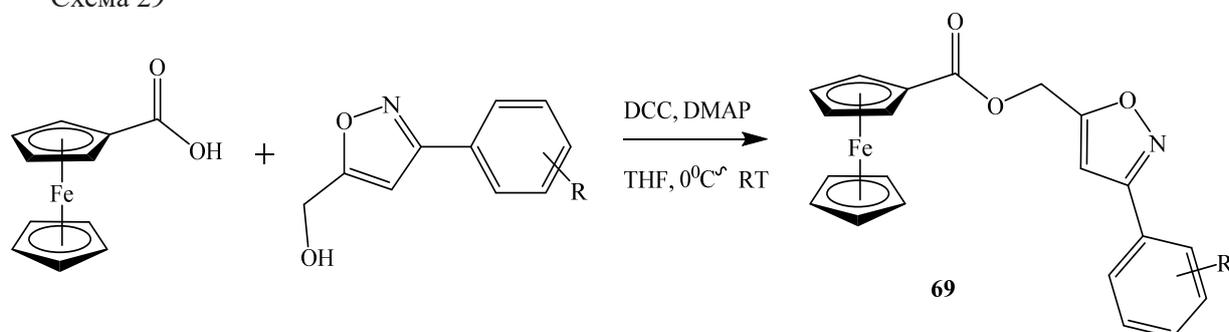


Схема 29



Некоторые из представителей синтезированных производных ферроцена, содержащих фрагмент 4,5-дихлоризотиазола, в бинарных смесях с используемыми инсектицидами Витан и Кербер увеличивали их активность почти в 2 раза. Синтез целевых сложных эфиров с изотиазольным и изоксазольными фрагментами **73–81** осуществляли ацилированием полученных ферроценовых спиртов **70–72** хлорангидридами 4,5-дихлоризотиазол- и 5-фенил(*n*-толил)изоксазол-3-карбоновых кислот в среде диэтилового эфира в присутствии триэтиламина при комнатной температуре (схема 30) [64–66].

Также была исследована возможность получения изотиазолсодержащего ферроцен-1,1'-дипропенилкетона конденсацией диацетилферроцена с 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегидом. Однако реакция приводила к образованию 3-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)ферроценофан-1,5-диону **82** как в среде этанола, так и в смеси изопропанола и диметилформамида (схема 31) [67].

Схема 30

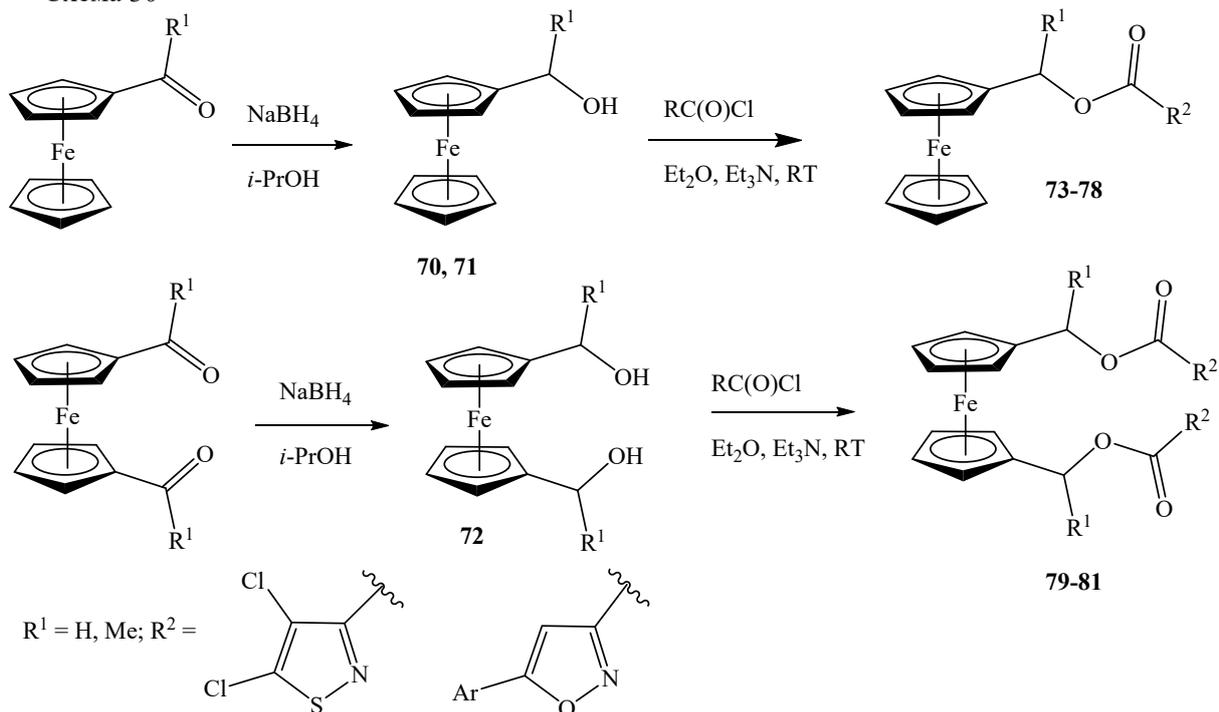
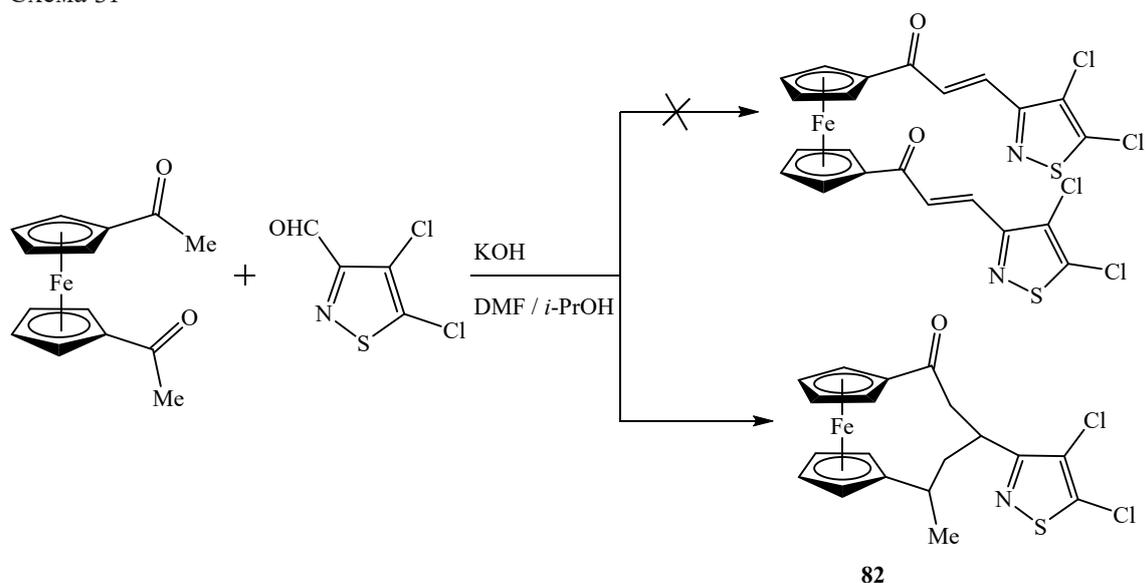


Схема 31



Разработан одностадийный способ синтеза ферроценовых производных акридина, бисакридина и пиримидохинолина **83–85** и изучена их противоопухолевая активность. Трехкомпонентную каскадную конденсацию формилферроцена, ароматических аминов и циклических  $\beta$ -дикарбонильных соединений проводили кипячением в бутаноле (схема 32). Полученные соединения проявили значительную цитотоксическую активность в отношении клеточной линии аденокарциномы толстой кишки *LS174T* [68].

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения широко используются для синтеза производных ферроцена с фрагментами изоксазола, пиразола [62, 69, 70]. Некоторые из производных ферроценпиразолсульфонамида **86** проявили сильное ингибирующее действие к циклооксигеназе COX-2 и антипролиферативную активность в отношении клеток рака шейки матки Hela, сравнимую с препаратом Целекоксибом [70]. Ферроценпиразолы **87** продемонстрировали высокую антимикробную активность (схема 33) [71].

