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

ВЕСЦІ
НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК. 2025. Т. 61, № 3

ИЗВЕСТИЯ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ ХИМИЧЕСКИХ НАУК. 2025. Т. 61, № 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

Алексей Валентинович Труханов – 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
Н. И. Минич (*ведущий редактор журнала*) – Издательский дом «Беларуская навука», Минск, Беларусь
В. Е. Агабеков – Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
М. В. Артемьев – Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

М. А. Богдасаров – Брестский государственный университет имени А. С. Пушкина, Брест, Беларусь
И. В. Войтов – Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь
А. И. Иванец – Министерство образования Республики Беларусь, Минск, Беларусь
С. В. Какарека – Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Е. Н. Калиниченко – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
А. И. Кулак – Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. Г. Левашкевич – Отделение химии и наук о Земле Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
И. А. Левицкий – Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь
В. И. Поткин – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Д. В. Свиридов – Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
С. А. Усанов – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. А. Хрипач – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. В. Шманай – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
А. В. Янцевич – Институт биоорганической 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, 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: himvesti@mail.ru
Сайт: vestichem.belnauka.by

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.
Серия химических наук. 2025. Т. 61, № 3.
Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *Н. И. Минич*
Компьютерная верстка *Л. И. Кудерко*

Подписано в печать 07.08.2025. Выход в свет 27.08.2025. Формат 60×84 $^{1}/_{8}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 42 экз. Заказ 154.
Цена: индивидуальная подписка – 15,16 руб., ведомственная подписка – 34,53 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, 220084, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука»,
Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук, 2025

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

PROCEEDINGS
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

CHEMICAL SERIES, 2025, vol. 61, 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)

E d i t o r-i n - C h i e f

Aleksey V. Trukhanov – Department of Chemistry and Earth Science of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

E d i t o r i a l b o a r d

Alexandr V. Bildyukevich (*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
Natallia I. Minich (*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
Mikhail V. Artemyev – Belarusian State University, Minsk, Belarus
Maksim A. Bogdasarov – Brest State A. S. Pushkin University, Brest, Belarus
Igor V. Voitov – Belarusian State University of Technology, Minsk, Belarus
Andrei I. Ivanets – Ministry of Education of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus
Sergey B. Kakareka – Institute of Nature Management 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
Anatoly I. Kulak – Institute of General and Inorganic 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 A. Levitsky – Belarusian State University of Technology, 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
Sergey A. Usanov – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Vladimir A. Khripach – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Vadim V. Shmanai – Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Aleksey V. Yantsevich – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Science of Belarus, Minsk, Belarus

E d i t o r i a l C o u n c i l

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, Warsawa, 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, 2025, vol. 61, no. 3.
Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *N. I. Minich*
Computer imposition *L. I. Kudzerko*

It is sent of the press 07.08.2025. Appearance 27.08.2025. Format 60×84$^{1}/_{8}$. Offset paper.
The press digital. Printed pages 10,23. Publisher`s signatures 11,3. Circulation 42 copies. Order 154.
Price: individual subscription – 15,16 byn., departmental subscription – 34,53 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, 220084, Minsk, Republic of Belarus.

© RUE “Publishing House “Belaruskaya Navuka”,
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series, 2025

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

ЗМЕСТ

ФІЗІЧНАЯ ХІМІЯ

Игнатович Ж. В., Филиппович Л. Н., Данилова Д. А., Лемешонок С. Н., Петкевич А. В., Шахаб С. Н., Рогачев А. А. Квантово-химическое моделирование, синтез и свойства электропроводящих материалов на основе полианилина 183

НЕАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

Глазов И. Е., Крутько В. К., Мусская О. Н., Крутько Е. Н., Кулак А. И. Гибридные композиты на основе карбонат-фосфатов кальция и фибрина, насыщеные антибиотиком 196

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

Дикусар Е. А., Акишина Е. А., Ковальская С. С., Жуковская Н. А., Поткин В. И. 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилаты и пиридинсодержащие производные бензоциклопентахинолинов и бензакридинов: синтез и квантово-химическое моделирование физико-химических свойств и завимости структура–биологическая активность 206

БІЯАРГАНІЧАЯ ХІМІЯ

Воробьева А. О., Павлович Д. И., Чукарина Т. В., Огурцова С. Э., Пивень Ю. А., Лахвич Ф. А. Синтез 3-(5-изопропил-2,4-диметоксифенил)-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-5-амина и его применение для получения новых ингибиторов Hsp90 218

Леонтьев В. Н., Лазовская О. И., Попеня А. Р. Биокаталитическое превращение белков молока в низкомолекулярные пептиды 227

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ

Дормешкин О. Б., Мохорт М. С., Гаврилюк А. Н., Клындюк А. И., Бышик А. А. Исследование растворимости гексафторсиликата натрия в системе Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O 237

Рамазонова Д., Тураев З., Шамишова А., Абсатторов Д., Усманов И., Самадий М. Трансформация соединений меди в условиях получения сложных удобрений 246

Ратько А. А., Шевчук В. В., Крутько Н. П. Методы контроля переноса и менеджмента компонентов удобрений в экосистемах типа «поверхностная вода – почва – подземная вода» на примере нитрат-иона 254

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

CONTENTS

PHYSICAL CHEMISTRY

Ihnatovich Zh. V., Filippovich L. N., Danilova D. A., Lemeshonok S. N., Petkevich A. V., Shahab S. N., Rogachev A. A. Quantum-chemical modeling, synthesis and properties of electrically conductive materials based on polyaniline 183

INORGANIC CHEMISTRY

Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Krutsko E. N., Kulak A. I. Hybrid composites based on calcium carbonate-phosphates and fibrin saturated with antibiotic 196

ORGANIC CHEMISTRY

Dikusar E. A., Akishina E. A., Koval'skaya S. S., Zhukovskaya N. A., Potkin V. I. 4,5-dichlorizothiazole-3-carboxylates and pyridine-containing derivatives of benzocyclopentaquinolines and benzacridines: synthesis and quantumchemical modeling of physicochemical properties and dependence structure–biological activity..... 206

BIOORGANIC CHEMISTRY

Varabyeva N. A., Paulovich D. I., Chukarina T. V., Ogurtsova S. E., Piven Y. A., Lakhvich F. A. Synthesis of 3-(5-isopropyl-2,4-dimethoxyphenyl)-4-methoxybenzo[*d*]isoxazole-5-amine and its application for the preparation of new Hsp90 inhibitors..... 218

Leontiev V. N., Lazovskaya O. I., Popenya A. R. Biocatalytic conversion of milk proteins into low molecular peptides 227

TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

Dormeshkin O. B., Mokhart M. S., Hauryliuk A. N., Klyndyuk A. I., Byshyk A. A. Solubility study sodium hexafluorosilicate in the system Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O 237

Ramazanova D., Turaev Z., Shamishova A., Absattorov D., Usmanov I., Samadiy M. Transformation of copper compounds in the conditions of obtaining complex fertilizers 246

Rat'ko A. A., ShevchukV. V., Krut'ko N. P. Methods for monitoring the transfer and management of fertilizer components in ecosystems of the surface water–soil–groundwater type using the example of nitrate ion..... 254

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

ФІЗІЧНАЯ ХІМІЯ

PHYSICAL CHEMISTRY

УДК 541.64:539.2:546.264-31:547.76
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-183-195

Поступила в редакцию 14.03.2025
Received 14.03.2025

Ж. В. Игнатович[1], Л. Н. Филиппович[1, 2], Д. А. Данилова[4], С. Н. Лемешонок[1], А. В. Петкевич[1], С. Н. Шахаб[1, 2, 3], А. А. Рогачев[1]

[1]Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[2]Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[3]Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь
[4]Научно-практический центр Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЭЛЕКТРОПРОВОДЯЩИХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИАНИЛИНА

Аннотация. Проведено квантово-химическое моделирование молекулы проводящего полимера полианилина (ПАНИ), разработаны и оптимизированы методы синтеза ПАНИ по реакции окислительной полимеризации с последующим комплексным исследованием морфологии, физико-химических свойств. Сформированы полимерно-композиционные материалы, состоящие из ПАНИ и углеродных материалов в матрице полилактида (PLA), которые по данным циклических вольт-амперных характеристик (ВАХ) и импедансной спектроскопии обладают проводимостью от 0,10 до 25 См/см, что делает их перспективными для применения в различных сенсорных устройствах в микро- и наноэлектронике, биомедицине, а также создания антикоррозионных и антистатических покрытий.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, электропроводящие материалы, полианилин, технический углерод, полилактид

Для цитирования. Квантово-химическое моделирование, синтез и свойства электропроводящих материалов на основе полианилина / Ж. В. Игнатович, Л. Н. Филиппович, Д. А. Данилова [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 183–195. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-183-195

Zh. V. Ihnatovich, L. N. Filippovich, D. A. Danilova, S. N. Lemeshonok, A. V. Petkevich, S. N. Shahab, A. A. Rogachev

[1]Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[2]Institute of Physical-Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[3]International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Belarus
[4]Scientific and Practical Center of the State Committee for Forensic Examinations of the Republic of Belarus

QUANTUM-CHEMICAL MODELING, SYNTHESIS AND PROPERTIES OF ELECTRICALLY CONDUCTIVE MATERIALS BASED ON POLYANILINE

Abstract. Quantum-chemical modeling of the polyaniline (PANI) molecule was performed. Methods for synthesizing PANI via oxidative polymerization were developed, and the morphology and physicochemical properties were comprehensively studied and optimized. Polymer-composite materials consisting of PANI and carbon-based materials within a PLA matrix were formed. According to cyclic voltammetry and impedance spectroscopy, these composites exhibit conductivities ranging from 0.10 to 25 S/cm, making them promising for use in various sensor devices in micro- and nanoelectronics, biomedicine, as well as in the development of anti-corrosion and antistatic coatings.

Key words: quantum chemical modeling, conductive materials, polyaniline, carbon black, polylactide

For citation. Ihnatovich Zh. V., Filippovich L. N., Danilova D. A., Lemeshonok S. N., Petkevich A. V., Shahab S. N., Rogachev A. A. Quantum-chemical modeling, synthesis and properties of electrically conductive materials based on polyaniline. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 3, pp. 183–195 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-183-195

Введение. Известно, что проводящие полимеры (ПП) могут находиться в разных состояниях окисления и также, как неорганические полупроводники, дают закономерный отклик на внешнее воздействие, что позволяет их относить к «умным материалам». Под действием электрического потенциала или химических агентов полимеры могут обратимо окисляться – восстанавливаться, меняя в широких пределах уровень электропроводности и ряда свойств, включая спектральные характеристики (цветность), диэлектрическую и магнитную проницаемость, плотность. Кроме того, ПП не токсичны, устойчивы в агрессивных химических средах, имеют высокую термическую стабильность и относительно низкую себестоимость. Важно отметить, что свойства ПП полианилина (ПАНИ) зависят от многих факторов: условий получения (химический или электрохимический синтез), концентрации исходных реагентов, температуры реакции окислительной полимеризации, толщины получаемого пленочного материала и др. В зависимости от метода получения электропроводность ПП может меняться в очень широком диапазоне: от 10^{-10} до 100 См/м. ПАНИ является широко изучаемым ПП благодаря высокой проводимости, удачному сочетанию физико-химических, электрохимических и оптических характеристик, которые делают его перспективным для использования в химических и биологических сенсорах, в качестве электродных материалов в аккумуляторах и конденсаторах, электрохромных устройствах, материалах для антикоррозионной защиты, «искусственных мускулов» и т. д. [1–3]. Следует отметить, что ПАНИ обладает неудовлетворительными механическими характеристиками (малая прочность, высокая хрупкость) и не способен образовывать механически стабильные пленки. Наиболее перспективным способом решения этой проблемы и получения новых материалов является разработка различных композитов, включающих ПАНИ в качестве одного из компонентов.

Углеродные материалы (УМ) – углеродные нанотрубки (УНТ), графен, технический углерод обладают уникальным набором характеристик и находят широкое применение при разработке новых функциональных материалов с улучшенными эксплуатационными параметрами [4, 5]. Существенным недостатком УМ является невозможность их равномерно диспергировать по объему образца, суспензии не обладают стабильностью. Одним из наиболее распространенных способов получения композиционных материалов ПАНИ/УМ является окислительная полимеризация анилина *in situ* в присутствии УМ [6]. Основным достоинством данного метода считается возможность варьирования параметров реакции для получения продукта с заданными свойствами, простота синтеза и возможность его масштабирования. При механическом смешении ПАНИ и УМ в твердой или жидкой фазе не обеспечивается равномерность распределения компонентов в объеме композита из-за их склонности к образованию агрегатов.

Синтетические биополимеры, синтезированные из мономеров биологического происхождения (молочной кислоты), весьма перспективны благодаря своей биосовместимости, механическим и технологическим характеристикам, близким к широко распространенным синтетическим термопластам. Механически устойчивую и эластичную подложку на основе PLA, ПП и УМ можно рассматривать как удобную систему для практического применения полезных характеристик композита, включающих электропроводящие, газоразделительные, ионообменные и другие свойства.

Цель исследования – провести квантово-химическое моделирование ПАНИ, разработать воспроизводимые методы его синтеза, сформировать электропроводящие полимерные материалы (ЭПМ), исследовать их структурный, фазовый состав и электрофизические свойства.

Объекты и методы исследования. Для расчета стартовой геометрии молекул выбран метод молекулярной механики MMFF94 программного пакета ChemBioOffice 2020. Выбор метода MMFF94 обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи [7, 8]. Стартовую геометрию молекул дополнительно оптимизировали в среде растворителя (вода) полиэмпирическим методом PM7 программного пакета Gaussian 16 до достижения глобального минимума полной энергии изучаемых систем. Для определения глобального энергетического минимума и наиболее устойчивых конформеров находили и анализировали все стационарные точки на поверхности потенциальной энергии молекулы. Методом PM7 находили оптимизированные геометрические

конфигурации [9], общую энергию молекул [10], электронные свойства и энтальпию образования вещества [11]. Для визуализации результатов использовали программы Gauss View 06 и ChemCraft 1.7.

Определение структурных параметров композитов проводили с помощью сканирующей электронной микроскопии на растровом электронном микроскопе JCM-6000PLUS Neoscope с ЭДС детектором (JEOL, Япония), оптического люминесцентного микроскопа Планар Микро МБ (Беларусь). Запись УФ-спектров проводилась с использованием спектрофлуориметра SOLAR (СМ2203, Беларусь) в диапазоне от 200 до 800 нм. ИК-спектры записывали в диапазоне 4 000–400 $см^{-1}$ на ИК-Фурье спектрометре Tensor-27 (Bruker, Германия) на просвет образцов, полученных путем их прессования в таблетку с KBr. Жидкостная хроматомасс-спектрометрия проводилась на хроматомасс-спектрометре в составе ВЭЖХ Agilent 1200 RRLC и масс-детектора Agilent 6410 Triple Quard LC/MC. Проводимость пленок и прессованных таблеток определялась в ячейке в режиме циклической непрерывной развертки в диапазоне ±1В на потенциогальваностате Р45-Х (Electrochemical Instruments, РФ). Кривые вольт-амперных характеристик (ВАХ) записывали в режиме циклической развертки в диапазоне потенциала ±1В с помощью потенциостата-гальваностата Р45-Х. Пленку помещали между двумя электродами, ток протекал перпендикулярно плоскости пленки. Расчет удельной объемной проводимости σ вели по формуле:

$$\sigma = 1 / (R \cdot l), \quad (1)$$

где σ – удельная проводимость образца, См/м; l – расстояние между электродами, равное толщине пленки, м; R – объемное сопротивление образца, Ом. Полная удельная проводимость образцов рассчитывалась также по данным импедансной спектроскопии в диапазоне частот $100–10^6$ Гц.

Покрытия осаждали из активной газовой фазы, образованной электронно-лучевым диспергированием исходного ПАНИ под действием потока низкоэнергетических электронов, ускоряемых напряжением до 2,5 кВ и плотностью 0,01–0,03 $А/см^2$. Начальное давление остаточных газов в вакуумной камере составляло порядка 4 мПа. В качестве подложек использовали пластины монокристалла кремния, их температура в процессе нанесения не изменялась и соответствовала комнатной. Толщину покрытий измеряли непосредственно в процессе нанесения с помощью кварцевого измерителя толщины (КИТ) и она не превышала 300 нм. Для нанесения покрытий использовали порошки олигомерного ПАНИ со временем синтеза 4 ч. Кроме того, тонкопленочные материалы на основе ПАНИ различного состава получали из раствора компонентов в хлороформе (PLA в концентрации 60 мг/мл, массовое соотношение ПАНИ (или ПП) и PLA варьировали в диапазоне 0,1–0,4) либо из 9–10%-го раствора поливинилового спирта (ПВС) (150 кДа, Mowiol 28-99, Германия), содержащего (мас.%) глицерин (2,8–3,0), диметилформамид (ДМФА) (4,0–4,5), H_3BO_3 (0,05–0,10), композит (олигомерный ПАНИ + наночастицы WO_3 или V_2O_5 (0,6), щавелевую кислоту (2,0) и воду (до 100 %), который нагревали на водяной бане до температуры 85–90 °С для полного растворения ПВС в воде. Пленки формировали методом полива на стеклянные подложки. Образцы сушили в течение 60 мин при комнатной температуре. Толщина пленок составила 30–80 мкм.

Методика получения полианилина. К 100 мл 0,2 М раствора соляной кислоты прибавили 0,1 мл додецилбензолсульфокислоты (ДБСК), 1,0 мл (0,01 моль, 1 экв.) анилина и перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем охладили реакционную смесь до 0–5 °С, прибавили 2,85 г (0,013 моль, 1,25 экв.) персульфата аммония ($(NH_4)_2S_2O_8$) в 50 мл 1 н раствора HCl, в случае получения композита ПАНИ/поливинилпироллидона (ПВП40) прибавили 0,2 г ПВП40 и перемешивали при охлаждении 1 ч, убрали охлаждение и продолжили перемешивать при комнатной температуре в течение 12 ч, в случае получения олигомерного ПАНИ – в течение 2 ч. Далее осадок ПАНИ отделяли центрифугированием, промывали дистиллированной водой и 0,5 М водно-этанольным раствором HCl. Получили 0,9–0,95 г темно-зеленого осадка целевого полимера с выходом 90–95 %.

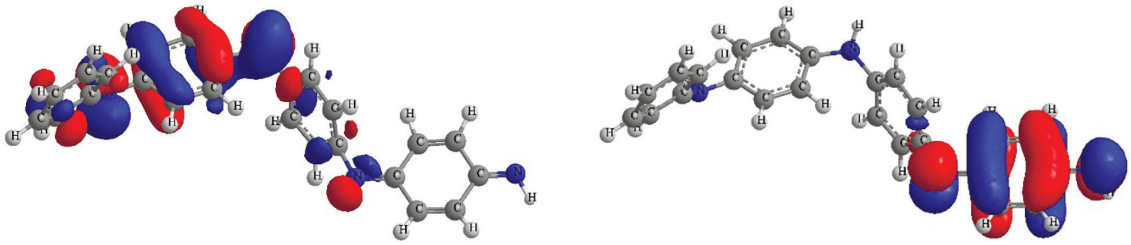
Получение композитов полианилина с оксидами вольфрама и ванадия. *Метод А.* 0,96 мл (0,009 моль) анилина растворили в 10 мл хлороформа, прибавляли по каплям раствор 2,3 г

(0,01 моль) $(NH_4)_2S_2O_8$ в 100 мл 1 М HCl при перемешивании на магнитной мешалке в течение 3 ч. Затем в реакционную смесь ввели 0,15 г (15 мас.%) наночастиц WO_3 или V_2O_5. Отделили органическую фазу (продукт реакции находился преимущественно в водной фазе). Осадок композита из водной фазы отделяли центрифугированием с последующей промывкой дистиллированной водой и 0,25 М водно-этанольным раствором HCl. Выход целевого продукта составил 72,8 %.

Метод В. 0,96 мл (0,009 моль) анилина растворили в 10 мл хлороформа, затем по каплям прибавляли раствор 2,3 г (0,01 моль) $(NH_4)_2S_2O_8$ в 100 мл 1 М HCl при перемешивании на магнитной мешалке в течение 2 ч. Затем в реакционную смесь ввели 0,15 г (15 мас.%) наночастиц WO_3 или V_2O_5 и перемешивали еще 1 ч. На делительной воронке отделяли органическую фазу (продукт реакции находился преимущественно в водной фазе). Осадок композита из водной фазы отделяли центрифугированием с последующей промывкой дистиллированной водой и 0,25 М водно-этанольным раствором HCl. Выход целевого продукта составил 70,5 %.

Методика получения композита ПАНИ/УМ. 20,0 мл концентрированной HCl растворили в 1,5 л воды, прибавили 1,5 мл (0,0045 моль) ДБСК, затем 35 г (0,27 моль) анилина гидрохлорида и 35 г технического углерода марки С140. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к ней прибавили 85,5 г (0,375 моль, 1,25 экв.) персульфата аммония, растворенного в 1,5 л раствора HCl (1 н) и продолжили перемешивать в течение 16 ч при комнатной температуре. Далее темно-зеленый осадок композита ПАНИ/УМ отделяли центрифугированием, промывали дистиллированной водой и 0,5 М водно-этанольным раствором HCl. Выход целевого продукта составил 92,8 %.

Результаты и их обсуждение. Расчеты показали, что у молекулы ПАНИ (рис. 1) ширина запрещенной зоны составила E_g = –6,154 + 9,066 = 2,912 эВ. Общая энергия равна –137,8 ккал/моль.



68 МО ($E_{ВСМО}$ = –9,066 эВ) 69 МО ($E_{НВМО}$ = –6,154 эВ)

Рис. 1. Структурная формула ПАНИ

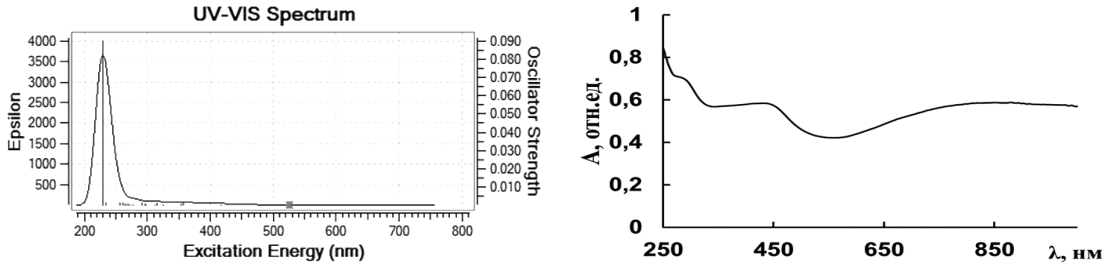
Fig. 1. Structural formula of PANI

Первая интенсивная полоса поглощения с максимумом при 234,68 нм (рис. 2, *a*) относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_3$). Расчеты показали, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению трех функций: (80→85), (83→84) и (83→85). Возбуждение электрона с верхней свободной молекулярной орбитали 83 (ВСМО) на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь 84 (НВМО) оказало основное воздействие на полосу поглощения при 234,68 нм (табл. 1, рис. 2). В УФ-спектре поглощения экспериментального образца ПАНИ также имелась интенсивная полоса поглощения с максимумом при 300 нм (рис. 2, *b*).

Таблица 1. **Электронная структура ПАНИ в воде, рассчитанная методом CAM-B3LYP/6-31+G* относительно основных пиков**

Table 1. **Electronic structure of PANI in water calculated by CAM-B3LYP/6-31+G* method relative to the main peaks**

Состояние	Длина волны (нм)	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора (*f*)
$S_0 \rightarrow S_3$	234,68	80 – > 85 (0,11514) 83 – > 84 (0,39255) 83 – > 85 (0,55637)	0,0809



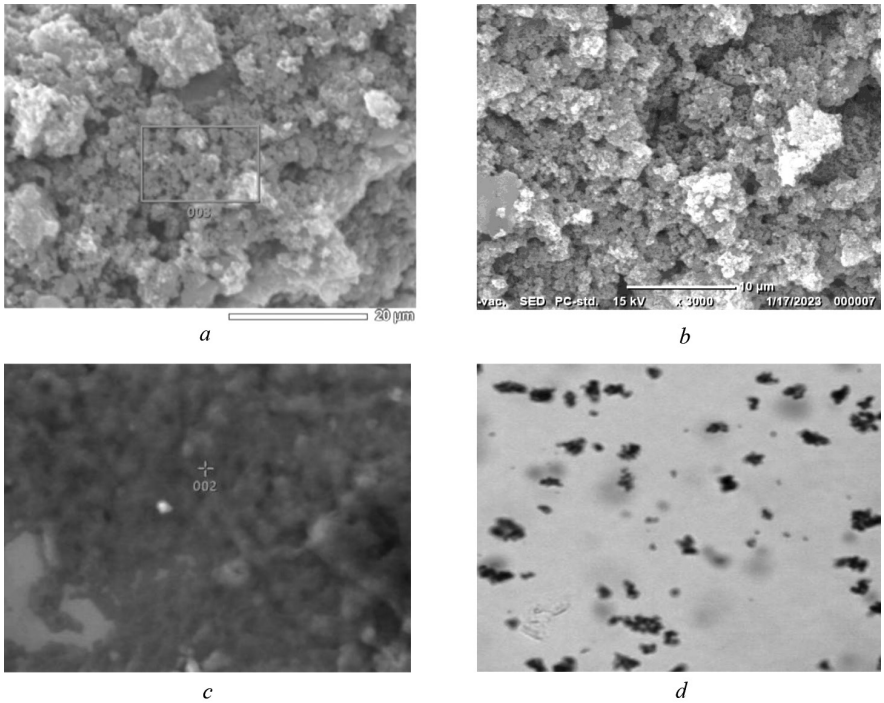
a *b*

Рис. 2. Рассчитанные в среде растворителя (вода) УФ-спектр поглощения ПАНИ (*a*), УФ-спектр поглощения экспериментального образца ПАНИ (*b*)

Fig. 2. UV absorption spectrum of PANI calculated in a solvent environment (water) (*a*), UV absorption spectrum of the experimental sample of PANI (*b*)

В результате варьирования соотношения реагентов (окислитель : мономер), выбора кислоты – допанта (HCl, H_2SO_4, HOOC-COOH, ДБСК), pH реакционной смеси, продолжительности реакции нами отработана воспроизводимая методика синтеза ПАНИ (в том числе олигомерного) с электропроводностью (в прессованной таблетке) 1,45–5,30 · 10^{-2} См/м.