Схема 32

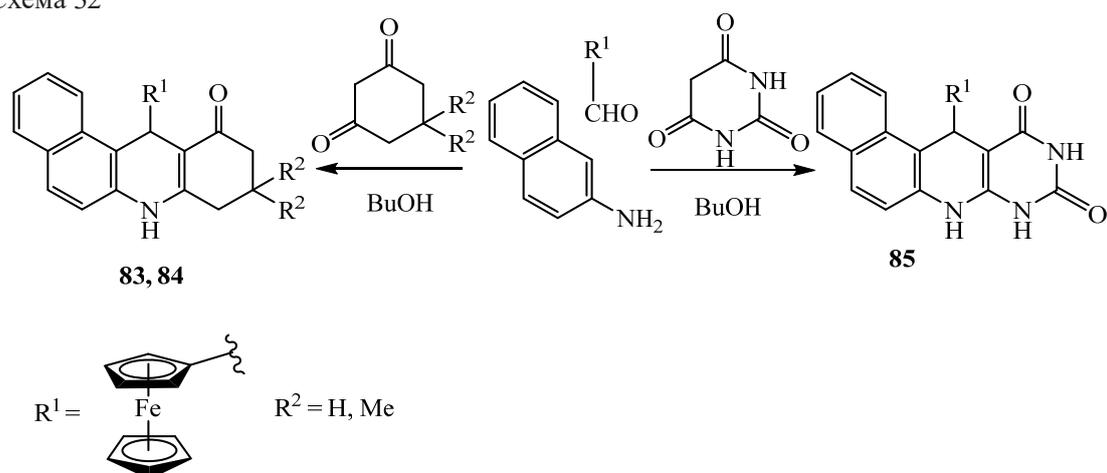
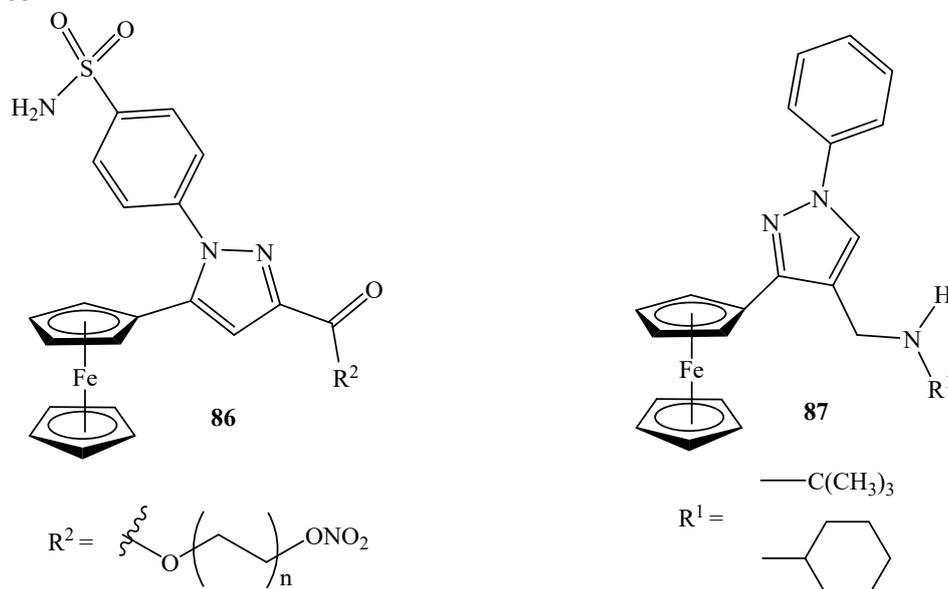


Схема 33



Таким образом, объединение в одной молекуле ферроценового и гетероциклического фрагментов позволяет не только усилить специфическое действие и свойства последних, но и получить соединения с принципиально новыми свойствами.

**Химическая модификация каркасных соединений (адамантиана).** Повышенный интерес к каркасным соединениям связан с особенностями пространственного строения производных этого класса, высокой липофильностью и жесткостью углеводородного каркаса, что позволяет легко проникать этим соединениям через липидный слой биологических мембран. Ярким представителем этого класса соединений является адамантан, интенсивное исследование которого началось в 1964 г. с открытия противовирусных свойств Амантадина (1-аминоадамтан гидрохлорида).

Основным направлением использования производных адамантана является получение новых эффективных лекарственных препаратов широкого спектра действия (в настоящее время производится около 20 сертифицированных препаратов, содержащих адамантильную функцию). Они проявляют противовирусную, антимикробную, противоопухолевую, анти-ВИЧ-активность, используются при лечении заболеваний центральной нервной системы.

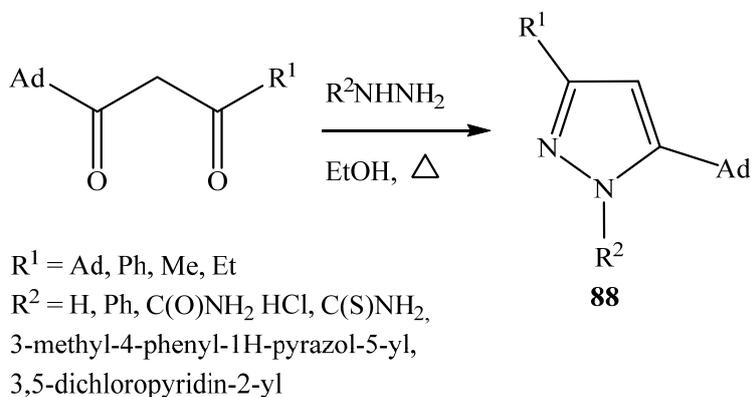
Установлено, что введение адамантанового фрагмента в органические соединения модифицирует их биологическую активность, изменяя и часто усиливая ее. Введением адамантильного радикала было модифицировано большое количество препаратов, обладающих гипогликемиче-

ским, противоопухолевым, противовирусным и другими свойствами, причем в ряде случаев это привело к значительному повышению их активности [72].

Препараты на основе производных адамантана – широко известные противовирусные средства (Ремантадин, Амантадин). Однако в последние годы отмечается распространение устойчивости штаммов вирусов гриппа к применяемым противовирусным препаратам в связи со способностью этих вирусов к легкой изменчивости структуры в результате мутаций, рекомбинаций и ассортаций, приводящих к изменению биологических свойств. Поэтому очень важна разработка новых антигриппозных препаратов. Один из наиболее распространенных путей поиска новых лекарственных средств – химическая модификация соединений с известной биологической активностью, а именно, изучение путей «реанимации» активности соединений, утративших свои противовирусные свойства [73, 74].

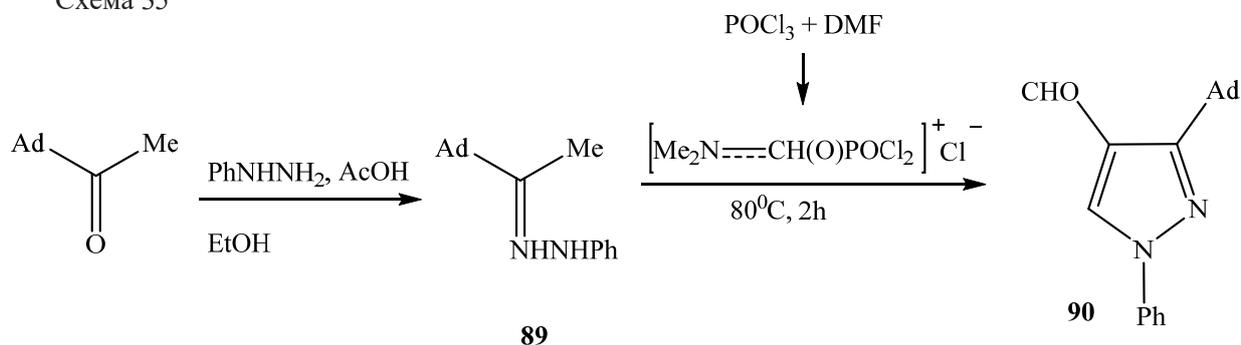
Широко применяется подход к синтезу производных адамантана с фрагментами гетероциклических соединений, основанный на гетероциклизации моно- и дикарбонильных соединений. Так, например, адамантилпиразолы **88** могут быть синтезированы посредством реакций 1,3-дикетонов, содержащих адамантильный фрагмент, с бинуклеофильными реагентами (гидразином, фенилгидразином, семикарбазидом и др.) [75] (схема 34).

Схема 34



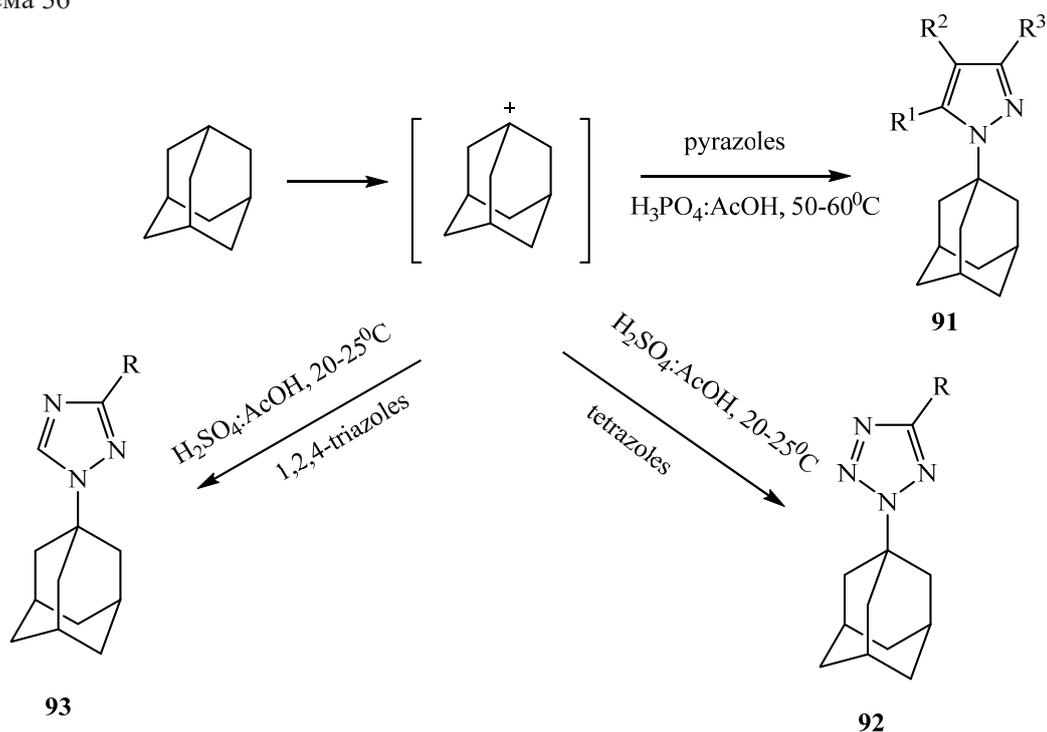
В работе [76] изучено формилирование по Вильсмайеру фенилгидразона **89** комплексом хлорокси фосфора с *N,N*-диметилформамидом с образованием 3-(1-адамантил)-1-фенилпиразол-4-карбальдегида **90** (схема 35).

Схема 35



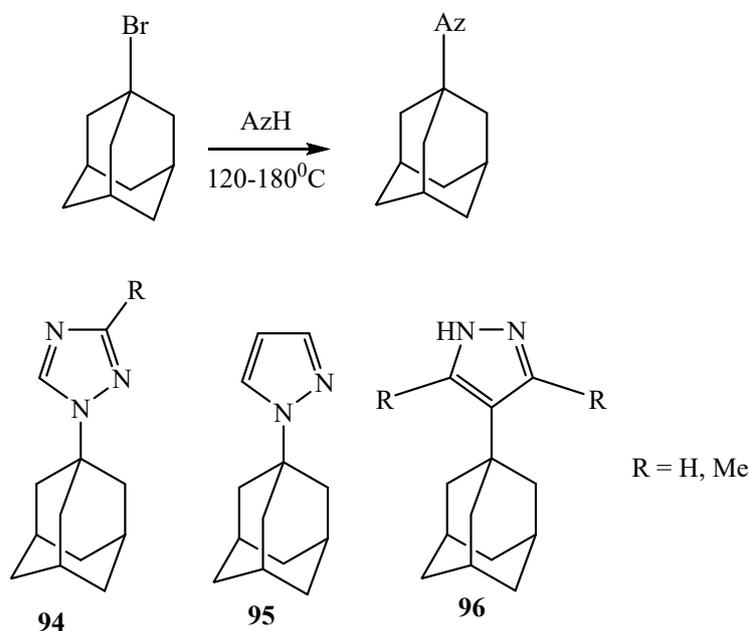
Алкилирование азолов с помощью 1-адамантанола в сильных кислотах [77, 78] позволяет получать соединения, в которых адамантановый фрагмент непосредственно связан с гетероциклом (схема 36). Некоторые из соединений, изображенных на схеме 36, проявили гораздо более высокую противовирусную активность, чем используемый в настоящее время противовирусный препарат Ремантадин. Более того, показано, что синтезированные адамантилазолы значительно менее токсичны.

Схема 36



В работе [79] адамантилпиразолы и триазолы были получены сплавлением азолов с 1-бром-адамантаном при различных температурах (схема 37).

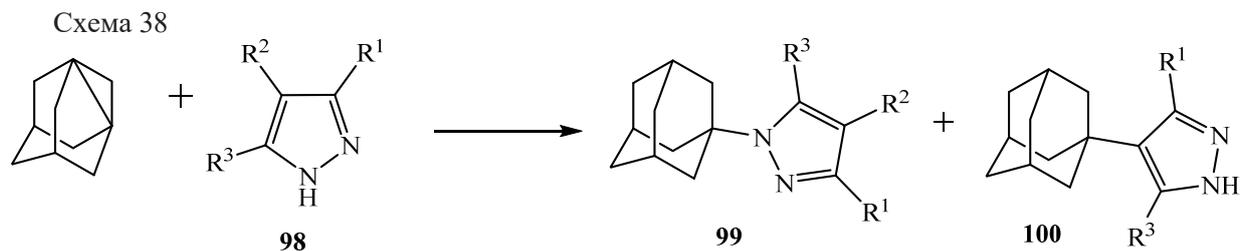
Схема 37



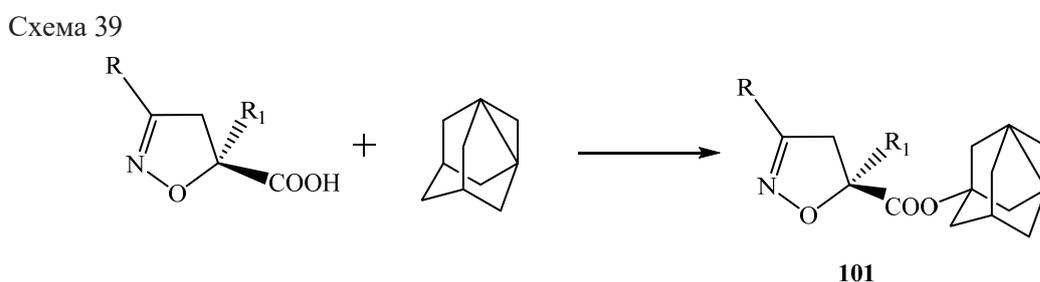
Описан также метод с использованием в качестве исходных реагентов напряженных мостиковых [3.3.1]пропелланов (1,3-дегидроадамантан, 1,3-ДГА). Наличие неустойчивой пропеллановой связи, соединяющей инвертированные четвертичные углеродные атомы, делает эти соединения чрезвычайно реакционноспособными в реакциях присоединения к различным протоноподвижным соединениям (NH-кислоты из класса азолов) [80].

Адамантирование пиразолов с метильной группой в 3- и 4-положениях пиразола **98** в массе исходных реагентов при температуре 80–90 °С в течение 4 ч приводит к адамантилсодержащим

пиразолам **99**, **100** с выходом 70–90 %. Показано, что реакции протекают преимущественно по NH-связи азолов независимо от природы и количества заместителей в азольном цикле (схема 38).



Реакция в диоксане 1,3-ДГА с рядом 3-R-4,5-дигидроизоксазол-5-R-карбоновых кислот при температуре кипения в течение 1 ч приводила к соответствующим адамантилсодержащим эфирам 3-R-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновых кислот **101** с выходами 92–95 % (схема 39).



В статье [72] приведены данные по изучению противовирусной активности химических соединений классов азоло-адамантанов. За редким исключением была обнаружена строгая зависимость противовирусной активности от количества атомов азота в гетероцикле. Тетразольные производные адамантанов обладают наиболее высокой противовирусной активностью. Наибольшей активностью обладали молекулы, содержащие не более одного тетразольного или одного адамантанового фрагмента. Все исследуемые соединения проявили активность против ремантадин-чувствительного вируса гриппа *H1N1*, превышающую активность самого Ремантадина. Несмотря на это пассивирование вируса в их присутствии приводило к мутации *S31N* в *M2*-белке полученного штамма, характерной для ремантадин-устойчивых вирусов, что может свидетельствовать о сходстве механизмов их действия и спектре биологической активности.