Проведение матричной полимеризации анилина в присутствии HCl (рис. 3, *a, b*) привело к образованию сферических агрегированных частиц с гидродинамическим диаметром от 2,1 до 5,2 мкм. Средний размер агрегатов частиц ПАНИ, определенный с использованием оптического люминесцентного микроскопа Планар Микро МБ (Беларусь), составлял 20–25 мкм. Удельная электропроводность ПАНИ, измеренная в прессованной таблетке, составила 1,46–1,49 · 10^{-2} См/м. Дополнительное допирование полианилиновой цепи функционализированными агентами, например ДБСК (рис. 3, *c*), способствовало улучшению растворимости ПАНИ в большинстве растворителей (вода, ацетон, спирты, ксилол, хлороформ, толуол) и привело к образованию ПАНИ с более высокой проводимостью 5,12–5,3 · 10^{-2} См/м и хорошим выходом до 95 %, а также



a *b*

c *d*

Рис. 3. СЭМ-изображения: олигомерный ПАНИ (*a*), ПАНИ (*b*, кислота допант HCl), ПАНИ (*c*, допан ДБСК/HCl), ПАНИ/ПВП40 (*d*)

Fig. 3. SEM images: oligomeric PANI (*a*), PANI (*b*, acid dopant HCl), PANI (*c*, dopant DBSA/HCl), PANI/PVP40 (*d*)

изменило его морфологию от глобул до нановолокон со средней длиной 14,5–20,5 мкм. Проведение матричной полимеризации анилина в присутствии ПВП40 г/моль препятствовало агрегированию частиц ПАНИ и приводило к образованию агрегатов частиц ПАНИ со средним размером 1,0 мкм (рис. 3, *d*).

С целью получения олигомерного ПАНИ, необходимого для формирования наноразмерных покрытий методом плазмохимического напыления, время протекания реакции окислительной полимеризации уменьшили в 4 раза. При продолжительности реакции в течение 3 ч по данным жидкостной хроматомасс-спектрометрии получен олигомерный ПАНИ, состоящий из 8–12 анилиновых мономерных звеньев (рис. 4).

В УФ-спектре олигомерного ПАНИ (рис. 5, *a*) присутствовало поглощение в области 300–380 нм, которое относят к электронным π,π^*-переходам фенильных колец, связанных с амино- и имино-структурами, также наблюдался максимум поглощения в областях 800–880 нм, характерный для ПАНИ в состоянии протонированный эмеральдин. О том, что получен олигомер, можно судить по уменьшению интенсивности и сдвигу максимумов поглощения при 380 и 840 нм (рис. 6, кривая *2*), при этом в УФ-спектрах композитов наблюдалось уширение и увеличение интенсивности максимума поглощения при 370 нм.

В ИК-спектре ПАНИ (рис. 5, *b*) присутствовала широкая полоса поглощения с максимумом около 3 060 см$^{-1}$, что указывает на присутствие в структуре вторичных аминных и протонированных иминных групп (–NH$^+$=). Установлены основные полосы в районе 500–1 700 см$^{-1}$ (1 627, 1 598, 1 571, 1 482, 1 302, 1 248, 1 170–1 140, 823), которые отнесены к характеристическим полосам ПАНИ; полосы при 1 571 и 1 482 см$^{-1}$, соответствующие колебаниям хиноидного и бензольного колец полианилинового фрагмента соответственно, а также полосы при 1 407 см$^{-1}$, ответ-

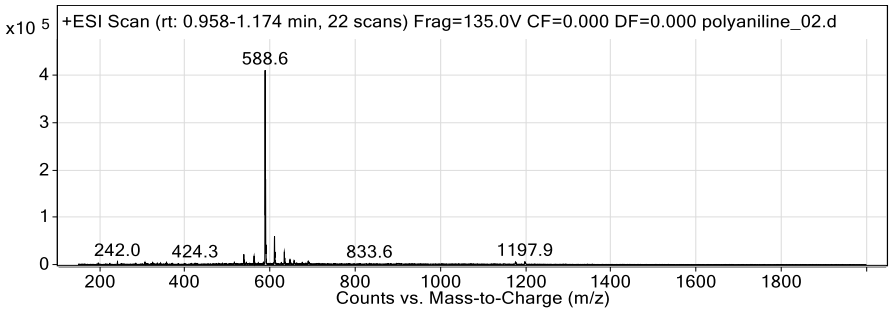
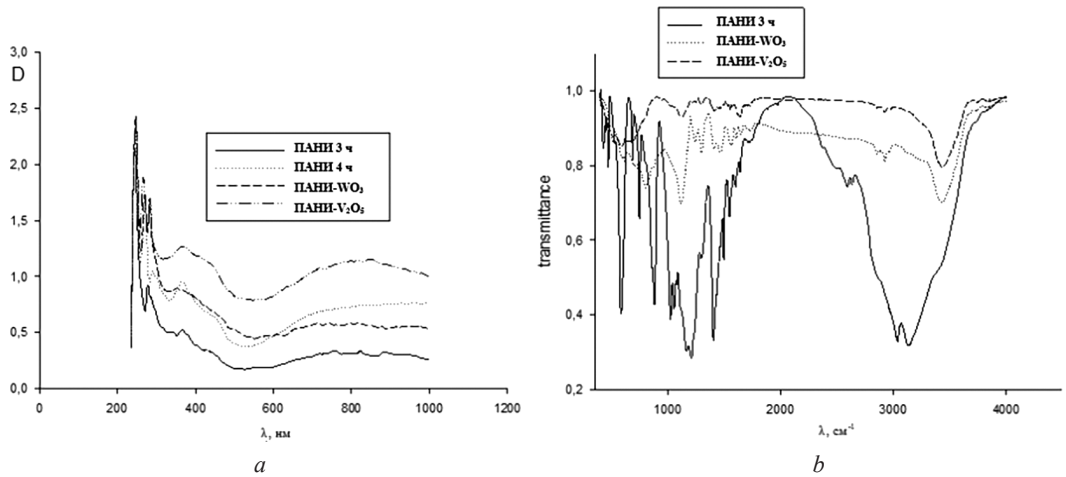


Рис. 4. Масс-спектр олигомерного ПАНИ

Fig. 4. Mass spectrum of oligomeric PANI



a *b*

Рис. 5. Спектры поглощения (*a*) и ИК-спектры (*b*) олигомерных ПАНИ и их композитов с наночастицами WO_3 и V_2O_5

Fig. 5. Absorption spectra (*a*) and IR spectra (*b*) of oligomeric PANI and their composites with WO_3 and V_2O_5 nanoparticles

ственные за колебания связи C–N. Полосы поглощения при 2 580 $см^{-1}$ и в области частот 1 140–1 025 $см^{-1}$ характерны для проводящих форм ПАНИ, высокой степени делокализации электронов. Для V_2O_5 характерны полосы при 840 и 1 008 $см^{-1}$ [16–18]. Уширение и уменьшение интенсивности основных полос поглощения в ИК-спектрах особенно заметны у композита ПАНИ-V_2O_5 (рис. 6, *b*).

На основе ПАНИ, полученного при продолжительности реакции 12 ч, не удалось получить покрытия методом плазмохимического напыления. Олигомерный ПАНИ, полученный при продолжительности реакции окислительной полимеризации в течение 3 и 4 ч, проявил способность к плазмохимическому напылению, в результате чего сформированы нанокомпозиционные покрытия с толщиной 75–80 нм для использования в качестве защитных проводящих покрытий.

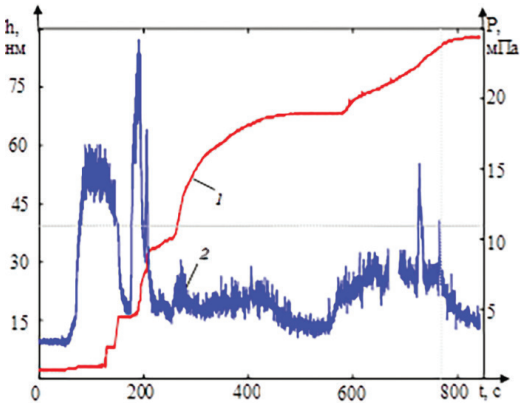


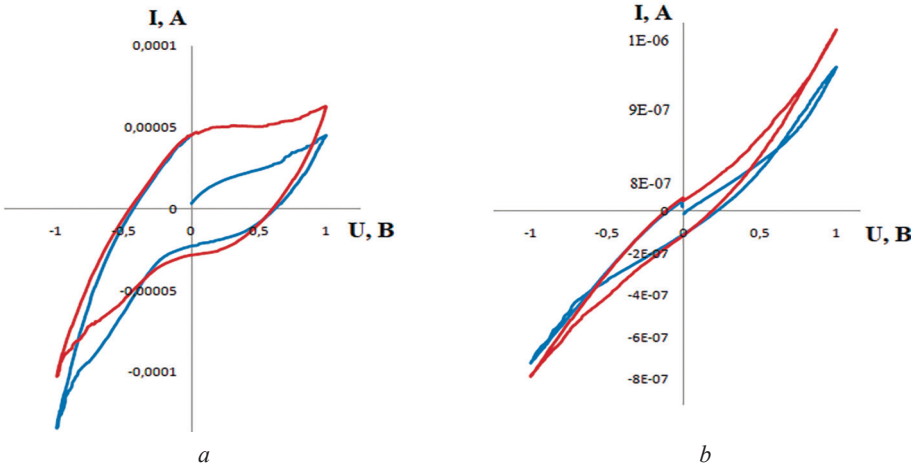
Рис. 6. График диспергирования и осаждения олигомерного ПАНИ: толщина по КИТ, h, нм – *1*; давление остаточных газов в вакуумной камере, P, мПа – *2*

Fig. 6. Graph of dispersion and deposition of oligomeric PANI: thickness according to KIT, h, nm – *1*; residual gas pressure in the vacuum chamber, P, mPa – *2*

Кинетические зависимости процесса диспергирования и формирования покрытий представлены на рис. 6. Под воздействием потока электронов на порошок олигомерного ПАНИ начинался рост давления в вакуумной камере (с 3 до 24 мПа), КИТ при этом не фиксировал рост покрытия (см. рис. 6), длительность данного индукционного периода составила около 120 с.

При попытке нанесения без индукционного периода и увеличении ускоряющего напряжения сразу после включения электронной пушки наблюдались сильная зарядка полимерного порошка и выбросы его из тигля, после чего дальнейшее нанесение было невозможным. Через 120 с начиналась адсорбция диспергируемых фрагментов ПАНИ и формирования покрытия, давление в камере при этом краткосрочно возрастало, затем снижалось и после 200 с диспергирования стабилизировалось. Ускоряющее напряжение в стабильной фазе нанесения составляло до 2 кВ при снижении скорости нанесения. По завершении процесса нанесения покрытия на основе олигомерного ПАНИ в тигле наблюдались деструктированные фракции исходного материала, образованные в результате диспергирования. Максимальная скорость нанесения составила 8,5 нм/с.

Методом полива на стеклянную подложку на основе 9–10%-го раствора ПВС получены пленки, электропроводность которых рассчитывали из циклических вольт-амперных (ЦВА) кривых (рис. 7) по формуле 1. Значения электропроводности составили (См/м): 5,4–8,8 · 10^{-5} (образец ПАНИ-V_2O_5/ПВС) и 3,2–4,1 · 10^{-7} (образец ПАНИ-WO_3/ПВС).



a *b*

Рис. 7. ЦВА кривые пленок (по два цикла) композитов ПАНИ-V_2O_5 (*a*) и ПАНИ-WO_3 (*b*) в матрице ПВС

Fig. 7. VA curves of PANI-V_2O_5 (*a*) and PANI-WO_3 (*b*) composite films in a PVA matrix

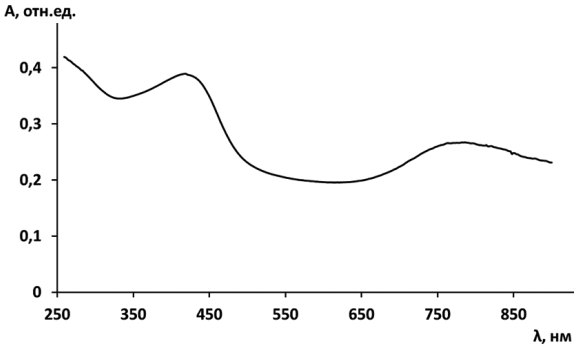


Рис. 8. УФ-вид спектра поглощения пленки PLA/ПАНИ

Fig. 8. UV-vis absorption spectrum of PLA/PANI film

На основе синтезированного ПАНИ в гибкой матрице полилактида были получены электропроводящие композиционные пленки различного состава, в том числе и на основе углеродных материалов, изучены их оптические и электрофизические свойства.

Получены композиционные пленки ПАНИ/PLA, соотношение проводящего полимера к PLA варьировали от 10 до 60 %, пленки имели насыщенно-зеленую окраску, которая усиливалась при увеличении содержания ПАНИ.

В спектре поглощения эластичной пленки на основе PLA/ПАНИ наблюдались максимумы поглощения при 416 и 780 нм (рис. 8), характерные для ПАНИ в форме эмеральдиновой соли [12].

Ширина оптической запрещенной зоны определялась по краю собственного поглощения пленок [13]. Связь между коэффициентом поглощения (α) и энергией падающего фотона ($h\nu$) можно записать следующим образом:

$$\alpha(h\nu) = A(h\nu - E_g)^n. \quad (2)$$

Значение показателя степени n связано с электронной природой запрещенной зоны. В целом n может принимать значения $^1/_2$ и 2 для непрямых и прямых разрешенных переходов соответственно. Для определения энергии оптических переходов строились графики степенной зависимости α^n от энергии фотонов [14]. Ширину запрещенной зоны для прямых и непрямых переходов определяли экстраполяцией прямолинейного участка зависимости $(\alpha h\nu)^2$ и $(\alpha h\nu)^{1/2}$ от энергии фотона $h\nu$ до пересечения с осью абсцисс (рис. 9).

Ширина запрещенной зоны ПАНИ составила 2,44 и 2,32 эВ для прямого и непрямого разрешенного перехода соответственно. Полученные данные коррелируют с рассчитанным с использованием квантово-химического моделирования значением, равным 2,912 эВ.

По данным импедансной спектроскопии (рис. 10) в диапазоне частот 1–10^6 Гц была рассчитана полная удельная проводимость пленок PLA/ПАНИ, которая изменялась в диапазоне 0,1–0,8 См/см при увеличении концентрации ПАНИ в композиционных пленках.

Исследованы сенсорные свойства пленки PLA/ПАНИ на чувствительность к аммиаку. При воздействии парами аммиака происходило изменение спектра поглощения – исчезали полосы поглощения в областях 416 и 780 нм и появлялись новые пики при 345 и 630 нм (рис. 11), что связано с депротонированием ПАНИ и образованием основания эмеральдина. Спустя 30 мин

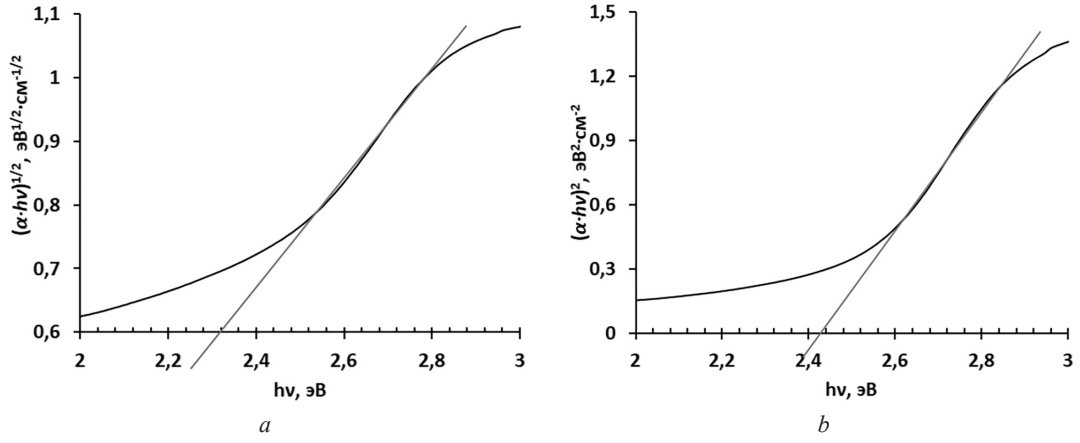


Рис. 9. Определение ширины запрещенной зоны по УФ-области спектра поглощения пленки PLA/ПАНИ

Fig. 9. Determination of the band gap width by the UV absorption spectrum of the PLA/PANI film

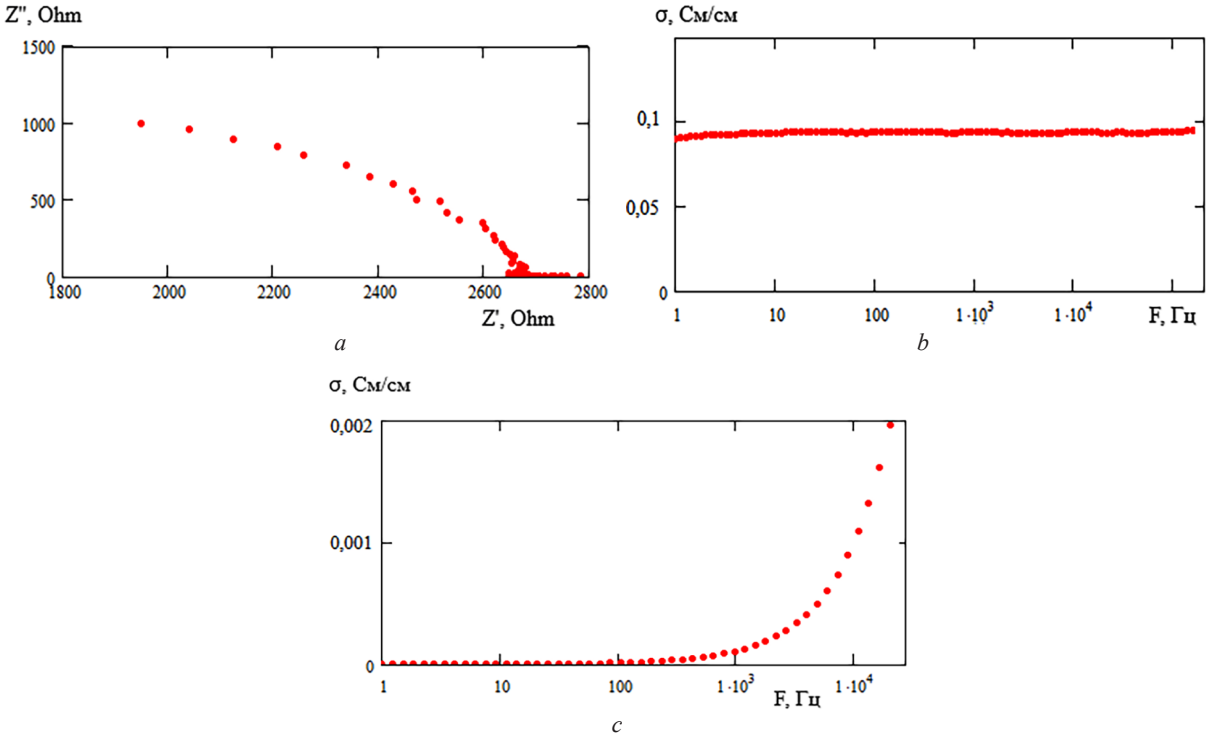


Рис. 10. Импедансная спектроскопия композиционной пленки PLA/ПАНИ: годограф (*a*) и зависимость удельной проводимости пленки от частоты до (*b*) и после (*c*) воздействия аммиаком

Fig. 10. Impedance spectroscopy of the PLA/PANI composite film: hodograph (*a*) and dependence of the film's specific conductivity on frequency before (*b*) and after (*c*) exposure to ammonia

нахождения обработанной пленки на воздухе происходило «восстановление» спектра поглощения, близкого к исходному.

Удельная проводимость пленки PLA/ПАНИ после воздействия парами аммиака составила $4 \cdot 10^{-6}$ См/см (рис. 10, *c*). Следовательно, депротонирование ПАНИ приводит к существенному уменьшению (в 10^6 раз) удельной проводимости композиционных пленочных материалов на его основе.

Композиционные пленки ПАНИ в матрице PLA были использованы также в качестве масс-чувствительного слоя пьезосенсора. Высокая чувствительность, избирательность таких сенсоров достигались путем использования специфических физико-химических процессов, протекающих на поверхности ПАНИ под действием различных химических веществ. Для улучшения адгезии к металлическим электродам в ПП вводили PLA. Методом капельного нанесения были сформированы тонкие пленки ПАНИ/PLA на поверхности пьезокварцевого резонатора. Осаждение проводили из разбавленного раствора полимеров в хлороформе (соотношение ПАНИ : PLA = 1 : 1,5 по массе сухого вещества). Изменение частоты колебаний пьезосенсора с нанесенным покрытием определяли на специально разработанном частотомере [20]. Схематическое изображение ячейки представлено на рис. 12, *a*. Датчик попеременно подвергался воздействию воздуха и фиксированного уровня концентрации NH_3 (900 ppm) при комнатной температуре.

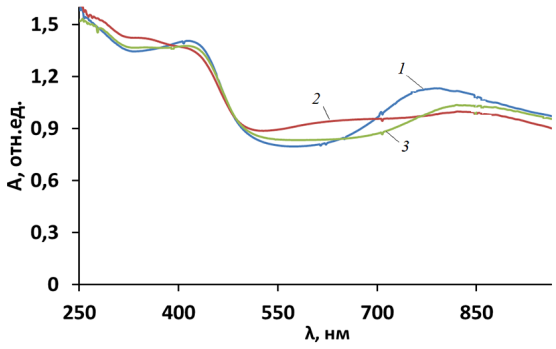


Рис. 11. Изменение спектра поглощения пленки PLA/ПАНИ до (кривая *1*) и после воздействия аммиака (кривая *2*), а также спустя 30 мин нахождения обработанной пленки на воздухе (кривая *3*)

Fig. 11. Change in the absorption spectrum of PLA/PANI film before (curve *1*) and after exposure to ammonia (curve *2*), as well as after 30 minutes of exposure of the treated film to air (curve *3*)

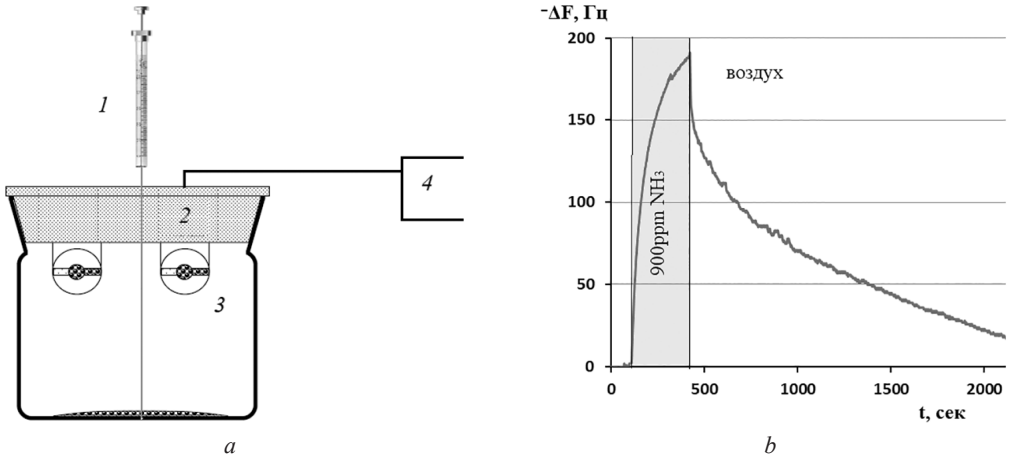


Рис. 12. Схематическое изображение ячейки масс-чувствительного сенсора:
1 – микрошприц с аналитом, *2* – герметичная крышка, *3* – рабочий и контрольный пьезокварцевый резонатор, *4* – измеритель частоты (*a*); кривая отклика/восстановления пьезосенсора на основе ПАНИ/PLA (*b*)

Fig. 12. Schematic representation of the cell of the mass-sensitive sensor: *1* – microsyringe with analyte, *2* – sealed lid, *3* – working and control piezoelectric quartz resonator, *4* – frequency meter (*a*); response/recovery curve of a PANI/PLA based piezoelectric sensor (*b*)

При введении NH_3 в измерительную ячейку наблюдалось резкое уменьшение частоты колебаний резонатора (рис. 12, *a*), что связано с адсорбцией паров аммиака на сенсоре. Адсорбцию/десорбцию молекул аммиака на поверхности пленки ПАНИ можно рассматривать как обратимый процесс хемосорбции:

$$\text{ПАНИ–H}^+ + NH_3 \rightleftharpoons \text{ПАНИ} + NH_4^+.$$

При пропускании воздуха через ячейку происходило постепенное увеличение частоты колебания до базового уровня за счет обратного процесса протонирования ПАНИ и высвобождения молекул аммиака. Отметим, что в нашем случае такой процесс протекал не полностью, о чем свидетельствует наличие величины –ΔF порядка 20 Гц даже после выдержки без аналита в течение более 2 000 с. Таким образом, композиционные пленки ПАНИ в PLA могут быть использованы в качестве масс-чувствительного слоя пьезосенсора паров аммиака.