**Заключение.** Принцип химического модифицирования структуры известных синтетических и природных физиологически активных соединений остается пока одним из главных принципов для получения большого числа новых веществ, предназначенных для поиска различных препаратов всех классов. При дизайне соединений часто используется подход, заключающийся в комбинировании гетероциклических фармакофоров с фрагментами природных соединений и их синтетических аналогов, например с куркумином [2, 3, 17–34], бензальдегидами ванилинового ряда [8, 9, 35–37], стероидами [4–6, 38–49], хитозаном [7, 50–54] и др. Было установлено, что химическая модификация производных карборана [10, 15, 55–61], ферроцена [11–14, 62–71], адамантана [16, 72–80] позволяет целенаправленно придавать этим соединениям широкий спектр полезных свойств, существенно расширяющий диапазон их возможного практического применения.

В представленном обзоре рассмотрены современные методы химической модификации природных и синтетических соединений азотсодержащими гетероциклами: 1,2-азолами [25, 26, 30, 35, 36, 48, 52, 63, 64, 67, 70, 71, 75–80], оксазолом [60, 61], оксадиазолом [53, 57], тиазолом [26, 27, 54, 77, 78], триазолами [49, 54, 56, 68, 79], пиридином [31, 41, 42, 47, 54], пиримидином [26, 28, 37, 43, 68]. Модифицированные гетероциклами соединения проявляют широкий спектр биологической активности, поэтому разработка направленного синтеза новых функционально замещенных гетероциклических соединений с различными фармакофорными и реакционноспособными группами с целью создания молекул, сочетающих свойства как самого каркаса, так и присоединенного фрагмента, является актуальной проблемой современного органического синтеза.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Lahlou, M. The Success of Natural Products in Drug Discovery / M. Lahlou // *Pharmacology & Pharmacy*. – 2013. – Vol. 4. – P. 17–31. <https://doi.org/10.4236/pp.2013.43A003>
2. Cridge, B. J. Curcumin and its derivatives in breast cancer: Current developments and potential for the treatment of drug-resistant cancers / B. J. Cridge, L. Larsen, R. J. Rosengren // *Oncology Discovery*. – 2013. – Vol. 1, N 6. – P. 1–9. <https://doi.org/10.7243/2052-6199-1-6>
3. Insights on the synthesis of asymmetric curcumin derivatives and their biological activities / P. Y. Khor [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 183, N 111704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111704>
4. Стероиды, конденсированные с гетероциклами по положениям 16, 17 кольца D / И. В. Заварзин [и др.] // *Успехи химии*. – 2011. – Т. 80, № 7. – С. 693–714.
5. Ibrahim-Ouali, M. Recent syntheses of steroidal derivatives containing heterocycles / M. Ibrahim-Ouali, F. Dumur // *Arkivoc*. – 2019. – N 1. – P. 304–339. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.988>
6. Heterocyclic steroids: Efficient routes for annulation of pentacyclic steroidal pyrimidines / M. Moniera [et al.] // *Steroids*. – 2020. – Vol. 154. – P. 108548–108598. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108548>
7. Кригченков, А. С. «Клик»-реакции в химии хитозана / А. С. Кригченков, Ю. А. Скорик // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2017. – Т. 66, № 5. – С. 769–781.
8. Дикусар, Е. А. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез производных, применение и биологическая активность / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, Н. Г. Козлов. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 612 с.
9. Gulsia, O. Vanillin: One Drug, Many Cures / O. Gulsia // *Resonance*. – 2020. – Vol. 25, N 7. – P. 981–986. <https://doi.org/10.1007/s12045-020-1013-z>
10. New keys for old locks: carborane-containing drugs as platforms for mechanism-based therapies / P. Stockmann [et al.] // *Chemical Society Reviews*. – 2019. – Vol. 48. – P. 3497–3512. <https://doi.org/10.1039/C9CS00197B>
11. Ферроцены как потенциальные противоопухолевые препараты: факты и гипотезы / В. Н. Бабин [и др.] // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2014. – Т. 63, № 11. – С. 2405–2422.
12. Ферроцен-модификация органических соединений для медицинского применения / Л. В. Снегур [и др.] // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2014. – Т. 63, № 1. – С. 26–36.
13. Peter, S. Ferrocene-Based Compounds with Antimalaria/Anticancer Activity / S. Peter, B. A. Aderibigbe // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N 19. – P. 3604–3631. <https://doi.org/10.3390/molecules24193604>
14. Колесник, И. А. Гетероциклические производные металлоценов / И. А. Колесник, Е. А. Дикусар // *Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук.* – 2017. – № 4. – С. 107–125.
15. Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review / K. Nedunchezian [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016 – Vol. 10, N 12. – P. 1–4. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/19890.9024>
16. Получение гетероциклических систем на основе моно- и дикарбонильных соединений ряда адамантана / С. А. Коньков [и др.] // *Успехи химии*. – 2014. – Т. 83, № 5. – С. 377–390.
17. Alsamydai, A. Pharmacological aspects of curcumin: review article / A. Alsamydai, N. Jaber // *International Journal of Pharmacognosy*. – 2018. – Vol. 5, N 6. – P. 313–326. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5\(6\).313-26](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5(6).313-26)
18. Gul, P. Antimicrobial activity of turmeric extract and its potential use in food industry / P. Gul, J. Bakht // *Journal of Food Science and Technology*. – 2015. – Vol. 52, N 4. – P. 2272–2279. <https://doi.org/10.1007/s13197-013-1195-4>
19. Mbese, Z. Curcumin and Its Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Prostate, Colon and Breast Cancers / Z. Mbese, V. Khwaza, B. A. Aderibigbe // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N 23. – P. 4386–4409. <https://doi.org/10.3390/molecules24234386>
20. Curcumin From a controversial “panacea” to effective antineoplastic products / D.-B. Xiang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, N 2. – P. e18467. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018467>
21. Effects of Stable Degradation Products of Curcumin on Cancer Cell Proliferation and Inflammation / K. Z. Sanidad [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2016. – Vol. 64, N 2. – P. 9189–9195. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04343>
22. Chainoglou, E. Health and Diseases: Alzheimer’s Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids / E. Chainoglou, D. Hadjipavlou-Litina // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 6. – P. 1975–2031. <https://doi.org/10.3390/ijms21061975>
23. Noorafshan, A. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin / A. Noorafshan, A. E. Soheil // *Current Pharmaceutical Design*. – 2013. – Vol. 19, N 11. – P. 2032–2046. <https://doi.org/10.2174/1381612811319110006>
24. Prasad, S. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice / S. Prasad, A. K. Tyagi, B. B. Aggarwal // *Cancer Research and Treatment*. – 2014. – Vol. 46, N 1. – P. 2–18. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.46.1.2>
25. Synthesis, Characterisation, and In Vitro Anticancer Activity of Curcumin Analogues Bearing Pyrazole/Pyrimidine Ring Targeting EGFR Tyrosine Kinase / M. J. Ahsan [et al.] // *BioMed Research International*. – 2013. – P. 1–14. <https://doi.org/10.1155/2013/239354>
26. Design, Synthesis, Anticancer Evaluation and Docking Studies of Novel Heterocyclic Derivatives Obtained via Reactions Involving Curcumin / R. Borik [et al.] // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, N 6. – P. 1398–1416. <https://doi.org/10.3390/molecules23061398>