Окислительной полимеризацией анилина *in situ* в присутствии технического углерода С140 получены электропроводящие пленки на основе композита ПАНИ/УМ в матрице полилактида. Анализ данных сканирующей электронной микроскопии позволил установить, что полученный композит ПАНИ/УМ состоит из агрегированных сферических частиц со средним размером 1–2 мкм со структурой ядро (ТУ)/оболочка (ПАНИ), элементный состав: углерод – 94,84 %, азот – 2,33 %.

При получении тонкопленочного материала композит ПАНИ/УМ равномерно распределялся в PLA. По данным импедансной спектроскопии в диапазоне частот 1–10^6 Гц была рассчитана полная удельная проводимость пленок, которая незначительно зависит от соотношения композит : полимерная матрица и составляет 23–29 См/см. Проводимость пленок PLA/ПАНИ-40 % и PLA/УМ-40 % равна 9 и 25 См/см соответственно. Таким образом, проводимость пленок, содержащих композит ПАНИ/УМ, определяется проводимостью УМ [21]. Однако поверхностная проводимость наблюдалась только у образцов с содержанием компонентов 30 % и более. Пленка PLA/[ПАНИ/УМ]-40 % была испытана в качестве сенсора на пары аммиака. Образец помещали в герметичный бокс и фиксировали изменение силы тока (*I*), протекающего по поверхности пленки, от времени при фиксированном напряжении (1 В). После введения в бокс капли раствора аммиака (10 мкл, с (NH_3) = 100 мг/мл) наблюдалось резкое уменьшение *I*. Отношение *I* спустя 10 мин нахождения исследуемой пленки в среде аммиака к *I* в начальный момент времени (I_0) составило 0,41. После открытия бокса проводимость пленки медленно возрастала и достигла первоначального значения спустя 5 ч.

Заключение. Разработана воспроизводимая методика синтеза ПАНИ с электропроводностью (в прессованной таблетке) 1,45–5,30 · 10^{-2} См/м. Предложен метод синтеза олигомерного

ПАНИ, получены композиты олигомерного ПАНИ с 15 мас.% наночастиц V_2O_5 и WO_3, на основе которых в полимерной матрице сформированы гибкие электропроводящие материалы с удельной электропроводностью (См/м): 3,2–4,1 · 10^{-7} и 5,4–8,8 · 10^{-5}. Путем электронно-лучевого диспергирования сформированы нанокомпозиционные покрытия на основе олигомеоного ПАНИ, синтезированного в течение 3 ч, с толщиной 75–80 нм и растворными методами пленки толщиной 60–80 мкм. Полученные композиционные покрытия и пленки имели высокие электрофизические свойства, перспективны для возможного применения в суперконденсаторах и для экранирования электромагнитных волн.

На основе ПАНИ и композита ПАНИ/УМ в PLA получены материалы с высокой электропроводностью от 0,1 до 25 См/см, которые при обработке парами аммиака изменяют свои электрофизические свойства, что делает их перспективными для производства гибких газовых сенсорных пленок, в том числе для создания «умной упаковки» продуктов питания. Показано, что композиционные пленки ПАНИ в PLA могут быть использованы в качестве масс-чувствительного слоя пьезосенсора паров аммиака.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект Т23УЗБ-059) и Государственной программы научных исследований «Материаловедение, новые материалы и технологии» (задание 8.4.2.2).

Acknowledgments. The work was carried out with financial support from the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (prodject Т23УЗБ-059) and State Program of Scientific Research “Materials Science, New Materials and Technologies” (task 8.4.2.2).

Список использованных источников

1. Conjugated Polymers. Processing and Applications / ed. by T. A. Skotheim, J. R. Reynolds. – 3rd ed. – Boca Raton: CRC Press, 2007. – 656 p. https://doi.org/10.1201/b10739

2. Preparations, properties, and applications of polyaniline and polyaniline thin films–a review / M. Beygisangchin, S. Abdul Rashid, S. Shafie [et al.] // Polymers. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 2003. https://doi.org/10.3390/polym13122003

3. Fabrication of polypyrrole gas sensor for detection of NH_3 using an oxidizing agent and pyrrole combinations: Studies and characterizations / A. Jain, A. N. Nabeel, S. Bhagwat [et al.] // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, № 7. – P. 17611. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17611/

4. Recent advances in bioactive 1D and 2D carbon nanomaterials for biomedical applications / O. Erol, I. Uyan, M. Hatip [et al.] // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2018. – Vol. 14, № 7. – P. 2433–2454. https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.03.021/

5. Sinha, N. Carbon nanotube-based sensors / N. Sinha, J. Ma, J. T. W. Yeow // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. – 2006. – Vol. 6, № 3. – P. 573–590. https://doi.org/10.1166/jnn.2006.121

6. Synthesis of a new polyaniline/nanotube composite: “in-situ” polymerisation and charge transfer through site-selective interaction / M. Cochet, W. K. Maser, A. M. Benito [et al.] // Chemical Communications. – 2001. – № 16. – P. 1450–1451. https://doi.org/10.1039/B104009J

7. Расчет УФ-, ИК- и ЯМР-спектров молекулы диэтил 2,2’-([1,1’-бифенил]-4,4’-диилбис(азанедиил)диацетата / Х. А. Алмодарресие, С. Н. Шахаб, В. М. Зеленковский [и др.] // Журнал прикладной спектроскопии. – 2014. – Т. 81, № 1. – С. 42–49.

8. Электронная структура и абсорбционный спектр натрий 2-гидрокси-5-((2-метокси-4((4-сульфофенил)диазенил)фенил)диазенил)бензоата / Х. А. Алмодарресие, С. Н. Шахаб, В. М. Зеленковский // Журнал прикладной спектроскопии. – 2014. – Т. 81, № 1. – С. 145–147.

9. Quantum Chemical Modeling of New Derivatives of (*E,E*)-Azomethines: Synthesis, Spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, Polarization) and Thermophysical Investigations / S. Shahab, M. Sheikhi, L. Filippovich [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1137. – P. 335–348. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.02.056

10. Molecular structure and UV–Vis spectral analysis of new synthesized azo dyes for application in polarizing films / S. Shahab, F. H. Hajikolaee, L. Filippovich [et al.] // Dyes and Pigments. – 2016. – Vol. 129. – P. 9–17. https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.02.003

11. New derivatives of (*E,E*)-azomethines: Design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their applications: Experimental and theoretical investigations / M. Sheikhi, S. Shahab, L. Filippovich [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1152. – P. 368–385. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.09.108/

12. Wan, M. Absorption spectra of thin film of polyaniline / M. Wan // Journal of polymer science: Part A. Polymer Chemistry. – 1992. – Vol. 30. – P. 543–549. https://doi.org/10.1002/pola.1992.080300404

13. Charge Transport through Polyaniline Incorporated Electrically Conducting Functional Paper / K. L. Bhowmik, K. Deb, A. Bera [et al.] // Journal of Physical Chemistry C. – 2016. – Vol. 120, № 11. – P. 5855–5860. https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b08650

14. Sagar, R. Nanoarchitecture of PANI/CNT/GO hybrid nanocomposites with enhanced dielectric and gas sensing properties / R. Sagar, M. S. Gaur, A. A. Rogachev // Polymer Bulletin. – 2023. – Vol. 80. – P. 1773–1793. https://doi.org/10.1007/s00289-022-04127-z.

15. Композиты на основе полианилина, сополимеров полианилина с о-анизидином и анилин-2-сульфокислотой, допированные наночастицами оксида никеля / Х. А. Новик, Л. Н. Филиппович, Ж. В. Игнатович [и др.] // Полимерные композиты и трибология (Поликомтриб-2022): сб. докл. Междунар. науч.-техн. конф., 28–30 июня 2022 г. – Гомель: ИММС НАН Беларуси, 2022. – С. 151.

16. Корреляция между ИК-спектрами и электропроводностью композиционных материалов полиэтилен-полипиррол / О. А. Андреева, Л. А. Буркова, М. А. Смирнов, Г. К. Ельяшевич // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. – 2006. – Т. 48, № 12. – С. 2195–2199.

17. Polyaniline/Vanadium oxide composites: An effective control in morphology by varying reactant concentrations / S. Goswami, U. N. Maiti, S. Maiti [et al.] // Materials Chemistry and Physics. – 2013. – Vol. 138, iss. 1. – P. 319–326. https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2012.11.063

18. Polyaniline/V_2O_5 composites for anticorrosion and electromagnetic interference shielding / N. Maruthi, M. Faisal, N. Raghavendra [et al.] // Materials Chemistry and Physics. – 2021. – Vol. 259, iss. 1. – P. 124059. https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.124059

19. Electrodeposition and pseudocapacitive properties of tungsten oxide/polyaniline composite / B.-X. Zou, Y. Liang, X.-X. Liu, D. Diamond [et al.] // Journal of Power Sources. – 2011. – Vol. 196, iss. 10. – P. 4842–4848. https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2011.01.073

20. Molecular structure, optical, electrical and sensing properties of PANI-based coatings with silver nanoparticles deposited from the active gas phase / A.A. Ragachev, M. A. Yarmolenko, J. Xiaohong [et al.] // Applied Surface Science. – 2015. – Vol. 351. – P. 811–818. https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.06.008

21. Soluble self-aligned carbon nanotube/polyaniline composites / R. Sainz, A. M. Benito, M. T. Martínez [et al.] // Advanced Materials. – 2005. – Vol. 17, № 3. – P. 278–281. https://doi.org/10.1002/adma.200400921

References

1. Skotheim T. A., Reynolds J. R. (eds.). *Conjugated Polymers. Processing and Applications.* 3rd ed. Boca Raton, CRC Press, 2007. 656 p. https://doi.org/10.1201/b10739

2. Beygisangchin M., Abdul Rashid S., Shafie S., Sadrolhosseini A. R., Lim H. N. Preparations, properties, and applications of polyaniline and polyaniline thin films–a review. *Polymers*, 2021, vol. 13, iss. 12, pp. 2003. https://doi.org/10.3390/polym13122003

3. Jain A., Nabeel A. N., Bhagwat S., Kumar R., Sharma S., Kozak D., Hunjet A., Kumar A., Singh R. Fabrication of polypyrrole gas sensor for detection of NH3 using an oxidizing agent and pyrrole combinations: Studies and characterizations. *Heliyon,* 2023, vol. 9, no. 7, pp. 17611. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17611

4. Erol O., Uyan I., Hatip M., Yilmaz C., Tekinay A. B., Guler M. O. Recent advances in bioactive 1D and 2D carbon nanomaterials for biomedical applications. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2018, vol. 14, iss. 7, pp. 2433–2454. https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.03.021

5. Sinha N., Ma J., Yeow J. T. W. Carbon nanotube-based sensors. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2006, vol. 6, iss. 3, pp. 573–590. https://doi.org/10.1166/jnn.2006.121

6. Cochet M., Maser W. K., Benito A. M., Callejas M. A., Martínez M. T., Benoit J.-M., Schreiber J., Chauvet O. Synthesis of a new polyaniline/nanotube composite: “in-situ” polymerisation and charge transfer through site-selective interaction. *Chemical Communications*, 2001, vol. 16, pp. 1450–1451. https://doi.org/10.1039/B104009J

7. Almodarresiyeh H. A., Shahab S. N., Zelenkovsky V. M., Ariko N. G., Filippovich L. N., Agabekov V. E. Calculation of UV, IR, and NMR Spectra of Diethyl 2,2′-[(1,1′-Biphenyl)-4,4′-Diylbis(Azanediyl)]Diacetate. *Journal of Applied Spectroscopy*, 2014, vol. 81, no. 1, pp. 31–36. https://doi.org/10.1007/s10812-014-9882-0

8. Almodarresiyeh H. A., Shahab S. N., Zelenkovsky V. M., Agabekov V. E. Electronic Structure and Absorption Spectra of Sodium 2-Hydroxy-5-({2-Methoxy-4[(4-Sulfophenyl)Diazenyl]Phenyl}Diazenyl)Benzoate. *Journal of Applied Spectroscopy*, 2014, vol. 81, no. 1, pp. 161–163. https://doi.org/10.1007/s10812-014-9903-z

9. Shahab S., Sheikhi M., Filippovich L., Dikusar E. A., Yahyaei H. Quantum Chemical Modeling of New Derivatives of (E,E)-Azomethines: Synthesis, Spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, Polarization) and Thermophysical Investigations. *Journal of Molecular Structure*, 2017, vol. 1137, pp. 335–348. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.02.056

10. Shahab S., Hajikolaee F. H., Filippovich L., Darroudi M., Loiko V. A., Kumar R., Borzehandani M. Y. Molecular structure and UV–Vis spectral analysis of new synthesized azo dyes for application in polarizing films. *Dyes and Pigments*, 2016, vol. 129, pp. 9–17. https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.02.003

11. Sheikhi M., Shahab S., Filippovich L., Yahyaei H., Dikusar E., Khaleghian M. New derivatives of (*E,E*)-azomethines: Design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their applications: Experimental and theoretical investigations. *Journal of Molecular Structure*, 2017, vol. 1152, pp. 368–385. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.09.108

12. Wan M. Absorption spectra of thin film of polyaniline. *Journal of polymer science: Part A. Polymer Chemistry*, 1992, vol. 30, pp. 543–549. https://doi.org/10.1002/pola.1992.080300404

13. Bhowmik K. L., Deb K., Bera A., Nath R. K., Saha B. Charge Transport through Polyaniline Incorporated Electrically Conducting Functional Paper. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2016, vol. 120, no. 11, pp. 5855–5860. https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b08650

14. Sagar R., Gaur M. S., Rogachev A. A. Nanoarchitecture of PANI/CNT/GO hybrid nanocomposites with enhanced dielectric and gas sensing properties. *Polymer Bulletin*, 2023, vol. 80, pp. 1773–1793. https://doi.org/10.1007/s00289-022-04127-z.

15. Novik K. A. Composites based on polyaniline, copolymers of polyaniline with o-anisidine and aniline-2-sulfonic acid, doped with nickel oxide nanoparticles. *Polimernye kompozity i tribologiya (Polikomtrib-2022): sb. dokladov Mezhdunar. nauch.-tekhn. konf., 28-30 iyunya 2022 g.* [Polymer composites and tribology (Polycomtrib-2022): Abstracts of the International scientific and technical conference]. Gomel, V. A. Belyi Metal-Polymer Research Institute of National Academy of Sciences of Belarus, 2022, pp. 151 (in Russian).

16. Andreeva O. A., Burkova L. A., Smirnov M. A., El'yashevich G. K. Correlation between IR spectra and electrical conductivity of polyethylene-polypyrrole composites. *Polymer Science. Series B. Chemistry*, 2006, vol. 48, no. 6, pp. 331–334 (in Russian). https://doi.org/10.1134/s1560090406110066

17. Goswami S., Maiti U. N., Maiti S., Mitra M. K., Chattopadhyay K. K. Polyaniline/Vanadium oxide composites: An effective control in morphology by varying reactant concentrations. *Materials Chemistry and Physics*, 2013, vol. 138, iss. 1, pp. 319–326. https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2012.11.063

18. Maruthi N., Faisal M., Raghavendra N., Prasanna B. P., Nandan K. R., Yogesh Kumar K., Prasad S. B. B. Polyaniline/V_2O_5 composites for anticorrosion and electromagnetic interference shielding. *Materials Chemistry and Physics*, 2021, vol. 259, iss. 1, pp. 124059. https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.124059

19. Zou B.-X., Liang Y., Liu X.-X., Diamond D., Lau K.-T. Electrodeposition and pseudocapacitive properties of tungsten oxide/polyaniline composite. *Journal of Power Source*s, 2011, vol. 196, iss. 10, pp. 4842–4848. https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2011.01.073

20. Ragachev A. A., Yarmolenko M. A., Xiaohong J., Shen R., Luchnikov P. A., Rogachev A. V. Molecular structure, optical, electrical and sensing properties of PANI-based coatings with silver nanoparticles deposited from the active gas phase. *Applied Surface Science*, 2015, vol. 351, pp. 811–818. https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.06.008

21. Sainz R., Benito A. M., Martínez M. T., Galindo J. F., Sotres J., Baró A. M., Corraze B., Chauvet O., Maser W. K. Soluble self-aligned carbon nanotube/polyaniline composites. *Advanced Materials*, 2005, vol. 17, iss. 3, pp. 278–281. https://doi.org/10.1002/adma.200400921

Информация об авторах

Игнатович Жанна Владимировна – кандидат химических наук, заместитель директора. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ignatovich@ichnm.by

Филиппович Людмила Николаевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, доцент. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: luda1977@list.ru

Данилова Дарья Александровна – младший научный сотрудник. Научно-практический центр Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь (ул. Филимонова, 25, 220114, Минск, Республика Беларусь). E-mail: danilovad11@gmail.com

Лемешонок Светлана Николаевна – научный сотрудник. Институт химии новых материалов НАН Беларуси, (ул. Ф. Скорины, 36, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ichnm-lpp@mail.ru

Петкевич Анна Васильевна – научный сотрудник. Институт химии новых материалов НАН Беларуси, (ул. Ф. Скорины, 36, 220084, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: m_a_w1987@mail.ru

Шахаб Сиямак Насер – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой. Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова БГУ (ул. Долгобродская, 23/1, 220070, Минск, Республика Беларусь). E-mail: siyamakshahab@mail.ru

Рогачев Александр Александрович – член-корреспондент, доктор технических наук, профессор, директор. Институт химии новых материалов НАН Беларуси, (ул. Ф. Скорины, 36, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rogachev78@mail.ru

Information about the authors

Ihnatovich Zhanna V. – Ph. D. (Chemistry), Deputy Director. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36 F. Skorina Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ignatovich@ichnm.by

Filippovich Lyudmila N. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher, Associate Professor. Institute of Physical-Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: luda1977@list.ru

Danilova Darya A. – Junior Researcher. Scientific and Practical Center of the State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus (25, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: danilovad11@gmail.com

Lemeshonok Svetlana N. – Researcher. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skorina Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ichnm-lpp@mail.ru

Petkevich Anna V. – Researcher. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skorina Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ichnm-lpp@mail.ru

Shahab Siyamak N. – Dr. Sc. (Chemistry), Professor, Head of Department. Sakharov International State Ecological Institute BSU (23/1, Dolgobrodskaya Str., 220070, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: siyamakshahab@mail.ru

Rogachev Alexander A. – Corresponding Member, Dr. Sc. (Engineering), Professor, Director. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skorina Str., 220084 Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rogachev78@mail.ru

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

НЕАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

INORGANIC CHEMISTRY

УДК 661.842.455:612.398.[12+133]
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-196-205

Поступила в редакцию 18.02.2025
Received 18.02.2025

И. Е. Глазов, В. К. Крутько, О. Н. Мусская, Е. Н. Крутько, А. И. Кулак

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

ГИБРИДНЫЕ КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ КАРБОНАТ-ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И ФИБРИНА, НАСЫЩЕНЫЕ АНТИБИОТИКОМ

Аннотация. Жидкофазным осаждением в присутствии цитратной плазмы (6–50 об.%) получены гибридные композиты на основе карбонат-фосфатов кальция и фибрина. Неорганическая составляющая композитов представлена аморфным карбонат-фосфатом кальция и аморфизированным карбонат-гидроксиапатитом (А-тип) с отношением Ca/P 1,71. После 15 суток выдерживания в модельном растворе SBF гибридные композиты обогащаются биомиметическим апатитом (до 8,8 мас.%) с сохранением отношения Ca/P 1,71. Фибриновые макромолекулы обеспечивают частичное удаление CO_3^{2-}-ионов из структуры гибридных композитов и повышенную апатитообразующую способность в модельном растворе SBF. Гибридные композиты поглощают до 92 % ципрофлоксацина из водных растворов; сорбционная емкость достигает 0,126 ммоль/г. В течение 10 суток выдерживания в физиологическом растворе композиты высвобождают до 89 % антибиотика; константа скорости высвобождения ципрофлоксацина композитами составляет 0,021 ммоль/(г · ч^{0,25}) против 0,051 ммоль/(г · ч^{0,10}) для карбонат-фосфатов кальция.

Ключевые слова: гибридный композит, карбонат-фосфат кальция, карбонат-гидроксиапатит, фибрин, апатитообразующая способность, ципрофлоксацин, высвобождение антибиотика

Для цитирования. Гибридные композиты на основе карбонат-фосфатов кальция и фибрина, насыщенные антибиотиком / И. Е. Глазов, В. К. Крутько, О. Н. Мусская [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 196–205. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-196-205

I. E. Glazov, V. K. Krut'ko, O. N. Musskaya, E. N. Krutsko, A. I. Kulak

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

HYBRID COMPOSITES BASED ON CALCIUM CARBONATE-PHOSPHATES AND FIBRIN SATURATED WITH ANTIBIOTIC

Abstract. Hybrid composites based on calcium carbonate-phosphates and fibrin were obtained by wet precipitation in presence of citrated plasma (6–50 vol.%). Inorganic component of the composites represents amorphous calcium carbonate-phosphates and amorphized carbonated hydroxyapatite (A-type) with a Ca/P ratio of 1.71. After 15 days of aging in the SBF model solution, the hybrid composites are enriched with biomimetic apatite (up to 8.8 wt.%) without changing of Ca/P ratio of 1.71. Fibrin macromolecules provide partial removal of CO_3^{2-} ions from the structure of hybrid composites and apatite-forming capacity in the model SBF solution. Hybrid composites absorb up to 92 % of ciprofloxacin from aqueous solutions; the sorption capacity reaches 0.126 mmol/g. During 10 days of soaking in physiological solution, the composites release up to 89 % of the antibiotic; rate constant of ciprofloxacin release for composites measures 0,021 mmol/(g · h$^{0.25}$) versus 0,051 mmol/(g · h$^{0.10}$) for calcium carbonate-phosphates.

Keywords: hybrid composite, calcium carbonate phosphate, carbonate hydroxyapatite, fibrin, apatite-forming ability, ciprofloxacin, antibiotic release

For citation. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Krutsko E. N., Kulak A. I. Hybrid composites based on calcium carbonate-phosphates and fibrin saturated with antibiotic. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 3, pp. 196–205 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-196-205

Введение. Синтетические фосфаты кальция широко используют в качестве биоматериалов для восстановления повреждений костной ткани травматического либо патологического происхождения [1]. Аналогами апатита костной ткани являются карбонат-фосфаты кальция (карбонат-ФК) [2], которые характеризуются регулируемой растворимостью [3], а также стимулируют

активность остеобластов и остеокластов [4, 5]. Низкотемпературный синтез позволяет формировать высокоактивные карбонат-ФК с заданной резорбируемостью [6], которая определяется содержанием аморфного карбонат-ФК (карбонат-АФК) $Ca_{9-3y}(PO_4)_{6-6y}(CO_3)_{6y}$, $0 < y < 1$, и аморфизированного карбонат-гидроксиапатита (карбонат-ГА) $Ca_{10-b}(PO_4)_{6-2b}(CO_3)_{a+2b}(OH)_{2-2a}$ (a – степень замещения OH^--ионов (А-тип), b – степень замещения PO_4^{3-}-ионов (Б-тип)). Полученные химическим осаждением карбонат-ФК обладают меньшим размером кристаллитов по сравнению с гидроксиапатитом (ГА) $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ [6] при сопоставимой удельной площади поверхности [7], что свидетельствует о повышенной реакционноспособности карбонат-ФК.

Значительный интерес у исследователей вызывают гибридные композиты [8, 9], полученные введением наночастиц карбонат-ФК в матрицу биополимера крови фибрина, стимулирующего процессы восстановления мягких и твердых тканей [10]. Известные методы получения композитов карбонат-ФК/фибрин [8] включают обработку фибринового сгустка гелем ГА, что способствует повышению степени биоактивности материала, и минерализацию фибриновых волокон, позволяющую получать композиты с заданным составом неорганической составляющей [9].

Использование биоактивных гибридных материалов обеспечивает высокую скорость восстановления костных дефектов, однако не всегда позволяет обойти осложнения, связанные с локальным развитием тяжелого инфекционного поражения в объеме костного дефекта [11]. Основным возбудителем инфекции костной ткани является золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) [11], активность которого подавляют пролонгированной терапией антибиотиками фторхинолонового ряда [12]. Со временем штаммы *S. aureus* могут вырабатывать резистентность к распространенным фторхинолонам [13], что обусловливает необходимость увеличения дозы антибиотика либо использования более совершенного препарата. Альтернативой традиционной терапии антибиотиками является локализованное высвобождение антибиотиков в объеме костного дефекта из наноматериалов [14]. Известно, что ион-замещенные ГА [14] и фибрин [15] могут поглощать и контролируемо высвобождать фторхинолоны, поэтому гибридные композиты карбонат-ФК/фибрин могут быть использованы в качестве перспективных носителей фторхинолонов. Кроме того, индуцированная стабилизация высокоактивной аморфной фазы в структуре карбонат-ГА позволит задавать необходимую резорбируемость гибридных композитов карбонат-ФК/фибрин.

Целью работы являлось получение гибридных композитов карбонат-ФК/фибрин в условиях химического осаждения при pH 10, насыщение фторхинолоном и определение кинетики высвобождения антибиотика композитами в модельных условиях.

Экспериментальная часть. Синтез карбонат-ФК осуществляли путем взаимодействия 0,9 М раствора $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (Sigma Aldrich) с раствором, содержащим 0,6 М $(NH_4)_2HPO_4$ (Carl Roth) и 0,6 М $(NH_4)_2CO_3$ («ч. д. а.», АО «База № 1 Химреактивов», Россия), при отношении $[Ca^{2+}]/[HPO_4^{2-}]$ 1,67 и величине pH 10, задаваемой 25 % водным раствором NH_4OH («ч. д. а.», АО «База № 1 Химреактивовс, Россия) [7]. Гибридные композиты карбонат-ФК/фибрин осаждали в таких же условиях в присутствии 6–50 об.% цитратной плазмы (ЦП), которую получали из донорской крови мужчин 20–40 лет в соответствии со ст. 44 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении». Осадки карбонат-ФК и композитов после созревания под маточным раствором в течение 4 суток выделяли на фильтре, промывали дистиллированной водой и высушивали при 60 °С до постоянной массы ксерогелей [16, 17].

Апатитообразующую способность гибридных композитов карбонат-ФК/фибрин оценивали *in vitro* путем выдерживания в модельном растворе SBF (Simulated body fluid), ионный состав которого имитировал плазму крови человека [18]. Порошки композитов выдерживали в растворе SBF с pH 7,26 при 37 °С в течение 15 суток; каждые 2 суток измеряли pH надосадочной жидкости и заменяли свежим раствором SBF. После выдерживания порошки промывали дистиллированной водой для удаления остаточных ионов SBF и высушивали при 60 °С.

В качестве модельного фторхинолона выбран антибиотик широкого действия ципрофлоксацин [19]. Гибридные композиты насыщали антибиотиком путем выдерживания 0,2 г порошка композита в 4 мл раствора ципрофлоксацина (2 г/л, СП ООО «ФАРМЛЭНД», Беларусь) в течение 4 суток. Динамику поглощения ципрофлоксацина композитами исследовали путем периодического отбора аликвот надосадочной жидкости (0,1 мл каждые 0,5–48 ч) с последующей заменой таким же объемом свежего раствора антибиотика. Порошки с ципрофлоксацином отделяли

центрифугированием (3 000 об/мин, 5 мин) и высушивали при 60 °С. Количество поглощенного ципрофлоксацина n_S (ммоль / г) в момент времени N рассчитывали по формуле (1):

$$n_{s,N} = \frac{V(c_0 - c_N) + \sum_1^{i=N-1} V(c_0 - c_i)}{m}, \quad (1)$$

где V – объем надосадочной жидкости ($4 \cdot 10^{-3}$ л); V_i – объем аликвоты (10^{-4} л); m – масса порошка (0,2 г). Концентрация ципрофлоксацина c (ммоль/л): c_0 – в исходном растворе (6,04 ммоль/л), c_N – в исследуемом растворе, c_i – в i-аликвоте.

Высвобождение ципрофлоксацина из гибридных композитов изучали в физиологическом растворе 0,9 % NaCl (ООО «ХлоренХима», Россия) [20] путем выдерживания 0,1 г порошка в 20 мл 0,9 % раствора NaCl при 37 °С в течение 10 суток. Периодически отбирали аликвоту надосадочной жидкости (1 мл каждые 0,5–48 ч) и заменяли таким же объемом свежего 0,9 % раствора NaCl. Количество высвобожденного ципрофлоксацина n_r (ммоль / г) в момент времени N рассчитывали по формуле (2):

$$n_{r,N} = \frac{Vc_N + \sum_1^{i=N-1} V_i c_i}{m}, \quad (2)$$

где V – объем надосадочной жидкости ($2 \cdot 10^{-3}$ л); V_i – объем аликвоты (10^{-3} л); m – масса порошка (0,1 г). Концентрация ципрофлоксацина c (ммоль/л): c_N – в исследуемом растворе, c_i – в i-аликвоте.

Функционально-групповой состав ксерогелей исследовали методом ИК-спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Tensor-27 (Bruker, Германия) в диапазоне 4 000–400 $см^{-1}$ с использованием таблеток бромида калия (2 мг вещества на 800 мг бромида калия). Рентгенофазовый анализ (РФА) образцов осуществляли на дифрактометре ADVANCE D8 (Bruker, Германия) при $Cu_{K\alpha}$ 0,15409 нм, обработку данных осуществляли с использованием программного обеспечения Profex 4.2 [21] и базы данных COD v.210114. Спектрофотометрическим методом (Agilent 8454 UV-Vis, США) определяли содержание ципрофлоксацина в аликвотах; измерения проводили при длине волны $\lambda = 320$ нм.

Результаты и их обсуждение. В условиях жидкофазного синтеза параллельное протекание процессов осаждения/роста наночастиц карбонат-ФК и образования сети фибриновых волокон обусловливает формирование гибридных структур с инкорпорированными наночастицами карбонат-ФК [22].

Согласно ИК-спектроскопии у гибридных композитов после 60 °С (рис. 1, *а*) проявляются характеристические апатитные полосы при 1 090, 1 040, 953, 600, 560 $см^{-1}$ колебаний PO_4^{3-}-ионов. ИК-спектр карбонат-ФК (рис. 1, *а*, кривая *1*) содержит полосы при 1 650 $см^{-1}$ колебаний молекул воды и при 1 570–1 345, 870 $см^{-1}$ колебаний CO_3^{2-}-ионов. Площадь полос при 1 570–1 345 $см^{-1}$ составляет 71 ± 8 отн. ед. и обусловлена преимущественно вкладом полос асимметричных валентных колебаний CO_3^{2-}-ионов.

На примере образца карбонат-ФК (рис. 1, *а*, врезка) исследован вклад карбонат-АФК и карбонат-ГА в карбонатное замещение при разложении на гауссианы составной полосы при 1 570–1 345 $см^{-1}$ [6, 23]. По результатам разложения установлено:

наиболее интенсивными являются полосы при 1 555, 1 500, 1 411, 1 385 $см^{-1}$ (рис. 1, *а*, врезка, L) колебаний CO_3^{2-}-ионов в структуре карбонат-АФК, которые вносят наибольший вклад в карбонатное замещение 81 % (65 отн. ед.);

полоса при 1 447 $см^{-1}$ (рис. 1, *а*, врезка, А) соответствует колебаниям CO_3^{2-}-ионов в А-положениях решетки карбонат-ГА (вклад в карбонатное замещение 18 % / 15 отн. ед.), который кристаллизуется из карбонат-АФК [23] согласно схеме превращения (3):

$$Ca_{9-3y}(PO_4)_{6-6y}(CO_3)_{6y} + OH^- \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(CO_3)_a(OH)_{2-2a} + CO_3^{2-},\ 0 < y < 1,\ 0 < a < 1; \quad (3)$$

малоинтенсивная полоса при 1 475 $см^{-1}$ (рис. 1, *а*, врезка, В) свидетельствует о незначительной инкорпорации CO_3^{2-}-ионов (вклад в карбонатное замещение < 1 % / 0,23 отн. ед.) в Б-положения решетки карбонат-ГА согласно схеме превращений (4):

$$Ca_{10}(PO_4)_6(CO_3)_a(OH)_{2-2a} + CO_3^{2-} \rightarrow Ca_{10-b}(PO_4)_{6-2b}(CO_3)_{a+2b}(OH)_{2-2a},\ 0 < a < 1. \quad (4)$$

Установлено, что карбонат-ФК, полученные жидкофазным синтезом, состоят из карбонат-АФК и карбонат-ГА с преимущественным А-типом замещения.

На ИК-спектрах гибридных композитов (рис. 1, *a*, кривые *2*, *3*) проявляются полосы колебаний функциональных групп биополимеров: амиды I, II при 1 660–1 415 $см^{-1}$, перекрывающиеся полосами колебаний CO_3^{2-}-ионов; амиды IV, VI при 800–640 $см^{-1}$. На ИК-спектрах карбонат-ФК/фибрин, полученных в присутствии 10–20 об.% ЦП, площадь составной полосы при 1 850–1 330 $см^{-1}$ составляет 77 ± 12 отн. ед. и обусловлена совокупным вкладом полос колебаний фибриновых функциональных групп и CO_3^{2-}-ионов. Введение ЦП в количестве от 6 до 50 об.% не приводит к значительному изменению площади составной полосы при 1 850–1 330 $см^{-1}$, что может быть связано с достижением равновесного содержания фибриновых макромолекул на поверхности частиц карбонат-ФК при 6 об.% вводимой ЦП.

Перекрывание полос колебаний функциональных групп фибрина и CO_3^{2-}-ионов на ИК-спектрах гибридных композитов при 1 850–1 330 $см^{-1}$ не приводит к существенному увеличению площади полос по сравнению с карбонат-ФК (77 ± 12 отн. ед. против 76 ± 7 отн. ед.). Пониженная степень карбонатного замещения в композитах может быть обусловлена кислотно-основным взаимодействием CO_3^{2-}-ионов с –COOH-группами фибриновых макромолекул [24].

Известно [22], что взаимодействие фибриновых макромолекул с апатитными частицами ограничивает диффузию CO_3^{2-}-ионов из маточного раствора в апатитную решетку, что определяет незначительную степень карбонатного замещения по Б-типу в структуре карбонат-ГА, поэтому карбонат-ГА в гибридных композитах характеризуется преимущественным А-типом замещения по аналогии с карбонат-ФК (рис. 1, *a*, врезка, B).

По данным РФА после прогрева при 60 °C порошки карбонат-ФК (рис. 1, *b*, кривая *1*, 60 °C) и гибридных композитов с фибрином (рис. 1, *b*, кривые *2*, *3*, 60 °C) представлены аморфизированным апатитом, о чем свидетельствуют уширенные рефлексы на дифрактограммах при 2θ 26–40°. Расчетный размер апатитных кристаллитов составляет 5–6 нм независимо от присутствия биополимерной матрицы.

Отношение Ca/P смеси аморфных/аморфизированных фаз в составе композитов оценивали после кристаллизации при 800 °C. В результате прогрева карбонат-ФК и композитов при 800 °C

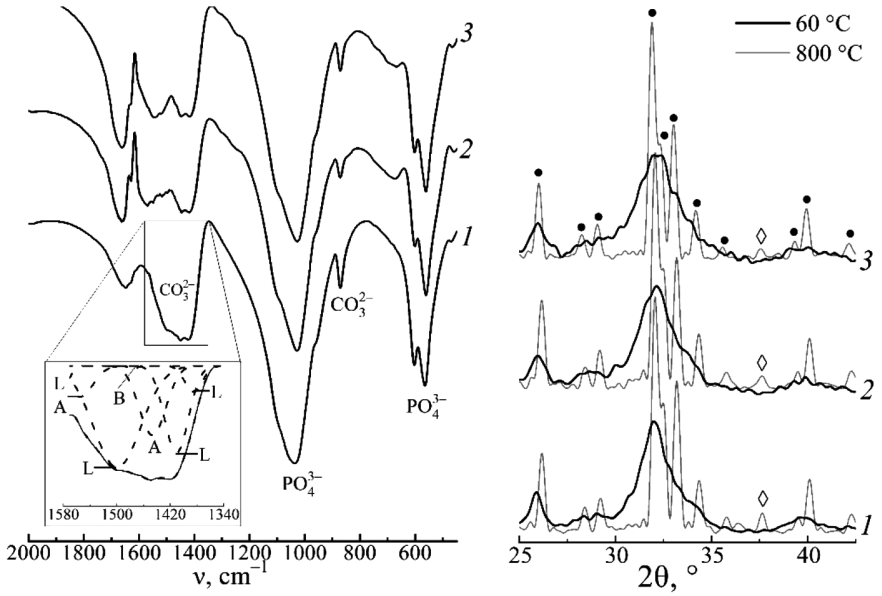


Рис. 1. ИК-спектры (*a*) и разложение полосы при 1 570–1 345 $см^{-1}$ (врезка); дифрактограммы (*b*) после прогрева при 60–800 °C образцов: *1* – без ЦП; *2* – 10 об.% ЦП; *3* –20 об.% ЦП

Fig. 1. FTIR spectra (*a*) and band deconvolution at 1570–1345 cm^{-1} (inset); XRD patterns (*b*) of the samples after heating at 60–800 °C: *1* – without citrated plasma; *2* – 10 vol.% citrated plasma; *3* – 20 vol.% citrated plasma

образуется ГА с примесью 2,4–2,7 % CaO (рис. 1, *b*, 800 °C), что обусловлено декарбонизацией карбонат-АФК и карбонат-ГА с отношением Ca/P 1,70–1,71 [6]. Отношение Ca/P для карбонат-ФК и гибридных композитов превышает стехиометрическое значение 1,67 для ГА, что связано с замещением $PO_4^{3-} \rightarrow CO_3^{2-}$ в структуре карбонат-АФК и косвенно свидетельствует о присутствии аморфной фазы [23].

Сопоставимые значения отношения Ca/P для карбонат-ФК и гибридных композитов позволяют предположить, что CO_3^{2-}-ионы в аморфном окружении не вступают в кислотно-основное взаимодействие с фибриновыми макромолекулами. Предположительно, частичная декарбонизация композитов происходит с участием CO_3^{2-}-ионов в А-положениях решетки карбонат-ГА, которые составляют до 18 % от всех CO_3^{2-}-ионов в карбонат-ФК и не влияют на отношение Ca/P.

Апатитообразующая способность. Апатитообразующую способность карбонат-ФК и гибридных композитов исследовали путем выдерживания в модельном растворе SBF в течение 15 суток с формированием биомиметического апатита. Формирование биомиметрического апатита в модельных средах происходит только на поверхности биоматериалов с остеоинтеграционными свойствами, поэтому данные об апатитообразующей способности материала позволяют оценивать степень биоактивности [18].

На ИК-спектрах карбонат-ФК после выдерживания в растворе SBF происходит уменьшение площади карбонатных полос при 1 570–1 345 $см^{-1}$ от 80 отн. ед. до 72 отн. ед. (рис. 2, *a*, кривая *1*), что соответствует незначительной декарбонизации карбонат-ФК. Разложение полосы при 1 570–1 345 $см^{-1}$ показало (рис. 2, *a*, врезка), что декарбонизация обусловлена преимущественно уменьшением площади полосы при 1 451 $см^{-1}$ от 15 до 7,5 отн. ед. вследствие гидролиза CO_3^{2-}-ионов в А-положениях решетки карбонат-ГА (5):

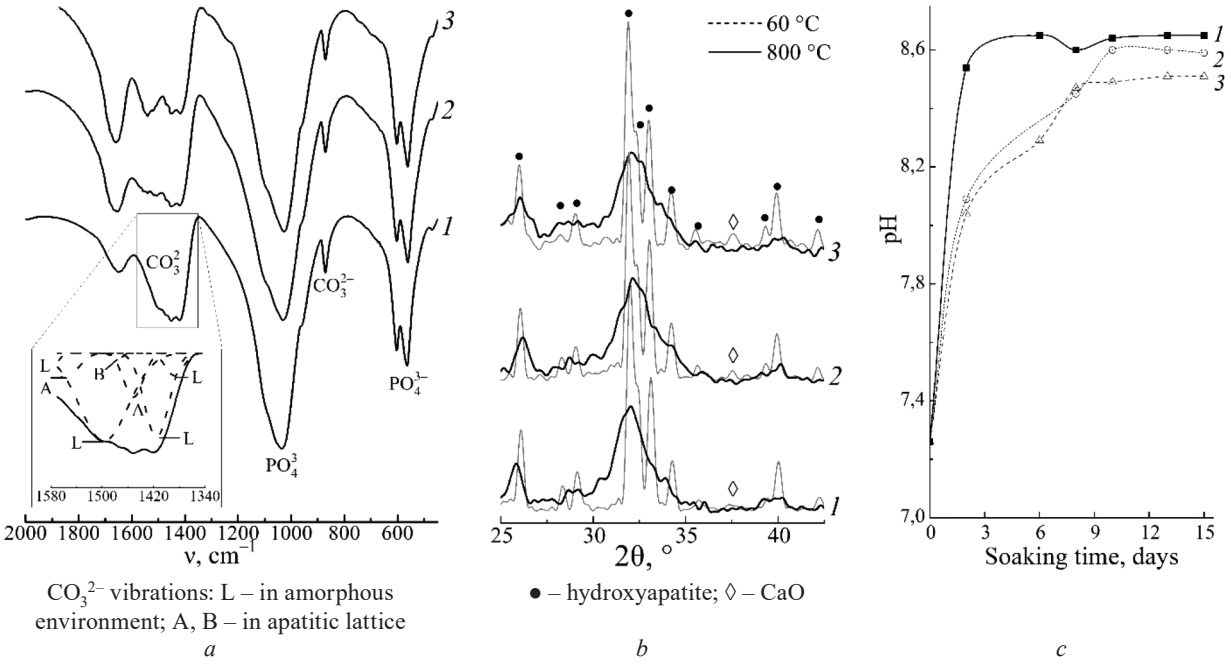
$$Ca_{10}(PO_4)_6(CO_3)_a(OH)_{2-2a} + 2aH_2O \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + aH_2CO_3,\ 0 < a < 1. \quad (5)$$

После выдерживания карбонат-ФК в растворе SBF отмечено увеличение площади полосы при 1 475 $см^{-1}$ от 0,22 до 0,47 отн. ед., указывающее на внедрение CO_3^{2-}-ионов в Б-положение апатитной решетки. Суммарная площадь полос при 1 557, 1 497, 1 411, 1 387 $см^{-1}$ колебаний CO_3^{2-}-ионов в структуре карбонат-АФК незначительно уменьшается от 65 до 64 отн. ед., что свидетельствует об устойчивости аморфной составляющей карбонат-ФК в растворе SBF.

После выдерживания композитов карбонат-ФК/фибрин в растворе SBF (рис. 2, *a*, кривые *2*, *3*) диапазон площадей полос при 1 850–1 330 $см^{-1}$ изменяется от 74–94 до 92–94 отн. ед., что может быть связано с частичным высвобождением компонентов ЦП и внедрением CO_3^{2-}-ионов в структуру карбонат-ФК. Полосы колебаний CO_3^{2-}-ионов перекрываются с полосами фибрина, что затрудняет оценку содержания CO_3^{2-}-ионов в гибридных материалах до и после выдерживания в растворе SBF. На ИК-спектрах композитов после выдерживания исчезают полосы в области отпечатков пальцев при 800–640 $см^{-1}$, что свидетельствует о частичном высвобождении компонентов ЦП из структуры карбонат-ФК.

Согласно РФА (рис. 2, *b*, 60 °C) размер апатитных кристаллитов карбонат-ФК после раствора SBF увеличивается с 5 до 9 нм, что обусловлено образованием биомиметического апатита. После выдерживания гибридных композитов в растворе SBF отношение Ca/P сохраняется на уровне 1,70–1,71 (рис. 2, *b*, 800 °C), что свидетельствует об устойчивости аморфной составляющей композитов в растворе SBF и согласуется с результатами ИК-спектроскопии.

Динамику апатитообразования исследовали по изменению pH раствора SBF в процессе выдерживания гибридных композитов. Во всех случаях величина pH надосадочной жидкости постепенно увеличивается (рис. 2, *c*) до равновесного значения 8,51–8,67, причем кривая карбонат-ФК характеризуется резким увеличением значения pH (рис. 2, *c*, кривая *1*) по сравнению с гибридными композитами (рис. 2, *c*, кривые *2*, *3*). Причиной увеличения pH является адсорбция H_3O^+-ионов на поверхности карбонат-ФК, сопровождающая формирование биомиметического апатита [18]. Длительность апатитообразования оценивали по времени установления равновесной величины pH. В случае карбонат-ФК (рис. 2, *c*, кривая *1*) равновесие достигается наиболее быстро – в течение 6 суток, что может быть обусловлено присутствием карбонат-АФК с подвижной структурой, способствующей формированию биомиметического апатита. В случае гибридных композитов отмечено более длительное установление равновесия в течение ~10 суток



CO_3^{2-} vibrations: L – in amorphous environment; A, B – in apatitic lattice

a

● – hydroxyapatite; ◊ – CaO

b

c

Рис. 2. Результаты идентификации образцов после SBF: ИК-спектры (*a*) и разложение полосы при 1 570–1 345 см$^{-1}$ (врезка); дифрактограммы (*b*) после прогрева при 60–800 °С; изменение pH раствора SBF в процессе выдерживания (*c*): *1* – без ЦП; *2* – 10 об.% ЦП; *3* – 20 об.% ЦП

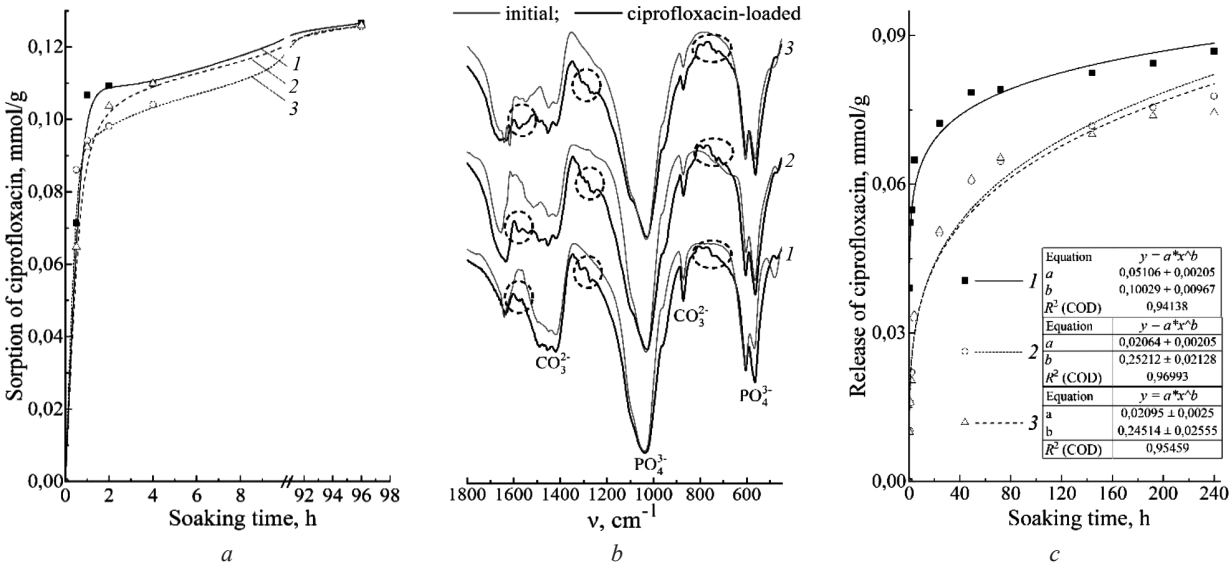
Fig. 2. Results of sample identification after SBF: FTIR spectra (*a*) and deconvolution at 1570–1345 cm^{-1} (inset); XRD patterns (*b*) of the samples after heating at 60–800 °C; change in pH of SBF solution during the soaking (*c*): *1* – without citrated plasma; *2* – 10 vol.% citrated plasma; *3* – 20 vol.% citrated plasma

(рис. 2, *c*, кривые *2*, *3*), что указывает на продолжительное формирование биомиметического апатита в присутствии фибриновых макромолекул. Выявлено увеличение массы образцов после выдерживания в растворе SBF за счет формирования биомиметического апатита. Увеличение массы карбонат-ФК за счет апатитообразования составляет 6,0 %, а в случае гибридных композитов отмечен больший прирост массы – 8,0–8,8 %.

Следовательно, обогащение гибридных композитов на основе карбонат-ФК биомиметическим апатитом в растворе SBF сопровождается увеличением массы до 8,8 %, а также частичным гидролизом CO_3^{2-}-ионов в А-положениях решетки карбонат-ГА. Присутствие фибриновой матрицы обусловливает повышенную апатитообразующую способность/биоактивость композитов по сравнению с карбонат-ФК.

Насыщение гибридных композитов ципрофлоксацином осуществляли путем выдерживания порошков в водном растворе антибиотика. Согласно спектрофотометрии на кривой поглощения ципрофлоксацина присутствует резкий скачок на участке «0,5–2,0 ч» (рис. 3, *a*), соответствующий поглощению 78–85 % антибиотика [25]. Далее кривая сорбции принимает пологий вид в связи с приближением концентрации ципрофлоксацина в надосадочной жидкости к равновесному значению. После 96 ч выдерживания образцы поглощают до 92 % антибиотика: для карбонат-ФК – 0,127 ммоль/г; для композитов с 10 об.% ЦП и 20 об.% ЦП – 0,126 ммоль/г. Следовательно, присутствие фибриновой матрицы в композитах не влияет на способность к поглощению антибиотика.