27. Multicomponent One-pot Synthesis of Substituted 4H-pyrimido [2,1-b] [1,3] Benzothiazole Curcumin Derivatives and Their Antimicrobial Evaluation / S. Agarwal [et al.] // *Letters in Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 15, N 10. – P. 863–869. <https://doi.org/10.2174/1570178615666180326161710>
28. Exploring pyrimidine-substituted curcumin analogues: Design, synthesis and effects on EGFR signaling / P. Qiu [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 21, N 17. – P. 5012–5020. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.06.053>
29. Synergistic effect of fenretinide and curcumin for treatment of non-small cell lung cancer / H. Chen [et al.] // *Cancer Biology & Therapy*. – 2016. – Vol. 17, N 10. – P. 1022–1029. <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1219810>
30. Синтез изоксазольных и изотиазольных производных куркумина / Е. А. Акишина [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук*. – 2020. – Т. 56, № 2. – С. 187–191. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-187-191>
31. Curcumin Nicotinate Selectively Induces Cancer Cell Apoptosis and Cycle Arrest through a P53-Mediated Mechanism / Y.-C. He [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N 22. – P. 4179–4193. <https://doi.org/10.3390/molecules24224179>
32. Khajeh Dangolani, S. Synthesis of new curcumin-based aminocarbonitrile derivatives incorporating 4H-pyran and 1,4-dihydropyridine heterocycles / S. Khajeh Dangolani, F. Panahi, A. Khalafi-Nezhad // *Molecular Diversity*. – 2020. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10104-3>
33. Shioorkar, M. G. Silica Catalyst Promoted One-Pot Synthesis of 4-[(Dialkylamino)methyl]-1,7-diphenylhepta-1,6-diene-3,5-dione / M. G. Shioorkar, M. B. Ubale // *Asian Journal of Chemistry*. – 2017. – Vol. 29, N 6. – P. 1249–1252. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2017.20447>
34. Synthesis of N-Substituted 3,5-Bis(arylidene)-4-piperidones with High Antitumor and Antioxidant Activity / T. Kálai [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 54, N 15. – P. 5414–5421. <https://doi.org/10.1021/jm200353f>
35. Ferrocenyl based pyrazoline derivatives with vanillic core: synthesis and investigation of their biological properties / A. Burmudžija [et al.] // *RSC Advances*. – 2016. – Vol. 6, N 94. – P. 91420–91430. <https://doi.org/10.1039/c6ra18977f>
36. New Data on Vanillin-Based Isothiazolic Insecticide Synergists / A. V. Kletskov [et al.] // *Natural Product Communications*. – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. 105–106. <https://doi.org/10.1177/1934578X1701200130>
37. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Biologically Important Vanillin Related Hydrazone Derivatives / T. Govindasami [et al.] // *International Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 1, N 3. – P. 71–77. <https://doi.org/10.4236/ijoc.2011.13012>
38. Bohl, M. Molecular structure and biological activity of steroids / M. Bohl, W. L. Duax. – Boca Raton: CRC Press, 1992. – 483 p.
39. Bryce, A. Development and clinical utility of abiraterone acetate as an androgen synthesis inhibitor / A. Bryce, C. J. Ryan // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 91, N 1. – P. 101–108. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.275>
40. Vasaitis, T. S. Novel, potent anti-androgens of therapeutic potential: recent advances and promising developments / T. S. Vasaitis, V. C. Njar // *Future Med. Chem.* – 2010. – Vol. 2, N 4. – P. 667–680. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.14>
41. Microwave-promoted and Lewis acid catalysed synthesis of steroidal A- and D-ring fused 4,6-diarylpyridines / M. Dutta [et al.] // *Steroids*. – 2013. – Vol. 78, N 4. – P. 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.01.006>
42. Palladium-catalyzed multi-component synthesis of steroidal A- and D-ring fused 5,6-disubstituted pyridines under microwave irradiation / K. Shekarrao [et al.] // *Steroids*. – 2013. – Vol. 78, N 11. – P. 1126–1133. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.08.002>
43. DFT/B3LYP calculations, in vitro cytotoxicity and antioxidant activities of steroidal pyrimidines and their interaction with HSA using molecular docking and multispectroscopic techniques / A. Ali [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2017. – Vol. 73. – P. 83–99. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.06.001>
44. Synthesis and biological evaluation of dehydroepiandrosterone-fused thiazole, imidazo[2,1-b]thiazole, pyridine steroidal analogues / B.-L. Zhang [et al.] // *Steroids*. – 2014. – Vol. 80. – P. 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.12.003>
45. Synthesis of unprecedented steroidal spiro heterocycles as potential antiproliferative drugs / L. L. Romero-Hernández [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 143. – P. 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.063>
46. Banday, A. H. Steroidal pyrazolines and pyrazoles as potential 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: Synthesis and biological evaluation / A. H. Banday, S. A. Shameem, S. Jeelani // *Steroids*. – 2014. – Vol. 92. – P. 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.09.004>
47. Synthesis, characterization and antitumor activities of some steroidal derivatives with side chain of 17-hydrazone aromatic heterocycle / J. Cui [et al.] // *Steroids*. – 2015. – Vol. 95. – P. 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.01.002>
48. Microwave-assisted synthesis of biologically relevant steroidal 17-exo-pyrazol-5 $\alpha$ -ones from a norpregnene precursor by a side-chain elongation/heterocyclization sequence / G. Mótýán [et al.] // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 14. – P. 2589–2596. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.236>
49. Regioselective Approach to 5-Carboxy-1,2,3-triazoles Based on Palladium-Catalyzed Carbonylation / Y. N. Kotovshchikov [et al.] // *Synthesis*. – 2018. – Vol. 50, N 9. – P. 1926–1934. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591896>
50. N-Phthaloylated Chitosan as an Essential Precursor for Controlled Chemical Modifications of Chitosan: Synthesis and Evaluation / K. Kurita [et al.] // *Polymer Journal*. – 2007. – Vol. 39, N 9. – P. 945–952. <https://doi.org/10.1295/polymj.pj2007032>
51. Шагдарова, Б. Ц. Получение алкилированных и ацилированных производных хитозана и исследование их биологических свойств: дис. ... канд. хим. наук: 03.01.06 / Б. Ц. Шагдарова. – М., 2016. – 134 л.
52. New synthetic chitosan hybrids bearing some heterocyclic moieties with potential activity as anticancer and apoptosis inducers / M. M. El-Naggar [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 150. – P. 1323–1330. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.142>
53. Novel heterocyclic chitosan derivatives and their derived nanoparticles: Catalytic and antibacterial properties / A. S. Kritchenkov [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 149. – P. 682–692. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.277>

54. New synthetic chitosan derivatives bearing benzenoid/heterocyclic moieties with enhanced antioxidant and antifungal activities / Y. Mi [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2020. – Vol. 249. – P. 116847–116855. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116847>
55. Макаренко, А. В. Синтез карборановых азотсодержащих гетероциклов: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.08 / А. В. Макаренко. – М., 2013. – 181 л.
56. Novel bis[(1,2,3-triazolyl)methyl]carborane derivatives via regioselective copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition / V. A. Ol'shevskaya [et al.] // *Polyhedron*. – 2012. – Vol. 42, N 1. – P. 302–306. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.05.036>
57. Use of carborane carboxylic acids in the synthesis of boronated nitrogen heterocycles / V. A. Ol'shevskaya [et al.] // *Polyhedron*. – 2013. – Vol. 51, N 1. – P. 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.12.035>
58. Synthesis of Polyhedral Borane Cluster Fused Heterocycles via Transition Metal Catalyzed B-H Activation / K. Cao [et al.] // *Molecules*. – Vol. 25, N 2. – P. 391–402. <https://doi.org/10.3390/molecules25020391>
59. Copper catalyzed/mediated direct B-H alkenylation/alkynylation in carboranes / Y. Chen [et al.] // *Science China Chemistry*. – 2019. – Vol. 62, N 1. – P. 74–79. <https://doi.org/10.1007/s11426-018-9388-3>
60. Rhodium(III)-Catalyzed Alkenylation-Annulation of n-closo-Dodecaborate Anions through Double B-H Activation at Room Temperature / Y. Zhang [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – Vol. 55, N 50. – P. 15609–15614. <https://doi.org/10.1002/anie.201607867>
61. The closo-dodecaborate dianion fused with oxazoles provides 3D diboraheterocycles with selective antimicrobial activity / Y. Sun [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2018. – Vol. 24, N 41. – P. 10364–10371. <https://doi.org/10.1002/chem.201801602>
62. Родионов, А. Н. Синтез и свойства гетероциклических производных ферроцена: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Н. А. Родионов. – М., 2010. – 150 л.
63. Yong, J. Synthesis of isoxazole moiety containing ferrocene derivatives and preliminarily in vitro anticancer activity / J. Yong, C. Lu, X. Wu // *Medicinal Chemistry Communications*. – 2014. – Vol. 5, N 7. – P. 968–972. <https://doi.org/10.1039/c4md00151f>
64. Синтез сложных эфиров металлоценовых спиртов и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой и 5-ариллизоксазол-3-карбоновых кислот / В. И. Поткин [и др.] // *Журн. общ. химии*. – 2016. – Т. 86, № 2. – С. 310–316.
65. Синтез N'-замещенных производных 5-(4-метилфенил)изоксазол-3-карбогидразонамида / В. И. Поткин [и др.] // *Журн. общ. химии*. – 2016. – Т. 86, № 9. – С. 1495–1502.
66. Ferrocenes as potential chemotherapeutic drugs: Synthesis, cytotoxic activity, reactive oxygen species production and micronucleus assay / W. I. Pérez [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 23, N 3. – P. 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.023>
67. Синтез новых производных ферроцена с фрагментом 4,5-дихлоризотиазола / А. В. Клецков [и др.] // *Журн. общ. химии*. – 2017. – Т. 87, № 6. – С. 946–950.
68. Синтез производных акридина, бисакридина и хинолина с 1,2-азольными, пиридиновыми и ферроценовыми фрагментами анионитами / Е. А. Акишина [и др.] // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук*. – 2020. – Т. 56, № 4. – С. 445–456. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-4-445-456>
69. Kumar, S. S. Synthesis and antimicrobial screening of some novel ferrocenyl derivatives of pyrazole analogues / S. S. Kumar // *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. – 2014. – Vol. 4, N 2. – P. 473–478.
70. Design, synthesis and biological evaluation of novel ferrocenepyrazole derivatives containing nitric oxide donors as COX-2 inhibitors for cancer therapy / S.-Z. Ren [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 157. – P. 909–924. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.048>
71. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole derivatives containing a ferrocene unit / I. Damljanovic [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – Vol. 19, N 4. – P. 1093–1096. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.006>
72. Анфимов, П. М. Активность азоло-адамантанов в отношении вируса гриппа: дис. ... канд. биол. наук: 03.02.02 / П. М. Анфимов. – СПб., 2011. – 118 л.
73. Производные адамантана, способные ингибировать репродукцию резистентного к римантадину штамма вируса гриппа А(H1N1)pdm09 (*Influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae*) / Т. М. Гараев [и др.] // *Вопросы вирусологии*. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 16–20. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-16-20>
74. Климочкин, Ю. Н. Антивирусные свойства каркасных соединений. Новые перспективы / Ю. Н. Климочкин, В. А. Ширяев, М. В. Леонова // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2015. – Т. 64, № 7. – С. 1473–1496.
75. Synthesis and antiviral activity of new adamantane derivatives / I. K. Moiseev [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2012. – Vol. 45, N 10. – P. 588–592. <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0686-3>
76. Синтез 3-арилзамещенных пиразол-4-карбоновых кислот / А. В. Лебедев [и др.] // *Журн. общ. химии*. – 2005. – Т. 75, № 5. – С. 829–835.
77. Synthesis and anti-viral activity of azolo-adamantanes against influenza A virus / V. V. Zarubaev [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 18, N 2. – P. 839–848. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.047>
78. Гаврилов, А. С. Кислотно-катализируемое адамантирование диазолов: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / А. С. Гаврилов. – СПб., 2004. – 131 л.
79. Павлов, Д. И. Синтез некоторых азолзамещенных производных адамантана и координационных соединений на их основе / Д. И. Павлов, Т. С. Сухих, А. С. Потапов // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2020. – Т. 69, № 10. – С. 1953–1964.
80. Лысых, Б. А. Синтез 1-адамантилсодержащих гетероциклических соединений на основе реакций 1,3-дигидроадамантана с азолами и их производными и исследование их свойств: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Б. А. Лысых. – Волгоград, 2015. – 194 л.