На ИК-спектрах карбонат-ФК и композитов с ципрофлоксацином появляются полосы колебаний групп антибиотика [26] при 1 580–1 410, 1 305–1 265, 780–730 см$^{-1}$ (рис. 3, *b*, обведены), которые накладываются на полосы колебаний CO_3^{2-}-ионов и функциональных групп фибрина. В результате увеличивается площадь полос при 1 850–1 330 см$^{-1}$ для карбонат-ФК – от 70 до 91 отн. ед. (рис. 3, *b*, кривые *1*), для карбонат-ФК/фибрин – от 60–68 до 100–102 отн. ед. (рис. 3, *b*, кривые *2*, *3*). Данные ИК-спектроскопии подтверждают, что уменьшение концентрации ципрофлоксацина в водных растворах при выдерживании гибридных композитов обусловлено именно поглощением антибиотика композитами.



a *b* *c*

Рис. 3. Поглощение ципрофлоксацина из водных растворов (*a*); ИК-спектры (*b*) после поглощения антибиотика; высвобождение ципрофлоксацина в физиологическом растворе (*c*) образцами: *1* – без ЦП; *2* – 10 об.% ЦП; *3* – 20 об.% ЦП

Fig. 3. Sorption of ciprofloxacin from aqueous solutions (*a*); FTIR spectra (*b*) after the sorption; release of ciprofloxacin in physiological solution (*c*) by the samples: *1* – without citrated plasma; *2* – 10 vol.% citrated plasma; *3* – 20 vol.% citrated plasma

Высвобождение ципрофлоксацина исследовали с использованием порошков, содержащих антибиотик: для карбонат-ФК – 0,103 ммоль/г; для композита с 10 об.% ЦП – 0,094 ммоль/г; для композита с 20 об.% ЦП – 0,084 ммоль/г. В течение 2 суток выдерживания в физиологическом растворе (рис. 3, *c*) происходит скачкообразное высвобождение антибиотика, соответствующее 65–77 %. Рост кривой высвобождения происходит до 6 суток выдерживания, после чего концентрация антибиотика в надосадочной жидкости принимает равновесное значение. После выдерживания в течение 10 суток высвобождение ципрофлоксацина составляет для карбонат-ФК – 0,087 ммоль/г; для композита с 10 об.% ЦП – 0,078 ммоль/г; для композита с 20 об.% ЦП – 0,075 ммоль/г, что соответствует удалению до 89 % антибиотика из образцов.

Установлено, что зависимость высвобождения антибиотика из образцов (n_r, ммоль/г) от времени выдерживания в физиологическом растворе (τ, ч) подчиняется модели Корсмеера–Пеппаса [27, 28], которую используют для описания процессов высвобождения антибиотиков из структуры фосфатов кальция:

$$n_r(\tau) = K \cdot \tau^m, \quad (6)$$

где K – константа скорости, ммоль/(г · ч^m); m – экспонента высвобождения.

Константа скорости характеризует скорость высвобождения антибиотика и составляет для карбонат-ФК – 0,051 ммоль/(г · ч^m); для композитов с 10 об.% ЦП и 20 об.% ЦП – 0,021 ммоль/(г · ч^m) (рис. 3, *c*, параметр *a*). Экспонента высвобождения определяется механизмом высвобождения антибиотика и составляет для карбонат-ФК – 0,100; для композитов с ЦП – 0,245–0,252 (рис. 3, *c*, параметр *b*). Соблюдение условия $m < 0{,}500$ свидетельствует о квази-фиковском механизме высвобождения ципрофлоксацина [28], согласно которому лимитирующей стадией высвобождения является диффузия антибиотика из карбонат-ФК в физиологический раствор.

Гибридные композиты карбонат-ФК/фибрин характеризуются сопоставимыми с карбонат-ФК параметрами поглощения ципрофлоксацина, при этом наличие фибриновой матрицы обусловливает изменение константы скорости высвобождения антибиотика композитами по сравнению с карбонат-ФК.

Известно [29], что для ципрофлоксацина минимальная концентрация подавления активности *S. aureus* составляет около 0,097 ммоль/л. В свою очередь, насыщенные ципрофлоксацином

карбонат-ФК и гибридные композиты обеспечивают равновесную концентрацию антибиотика в надосадочной жидкости 0,280–0,299 ммоль/л, что свидетельствует о их потенциальной антибактериальной активности.

Выводы. Жидкофазным осаждением из Ca^{2+}-, HPO_4^{2-}-, CO_3^{2-}-содержащих растворов в присутствии цитратной плазмы (6–50 об.%) получены гибридные композиты на основе карбонат-ФК и фибриновой матрицы. Неорганическая составляющая композитов представлена аморфным карбонат-ФК и аморфизированным карбонат-гидроксиапатитом (А-тип) с отношением Ca/P 1,71. В модельном растворе SBF с pH 7,26 гибридные композиты обогащаются биомиметическим апатитом (до 8,8 мас.%) с сохранением отношения Ca/P 1,71. Фибриновые макромолекулы способствуют частичному удалению CO_3^{2-}-ионов из состава композитов и обусловливают их повышенную апатитообразующую способность.

Гибридные композиты поглощают до 92 % ципрофлоксацина из водных растворов, сорбционная емкость достигает 0,126 ммоль/г. После 10 суток выдерживания в физиологическом растворе композиты высвобождают до 89 % ципрофлоксацина; константа скорости высвобождения ципрофлоксацина композитами составляет 0,021 ммоль/(г · ч^{0,25}) против 0,051 ммоль/(г · ч^{0,10}) для карбонат-фосфатов кальция. Разработанные гибридные композиты, насыщенные ципрофлоксацином, могут быть использованы в качестве биоматериалов с антибактериальной активностью.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» на 2021–2025 гг. (задание 2.1.04.7).

Acknowledgements. The work was supported by the State Research Program of the Republic of Belarus “Chemical technologies and materials” for 2021–2025 (task 2.1.04.7).

Список использованных источников

1. Katz, J. S. Synthetic biomaterials / J. S. Katz, J. A. Burdick // Molecular, Cellular, and Tissue Engineering / eds.: J. D. Bronzino, D. R. Peterson. – CRC Press, 2018. – Chapter. 43.

2. Šupová, M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review / M. Šupová // Ceramics International. – 2015. – Vol. 41, № 8. – P. 9203–9231. https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.316

3. Carbonated hydroxyapatite as bone substitute / E. Landi, G. Celotti, G. Logroscino, A. Tampieri // Journal of the European Ceramic Society. – 2003. – Vol. 23, № 15. – P. 2931–2937. https://doi.org/10.1016/S0955-2219(03)00304-2

4. Osteoblast activity on carbonated hydroxyapatite / A. Rupani, L. A. Hidalgo-Bastida, F. Rutten [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2012. – Vol. 100, № 4. – P. 1089–1096. https://doi.org/10.1002/jbm.a.34037

5. Osteoblast and osteoclast responses to A/B type carbonate-substituted hydroxyapatite ceramics for bone regeneration / M. M. Germaini, R. Detsch, A. Grünewald [et al.] // Biomedical Materials. – 2017. – Vol. 12, №. 3. – P. 035008. https://doi.org/10.1088/1748-605X/aa69c3

6. Низкотемпературное формирование и идентификация двухфазных карбонат-фосфатов кальция / И. Е. Глазов, В. К. Крутько, О. Н. Мусская, А. И. Кулак // Журнал неорганической химии. – 2022. – Т. 67, № 11. – С. 1541–1553. https://doi.org/10.31857/S0044457X22600876

7. Жидкофазный синтез карбонат-гидроксиапатита / И. Е. Глазов, В. К. Крутько, О. Н. Мусская, А. И. Кулак // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2019. – Vol. 55, № 4. – P. 391–399. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-391-399

8. Effect of carbonated hydroxyapatite incorporated advanced platelet rich fibrin intrasulcular injection on the alkaline phosphatase level during orthodontic relapse / A. A. Alhasyimi, P. S. Pudyani, W. Asmara, I. D. Ana // AIP Conference Proceedings. – 2018. – Vol. 1933, № 1. – P. 030006. https://doi.org/10.1063/1.5023953

9. Biomimetic fabrication of fibrin/apatite composite material / R. Yoh, T. Matsumoto, J. Sasaki, T. Sohmura // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2008. – Vol. 87, № 1. – P. 222–228. https://doi.org/10.1002/jbm.a.31777

10. Использование композиционных материалов на основе фибрина и гидрогеля гидроксиапатита в риносептопластике / Р. А. Власов, В. Ф. Мельник, Е. П. Меркулова [и др.] // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 29–32.

11. Urish, K. L. Staphylococcus aureus osteomyelitis: bone, bugs, and surgery / K. L. Urish, J. E. Cassat // Infection and Immunity. – 2020. – Vol. 88, № 7. – Art. 10.1128/iai.00932-19. https://doi.org/10.1128/iai.00932-19

12. The inflammatory response to bone infection–a review based on animal models and human patients / F. L. Lüthje, L. K. Jensen, H. E. Jensen, K. Skovgaard // Apmis. – 2020. – Vol. 128, № 4. – P. 275–286. https://doi.org/10.1111/apm.13027

13. ArcR contributes to tolerance to fluoroquinolone antibiotics by regulating katA in Staphylococcus aureus / T. Fu, Z. Fan, Y. Li [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1106340. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1106340

14. Lara-Ochoa, S. Hydroxyapatite nanoparticles in drug delivery: physicochemistry and applications / S. Lara-Ochoa, W. Ortega-Lara, C. E. Guerrero-Beltrán // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 1642. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101642

15. Release of newer quinolones from acrylic bone cement and fibrin clots *in vitro* / K. Kanellakopoulou, S. Tsourvakas, P. Hatzigrigoris [et al.] // Drugs. – 1993. – Vol. 45, № 3. – P. 240–241. https://doi.org/10.2165/00003495-199300453-00073

16. Нанокомпозиты на основе апатитного трикальцийфосфата и аутофибрина / И. Е. Глазов, В. К. Крутько, Р. А. Власов [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 413–423. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-413-423

17. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates / I. E. Glazov, V. K. Krut'ko, A. I. Kulak [et al.] // Materials Today Communications. – 2021. – Vol. 47, № 5. – P. 102224. https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102224

18. Dridi, A. Mechanism of apatite formation on a poorly crystallized calcium phosphate in a simulated body fluid (SBF) at 37 °C / A. Dridi, K. Z. Riahi, S. Somrani // Journal of Physics and Chemistry of Solids. – 2021. – Vol. 156. – P. 110122. https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2021.110122

19. Thai, T. Ciprofloxacin / T. Thai, B. H. Salisbury, P. M. Zito. – Florida: StatPearls Publ., 2023. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK535454/ (date of access: 25.06.2025).

20. Development of pH-sensitive biomaterial-based nanocomposite for highly controlled drug release / B. K. Heragh, S. Javanshir, G. R. Mahdavinia, M. R. Naimi-Jamal // Results in Materials. – 2022. – Vol. 16. – P. 100324. https://doi.org/10.1016/j.rinma.2022.100324

21. Doebelin, N. Profex: a graphical user interface for the Rietveld refinement program BGMN / N. Doebelin, R. Kleeberg // Journal of Applied Crystallography. – 2015. – Vol. 48, № 5. – P. 1573–1580. https://doi.org/10.1107/S1600576715014685

22. Formation of the Hydroxyapatite-based Hybrid Materials in Presence of Platelet-Poor Plasma Additive / I. E. Glazov, V. K. Krut'ko, T. V. Safronova [et al.] // Biomimetics. – 2023. – № 8. – P. 297. https://doi.org/10.3390/biomimetics8030297

23. Стабилизация аморфного состояния карбонат-фосфатов кальция фосфат-ионами / И. Е. Глазов, В. К. Крутько, О. Н. Мусская, А. И. Кулак // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2022. – Т. 66, № 5. – С. 501–508. https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-5-501-508

24. Nzulumike, A. N. O. Fibrin Formation and Morphologies at Biomaterial Interfaces: PhD thesis / A. N. O. Nzulumike. – Kgs. Lyngby, 2022. – 178 p.

25. Complete Elimination of the Ciprofloxacin Antibiotic from Water by the Combination of Adsorption–Photocatalysis Process Using Natural Hydroxyapatite and TiO_2 / S. Cheikh, A. Imessaoudene, J.-C. Bollinger [et al.] // Catalysts. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 336. https://doi.org/10.3390/catal13020336

26. FTIR spectroscopy: A tool for quantitative analysis of ciprofloxacin in tablets / S. Pandey, P. Pandey, G. Tiwari [et al.] // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Vol. 74, № 1. – P. 86. https://doi.org/10.4103/0250-474X.102551

27. Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems / ed. M. L. Bruschi. – Woodhead Publishing, 2015. – 198 p. https://doi.org/10.1016/C2014-0-02342-8

28. Release kinetics–concepts and applications / M. P. Paarakh, P. A. Jose, C. M. Setty, G. V. Peterchristoper // Journal of Pharmacy Research & Technology (IJPRT). – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 12–20. https://doi.org/10.31838/ijprt/08.01.02

29. Páez, P. L. Effect of the association of reduced glutathione and ciprofloxacin on the antimicrobial activity in Staphylococcus aureus / P. L. Páez, M. C. Becerra, I. Albesa // FEMS Microbiology Letters. – 2010. – Vol. 303, № 1. – P. 101–105. https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01867.x

References

1. Katz J. S., Burdick J. A. Synthetic biomaterials. Bronzino J. D., Peterson D. R. (eds.). *Molecular, Cellular, and Tissue Engineering*. CRC Press, 2018. Chapter. 43.

2. Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review. *Ceramics International*, 2015, vol. 41, no. 8, pp. 9203–9231. https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.316

3. Landi E., Celotti G., Logroscino G., Tampieri A. Carbonated hydroxyapatite as bone substitute. *Journal of European Ceramic Society*, 2003, vol. 23, no. 15, pp. 2931–2937. https://doi.org/10.1016/S0955-2219(03)00304-2

4. Rupani A., Hidalgo-Bastida L. A., Rutten F., Dent A., Turner I., Cartmell S. Osteoblast activity on carbonated hydroxyapatite. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2012, vol. 100, no. 4, pp. 1089–1096. https://doi.org/10.1002/jbm.a.34037

5. Germaini M.-M., Detsch R., Grünewald A., Magnaudeix A., Lalloue F., Boccaccini A. R., Champion E. Osteoblast and osteoclast responses to A/B type carbonate-substituted hydroxyapatite ceramics for bone regeneration. *Biomedical materials*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 035008. https://doi.org/10.1088/1748-605X/aa69c3

6. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I. Low-temperature formation and identification of biphasic calcium carbonate-phosphates. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2022, vol. 67, no. 11, pp. 1718–1730 (in Russian). https://doi.org/10.1134/S0036023622601313

7. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I. Wet synthesis of carbonated hydroxyapatite. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 4, pp. 391–399 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-391-399

8. Alhasyimi A. A., Pudyani P. S., Asmara W., Ana I. D. Effect of carbonated hydroxyapatite incorporated advanced platelet rich fibrin intrasulcular injection on the alkaline phosphatase level during orthodontic relapse. *AIP Conference Proceedings*, vol. 1933, no. 1, pp. 030006. https://doi.org/10.1063/1.5023953

9. Yoh R., Matsumoto T., Sasaki J., Sohmura T. Biomimetic fabrication of fibrin/apatite composite material. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2008, vol. 87, no. 1, pp. 222–228. https://doi.org/10.1002/jbm.a.31777

10. Vlasov R. A., Melnik V. F., Merkulova E. P., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I., Lesnikovich L. A., Ulasevich S. A. Application of composite materials on the basis of fibrine and hydrogel of hydroxyapatite for rhinoseptoplasty. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe*, 2013, no. 3, p. 29–32 (in Russian).

11. Urish, K. L., Cassat J. E. Staphylococcus aureus osteomyelitis: bone, bugs, and surgery. *Infection and Immunity*, 2020, vol. 88, no. 7, art. no. 10.1128/iai.00932-19. https://doi.org/10.1128/iai.00932-19

12. Lüthje F. L., Jensen L. K., Jensen H. E., Skovgaard K. The inflammatory response to bone infection–a review based on animal models and human patients. *Apmis*, 2020, vol. 128, no. 4, pp. 275–286. https://doi.org/10.1111/apm.13027

13. Fu T., Fan Z., Li Y., Li Z., Du B., Liu S., Cui X., Zhang R., Zhao H., Feng Y, Xue G., Cui J., Yan C., Gan L., Feng J., Xu Z., Yu Z., Tian Z., Ding Z., Chen J., Chen Y., Yuan J. ArcR contributes to tolerance to fluoroquinolone antibiotics by regulating katA in Staphylococcus aureus. *Frontiers in Microbiology*, 2023, vol. 14, pp. 1106340. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1106340

14. Lara-Ochoa S., Ortega-Lara W., Guerrero-Beltrán C. E. Hydroxyapatite nanoparticles in drug delivery: physicochemistry and applications. *Pharmaceuticals*, 2021, vol. 13, no. 10, p. 1642. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101642

15. Kanellakopoulou K., Tsourvakas S., Hatzigrigoris P., Chryssouli Z., Dounis E., Giamarellou H. Release of newer quinolones from acrylic bone cement and fibrin clots in vitro. *Drugs*, 1993, vol. 45, no. 3, pp. 240–241. https://doi.org/10.2165/00003495-199300453-00073

16. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Vlasov R. A. Musskaya O. N., Kulak A. I. Nanocomposites based on apatitic tricalcium phosphate and autofibrin. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk= Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 413–423 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-413-423

17. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Kulak A. I., Musskaya O. N., Vlasov R. A., Malakhovsky P. O., Dileep Kumar V. G., Surya P. S., Sridhar M. S., Reddy N. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates. *Materials Today Communications*, 2021, vol. 47, no. 5, pp. 102224. https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102224

18. Dridi A., Riahi K. Z., Somrani S. Mechanism of apatite formation on a poorly crystallized calcium phosphate in a simulated body fluid (SBF) at 37 °C. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 2021, vol. 156, pp. 110122. https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2021.110122

19. Thai T., Salisbury B.H., Zito P.M. *Ciprofloxacin*. Florida, StatPearls Publishing, 2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK535454/ (Accessed 25 June 2025).

20. Heragh B. K., Javanshir S., Mahdavinia G. R., Naimi-Jamal M. R. Development of pH-sensitive biomaterial-based nanocomposite for highly controlled drug release. *Results in Materials*, 2022, vol. 16, p. 100324. https://doi.org/10.1016/j.rinma.2022.100324

21 Doebelin N., Kleeberg R. Profex: a graphical user interface for the Rietveld refinement program BGMN. *Journal of applied crystallography*, 2015, vol. 48, no. 5, pp. 1573–1580. https://doi.org/10.1107/S1600576715014685

22. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Safronova T. V., Sazhnev N. A., Kil'deeva N. R., Vlasov R. A., Musskaya O. N., Kulak A. I., Formation of the Hydroxyapatite-based Hybrid Materials in Presence of Platelet-Poor Plasma Additive. *Biomimetics*, 2023, no. 8, pp. 297. https://doi.org/10.3390/biomimetics8030297

23. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I. Stabilization of the amorphous state of calcium carbonate-phosphates with phosphate ions. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2022, vol. 66, no. 5, pp. 501–508 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-5-501-508

24. Nzulumike A. N. O. *Fibrin Formation and Morphologies at Biomaterial Interfaces* [PhD thesis]. Kongens Lyngby, 2022. 178 p.

25. Cheikh S., Imessaoudene Ali, Bollinger J-C., Hadadi A., Manseri A., Bouzaza A., Assadi A., Amrane A., Zamouche M., El Jery A., Mouni L. Complete Elimination of the Ciprofloxacin Antibiotic from Water by the Combination of Adsorption–Photocatalysis Process Using Natural Hydroxyapatite and TiO_2. *Catalysts*, 2023, vol. 13, no. 2, p. 336. https://doi.org/10.3390/catal13020336

26. Pandey S., Pandey P., Tiwari G., Tiwari R., Rai A. K. FTIR spectroscopy: A tool for quantitative analysis of ciprofloxacin in tablets. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 2012, vol. 74, no. 1, p. 86. https://doi.org/10.4103/0250-474X.102551

27. Bruschi M. L. *Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems*. Woodhead Publishing, 2015. 198 p. https://doi.org/10.1016/C2014-0-02342-8

28. Paarakh M. P., Jose P. A., Setty C. M., Peterchristoper G. V. Release kinetics–concepts and applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 12–20. https://doi.org/10.31838/ijprt/08.01.02

29. Páez P. L., Becerra M. C., Albesa I. Effect of the association of reduced glutathione and ciprofloxacin on the antimicrobial activity in Staphylococcus aureus. *FEMS microbiology letters*, 2010, vol. 303, no. 1, pp. 101–105. https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01867.x

Информация об авторах

Глазов Илья Евгеньевич – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: che.glazov@mail.ru

Крутько Валентина Константиновна – кандидат химических наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tsuber@igic.bas-net.by

Мусская Ольга Николаевна – кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: musskaja@igic.bas-net.by

Крутько Евгений Николаевич – старший научный сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ev_krutsko@igic.bas-net.by

Кулак Анатолий Иосифович – академик, доктор химических наук, профессор, директор. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kulak@igic.bas-net.by

Information about the authors

Glazov Ilya E. – Ph. D. (Chemistry), 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: che.glazov@mail.ru

Krut'ko Valentina K. – Ph. D. (Chemistry), Associate 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: tsuber@igic.bas-net.by

Musskaya Olga N. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, 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: musskaja@igic.bas-net.by

Krutsko Evgeny N. – 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: ev_krutsko@igic.bas-net.by

Kulak Anatoly I. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Director. 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: kulak@igic.bas-net.by

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

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.518+547.78+547.775+547.556.7
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-206-217

Поступила в редакцию 14.11.2023
Received 14.11.2023

Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, С. С. Ковальская, Н. А. Жуковская, В. И. Поткин

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

4,5-ДИХЛОРИЗОТИАЗОЛ-3-КАРБОКСИЛАТЫ И ПИРИДИНСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЦИКЛОПЕНТАХИНОЛИНОВ И БЕНЗАКРИДИНОВ: СИНТЕЗ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ЗАВИСИМОСТИ СТРУКТУРА–БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Аннотация. Бензоциклопентахинолины и бензакридины получали путем реакции каскадной трехкомпонентной конденсации замещенных альдегидов, 1,3-циклоалкилдикетонов и 2-нафтиламина или 1,5-диаминонафталина с выходом 60–88 %. Синтезированные полиазотистые гетероциклические соединения представляют интерес для биотестирования на различные виды биологической активности и в качестве объемных лигандов для получения на их основе металлокомплексов – перспективных катализаторов реакций кросс-сочетания. Методом квантово-химического моделирования путем проведения неэмпирических расчетов с уровнем теории HF/6-31G была проведена полная оптимизация геометрических параметров и определена электронная структура 18 сложных эфиров 4,5-дихлортиазолкарбоновой кислоты с замещенными бензоциклопентахинолинами и бензакридинами.

Ключевые слова: замещенные альдегиды, 1,3-циклоалкилдикетоны, сложные эфиры 4,5-дихлортиазолкарбоновой кислоты, 2-нафтиламин, 1,5-диаминонафталин, каскадная трехкомпонентная конденсация, бензоциклопентахинолины, бензакридины, бисбензакридины, квантово-химическое моделирование, неэмпирические расчеты, метод Фукуи

Для цитирования. 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилаты и пиридинсодержащие производные бензоциклопентахинолинов и бензакридинов: синтез и квантово-химическое моделирование физико-химических свойств и зависимости структура–биологическая активность / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, С. С. Ковальская [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 206–217. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-206-217

E. A. Dikusar, E. A. Akishina, S. S. Koval'skaya, N. A. Zhukovskaya, V. I. Potkin

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

4,5-DICHLORIZOTHIAZOLE-3-CARBOXYLATES AND PYRIDINE-CONTAINING DERIVATIVES OF BENZOCYCLOPENTAQUINOLINES AND BENZACRIDINES: SYNTHESIS AND QUANTUM-CHEMICAL MODELING OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND DEPENDENCE STRUCTURE–BIOLOGICAL ACTIVITY

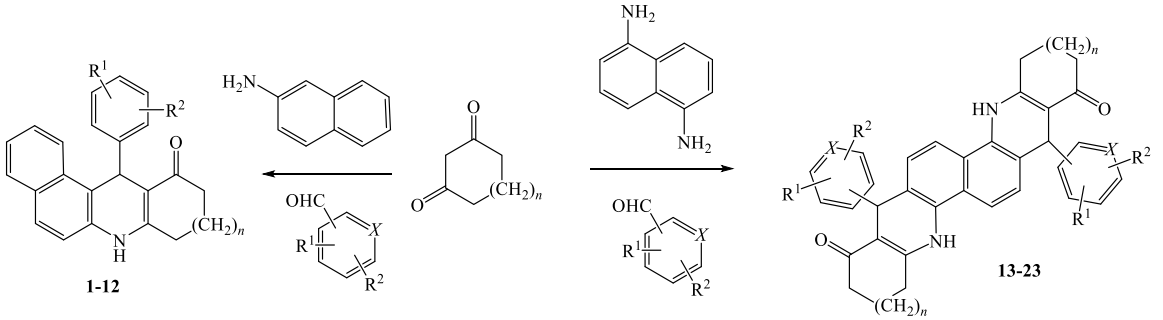
Abstract. Benzocyclopentaquinolines and benzacridines were obtained via cascade three-component condensation of substituted aldehydes, 1,3-cycloalkyldiketones and 2-naphthylamine or 1,5-diaminonaphthalene with a yield of 60–88 %. The synthesized polynitrogen heterocyclic compounds are of interest for biotesting for various types of activity and also as bulk ligands for obtaining metal complexes – promising catalysts for cross-combination reactions. Using the quantum chemical modeling method by conducting nonempirical calculations with a theory level of HF/6-31G, a complete optimization of geometric parameters was carried out and the electronic structure of 18 esters of 4,5-dichlorothiazole carboxylic acid with substituted benzocyclopentaquinolines and benzoacridines was determined.

Keywords: substituted aldehydes, 1,3-cycloalkyldiketones, esters of 4,5-dichlorothiazole carboxylic acid, 2-naphthylamine, 1,5-diaminonaphthalene, cascade three-component condensation, benzocyclopentaquinolines, benzacridines, bisbenzacridines, quantum chemical-modeling, nonempirical calculations, Fukui method

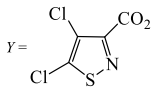
For citations. Dikusar E. A., Akishina E. A., Zhukovskaya N. A., Koval'skaya S. S., Potkin V. I. 4,5-dichlo-rizothiazole-3-carboxylates and pyridine-containing derivatives of benzocyclopentaquinolines and benzacridines: synthesis and quantum-chemical modeling of physicochemical properties and dependence structure–biological activity. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 3, pp. 206–217 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-206-217

Введение. Ранее мы сообщали о синтезе производных бисакридина, содержащих пиридиновые и 1,2-азольные фрагменты [1], пиридинсодержащих бензоциклопентахинолинах, бензакридинах и их четвертичных солях [2]. Высокий интерес к функционально замещенным ароматическим конденсированным гетероциклическим системам обусловлен высоким потенциалом их биологической активности [3–14].

Схема 1



n = 0, X = C, R^1 = H, 2-R^2 = Y **1**;
R^1 = H, 3-R^2 = Y **2**, **10**, **13;**
R^1 = H, 4-R^2 = Y **3**, **11**, **14**;
4-R^1 = MeO, 3-R^2 = Y **4, 15**;
3-R^1 = MeO, 4-R^2 = Y **5**, **12**, **16**;
3-R^1 = EtO, 4-R^2 = Y **6, 17**;
2-X = N **21**, R^1 = R^2 = H,
3-X = N **22**, R^1 = R^2 = H,
4-X = N **23**; R^1 = R^2 = H,
n = 1, X = C, R^1 = H, 4-R^2 = Y **7, 18**;
3-R^1 = MeO, 4-R^2 = Y **8, 19**;
4-R^1 = EtO, 3-R^2 = Y **9, 20**;

Y =  **1-9, 13-20**; HO **10-12**;

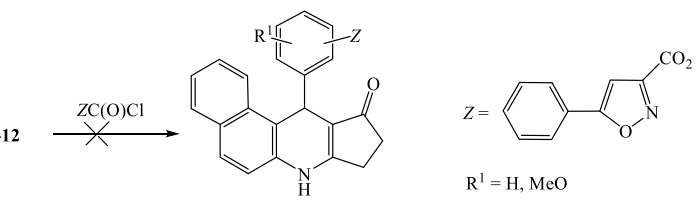
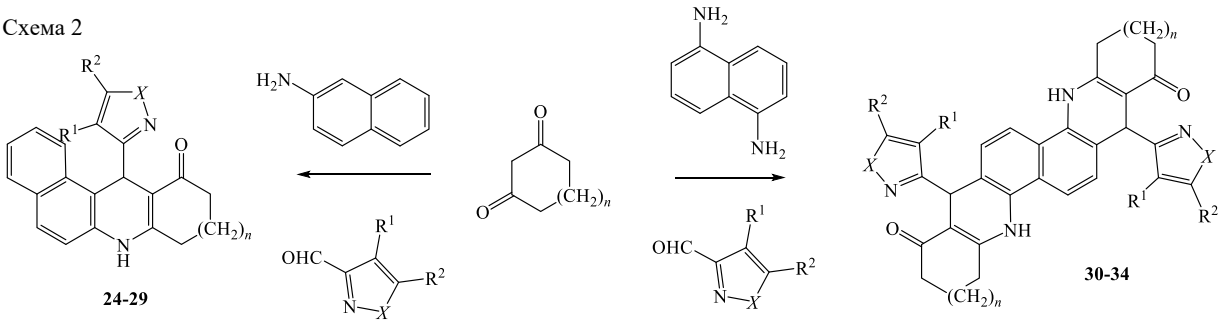


Схема 2



n = 0, X = S, R^1 = R^2 = Cl **24;**
X = O, R^1 = H, R^2 = Ph **25, 30;**
X = O, R^1 = H, R^2 = *p*-Tol **26, 31;**
n = 1, X = O, R^1 = H, R^2 = *p*-EtC_6H_4 **27, 32;**
X = O, R^1 = H, R^2 = 3,4-$Me_2C_6H_3$ **28, 33;**
X = O, R^1 = H, R^2 = *p*-*t*BuC_6H_4 **29, 34.**

Бензоциклопентахинолины и бензакридины **(1–34)** получали путем реакции каскадной трехкомпонентной конденсации замещенных альдегидов, 1,3-циклоалкилдикетонов и 2-нафтиламина или 1,5-диаминонафталина с выходом 60–88 % (схемы 1, 2).

Попытки ацилировать фенолы **10–12** хлорангидридом 5-фенилизоксазол-3-карбоновой кислоты в растворе дихлорметана в присутствии триэтиламина или в растворе пиридина успеха не имели. Сложные эфиры синтезировать не удалось (см. схему 1).

Методом квантово-химического моделирования путем проведения неэмпирических расчетов с уровнем теории HF/6-31G [15] была проведена полная оптимизация геометрических параметров и определена электронная структура 18 сложных эфиров 4,5-дихлортиазолкарбоновой кислоты с замещенными бензоциклопентахинолинами и бензакридинами (соединения **1–9, 35–43**) (табл. 1). В ходе анализа разности энергий высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и низшей вакантной молекулярной орбитали (НВМО) по методу Фукуи [16] вычислены наиболее (соединение **9**) и наименее (соединение **7**) перспективные эфиры для проведения их биологического тестирования:

$$\Delta F = |E_{\text{ВЗМО}} - E_{\text{НВМО}}|,$$

где ΔF – разность энергий ВЗМО и НВМО, $E_{\text{ВЗМО}}$ – энергия высшей занятой молекулярной орбитали, $E_{\text{НВМО}}$ – энергия низшей вакантной молекулярной орбитали.

Квантово-химическое моделирование показало, что наиболее термодинамически устойчивыми (максимальная величина полной энергии системы со знаком «–», E_f, выраженная в атомных единицах) являются *мета*-изомеры исследованных соединений (**2**, **4**, **36**, **37**, **39**, **41**).

Дипольные моменты исследованных соединений хорошо коррелируют с пространственным расположением сложноэфирных заместителей в ароматическом фрагменте и имеют максимальное значение у *пара*-изомеров (**3**, **5–9**, **40**, **42**, **43**).

Таблица 1. **Полные энергии системы (E_f), энергии высших занятых молекулярных орбиталей ($E_{\text{ВЗМО}}$) и низших вакантных молекулярных орбиталей ($E_{\text{НВМО}}$), разности энергий ВЗМО и НВМО (ΔF), дипольные моменты (Д. м.) соединений 1–9, 35–43**

Table 1. **Total system energies (E_f), energy of highest occupied molecular orbitals (E_{HOMO}) and lowest unoccupied molecular orbitals (E_{LUMO}), energy differences of HOMO and LUMO (ΔF), dipole moments (D. m.) of compounds 1–9, 35–43**

№	E_f, а. е.	$E_{\text{ВЗМО}}$, *eV*	$E_{\text{НВМО}}$, *eV*	ΔF, *eV*	Д. м., *D*	Структура
Производные 1,3-циклопентандиона						
1	–2 643,2 003 100 939	–8,3 376 342	2,21 230 308	11,3 064 198	8,26	*орто-*
2	–2 643,2 038 354 035	–7,6 001 999	1,60 276 324	9,20 296 312	7,49	*мета-*
3	–2 643,1 947 145 573	–8,5 281 154	2,21 230 308	10,74 041 852	9,34	*пара-*
4	–2 757,0 267 471 819	–7,6 655 077	1,7 279 366	9,39 344 432	8,08	*изованилин*
5	–2 757,0 226 429 053	–7,7 716 330	2,2 177 454	9,98 937 836	10,11	*ванилин*
6	–2 796,0 471 795 104	–8,4 791 346	2,25 312 048	10,73 225 504	9,29	*ванилаль*
Производные 1,3-циклогександиона						
35	–2 682,2 216 874 297	–7,4 804 689	1,89 392 736	9,374 396 244	8,72	*орто-*
36	–2 682,2 249 508 243	–7,5 729 883	1,66 262 876	9,23 561 704	7,61	*мета-*
7	–2 682,2 154 647 886	–7,6 519 019	3,7 415 950	11,39 349 692	8,88	*пара-*
37	–2 796,0 477 198 763	–7,5 321 709	2,94 429 512	10,476 466	8,23	*изованилин*
8	–2 796,0 433 378 572	–7,6 546 231	2,8 164 006	10,47 102 368	9,77	*ванилин*
9	–2 835,0 678 613 270	–7,6 246 903	1,55 922 468	9,183 915	9,05	*ванилаль*
Производные 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона						
38	–2 760,2 590 627 052	–7,4 695 842	1,90 753 316	9,37 711 736	8,76	*орто-*
39	–2760,2 618 381 079	–7,5 566 132	2,381 015	9,93 767 632	6,71	*мета-*
40	–2 760,2 530 488 318	–7,6 437 384	2,57 965 968	10,22 339 812	8,90	*пара-*
41	–2 874,0 851 925 387	–7,5 240 074	1,83 134 068	9,35 534 748	8,18	*изованилин*
42	–2 874,0 808 789 669	–7,6 491 808	2,9 116 412	10,56 082 196	9,85	*ванилин*
43	–2 913,1 054 053 154	–8,3 784 516	2,31 570 716	10,6 941 588	9,18	*ванилаль*

Экспериментальная часть. ИК-спектры полученных соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nikolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker Avance-500 или Bruker Avance II 400 в ДМСО-d_6 *и* Ру-d_5 относительно остаточных сигналов растворителя [ДМСО-d_6, δ_H 2,50, δ_C 40,1 м. д.; Ру-d_5, δ_H 8,50, δ_C 133,7 м. д.]. ВЭЖХ-МС исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 × 50 мм; 1,8 мкм). Мобильная фаза: вода, содержащая 0,05 % (*v*/*v*) муравьиной кислоты – ацетонитрил (от 40 до 90 % за 10 мин). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Элементный анализ C,H,N,S-содержащих соединений выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F_{254}. Синтез и физико-химические характеристики соединений **40–43** были опубликованы ранее [17].

Бензоциклопентахинолины и бензакридины 1–12, 24–29 (общая методика). К раствору 5 ммоль формилфенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилата или гидроксибензальдегида в 30 мл бутанола последовательно прибавляли 0,72 г (5 ммоль) 2-нафтиламина и 0,5 г (5 ммоль) 1,3-циклоалкандиона. Смесь кипятили 8 ч, после чего охлаждали и выдерживали при 5 °С 10–12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали на стеклянном фильтре Шотта, промывали охлажденным бутанолом и сушили на воздухе при 50 °С 10–12 ч.

2-(10-Оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7*H*-бензо[*f*]циклопента[*b*]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (1). Выход 65 %, т. пл. 299–230 °С. ИК-спектр, *v*, см$^{-1}$: 3 240, 3 176 (NH), 3 083, 3 025, 2 923, 1 753 (C=O), 1 667, 1 610, 1 587, 1 522, 1 500, 1 466, 1 399, 1 205, 1 189, 961, 811, 744, 731 Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, м. д.): 2,19 м (2H, 2 8-H), 2,62 м (2H, 2 9-H), 5,97 с (1H, 11-H), 7,06 д (1H, *J* 8,5 Гц), 7,16 м (3H), 7,30 м (2H), 7,37 т (1H, 2 *J* 7,5 Гц), 7,76 д. (1H, *J* 9 Гц), 7,79 д (1H, *J* 7,5 Гц), 7,90 д (1H, *J* 8,5 Гц), 10,09 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6, м. д.): 24,4 (C-8), 32,8 (C-9), 38,9 (11-CH), 111,4 ($C_{четв.}$), 114,6 ($C_{четв.}$), 117,0 (CH), 122,1 (CH), 122,5 (CH), 123,2 (CH), 124,5 ($C_{четв.}$), 125,8 (CH), 126,3 (CH), 126,6 (CH), 128,0 (CH), 128,2 (CH), 130,1 ($C_{четв.}$), 130,4 ($C_{четв.}$), 131,3 (CH), 135,0 ($C_{четв.}$), 137,0 ($C_{четв.}$), 146,3 ($C_{четв.}$), 149,9 ($C_{четв.}$), 152,7 ($C_{четв.}$), 155,7 ($C_{четв.}$), 164,4 (COO), 199,1 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 507 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 61,81; H 3,30; Cl 13,62; N 4,91; S 5,98. $C_{26}H_{16}Cl_2N_2O_3S$. Вычислено, %: C 61,55; H 3,18; Cl 13,97; N 5,52; S 6,32. *M* 507,39.

3-(10-Оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7*H*-бензо[*f*]циклопента[*b*]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (2). Выход 57 %, т. пл. 163–164 °С. ИК-спектр, *v*, см$^{-1}$: 3 240, 3 172 (NH), 3 083, 2 926, 1 757(C=O), 1 672, 1 631, 1 610, 1 583, 1 527, 1 506, 1 466, 1 396, 1 352, 1203, 1070, 967, 826, 750. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, м. д.): 2,31 м (2H, 2 8-H), 2,68 дт (1H, ^2J 17 Гц, 2 ^3J 5 Гц, 9-H), 2,73 дт (1H, ^2J 17 Гц, 2 ^3J 5 Гц, 9-H), 5,73 с (1H, 11-H), 7,03 м (2H), 7,17 д (1H, *J* 8 Гц), 7,27 д (1H, *J* 8,5 Гц), 7,32 м (2H), 7,39 т (1H, 2 *J* 8 Гц), 7,79 д (1H, *J* 8,5 Гц), 7,83 д (1H, *J* 8 Гц), 7,85 д (1H, *J* 9 Гц), 10,37 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6, м. д.): 23,4 (C-8), 33,0 (C-9), 36,6 (11-CH), 112,1 ($C_{четв.}$), 114,4 ($C_{четв.}$), 117,1 (CH), 118,7 (CH), 119,7 (CH), 122,6 (CH), 123,4 (CH), 124,7 ($C_{четв.}$), 125,2 (CH), 126,5 (CH), 128,0 (CH), 128,5 (CH), 128,9 (CH), 130,2 ($C_{четв.}$), 131,2 ($C_{четв.}$), 135,1 ($C_{четв.}$), 147,8 ($C_{четв.}$), 149,4 ($C_{четв.}$), 150,1 ($C_{четв.}$),152,2 ($C_{четв.}$), 156,3 ($C_{четв.}$), 164,5 (COO), 199,5 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 507 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 61,88; H 3,38; Cl 13,72; N 4,90; S 5,91. $C_{26}H_{16}Cl_2N_2O_3S$. Вычислено, %: C 61,55; H 3,18; Cl 13,97; N 5,52; S 6,32. *M* 507,39.

4-(10-Оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7*H*-бензо[*f*]циклопента[*b*]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (3). Выход 60 %, т. пл. 307–309 °С. ИК-спектр, *v*, см$^{-1}$: 3 237, 3 177 (NH), 3 088, 2 913, 1 736 (C=O), 1 667, 1 625, 1 605, 1 585, 1 524, 1 501, 1 465, 1 396, 1 356, 1 216, 1 072, 964, 816, 750. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, м. д.): 2,30 м (2H, 2 8-H), 2,68 дт (1H, (1H, ^2J 17 Гц, 2 ^3J 5 Гц, 9-H), 2,72 дт (1H, ^2J 17 Гц, 2 ^3J 5 Гц, 9-H), 5,70 с (11-H), 7,09 д (2H, *J* 8,5 Гц), 7,26 д (2H, *J* 8,5 Гц), 7,31 т (1H, 2 *J* 7,5 Гц), 7,33 д (1H, *J* 9 Гц), 7,38 т (1H, 2 *J* 7,5 Гц), 7,79 д (1H, *J* 8,5 Гц), 7,82 д (1H, *J* 7,5 Гц), 7,85 д (1H, *J* 9 Гц), 10,36 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6, м. д.): 23,6 (C-8), 33,3 (C-9), 36,4 (11-CH), 112,5 ($C_{четв.}$), 115,0 ($C_{четв.}$), 117,3 (CH), 120,9 (2 CH), 122,8 (CH), 123,5 (CH), 124,8 ($C_{четв.}$), 126,6 (CH), 128,2 (CH), 128,4 (2CH), 128,5 (CH), 130,4 ($C_{четв.}$), 131,4 ($C_{четв.}$), 135,2 ($C_{четв.}$), 144,3 ($C_{четв.}$), 147,5 ($C_{четв.}$), 150,4 ($C_{четв.}$),152,4 ($C_{четв.}$), 156,8 ($C_{четв.}$), 164,5 (COO), 199,7 (C=O).

Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 507 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 61,80; H 3,20; Cl 13,72; N 5,09; S 5,99. $C_{26}H_{16}Cl_2N_2O_3S$. Вычислено, %: C 61,55; H 3,18; Cl 13,97; N 5,52; S 6,32. *M* 507,39.

2-Метокси-5-(10-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7*H*-бензо[*f*]циклопента[*b*]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (4). Выход 61 %, т. пл. 268–269 °C. ИК-спектр, *ν*, $см^{-1}$: 3 231, 3 161 (NH), 3 083, 2 924, 1 747 (C=O), 1 667, 1 629, 1 607, 1 583, 1 530, 1 504, 1 465, 1 399, 1 354, 1 255, 1 191, 1 177, 1 117, 1 070, 972, 813, 747. Спектр ЯМР ^{1}H (Ру-d_5, м. д.): 2,25 м (2H, 2 8-H), 2,36 м (1H, 9-H), 2,42 м (9-H), 3,51 с (3H, OMe), 6,25 с (1H,11-H), 6,81 д (1H, *J* 8,5 Гц), 7,33 т (1H, 2 *J* 7,5 Гц), 7,41 т (1H, 2 *J* 7,5 Гц), 7,49 м (2H), 7,87 м (3H), 8,13 д (1H, *J* 8,5 Гц), 11,24 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (Ру-d_5, м. д.): 22,6 (C-8), 32,4 (C-9), 35,6 (11-CH), 54,0 (OCH_3), 111,1 (CH), 112,5 ($C_{четв.}$), 114,4 ($C_{четв.}$), 116,1 (CH), 120,8 (CH), 122,3 (CH), 122,5 (CH), 124,4 ($C_{четв.}$), 125,4 (CH), 125,5 (CH), 129,8 ($C_{четв.}$), 131,2 ($C_{четв.}$), 135,8 ($C_{четв.}$), 137,8 ($C_{четв.}$), 138,5 ($C_{четв.}$), 148,4 ($C_{четв.}$), 149,0 ($C_{четв.}$),151,8 ($C_{четв.}$), 155,1 ($C_{четв.}$), 163,0 (COO), 198,8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 537 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 60,78; H 3,44; Cl 12,74; N 5,00; S 5,45. $C_{27}H_{18}Cl_2N_2O_4S$. Вычислено, %: C 60,34; H 3,38; Cl 13,19; N 5,21; S 5,97. *M* 537,41.

2-Метокси-4-(10-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7*H*-бензо[*f*]циклопента[*b*]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (5). Выход 63 %, т. пл. 295–296 °C. ИК-спектр, *ν*, $см^{-1}$: 3 258, 3 180 (NH), 3 093, 3 019, 2 937, 1 754 (C=O), 1 660, 1 626, 1 607, 1 593, 1 586, 1 525, 1 505, 1 461, 1 396, 1 376, 1 346, 1 265, 1 198, 1 178, 1 111, 1 072, 1 030, 961, 875, 814, 755. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, м. д.): 2,33 м (2H, 2 8-H), 2,68 дт (1H, (1H, ^2J 17 Гц, 2 ^3J 5 Гц, 9-H), 2,73 дт (1H, ^2J 17 Гц, 2 ^3J 5 Гц, 9-H), 3,72 с (3H, OMe), 5,74 с (1H,11-H), 6,48 дд (1H, ^3J 8 Гц, ^4J 1,5 Гц), 7,69 д (1H, *J* 8,5 Гц), 7,34 м (3H), 7,40 т (1H, 2 *J* 7,5 Гц), 7,84 м (3H), 10,37 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6, м. д.): 23,9 (C-8), 33,6 (C-9), 37,1 (11-CH), 55,8 (OCH_3), 112,5 (CH), 112,7 ($C_{четв.}$), 117,6 (CH), 119,5 (CH), 122,2 (CH), 123,2 (CH), 123,9 (CH), 125,1 ($C_{четв.}$), 127,0 (CH), 128,5 (CH), 128,9 (CH), 130,7 ($C_{четв.}$), 131,9 ($C_{четв.}$), 135,6 ($C_{четв.}$), 136,4 ($C_{четв.}$), 138,5 ($C_{четв.}$), 146,0 ($C_{четв.}$), 149,0 ($C_{четв.}$), 150,0 ($C_{четв.}$), 151,0 ($C_{четв.}$), 152,4 ($C_{четв.}$), 156,6 ($C_{четв.}$), 165,0 (COO), 200,2 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 537 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 60,70; H 3,41; Cl 12,98; N 5,02; S 5,40. $C_{27}H_{18}Cl_2N_2O_4S$. Вычислено, %: C 60,34; H 3,38; Cl 13,19; N 5,21; S 5,97. *M* 537,41.

2-Этокси-4-(10-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7*H*-бензо[*f*]циклопента[*b*]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (6). Выход 52 %, т. пл. 240–241 °C. ИК-спектр, *ν*, $см^{-1}$: 3 266, 3 193 (NH), 3 101, 2 924, 1 749 (C=O), 1 667, 1 625, 1 608, 1 584, 1 523, 1 503, 1 467, 1 396, 1 352, 1 265, 1 196, 1 117, 1 070, 1 037, 961, 819, 746. Спектр ЯМР ^{1}H (Ру-d_5, м. д.): 1,12 т (3H, 2 *J* 7 Гц, $CH_2\underline{CH_3}$), 2,29 м (1H, 8-H), 2,41 м (2H, 8-H + 9-H), 2,47 м (1H, 9-H), 4,01 к (2H, 3 *J* 7 Гц, $\underline{CH_2}CH_3$), 6,29 с (1H,11-H), 6,95 дд (1H, ^3J 8 Гц, ^4J 1,5 Гц), 7,29 с (1H, 2'-H), 7,34 т (1H, 2 *J* 7,5 Гц), 7,43 т (1H, 2 *J* 7,5 Гц,), 7,51 д (1H, *J* 9 Гц), 7,90 м (2H), 7,95 д (1H, *J* 8,5 Гц,), 8,16 д (1H, *J* 8,5 Гц,), 10,29 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (Ру-d_5, м. д.): 12,9 ($CH_2\underline{CH_3}$), 22,7 (C-8), 32,5 (C-9), 36,5 (11-CH), 62,8 ($\underline{CH_2}CH_3$), 112,4 ($C_{четв.}$), 112,6 (CH), 114,4 ($C_{четв.}$), 116,2 (CH), 118,5 (CH), 121,0 (CH), 122,4 (CH), 122,6 (CH), 125,6 (CH), 127,1 (CH), 127,6 (CH), 129,8 ($C_{четв.}$), 131,4 ($C_{четв.}$), 135,1 ($C_{четв.}$), 136,2 ($C_{четв.}$), 144,8 ($C_{четв.}$), 148,4 ($C_{четв.}$), 148,7 ($C_{четв.}$), 149,1 ($C_{четв.}$), 152,3 ($C_{четв.}$), 155,6 ($C_{четв.}$), 163,2 (COO), 198,9 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 541 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 61,46; H 3,78; Cl 12,39; N 4,81; S 5,42. $C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_4S$. Вычислено, %: C 60,99; H 3,66; Cl 12,86; N 5,08; S 5,81. *M* 551,44.

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (7). Выход 58 %, т. пл. 293–295 °C. ИК-спектр, *ν*, $см^{-1}$: 3 260 (NH); 3 186, 3 088, 3 023, 2 945, 2 915, 2 863 ($C–H_{алиф}$), 1 741 (C=O), 1 595 (C=O), 1 581, 1 520, 1 500, 1 468, 1 398, 1 383, 1 353, 1 242, 1 215, 1 191, 963, 816, 748. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 1,74–1,88 м (1H, CH_2), 1,87–2,00 м (1H, CH_2), 2,17–2,35 м (2H, CH_2), 2,55–2,89 м (2H, CH_2), 5,90 с (1H, CH), 7,08 д (2H_{Ar}, *J* 8,5 Гц), 7,23–7,38 м (4H_{Ar}), 7,43 т (1H_{Ar}, *J* 7,5 Гц), 7,75–7,85 м (2H_{Ar}), 7,93 д (1H_{Ar}, *J* 8,4 Гц), 9,82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 21,46 (CH_2), 27,37 (CH_2), 35,77 (CH), 37,26 (CH_2), 117,59 (1CH_{Ar}), 121,60 (2CH_{Ar}), 122,98 (1CH_{Ar}), 124,23 (1CH_{Ar}), 127,45 (1CH_{Ar}), 128,71 (1CH_{Ar}), 129,04 (1CH_{Ar}), 129,38 (2CH_{Ar}), 108,89, 116,62, 125,60, 130,98, 131,79, 134,98, 146,25, 148,18, 151,18, 153,23, 157,63, 168,54, 194,16 (13 $C_{четв}$). Найдено, %: C 62,31; H 3,55; Cl 13,45; N 5,24; S 6,09. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 522,10 (100) $[M+H]^+$. $C_{27}H_{18}Cl_2N_2O_3S$. Вычислено, %: C 62,19; H 3,48; Cl 13,60; N 5,37; S 6,15. *M* 521,41.