## References

- Lahlou M. The Success of Natural Products in Drug Discovery. *Pharmacology & Pharmacy*, 2013, vol. 4, pp. 17–31. <https://doi.org/10.4236/pp.2013.43A003>
- Cridge B. J., Larsen L., Rosengren R. J. Curcumin and its derivatives in breast cancer: Current developments and potential for the treatment of drug-resistant cancers. *Oncology Discovery*, 2013, vol. 1, no. 6, pp. 1–9. <https://doi.org/10.7243/2052-6199-1-6>
- Khor P. Y., Mohd Aluwi M. F. F., Rullah K., Lam K. W. Insights on the synthesis of asymmetric curcumin derivatives and their biological activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 183, no. 111704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111704>
- Zavarzin I. V., Chertkova V. V., Levina I. S., Chernoburova E. I. Steroids fused to heterocycles at positions 16, 17 of the D-ring. *Russian Chemical Reviews*, 2011, vol. 80, no. 7, pp. 661–682. <https://doi.org/10.1070/rc2011v080n07abeh004169>
- Ibrahim-Ouali M., Dumur F. Recent syntheses of steroidal derivatives containing heterocycles. *Arxivoc*, 2019, no. 1, pp. 304–339. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.988>
- Moniera M., El-Mekabaty A., Abdel-Latif D., Doğru B., Khaled M., Elattar M. Heterocyclic steroids: Efficient routes for annulation of pentacyclic steroidal pyrimidines. *Steroids*, 2019, vol. 154, pp. 108548–108598. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108548>
- Kritchenkov A. S., Skorik Yu. A. Click reactions in chitosan chemistry. *Russian Chemical Bulletin*, 2017, vol. 66, no. 5, pp. 769–781. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1809-5>
- Dikusar E. A., Potkin V. I., Kozlov N. G. *Vanillin benzaldehydes. Synthesis of derivatives, application and biological activity*. Saarbrücken, Deutschland, LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. 612 p. (in Russian).
- Gulsia O. Vanillin: One Drug, Many Cures. *Resonance*, 2020, vol. 25, no. 7, pp. 981–986. <https://doi.org/10.1007/s12045-020-1013-z>
- Stockmann P., Gozzi M., Kuhnert R., Sárosi M. B., Hey-Hawkins E. New keys for old locks: carborane-containing drugs as platforms for mechanism-based therapies. *Chemical Society Reviews*, 2019, vol. 48, pp. 3497–3512. <https://doi.org/10.1039/C9CS00197B>
- Babin V. N., Belousov Yu. A., Borisov V. I., Gumenyuk V. V., Nekrasov Yu. S., Ostrovskaya L. A., Sviridova I. K., Sergeeva N. S., Simenel A. A., Snegur L. V. Ferrocenes as potential anticancer drugs. Facts and hypotheses. *Russian Chemical Bulletin*, 2014, vol. 63, no. 11, pp. 2405–2422. <https://doi.org/10.1007/s11172-014-0756-7>
- Snegur L. V., Simenel A. A., Rodionov A. N., Boev V. I. Ferrocene modification of organic compounds for medicinal applications. *Russian Chemical Bulletin*, 2014, vol. 63, no. 1, pp. 26–36. <https://doi.org/10.1007/s11172-014-0390-4>
- Peter S., Aderibigbe B. A. Ferrocene-Based Compounds with Antimalaria/Anticancer Activity. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 19, pp. 3604–3631. <https://doi.org/10.3390/molecules24193604>
- Kolesnik I. A., Dikusar E. A. Heterocycles derivatives of metallocenes. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical series*, 2017, no. 4, pp. 107–125 (in Russian).
- Nedunchezian K., Aswath N., Thiruppathy M., Thirugnanamurthy S. Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016, vol. 10, no. 12, pp. 1–4. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/19890.9024>
- Kon'kov S. A., Moiseev I. K., Zemtsova M. N., Bormasheva K. M. Synthesis of heterocyclic systems based on mono- and dicarbonyl adamantane derivatives. *Russian Chemical Reviews*, 2014, vol. 83, no. 5, pp. 377–390. <https://doi.org/10.1070/RC2014v083n05ABEH004374>
- Alsamydaï A., Jaber N. Pharmacological aspects of curcumin: review article. *International Journal of Pharmacognosy*, 2018, vol. 5, no. 6, pp. 313–326. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5\(6\).313-26](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5(6).313-26)
- Gul P., Bakht J. Antimicrobial activity of turmeric extract and its potential use in food industry. *Journal of Food Science and Technology*, 2015, vol. 52, no. 4, pp. 2272–2279. <https://doi.org/10.1007/s13197-013-1195-4>
- Mbese Z., Khwaza V., Aderibigbe B. A. Curcumin and Its Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Prostate, Colon and Breast Cancers. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 23, pp. 4386–4409. <https://doi.org/10.3390/molecules24234386>
- Xiang D.-B., Zhang K.-Q., Yan Q.-Z., Shi Z., Tuo Q.-H., Lin L.-M., Xia B.-H., Wu P., Liao D.-F., Zeng Y.-L. Curcumin From a controversial “panacea” to effective antineoplastic products. *Medicine (Baltimore)*, 2020, vol. 99, no. 2, pp. e18467. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018467>
- Sanidad K. Z., Zhu J., Wang W., Du Z., Zhang G. Effects of Stable Degradation Products of Curcumin on Cancer Cell Proliferation and Inflammation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, vol. 64, no. 2, pp. 9189–9195. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04343>
- Chainoglou E., Hadjipavlou-Litina D. Curcumin in Health and Diseases: Alzheimer's Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 6, pp. 1975–2031. <https://doi.org/10.3390/ijms21061975>
- Noorafshan A., Soheil A. E. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. *Current Pharmaceutical Design*, 2013, vol. 19, no. 11, pp. 2032–2046. <https://doi.org/10.2174/1381612811319110006>
- Prasad S., Tyagi A.K., Aggarwal B. B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Research and Treatment*, 2014, vol. 46, no. 1, pp. 2–18. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.46.1.2>
- Ahsan M. J., Khalilullah H., Yasmin S., Jadav S. S., Govindasamy J. Synthesis, Characterisation, and In Vitro Anti-cancer Activity of Curcumin Analogues Bearing Pyrazole/Pyrimidine Ring Targeting EGFR Tyrosine Kinase. *BioMed Research International*, 2013, pp. 1–14. <https://doi.org/10.1155/2013/239354>