2-Метокси-4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (8). Выход 55 %, т. пл. > 300 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 261 (NH); 3 183, 3 088, 3 053, 2 937, 2 864 (С–$H_{алиф}$), 1 745 (С=О), 1 594 (С=О), 1 580, 1 518, 1 493, 1 465, 1 396, 1 383, 1 360, 1 271, 1 235, 1 189, 1 118, 1 065, 1 031, 960, 819, 742. Спектр ЯМР ^{1}Н (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 1,76–1,89 м (1Н, CH_2), 1,90–2,00 м (1Н, CH_2), 2,27–2,35 м (2Н, CH_2), 2,59–2,70 м (2Н, CH_2), 3,71 с (3Н, ОМе), 5,93 с (1Н, СН), 6,64 дд (1H_{Ar}, *J* 8,3, 1,7 Гц), 6,98 д (1H_{Ar}, *J* 8,3 Гц), 7,27 д (1H_{Ar}, *J* 1,7 Гц), 7,31 д (1H_{Ar}, *J* 7,3 Гц), 7,35 д (1H_{Ar}, *J* 8,8 Гц), 7,45 т (1H_{Ar}, *J* 7,4 Гц), 7,76–7,85 м (2H_{Ar}), 8,01 д (1H_{Ar}, *J* 8,5 Гц), 9,82 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}С (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 21,48 (CH_2), 27,40 (CH_2), 36,11 (СН), 37,28 (CH_2), 56,27 (ОМе), 113,15 (1CH_{Ar}), 117,54 (1CH_{Ar}), 120,28 (1CH_{Ar}), 122,66 (1CH_{Ar}), 123,16 (1CH_{Ar}), 124,24 (1CH_{Ar}), 127,46 (1CH_{Ar}), 128,71 (1CH_{Ar}), 129,00 (1CH_{Ar}), 108,79, 116,56, 125,54, 130,98, 131,89, 135,00, 136,81, 147,65, 150,33, 151,44, 152,90, 153,32, 157,10, 194,26 (14 $C_{четв}$). Найдено, %: С 61,33; Н 3,71; Cl 12,71; N 5,01; S 5,69. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 552,10 (100) [*M*+H]$^+$. $C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_4S$. Вычислено, %: С 60,99; Н 3,66; Cl 12,86; N 5,08; S 5,81. *M* 551,44.

2-Этокси-4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (9). Выход 59 %, т. пл. > 300 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 262 (NH); 3 190, 3 086, 2 980, 2 950, 2 868 (С–$H_{алиф}$), 1 750 (С=О), 1 600 (С=О), 1 583, 1 520, 1 494, 1 471, 1 397, 1 386, 1 357, 1 267, 1 238, 1 193, 1 117, 1 070, 1 031, 962, 821, 752. Спектр ЯМР ^{1}Н (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 1,18 т (3Н, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7,0 Гц), 1,77–1,88 м (1Н, CH_2), 1,90–2,00 м (1Н, CH_2), 2,24–2,34 м (2Н, CH_2), 2,58–2,70 м (2Н, CH_2), 3,88–4,08 м (2Н, $OC\underline{H}_2CH_3$), 5,89 с (1Н, СН), 6,63 дд (1H_{Ar}, *J* 8,2, 1,8 Гц), 6,97 д (1H_{Ar}, *J* 8,3 Гц), 7,22 д (1H_{Ar}, *J* 1,8 Гц), 7,30–7,36 м (2H_{Ar}), 7,41–7,47 м (1H_{Ar}), 7,78–7,84 м (2H_{Ar}), 7,99 д (1H_{Ar}, *J* 8,5 Гц), 9,81 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}С (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 14,93 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 21,49 (CH_2), 27,39 (CH_2), 36,08 (СН), 37,28 (CH_2), 64,47 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 114,26 (1CH_{Ar}), 117,53 (1CH_{Ar}), 120,24 (1CH_{Ar}), 122,58 (1CH_{Ar}), 123,15 (1CH_{Ar}), 124,24 (1CH_{Ar}), 127,45 (1CH_{Ar}), 128,70 (1CH_{Ar}), 129,01 (1CH_{Ar}), 108,81, 116,58, 125,37, 130,98, 131,88, 134,97, 137,17, 147,56, 149,41, 151,43, 153,12, 153,31, 157,17, 194,26 (14 $C_{четв}$). Найдено, %: С 61,81; Н 4,05; Cl 12,42; N 4,87; S 5,54. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 566,07 (100) [*M*+H]$^+$. $C_{29}H_{22}Cl_2N_2O_4S$. Вычислено, %: С 61,60; Н 3,92; Cl 12,54; N 4,95; S 5,67. *M* 565,47.

11-(3-Гидроксифенил-7,8,9,11-тетрагидро-10*H*-бензо[*f*]циклопента[*b*]хинолин-10-он (10). Выход 66 %, т. пл. > 310 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 363 (ОН), 3 317, 3 172 (NH), 1 655, 1 627, 1 607, 1 580, 1 520, 1 500, 1 490, 1 463 (С=С, С=О), 1 256, 1 220 (С-О). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 328 [*M*+H]$^+$ (100). Найдено, %: С 81,12; Н 5,29; N 3,96. $C_{22}H_{17}NO_2$. Вычислено, %: С 80,71; Н 5,23; N 4,28. *M* 327,38.

11-(4-Гидроксифенил-7,8,9,11-тетрагидро-10*H*-бензо[*f*]циклопента[*b*]хинолин-10-он (11). Выход 75 %, т. пл. > 310 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 240, 3 150 (NH), 1 627, 1 609, 1 597, 1 579, 1 520, 1 464 (С=С, С=О), 1 248, 1 225 (С-О). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 328 [*M*+H]$^+$ (100). Найдено, %: С 80,99; Н 5,28; N 3,97. $C_{22}H_{17}NO_2$. Вычислено, %: С 80,71; Н 5,23; N 4,28. *M* 327,38.

11-(4-Гидрокси-3-метоксифенил-7,8,9,11-тетрагидро-10*H*-бензо[*f*]циклопента[*b*]хинолин-10-он (12). Выход 70 %, т. пл. 287–289 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 370 (ОН), 3 322, 3 240 (NH), 1 667, 1 629, 1 589, 1 521, 1 498, 1 467 1 464 (С=С, С=О), 1 262, 1 216, 1 124 (С-О). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 358 [*M*+H]$^+$ (100). Найдено, %: С 77,61; Н 5,52; N 3,44. $C_{23}H_{19}NO_3$. Вычислено, %: С 77,29; Н 5,36; N 3,92. *M* 357,41.

11-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[*f*]циклопента-[*b*]хинолин-10(11Н)-он (24). Выход 86 %, т. пл. > 300 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 269, 3 125 (NH), 3 030, 2 920, 2 858, 1 676, 1 612 (С=О), 1 597, 1 522, 1 502, 1 458, 1 392, 1 348, 1 320, 1 254, 1 234, 1 204, 1 184, 1 010, 989, 881, 817, 771, 652, 536. Спектр ЯМР ^{1}Н (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. 2,19–2,38 м (2Н, CH_2), 2,62–2,82 м (2Н, CH_2), 5,99 с (1Н, СН), 7,26 д (1H_{Ar}, *J* 8,7 Гц), 7,33 т (1H_{Ar}, *J* 7,4 Гц), 7,44 т (1H_{Ar}, *J* 7,3 Гц), 7,77 д (1H_{Ar}, *J* 8,5 Гц), 7,80–7,87 м (2H_{Ar}), 10,51 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}С (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 24,61 (CH_2), 33,79 (CH_2), 36,69 (СН), 118,27 (1CH_{Ar}), 122,44 (1CH_{Ar}), 124,47 (1CH_{Ar}), 127,80 (1CH_{Ar}), 129,26 (1CH_{Ar}), 129,93 (1CH_{Ar}), 109,80, 113,08, 122,54, 131,00, 132,23, 136,13, 147,34, 166,49, 169,52, 200,22 (С=О) (10 $C_{четв}$). Найдено, %: С 59,11; Н 3,21; Cl 18,19; N 7,15; S 8,14. $C_{19}H_{12}Cl_2N_2OS$. Вычислено, %: С 58,92; Н 3,12; Cl 18,31; N 7,23; S 8,28. *M* 387,28.

11-(5-Фенилизоксазол-3-ил)-8,9-дигидро-7Н-бензо[*f*]циклопента-[*b*]хинолин-10(11Н)-он (25). Выход 76 %, т. пл. 241–242 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 238, 3 163 (NH), 3 102, 3 082, 3 050, 3 040,

3 007, 2 990, 2 952, 2 925, 2 868, 1 666, 1 633 (C=O), 1 608, 1 584, 1 530, 1 510, 1 468, 1 450, 1 430, 1 401, 1 380, 1 350, 1 342, 1 271, 1 238, 1 218, 1 570, 1 160, 1 139, 1 117, 1 071, 1 046, 1 027, 1 014, 988, 960, 944, 920, 890, 830, 815, 790, 765, 745, 740, 730, 715, 685, 660, 643, 608, 600, 540, 498, 490, 440, 420. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 2,37 т (CH_2, ^3J 5 Гц), 2,73 дт (1H, ^2J 17,5 Гц, 2 ^3J 5 Гц, H-10), 2,80 дт (1H, ^2J 17,5 Гц, 2 ^3J 5 Гц, H-10), 5,86 с (1H, 12-H), 6,77 с (1H, $H_{изокс}$), 7,30 д (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 7,70 дд (1H, ^3J 7 Гц, H_{Ar}), 7,38–7,44 м (3H, H_{Ar}) , 7,49 т (1H, ^3J 7 Гц, H_{Ar}), 7,72 дд (2H, ^3J 8 Гц, ^4J 1,5 Гц,), 7,84 т (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 8,05 д (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 10,48 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 23,80 т ($2CH_2$), 29,48 д (12-H), 33,31 т (10-CH_2), 99,66 д ($CH_{изокс}$), 108,90 с, 112,37 с, 117,43 д, 122,39 д, 123,71 д, 125,16 д ($2C_{фенилен}$), 126,52 с, 126,75 д, 128,21 д, 128,85 д ($2C_{фенилен}$), 128,91 д, 129,96 д, 130,23 с, 131,51 с, 134,69 с, 166,07 с, 167,18 с, 168,29 с, 199,42 с (C=O). Найдено, %: C 79,51; H 4,85; N 7,29. $C_{25}H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: C 79,35; H 4,79; N 7,40. *M* 378,42.

12-(5-(*n*-Толил)изоксазол-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-бензо[*f*]циклопента-[*b*]хинолин-10(11*H*)-он (26). Выход 78 %, т. пл. 268–269 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 274, 3 189 (NH), 3 140, 3 120, 3 101, 3 064, 3 024, 2 954, 2 921, 2 868, 1 672, 1 629 (C=O), 1 612, 1 586, 1 522, 1 502, 1 471, 1 457, 1 430, 1 389, 1 380, 1 333, 1 320, 1 280, 1 267, 1 255, 1 230, 1 220, 1 181, 1 160, 1 140, 1 115, 1 080, 1 045, 1 030, 1 020, 1 003, 990, 949, 903, 845, 816, 808, 799, 790, 745, 740, 712, 685, 668, 640, 636, 612, 590, 560, 540, 509, 499, 440, 425. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. 2,29 с (3H, CH_3), 2,33–2,40 м (2H, CH_2), 2,65–2,86 м (2H, CH_2), 5,84 с (1H, CH), 6,68 с (1H, $H_{изокс}$), 7,23 д ($2H_{Ar}$, *J* 8,0 Гц), 7,29 д ($1H_{Ar}$, *J* 8,7 Гц), 7,36 т ($1H_{Ar}$, *J* 7,3 Гц), 7,49 т ($1H_{Ar}$, *J* 7,5 Гц), 7,60 д ($2H_{Ar}$, *J* 8,0 Гц), 7,81–7,87 м ($2H_{Ar}$), 8,05 д ($1H_{Ar}$, *J* 8,6 Гц), 10,46 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 24,61 (CH_2), 33,79 (CH_2), 36,69 (CH), 118,27 ($1CH_{Ar}$), 122,44 ($1CH_{Ar}$), 124,47 ($1CH_{Ar}$), 127,80 ($1CH_{Ar}$), 129,26 ($1CH_{Ar}$), 129,93 ($1CH_{Ar}$), 109,80, 113,08, 122,54, 131,00, 132,23, 136,13, 147,34, 166,49, 169,52 (9 $C_{четв}$). Найдено, %: C 79,68; H 5,21; N 7,08. $C_{26}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: C 79,57; H 5,14; N 7,14. *M* 392,45.

12-[5-(4-Этилфенил)изоксазол-3-ил]-8,9,10,12-тетрагидробензо-[*a*]акридин-11(7*H*)-он (27). Выход 79 %, т. пл. 232–234 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 261, 3 179 (NH), 3 094, 3 080, 3 065, 3 030, 3 020, 2 960, 2 947, 2 928, 2 890, 2 870, 1 615 (C=O), 1 596, 1 582, 1 522, 1 500, 1 470, 1 456, 1 435, 1 423, 1 401, 1 383, 1 371, 1 339, 1 318, 1 285, 1 239, 1 190, 1 160, 1 141, 1 116, 1 060, 1 046, 1 030, 1 008, 965, 959, 947, 913, 856, 835, 827, 816, 805, 767, 740, 695, 666, 645, 620, 610, 591, 535, 528, 517, 489, 461. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 1,13 т (3H, ^3J 7,5 Гц, $CH_2C\underline{H}_3$), 1,88–2,00 м (2H), 2,30 т (2H, ^3J 5 Гц), 2,72 к (2H, ^3J 7,5 Гц, $C\underline{H}_2CH_3$), 2,61–2,74 м (2H), 6,07 с (1H, 12-H), 6,67 с (1H, $H_{изокс}$), 7,45 д (2H, ^3J 7 Гц, $H_{фенилен}$), 7,30 д (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 7,36 т (1H, ^3J 8 Гц, H_{Ar}), 7,52 т (1H, ^3J 8 Гц, H_{Ar}), 7,62 д (2H, ^3J 7 Гц, $H_{фенилен}$), 7,80 д (1H, ^3J 8 Гц, H_{Ar}), 7,82 д (1H, ^3J 8 Гц, H_{Ar}), 8,14 д (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 9,95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 15,50 к ($CH_2\underline{C}H_3$), 21,38 т (CH_2), 26,66 т (CH_2), 28,28 т (CH_2), 28,83 д (C-12), 37,26 т (10-CH_2), 99,45 д ($CH_{изокс}$), 104,92 с, 113,63 с, 117,47 д, 122,80 д, 124,24 д, 124,82 с, 125,88 д ($2C_{фенилен}$), 127,31 д, 128,84 д ($2C_{фенилен}$), 128,90 д, 129,00 д, 130,74 с, 131,80 с, 134,77 с, 146,50 с, 154,59 с, 167,69 с, 168,93 с, 193,97 с (C=O). Найдено, %: C 80,08; H 5,85; N 6,51. $C_{28}H_{24}N_2O_2$. Вычислено, %: C 79,98; H 5,75; N 6,66. *M* 420,50.

12-[5-(2,5-Диметилфенил)изоксазол-3-ил]-8,9,10,12-тетрагидробензо[*a*]акридин-11(7*H*)-он (28). Выход 84 %, т. пл. 263–264 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 261, 3 187 (NH), 3 128, 3 091, 3 060, 3 019, 2 960, 2 945, 2 919, 2 890, 2 864, 1618 (C=O), 1 599, 1 585, 1 521, 1 495, 1 468, 1 425, 1 418, 1 400, 1 381, 1 340, 1 315, 1 300, 1 281, 1 234, 1 187, 1 135, 1 126, 1 090, 1 055, 1 028, 1 010, 956, 902, 890, 860, 840, 816, 797, 760, 750, 738, 710, 696, 675, 645, 610, 587, 540, 528, 514, 495, 476, 460, 430, 420. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 1,89–2,01 м (2H), 2,20 с (3H, CH_3), 2,21 с (3H, CH_3), 2,31 т (2H, ^3J 5 Гц), 2,62–2,74 м (2H), 6,05 с (1H, 12-H), 6,63 с (1H, $H_{изокс}$), 7,18 д (1H, ^3J 8 Гц, H_{Ar}), 7,30 д (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 7,37 т (1H, ^3J 7,5 Гц, H_{Ar}), 7,43 д (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 7,51 с (1H, H_{Ar}), 7,53 т (1H, ^3J 7,5 Гц, H_{Ar}), 7,81 д (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 7,83 д (1H, ^3J 8 Гц, H_{Ar}), 8,13 д (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 9,94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 19,82 к (CH_3), 19,90 к (CH_3), 21,44 т (CH_2), 27,43 т (CH_2), 28,99 д (12-C), 37,00 т (10-CH_2), 99,43 д ($CH_{изокс}$), 104,79 с, 113,67 с, 117,53 д, 122,86 д, 123,29 д, 124,31 с, 125,04 с, 126,81 д, 127,44 д, 129,92 д, 128,97 д, 130,55 д, 130,79 с, 131,73 д, 134,82 с, 137,64 с, 139,18 с, 154,76 с, 168,06 с, 169,19 с, 194,01 с (C=O). Найдено, %: C 80,13; H 5,82; N 6,51. $C_{28}H_{24}N_2O_2$. Вычислено, %: C 79,98; H 5,75; N 6,66. *M* 420,50.

12-[5-(4-*трет*-Бутилфенил)изоксазол-3-ил]-8,9,10,12-тетрагидробензо[*a*]акридин-11(7*H*)-он (29). Выход 82 %, т. пл. 262–263 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 257, 3 185 (NH), 3 087, 3 054, 3 025, 3 016, 2 960, 2 930, 2 900, 2 875, 2 867, 1 620 (C=O), 1 597, 1 583, 1 521, 1 497, 1 467, 1 429, 1 418, 1 401, 1 384, 1 337, 1 316, 1 283, 1 270, 1 237, 1 191, 1 180, 1 139, 1 126, 1 116, 1 046, 1 025, 1 008, 990, 959, 946, 890, 838, 817, 802, 770, 753, 695, 669, 645, 604, 587, 553, 540, 529, 490, 475, 460. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 1,24 с (9H, *t*-Bu), 1,88–2,01 м (2H), 2,31 т (2H, ^3J 5 Гц), 2,62–2,74 м (2H), 6,06 с (1H, 12-H), 6,66 с (1H, $H_{изокс}$), 7,30 д (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 7,37 т (1H, ^3J 8 Гц, H_{Ar}), 7,44 д (2H, ^3J 8,5 Гц, $H_{фенилен}$), 7,53 т (1H, ^3J 8 Гц, H_{Ar}), 7,64 д (2H, ^3J 8,5 Гц, $H_{фенилен}$), 7,81 д (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 7,83 д (1H, ^3J 8 Гц, H_{Ar}), 8,13 д (1H, ^3J 8,5 Гц, H_{Ar}), 9,95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 20,87 т (CH_2), 26,86 т (CH_2), 28,43 д (12-H), 30,77 к (*t*-Bu), 34,49 с ($\underline{C}Me_3$), 36,56 т (10-CH_2), 99,17 д ($CH_{изокс}$), 104,25 с, 113,11 с, 116,97 д, 122,29 д, 123,75 д, 124,17 с, 125,18 д ($2C_{фенилен}$), 125,76 д ($2C_{фенилен}$), 126,88 д, 128,37 д, 130,22 с, 131,17 с, 134,27 с, 152,76 с, 154,20 с, 167,18 с, 168,35 с, 193,46 с (C=O). Найдено, %: C 80,41; H 6,38; N 6,17. $C_{30}H_{28}N_2O_2$. Вычислено, %: C 80,33; H 6,29; N 6,25. *M* 448,56.

Бисбензоциклопентахинолины и бисакридины 13–23, 30–34 (общая методика). К раствору 5 ммоль формилфенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилата (или 2-, 3-, 4-пиридинкарбальдегида) в 50 мл бутанола последовательно прибавляли 0,4 г (2,5 ммоль) 2,5-диаминонафталина и 0,5 г (5 ммоль) 1,3-циклоалкандиона. Смесь кипятили 8 ч, после чего охлаждали и выдерживали при 5 °С 10–12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали на стеклянном фильтре Шотта, промывали охлажденным бутанолом и сушили на воздухе при 50 °С 10–12 ч.

(1,8-Диоксо-1,2,3,4,7,8,9,10,11,14-декагидроциклопента[2,3]хинолино[8,7-*h*]циклопента[*b*]хинолин-7,14-диил)бис(3,1-фенилен)бис(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат) (13). Выход 52 %, т. пл. 234–235 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 267, 3 100 (NH), 3 031, 2 923, 1 746 (C=O), 1 671, 1 609, 1 525, 1 500, 1 480, 1 442, 1 394, 1 351, 1 257, 1 195, 1 071, 1 005, 963. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 886 [*M*+H]$^+$ (100). Найдено, %: C 57,08; H 2,84; Cl 15,48; N 5,97; S 6,93. $C_{42}H_{24}Cl_4N_4O_6S_2$. Вычислено, %: C 56,90; H 2,73; Cl 15,99; N 6,32; S 7,23. *M* 886,60.

(1,8-Диоксо-1,2,3,4,7,8,9,10,11,14-декагидроциклопента[2,3]хинолино[8,7-*h*]циклопента[*b*]-хинолин-7,14-диил)бис(4,1-фенилен)бис(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат) (14). Выход 44 %, т. пл. 208–210 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 265, 3 230 (NH), 3 097, 3 030, 2 960, 2 921, 2 852, 1 750 (C=O), 1 674, 1 609, 1 599, 1 519, 1 501, 1 387, 1 352, 1 319, 1 254, 1 204, 1 185, 1 070, 1 016, 1 005, 990, 963, 884, 812. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 886 [*M*+H]$^+$ (100). Найдено, %: C 57,16; H 2,87; Cl 15,63; N 5,98; S 6,90. $C_{42}H_{24}Cl_4N_4O_6S_2$. Вычислено, %: C 56,90; H 2,73; Cl 15,99; N 6,32; S 7,23. *M* 886,60.

(1,8-Диоксо-1,2,3,4,7,8,9,10,11,14-декагидроциклопента[2,3]хинолино[8,7-*h*]циклопента[*b*]-хинолин-7,14-диил)бис(6-метокси-3,1-фенилен)бис(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат) (15). Выход 63 %, т. пл. 198–200 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 265, 3 220 (NH), 3 085, 3 005, 2 960, 2 924, 2 880, 2 837, 1 753 (C=O), 1 674, 1 609, 1 510, 1 435, 1 389, 1 351, 1 317, 1 264, 1 192, 1 178, 1 120, 1 104, 1 069, 1 023, 1 005, 968, 896, 860, 817, 782, 769. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, м. д.): 2,31 м (4H, 4 8-H), 2,82 м (4H, 4 9-H), 3,71 с (6H, 2 OMe), 5,73 уш. с (2H, 2 11-H), 6,99 м (2H), 7,04 м (2H), 7,14 м (2H), 7,28 м (2H), 7,39 м (2H), 7,96 м (2H), 10,06 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6, м. д.): 24,6 (2 C-8), 33,4 (2 C-9), 34,6 (2 11-CH), 55,8 (2 OCH_3), 108,4 (2 $C_{четв}$), 112,6 (2 CH), 116,0 (2 $C_{четв}$), 121,4 (2 CH), 121,5 (2 $C_{четв}$), 122,0 (2 CH), 123,7 (2 CH), 126,5 (2 CH), 128,4 (2 $C_{четв}$), 132,0 (2 $C_{четв}$), 138,2 (2 $C_{четв}$), 140,2 (2 $C_{четв}$), 148,7 (2 $C_{четв}$), 150,7 (2 $C_{четв}$),152,2 (2 $C_{четв}$), 156,1 (4 $C_{четв}$), 165,8 и 165,9 (2 COO), 200,4 (2 C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 946 [*M*+H]$^+$ (100). Найдено, %: C 56,10; H 3,11; Cl 14,50; N 5,71; S 6,43. $C_{44}H_{28}Cl_4N_4O_8S_2$. Вычислено, %: C 55,83; H 2,98; Cl 14,98; N 5,92; S 6,77. *M* 946,65.