26. Borik R., Fawzy N., Abu-Bakr S., Aly M. Design, Synthesis, Anticancer Evaluation and Docking Studies of Novel Heterocyclic Derivatives Obtained via Reactions Involving Curcumin. *Molecules*, 2018, vol. 23, no. 6, pp. 1398–1416. <https://doi.org/10.3390/molecules23061398>
27. Agarwal S., Agarwal D. Kr., Gandhi D., Goyal K., Goyal P. Multicomponent One-pot Synthesis of Substituted 4H-pyrimido [2,1-b] [1,3] Benzothiazole Curcumin Derivatives and Their Antimicrobial Evaluation. *Letters in Organic Chemistry*, 2018, vol. 15, no. 10, pp. 863–869. <https://doi.org/10.2174/1570178615666180326161710>
28. Qiu P., Xu L., Gao L., Zhang M., Wang S., Tong S., Sun Y., Zhang L., Jiang T. Exploring pyrimidine-substituted curcumin analogues: Design, synthesis and effects on EGFR signaling. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2013, vol. 21, no. 17, pp. 5012–5020. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.06.053>
29. Chen H., Chen L., Wang L., Zhou X., Chan J.Y.-W., Li J., Cui G., Lee S. M.-Y. Synergistic effect of fenretinide and curcumin for treatment of non-small cell lung cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 2016, vol. 17, no. 10, pp. 1022–1029. <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1219810>
30. Akishina E. A., Dikusar E. A., Petkevich S. K., Potkin V. I. Synthesis of isoxazole and isothiazole derivatives of curcumin. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 2, pp. 187–191 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-187-191>
31. He Y.-C., He L., Khoshaba R., Lu F.-G., Cai C., Zhou F.-L., Liao D.-F., Cao D. Curcumin Nicotinate Selectively Induces Cancer Cell Apoptosis and Cycle Arrest through a P53-Mediated Mechanism. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 22, pp. 4179–4193. <https://doi.org/10.3390/molecules24224179>
32. Khajeh Dangolani S., Panahi F., Khalafi-Nezhad A. Synthesis of new curcumin-based aminocarbonitrile derivatives incorporating 4H-pyran and 1,4-dihydropyridine heterocycles. *Molecular Diversity*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10104-3>
33. Shioorkar M. G., Ubale M. B. Silica Catalyst Promoted One-Pot Synthesis of 4-[(Dialkylamino)methyl]-1,7-diphenylhepta-1,6-diene-3,5-dione. *Asian Journal of Chemistry*, 2017, vol. 29, no. 6, pp. 1249–1252. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2017.20447>
34. Kálai T., Kuppasamy M. L., Balog M., Selvendiran K., Rivera B. K., Kuppasamy P., Hideg K. Synthesis of N-Substituted 3,5-Bis(arylidene)-4-piperidones with High Antitumor and Antioxidant Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 54, no. 15, pp. 5414–5421. <https://doi.org/10.1021/jm200353f>
35. Burmudžija A., Ratković Z., Muškinja J., Janković N., Ranković B., Kosanić M., Đorđević S. Ferrocenyl based pyrazoline derivatives with vanillic core: synthesis and investigation of their biological properties. *RSC Advances*, 2016, vol. 6, no. 94, pp. 91420–91430. <https://doi.org/10.1039/c6ra18977f>
36. Kletskov A. V., Potkin V. I., Dikusar E. A., Zolotar R. M. New Data on Vanillin-Based Isothiazolic Insecticide Synergists. *Natural Product Communications*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 105–106. <https://doi.org/10.1177/1934578X1701200130>
37. Govindasami T., Pandey A., Palanivelu N., Pandey A. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Biologically Important Vanillin Related Hydrazone Derivatives. *International Journal of Organic Chemistry*, 2011, vol. 1, pp. 71–77. <https://doi.org/10.4236/ijoc.2011.13012>
38. Bohl M., Duax W. L. *Molecular structure and biological activity of steroids*. Boca Raton, CRC Press, 1992. 483 p.
39. Bryce A., Ryan C. J. Development and clinical utility of abiraterone acetate as an androgen synthesis inhibitor. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012, vol. 91, no. 1, pp. 101–108. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.275>
40. Vasaitis T. S., Njar V. C. Novel, potent anti-androgens of therapeutic potential: recent advances and promising developments. *Future Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 2, no. 4, pp. 667–680. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.14>
41. Dutta M., Saikia P., Gogoi S., Boruah C. R. Microwave-promoted and Lewis acid catalysed synthesis of steroidal A- and D-ring fused 4,6-diarylpyridines. *Steroids*, 2013, vol. 78, no. 4, pp. 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.01.006>
42. Shekarrao K., Nath D., Kaishap P. P., Gogoi S., Boruah C. R. Palladium-catalyzed multi-component synthesis of steroidal A- and D-ring fused 5,6-disubstituted pyridines under microwave irradiation. *Steroids*, 2013, vol. 78, no. 11, pp. 1126–1133. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.08.002>
43. Ali A., Asif M., Alam P., Jane Alam M., Asif Sherwani M. Hasan Khan R. Ahmad S., Shamsuzzaman. DFT/B3LYP calculations, in vitro cytotoxicity and antioxidant activities of steroidal pyrimidines and their interaction with HSA using molecular docking and multispectroscopic techniques. *Bioorganic Chemistry*, 2017, vol. 73, pp. 83–99. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.06.001>
44. Zhang B.-L., Song L.-X., Li Y.-F., Li, Y.-L., Guo Y.-Z., Zhang E., Liu H.-M. Synthesis and biological evaluation of dehydroepiandrosterone-fused thiazole, imidazo[2,1-b]thiazole, pyridine steroidal analogues. *Steroids*, 2014, vol. 80, pp. 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.12.003>
45. Romero-Hernández L. L., Merino-Montiel P., Meza-Reyes S., Vega-Baez J. L., López Ó., Padrón J. M., Montiel-Smith S. Synthesis of unprecedented steroidal spiro heterocycles as potential antiproliferative drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 143, pp. 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.063>
46. Banday A. H., Shameem S. A., Jeelani S. Steroidal pyrazolines and pyrazoles as potential 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: Synthesis and biological evaluation. *Steroids*, 2014, vol. 92, pp. 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.09.004>
47. Cui J., Liu L., Zhao D., Gan C., Huang X., Xiao Q., Qi B., Yang L., Huang Y. Synthesis, characterization and anti-tumor activities of some steroidal derivatives with side chain of 17-hydrazone aromatic heterocycle. *Steroids*, 2015, vol. 95, pp. 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.01.002>
48. Mótýán G., Mérai L., Kiss M.A., Schelz Z., Sinka I., Zupkó I., Frank É. Microwave-assisted synthesis of biologically relevant steroidal 17-exo-pyrazol-5'-ones from a norpregnene precursor by a side-chain elongation/heterocyclization sequence. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2018, vol. 14, pp. 2589–2596. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.236>

49. Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Beletskaya I. P., Lukashev N. V. Regioselective Approach to 5-Carboxy-1,2,3-triazoles Based on Palladium-Catalyzed Carbonylation. *Synthesis*, 2018, vol. 50, no. 9, pp. 1926–1934. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591896>
50. Kurita K., Ikeda H., Shimojoh M., Yang J. N-Phthaloylated Chitosan as an Essential Precursor for Controlled Chemical Modifications of Chitosan: Synthesis and Evaluation. *Polymer Journal*, 2007, vol. 39, no. 9, pp. 945–952. <https://doi.org/10.1295/polymj.pj2007032>
51. Shagdarova B. Ts. *Preparation of alkylated and acylated chitosan derivatives and study of their biological properties*. Moscow, 2016. 134 p. (in Russian).
52. El-Naggar M. M., S. A. Haneen D., B. M. Mehany A., Khalil M. T. New synthetic chitosan hybrids bearing some heterocyclic moieties with potential activity as anticancer and apoptosis inducers. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, vol. 150, pp. 1323–1330. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.142>
53. Kritchenkov A. S., Egorov A. R., Artemjev A. A., Kritchenkov I. S., Volkovab O. V., Kiprushkina E. I., Zabodalova L. A., Suchkova E. P., Yagafarov N. Z., Tskhovrebov A. G., Kurliukh A. V., Shakola T. V., Khrustalev V. N. Novel heterocyclic chitosan derivatives and their derived nanoparticles: Catalytic and antibacterial properties. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 149, pp. 682–692. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.277>
54. Mi Y., Zhanga J., Chen Y., Sun X., Tan W., Li Q., Guo Z. New synthetic chitosan derivatives bearing benzenoid/heterocyclic moieties with enhanced antioxidant and antifungal activities. *Carbohydrate Polymers*, 2020, vol. 249, pp. 116847–116855. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116847>
55. Makarenkov A. V. *Synthesis of carborane nitrogen-containing heterocycle*. Moscow, 2013. 181 p. (in Russian).
56. Ol'shevskaya V. A., Makarenkov A. V., Kononova E. G., Petrovskii P. V., Verbitskiy E. V., Rusinov G. L., Charushin V. N., Hey-Hawkins E., Kalinin V. N. Novel bis[(1,2,3-triazolyl)methyl]carborane derivatives via regioselective copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition. *Polyhedron*, 2012, vol. 42, no. 1, pp. 302–306. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.05.036>
57. Ol'shevskaya V., Makarenkov A., Kononova E., Petrovskii P., Grigoriev M., Kalinin V. Use of carborane carboxylic acids in the synthesis of boronated nitrogen heterocycles. *Polyhedron*, 2013, vol. 51, no. 1, pp. 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.12.035>
58. Cao K., Zhang C.-Y., Xu T.-T., Wu J., Wen X.-Y., Jiang W.-J., Chen M., Yang J. Synthesis of Polyhedral Borane Cluster Fused Heterocycles via Transition Metal Catalyzed B-H Activation. *Molecules*, vol. 25, no. 2, pp. 391–402. <https://doi.org/10.3390/molecules25020391>
59. Chen Y., Au Y. K., Quan Y., Xie Z. Copper catalyzed/mediated direct B–H alkenylation/alkynylation in carboranes. *Science China Chemistry*, 2019, vol. 62, no. 1, pp. 74–79. <https://doi.org/10.1007/s11426-018-9388-3>
60. Zhang Y., Sun Y., Lin F., Liu J., Duttwyler S. Rhodium(III)-Catalyzed Alkenylation-Annulation of n-closo-Dodecaborate Anions through Double B–H Activation at Room Temperature. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, vol. 55, no. 50, pp. 15609–15614. <https://doi.org/10.1002/anie.201607867>
61. Sun Y., Zhang J., Zhang Y., Liu J., van der Veen S., Duttwyler S. The closo-dodecaborate dianion fused with oxazoles provides 3D diboraheterocycles with selective antimicrobial activity. *Chemistry - A European Journal*, 2018, vol. 24, no. 41, pp. 10364–10371. <https://doi.org/10.1002/chem.201801602>
62. Rodionov A. N. *Synthesis and properties of heterocyclic ferrocene derivatives*. Moscow, 2010. 150 p. (in Russian).
63. Yong J., Lu C., Wu X. Synthesis of isoxazole moiety containing ferrocene derivatives and preliminarily in vitro anticancer activity. *Medicinal Chemistry Communications*, 2014, vol. 5, no. 7, pp. 968–972. <https://doi.org/10.1039/c4md00151f>
64. Potkin V. I., Dikuser E. A., Kletskov A. V., Petkevich S. K., Semenova E. A., Kolesnik I. A., Zvereva T. D., Zhukovskaya N. A., Rosentsveig I. B., Levkovskaya G. G., Zolotar R. M. Synthesis of esters of metallocene alcohols and 4,5-dichloroisothiazol-3-carboxylic and 5-arylisoxazole-3-carboxylic acids. *Russian Journal of General Chemistry*, 2016, vol. 86, no. 2, pp. 338–343. <https://doi.org/10.1134/s1070363216020237>
65. Potkin V. I., Dikuser E. A., Petkevich S. K., Zvereva T. D., Levkovskaya G. G., Rosentsveig I. B. Synthesis of N'-substituted derivatives of 5-(4-methylphenyl)isoxazole-3-carbohydrazonamide. *Russian Journal of General Chemistry*, 2016, vol. 86, no. 9, pp. 2059–2066. <https://doi.org/10.1134/s1070363216090139>
66. Pérez W. I., Soto Y., Ortíz C., Matta J., Meléndez E. Ferrocenes as potential chemotherapeutic drugs: Synthesis, cytotoxic activity, reactive oxygen species production and micronucleus assay. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 23, no. 3, pp. 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.023>
67. Kletskov A. V., Kolesnik I. A., Dikuser E. A., Zhukovskaya N. A., Potkin V. I. Synthesis of new ferrocene derivatives with a 4,5-dichloroisothiazole fragment. *Russian Journal of General Chemistry*, 2017, vol. 87, no. 6, pp. 1167–1171. <https://doi.org/10.1134/S107036321706010X>
68. Akishina E. A., Kazak D. V., Dikuser E. A., Alekseev R. S., Bumagin N. A., Potkin V. I. Synthesis of acridine, bisacridine and quinoline derivatives with 1,2-azole, pyridine and ferrocene fragments. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 4, pp. 445–456 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-4-445-456>
69. Kumar S. S. Synthesis and antimicrobial screening of some novel ferrocenyl derivatives of pyrazole analogues. *International journal of research in pharmacy and chemistry*, 2014, vol. 4, no. 2, pp. 473–478.
70. Ren S.-Z., Wang Z.-C., Zhu D., Zhu X.-H., Shen F.-Q., Wu S.-Y., Chen J.-J., Xu Ch., Zhu H.-L. Design, synthesis and biological evaluation of novel ferrocenepyrazole derivatives containing nitric oxide donors as COX-2 inhibitors for cancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 157, pp. 909–924. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.048>
71. Damljanovic I., Vukicevic M., Radulovic N., Palic R., Ellmerer E., Ratkovic Z., Joksovic M. D., Vukicevic R. D. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole derivatives containing a ferrocene unit. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, vol. 19, no. 4, pp. 1093–1096. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.006>

72. Anfimov P. M. *Activity of azolo-adamantanes against influenza virus*. Saint-Petersburg, 2011. 118 p. (in Russian).
73. Garaev T. M., Odnorovov A. I., Kirillova E. S., Burtseva E. I., Finogenova M. P., Mukasheva E. A., Grebennikova T. V. Adamantan derivatives capable of inhibiting the reproduction of a Rimantadine resistant strain of influenza A(H1N1) pdm09 virus (Influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae). *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2020, vol. 65, no. 1, pp. 16–20 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-16-20>
74. Klimochkin Y. N., Shiryayev V. A., Leonova M. V. Antiviral properties of cage compounds. New prospects. *Russian Chemical Bulletin*, 2015, vol. 64, no. 7, pp. 1473–1496. <https://doi.org/10.1007/s11172-015-1035-y>
75. Moiseev I. K., Kon'kov S. A., Ovchinnikov K. A., Kilyaeva N. M., Bormasheva K. M., Nechaeva O. N., Leonova M. V., Klimochkin Yu. N., Balakhnin S. M., Bormotov N. I., Serova O. A., Belanov E. F. Synthesis and antiviral activity of new adamantane derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2012, vol. 45, no. 10, pp. 588–592. <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0686-3>
76. Lebedev A. V., Lebedeva A. B., Sheludyakov V. D., Kovaleva E. A., Ustinova O. L., Kozhevnikov I. B. Synthesis of 3-Substituted Arylpyrazole-4-carboxylic Acids. *Russian Journal of General Chemistry*, 2005, vol. 75, no. 5, pp. 782–789. <https://doi.org/10.1007/s11176-005-0318-7>
77. Zarubaev V. V., Golod E. L., Anfimov P. M., Shtro A. A., Saraev V. V., Gavrilov A. S., Logvinov A. V., Kiselev O. I. Synthesis and anti-viral activity of azolo-adamantanes against influenza A virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 18, no. 2, pp. 839–848. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.047>
78. Gavrilov A. S. *Acid-catalyzed adamantylation of diazoles*. Saint Petersburg, 2004. 131 p. (in Russian).
79. Pavlov D. I., Sukhikh T. S., Potapov A. S. Synthesis of azolyl-substituted adamantane derivatives and their coordination compound. *Russian Chemical Bulletin*, 2020, vol. 69, no. 10, pp. 1953–1964. <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2985-2>
80. Lysykh B. A. *Synthesis of 1-adamantyl-containing heterocyclic compounds based on the reactions of 1,3-dehydroadamantane with azoles and their derivatives and investigation of their properties*. Volgograd, 2015. 194 p. (in Russian).

### Информация об авторах

Акишина Екатерина Александровна – аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Дикусар Евгений Анатольевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by

### Information about the authors

Ekaterina A. Akishina – Postgraduate student, Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Evgenij A. Dikusar – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by