(1,8-Диоксо-1,2,3,4,7,8,9,10,11,14-декагидроциклопента[2,3]хинолино[8,7-*h*]циклопента[*b*]-хинолин-7,14-диил)бис(2-метокси-4,1-фенилен)бис(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат) (16). Выход 60 %, т. пл. 204–206 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 267, 3 230 (NH), 3 090, 3 080, 3 035, 3 010, 2 960, 2 928, 2 870, 2 835, 1 751 (C=O), 1 675, 1 623, 1 602, 1 511, 1 464, 1 416, 1 397, 1 351, 1 112, 1 069, 1 030, 961, 928, 872. Спектр ЯМР ^{1}H (Ру-d_5, м. д.): 2,16 м (4H, 4 8-H), 2,32 м (4H, 4 9-H), 3,63 с (6H, 2 OMe), 5,50 с (2H, 2 11-H), 6,89 м (2H), 7,13 м (2H), 7,39 м (2H), 7,36 м (2H), 8,41 м (2H), 10,67 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C записать не удалось по причине крайне низкой растворимости соеди-

нения. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 946 [*M*+H]$^+$ (100). Найдено, %: C 56,11; H 3,03; Cl 14,58; N 5,66; S 6,313. $C_{44}H_{28}Cl_4N_4O_8S_2$. Вычислено, %: C 55,83; H 2,98; Cl 14,98; N 5,92; S 6,77. *M* 946,65.

(1,8-Диоксо-1,2,3,4,7,8,9,10,11,14-декагидроциклопента[2,3]хинолино[8,7-*h*]циклопента[*b*]-хинолин-7,14-диил)бис(2-этокси-4,1-фенилен)бис(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат) (17). Выход 43 %, т. пл. 163–165 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 266, 3 230 (NH), 3 085, 2 976, 2 924, 2 869,1 754 (C=O), 1 670, 1 625, 1 601, 1 515, 1 428, 1 387, 1 351, 1 316, 1 266, 1 254, 1 183, 1 116, 1 068, 1 036, 959, 870, 830, 766, 746. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, м. д.): 1,20 т (6H, 2 *J* 7 Гц, $CH_2\underline{CH_3}$), 2,31 м (4H, 4 8-H), 2,82 м (4H, 4 9-H), 4,03 к (4H, 3 *J* 7 Гц, $\underline{CH_2}CH_3$), 6,62 с (2H, 2 11-H), 7,07 м (2H), 7,21 м (2H), 7,31 м (2H), 7,64 м (2H), 7,91м (2H), 10,19 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6, м. д.): 15,1 (2 $CH_2\underline{CH_3}$), 25,4 (2 C-8), 34,2 (2 C-9), 41,1 (2 11-CH), 64,7 (2 $\underline{CH_2}CH_3$), 113,6 (2 $C_{четв}$), 114,2 (2 CH), 120,5 (2 CH), 122,7 (2 $C_{четв.}$), 122,9 (2 CH), 123,1 (2 CH), 123,9 (2 CH), 125,5 (2 $C_{четв}$), 136,3 (2 $C_{четв.}$), 137,7 (2 $C_{четв.}$), 142,1 (2 $C_{четв.}$), 149,9 (2 $C_{четв.}$), 151,6 (2 $C_{четв}$), 151,7 (2 $C_{четв}$), 153,2 (2 $C_{четв}$), 157,3 (4 $C_{четв}$), 166,9 (COO), 201,29 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 974 [*M*+H]$^+$ (100). Найдено, %: C 56,93; H 3,44; Cl 14,21; N 5,43; S 6,25. $C_{46}H_{32}Cl_4N_4O_8S_2$. Вычислено, %: C 56,68; H 3,31; Cl 14,55; N 5,75; S 6,58. *M* 974,70.

(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-*c*]акридин-8,16-диил) бис-(4,1-фенилен) бис(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат) (18). Выход 57 %, т. пл. > 300 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 285 (NH); 3 103, 2 937, 2 867 (C–$H_{алиф}$), 1 751 (C=O), 1 587 (C=O), 1 517, 1 493, 1 412, 1 386, 1 364, 1 266, 1 208, 1 192, 1 139, 1 069, 994, 961. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. 1,84–1,93 м (2H, CH_2), 1,93–2,04 м (2H, CH_2), 2,23–2,32 м (4H, $2CH_2$), 2,64–2,76 м (2H, CH_2), 2,86–2,95 м (4H, CH_2), 5,32 с (2H, 2CH), 7,08–7,15 м (4H_{Ar}), 7,27–7,32 м (4H_{Ar}), 7,38–7,43 м (2H_{Ar}), 8,04–8,11 м (2H_{Ar}), 9,22–9,28 м (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 21,57 ($2CH_2$), 27,56 ($2CH_2$), 37,31 ($2CH_2$), 39,90 (2CH), 116,79 ($2CH_{Ar}$), 121,78 ($4CH_{Ar}$), 128,89 ($2CH_{Ar}$), 128,96 ($4CH_{Ar}$), 121,12, 122,03, 125,35, 125,62, 131,84, 147,07, 148,44, 151,19, 153,24, 154,43, 157,67, 194,58 (12 $C_{четв}$). Найдено, %: C 57,91; H 3,15; Cl 15,39; N 6,02; S 6,95. $C_{44}H_{28}Cl_4N_4O_6S_2$. Вычислено, %: C 57,78; H 3,09; Cl 15,50; N 6,13; S 7,01. *M* 914,66.

1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-*c*]акридин-8,16-диил) бис-(2-метокси-4,1-фенилен) бис(4,5-дихлоризо-тиазол-3-карбоксилат) (19). Выход 55 %, т. пл. 295–297 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 328 (NH); 3 033, 2 947, 2 933, 2 867 (C–$H_{алиф}$), 1 756 (C=O), 1 592 (C=O), 1 514, 1 489, 1 419, 1 383, 1 361, 1 264, 1 189, 1 157, 1 111, 1 067, 1 032, 994, 960. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. 1,84–1,96 м (2H, CH_2), 1,96–2,10 м (2H, CH_2), 2,22–2,37 м (4H, $2CH_2$), 2,59–2,76 м (2H, CH_2), 2,85–2,97 м (2H, CH_2), 3,74 с (6H, 2OMe), 5,31 с (2H, 2CH), 6,71–6,75 м (2H_{Ar}), 7,00–7,07 м (2H_{Ar}), 7,18–7,21 м (2H_{Ar}), 7,47–7,52 м (2H_{Ar}), 8,04–8,09 м (2H_{Ar}), 9,22–9,28 м (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 21,64 ($2CH_2$), 27,56 ($2CH_2$), 37,33 ($2CH_2$), 39,27 (2CH), 56,34 (OMe), 112,41 ($2CH_{Ar}$), 116,77 ($2CH_{Ar}$), 119,66 ($2CH_{Ar}$), 122,82 ($2CH_{Ar}$), 128,07 ($2CH_{Ar}$), 108,64, 121,12, 122,01, 125,56, 131,71, 137,06, 148,46, 150,58, 151,48, 152,91, 154,64, 157,13, 194,64 (13 $C_{четв}$). Найдено, %: C 56,75; H 3,48; Cl 14,39; N 5,68; S 6,43. $C_{46}H_{32}Cl_4N_4O_8S_2$. Вычислено, %: C 56,68; H 3,31; Cl 14,55; N 5,75; S 6,58. *M* 974,71.

1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-*c*]акридин-8,16-диил) бис-(2-этокси-4,1-фенилен) бис(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат) (20). Выход 55 %, т. пл. > 300 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 316 (NH); 3 101, 3 061, 2 928, 2 868 (C–$H_{алиф}$), 1 753 (C=O), 1 600 (C=O), 1 515, 1 506, 1 486, 1 416, 1 382, 1 354, 1 263, 1 184, 1 139, 1 115, 1 069, 1 039, 994, 961. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. 1,22 т (6H, $2OCH_2\underline{CH_3}$, *J* 7,0 Гц), 1,87–2,06 м (4H, $2CH_2$), 2,23–2,34 м (4H, $2CH_2$), 2,62–2,76 м (2H, CH_2), 2,86–2,98 м (2H, $2CH_2$), 3,95–4,08 м (4H, $2O\underline{CH_2}CH_3$), 5,30 с (2H, 2CH), 6,68–6,75 м (2H_{Ar}), 7,00–7,07 м (2H_{Ar}), 7,15–7,20 м (2H_{Ar}), 7,45–7,52 м (2H_{Ar}), 8,03–8,09 м (2H_{Ar}), 9,22–9,28 м (2H, 2NH). Найдено, %: C 57,56; H 3,78; Cl 14,05; N 5,46; S 6,31. $C_{48}H_{36}Cl_4N_4O_8S_2$. Вычислено, %: C 57,49; H 3,62; Cl 14,14; N 5,59; S 6,40. *M* 1002,76.

7,14-Ди(пиридин-2-ил)-2,3,4,7,9,10,11,14-октагидроциклопента[2,3]хинолино[8,7-*h*]цикло-пента[*b*]хинолин-1,8-дион (21). Выход 58 %, т. пл. > 310 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 184, 3 080 (NH), 3 000, 2 923, 2 851, 1 678, 1 624, 1 592, 1 526, 1 498, 1 432, 1 385, 1 252, 1 003, 882, 800, 751. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 497 [*M*+H]$^+$ (100). Найдено, %: C 77,73; H 4,96; N 10,96. $C_{32}H_{24}N_4O_2$. Вычислено, %: C 77,40; H 4,87; N 11,28. *M* 496,57.

7,14-Ди(пиридин-3-ил)-2,3,4,7,9,10,11,14-октагидроциклопента[2,3]хинолино[8,7-*h*]циклопента[*b*]хинолин-1,8-дион (22). Выход 46 %, т. пл. > 310 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 221, 3 180 (NH), 3 077, 2 917, 2 855, 1 683, 1 636, 1 529, 1 388, 1 256, 1 001, 881, 800, 710. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 497 [*M*+H]$^+$ (100). Найдено, %: С 77,85; Н 4,92; N 10,99. $C_{32}H_{24}N_4O_2$. Вычислено, %: С 77,40; Н 4,87; N 11,28. *M* 496,57.

7,14-Ди(пиридин-4-ил)-2,3,4,7,9,10,11,14-октагидроциклопента[2,3]хинолино[8,7-*h*]циклопента[*b*]хинолин-1,8-дион (23). Выход 56 %, т. пл. > 310 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 239, 3 030 (NH), 2 927, 1 678, 1 626, 1 600, 1 532, 1 498, 1 413, 1 386, 1 252, 997, 810, 759. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 497 [*M*+H]$^+$ (100). Найдено, %: С 77,65; Н 4,93; N 11,04. $C_{32}H_{24}N_4O_2$. Вычислено, %: С 77,40; Н 4,87; N 11,28. *M* 496,57.

7,14-Бис(5-фенилизоксазол-3-ил)-2,3,9,10,11,14-гексагидроциклопента[2,3]хинолино[8,7-*h*]-циклопента[*b*]хинолин-1,8(4*H*,7*H*)-дион (30). Выход 45 %, т. пл. 252–253 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 268, 3 225 (NH), 3 095, 3 060, 3 036, 2 953, 2 923, 2 860, 2 855, 1 674, 1 612 (С=О), 1 597, 1 574, 1 521, 1 500, 1 450, 1 440, 1 405, 1 387, 1 340, 1 320, 1 265, 1 253, 1 236, 1 201, 1 175, 1 046, 1 011, 989, 945, 880, 763, 686, 651, 535. Найдено, %: С 76,54; Н 4,58; N 8,81. $C_{40}H_{28}N_4O_4$. Вычислено, %: С 76,42; Н 4,49; N 8,91. *M* 628,67.

7,14-Бис(5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил)-2,3,9,10,11,14-гексагидроциклопента[2,3]хинолино-[8,7-*h*]циклопента[*b*]хинолин-1,8(4*H*,7*H*)-дион (31). Выход 41 %, т. пл. 298–300 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 270,3 235 (NH), 3 120, 3 100, 3 030, 2 960, 2 920, 2 858, 1 676, 1 613 (С=О), 1 597, 1 522, 1 501, 1 458, 1 435, 1 392, 1 348, 1 321, 1 254, 1 234, 1 204, 1 184, 1 170, 1 112, 1 060, 1 040, 1 010, 989, 940, 881, 817, 771, 720, 710, 670, 652, 603, 570, 536, 502. Спектр ЯМР ^{1}Н (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 2,40 с (6Н, $2CH_3$), 3,15–3,31 м (4Н, $2CH_2$), 3,38–3,50 м (4Н, $2CH_2$), 5,96 с (2Н, 2СН), 6,66–6,74 м (2Н, $2H_{изокс}$), 7,30 д ($2H_{Ar}$, *J* 8,0 Гц), 7,61–7,74 м ($6H_{Ar}$), 8,20 д ($2H_{Ar}$, *J* 8,8 Гц), 10,23 (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}С (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 19,80 ($2CH_3$), 27,12 (CH_2), 30,95 (CH_2), 32,41 (СН), 98,40 д ($CH_{изокс}$), 119,46 ($2CH_{Ar}$), 125,91 ($4CH_{Ar}$), 129,01 ($2CH_{Ar}$), 129,74 ($4CH_{Ar}$), 109,91, 119,95, 122,38, 123,92, 129,24, 143,64, 164,53, 173,71, 180,54, 199,21 (С=О) (10 $C_{четв}$). Найдено, %: С 76,98; Н 5,06; N 8,39. $C_{42}H_{32}N_4O_4$. Вычислено, %: С 76,81; Н 4,91; N 8,53. *M* 656,73.

8,16-Бис[5-(4-этилфенил)изоксазол-3-ил]-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-*c*]-акридин-1,9(2*H*,5*H*)-дион (32). Выход 42 %, т. пл. 284–285 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 294 (NH), 3 245, 3 190, 3 102, 3 028, 2 962, 2 929, 2 890, 2 869, 1 620 (С=О), 1 592, 1 519, 1 494, 1 457, 1 418, 1 385, 1 365, 1 334, 1 270, 1 261, 1 193, 1 180, 1 170, 1 135, 1 124, 1 080, 1 070, 1 046, 995, 946, 920, 900, 880, 845, 834, 825, 784, 775, 760, 740, 680, 660, 640, 590, 536. Найдено, %: С 77,65; Н 5,78; N 7,74. $C_{50}H_{48}N_4O_4$. Вычислено, %: С 77,51; Н 5,66; N 7,86. *M* 712,83.

8,16-Бис[5-(2,5-диметилфенил)изоксазол-3-ил]-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино-[4,3-*c*]акридин-1,9(2*H*,5*H*)-дион (33). Выход 45 %, т. пл. 276–277 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 293 (NH), 3 101, 3 025, 2 923, 2 890, 2 867, 1 613 (С=О), 1 594, 1 519, 1 490, 1 445, 1 417, 1 380, 1 333, 1 315, 1 301, 1 264, 1 192, 1 170, 1 127, 1 070, 1 055, 1 020, 995, 970, 945, 920, 902, 890, 876, 860, 855, 820, 802, 781, 759, 740, 706, 685, 650, 600, 590, 536, 505, 480, 430. Найдено, %: С 77,67; Н 5,75; N 7,71. $C_{46}H_{40}N_4O_4$. Вычислено, %: С 77,51; Н 5,66; N 7,86. *M* 712,83.

8,16-Бис[5-(4-трет-бутилфенил)изоксазол-3-ил]-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино-[4,3-*c*]акридин-1,9(2*H*,5*H*)-дион (34). Выход 43 %, т. пл. 279–280 °С. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 302, 3 243, 3 192 (NH), 3 120, 3 101, 3 031, 2 953, 2 905, 2 868, 1 620 (С=О), 1 592, 1 519, 1 491, 1 460, 1 416, 1 385, 1 365, 1 335, 1 265, 1 260, 1 193, 1 170, 1 140, 1 128, 1 076, 1 045, 995, 949, 930, 915, 875, 855, 837, 782, 739, 685, 605, 553, 536. Найдено, %: С 78,21; Н 6,35; N 7,14. $C_{50}H_{48}N_4O_4$. Вычислено, %: С 78,10; Н 6,29; N 7,29. *M* 768,94.

2-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (35).

3-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (36).

2-Метокси-5-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (37).

2-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (38).

3-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (39).

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (40).

2-Метокси-5-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил- 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (41).

2-Метокси-4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (42).

2-Этокси-4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (43).

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект Х22-038).

Acknowledgments. The work was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (prodject Х22-038).

Список использованных источников

1. Синтез производных бисакридина с пиридиновым и 1,2-азольными фрагментами / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, С. К. Петкевич [и др.] // Журнал общей химии. – 2022. – Т. 92, № 1. – С. 56–71. https://doi.org/10.31857/S0044460X22010085

2. Пиридинсодержащие бензоциклопентахинолины и бензакридины и их четвертичные соли / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, С. С. Ковальская [и др.] // Журнал общей химии. – 2023. – Т. 93, № 7. – С. 1023–1034. https://doi.org/10.31857/S0044460X23070053

3. Acridine as an Anti-Tumour Agent: A Critical Review / P. Varakumar, K. Rajagopal, B. Aparna [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 28, № 1. – Art. 193. https://doi.org/10.3390/molecules28010193

4. A Review on Acridines as Antiproliferative Agents / A. Baliwada, K. Rajagopal, P. Varakumar [et al.] // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. – 2022. – Vol. 22, № 21. – P. 2769–2798. https://doi.org/10.2174/1389557522666220511125744

5. Denny, W. A. Acridine derivatives as chemotherapeutic agents / W. A. Denny // Current Medicinal Chemistry. – 2022. – Vol. 9, № 18. – P. 1655–1665. https://doi.org/10.2174/0929867023369277

6. Novel tetra-acridine derivatives as dual inhibitors of topoisomerase II and the human proteasome / S. Vispé, I. Vandenberghe, M. Robin [et al.] // Biochemical Pharmacology. – 2007. – Vol. 73, № 12. – P. 1863–1972. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.02.016

7. Mechanisms of action of DNA intercalating acridine-based drugs: how important are contributions from electron transfer and oxidative stress? / B. C. Baguley, L. P. Wakelin, J. D. Jacintho, P. Kovacic // Current Medicinal Chemistry. – 2003. – Vol. 10, № 24. – P. 2643–2649. https://doi.org/10.2174/0929867033456332

8. Novel acridine-based compounds that exhibit an anti-pancreatic cancer activity are catalytic inhibitors of human topoisomerase II / L. M. Oppegard, A. V. Ougolkov, D. N. Luchini [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2009. – Vol. 602, № 2–3. – P. 223–229. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.11.044

9. Structure-activity relationships for substituted bis(acridine-4-carboxamides): a new class of anticancer agents / S. A. Gamage, J. A. Spicer, G. J. Atwell [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1999. – Vol. 42, № 13. – P. 2383–2393. https://doi.org/10.1021/jm980687m

10. Структурно-функциональный анализ биологической активности производных акридина / Э. Г. Деева, Я. В. Павловская, О. И. Киселев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2004. – № 2. – С. 29–34.

11. A review of published data on acridine derivatives with different biological activites / J. S. Rupar, V. D. Dobričić, M. M. Aleksić [et al.] // Kragujevac Journal of Science. – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 83–101. https://doi.org/10.5937/kgjsci1840083r

13. Substituted benz[*a*]acridines and benz[*c*]acridines as mammalian topoisomerase poisons / D. Makhey, C. Yu, A. Liu [et al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2000. – Vol 8, № 5. – P. 1171–1182. https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00048-1

14. Nowak, K. Chemical structures and biological activities of bis- and tetrakis-acridine derivatives: A review / K. Nowak // Journal of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1146. – P. 562–570. https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2017.05.042

15. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Shmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz [et al.] // Journal of Computational Chemistry. – 1993. – Vol. 14. – № 7. – P. 1347–1363. https://doi.org/10.1002/jcc.540141112

16. Putz, M. V. DFT chemical reactivity driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs / M. V. Putz // Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry / ed. M. V. Putz, M. P. Mingos. – Berlin: Springer Link, 2013. – P. 181–231. https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6_6

17. Синтез структурных аналогов алкалоидов с изоксазольными и изотиазольными фрагментами / С. К. Петкевич, А. В. Клецков, А. П. Кадуцкий [и др.] // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54, № 12. – С. 1793–1800. https://doi.org/10.1134/S0514749218120129

References

1. Dikusar E. A., Akishina E. A., Petkevich S. K., Zhukouskaya N. A., Alekseyev R. S., Bumagin N. A., Shahab S. N., Filippovich L. N., Potkin V. I. Synthesis of Bisacridine Derivatives with Pyridine and 1,2-Azole Fragments. *Russian Journal of General Chemistry*, 2022, vol. 92, no. 1, pp. 40–53 (in Russian). https://doi.org/10.1134/s1070363222010078

2. Dikusar E. A., Akishina E. A., Kovalskaya S. S., Grigoriev M. S., Fedoseeva M. A., Alekseeva K. A., Potkin V. I. Pyridine-containing benzocyclopentaquinolines and benzacridines and their quaternary. *Zhurnal obshhej himii = Journal of General Chemistry*, 2023, vol. 93, no. 7, pp. 1023–1034 (in Russian). https://doi.org/10.31857/S0044460X23070053

3. Varakumar P., Rajagopal K., Aparna B., Raman K., Byran G., Lima C. M. G., Rashid S., Nafady M. H., Emran T. B., Wybraniec S. Acridine as an Anti-Tumour Agent: A Critical Review. *Molecules*, 2022, vol. 28, no. 1, art. 193. https://doi.org/10.3390/molecules28010193

4. Baliwada A., Rajagopal K., Varakumar P., Raman K., Byran G. A Review on Acridines as Antiproliferative Agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2022, vol. 22, no. 21, pp. 2769–2798. https://doi.org/10.2174/-1389557522666220511125744

5. Denny W. A. Acridine derivatives as chemotherapeutic agents. *Current Medicinal Chemistry*, 2022, vol. 9, no. 18, pp. 1655–1665. https://doi.org/10.2174/0929867023369277

6. Vispé S., Vandenberghe I., Robin M., Annereau J. P., Créancier L., Pique V., Galy J. P., Kruczynski A., Barret J. M., Bailly C. Novel tetra-acridine derivatives as dual inhibitors of topoisomerase II and the human proteasome. *Biochemical Pharmacology*, 2007, vol. 73, no. 12, pp. 1863–1972. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.02.016

7. Baguley B. C., Wakelin L. P., Jacintho J. D., Kovacic P. Mechanisms of action of DNA intercalating acridine-based drugs: how important are contributions from electron transfer and oxidative stress? *Current Medicinal Chemistry*, 2003, vol. 10, no. 24, pp. 2643–2649. https://doi.org/10.2174/0929867033456332

8. Oppegard L. M., Ougolkov A. V., Luchini D. N., Schoon R. A., Goodell J. R., Kaur H., Billadeau D. D., Ferguson D. M., Hiasa H. Novel acridine-based compounds that exhibit an anti-pancreatic cancer activity are catalytic inhibitors of human topoisomerase II. *European Journal of Pharmacology*, 2009, vol. 602, no. 2–3, pp. 223–229. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.11.044

9. Gamage S. A., Spicer J. A., Atwell G. J., Finlay G. J., Baguley B. C., Denny W. A. Structure-activity relationships for substituted bis(acridine-4-carboxamides): a new class of anticancer agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1999, vol. 42, no. 13, pp. 2383–2393. https://doi.org/10.1021/jm980687m

10. Deeva E. G., Pavlovskaya Ya. V., Kiselyov O. I., Kiselyov V. I., Piotrovsky L. B., Ershov F. I. The structural-and-functional analysis of the biological activity of acridine derivatives. *Vestnik Rossiiskoi akademii medetsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2004, no. 2, pp. 29–34 (in Russian).

11. Rupar J. S., Dobričić V. D., Aleksić M. M., Brborić J. S., Čudina O. A. A review of published data on acridine derivatives with different biological activites. *Kragujevac Journal of Science*, 2018, vol. 40, no. 1, pp. 83–101. https://doi.org/10.5937/kgjsci1840083r

13. Makhey D., Yu C., Liu A., Liu L. F., LaVoie E. J. Substituted benz[*a*]acridines and benz[*c*]acridines as mammalian topoisomerase poisons. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2000, vol. 8, no. 5, pp. 1171–1182. https://doi.org/ 10.1016/S0968-0896(00)00048-1

14. Nowak K. Chemical structures and biological activities of bis- and tetrakis-acridine derivatives: A review. *Journal of Molecular Structure*, 2017, vol. 1146, pp. 562–570. https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2017.05.042

15. Shmidt M. W., Baldridge K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Midus T. L., Dupnis M., Montgomery J. A. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System. *Journal of Computational Chemistry*, 1993, vol. 14, no. 7, pp. 1347–1363. https://doi.org/10.1002/jcc.540141112

16. Putz M. V., Putz A. M. DFT Chemical Reactivity Driven by Biological Activity: Applications for the Toxicological Fate of Chlorinated PAHs. Putz M., Mingos D. (eds.). *Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry. Structure and Bonding*, vol 150. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, pp. 181–231. https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6_6

17. Petkevich S. K., Kletskov A. V., Kadutskii A. P., Dikusar E. A., Kozlov N. G., Potkin V. I. Synthesis of Alkaloid Analogs Containing Isoxazole and Isothiazole Fragments. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2018, vol. 54, no. 12, pp. 1807–1814. (in Russian). https://doi.org/10.1134/s1070428018120126

Информация об авторах

Дикусар Евгений Анатольевич – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by

Акишина Екатерина Александровна – научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Ковальская Светлана Степановна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kovalskaya_61@mail.ru

Жуковская Нелия Александровна – научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: neliya_zhukovskaya@mail.ru.

Поткин Владимир Иванович – академик, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, г. Минск, Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Dikusar Evgenij A. – 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: dikusar@ifoch.bas-net.by

Akishina Ekaterina A. – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Koval'skaya Svetlana S. – 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: kovalskaya_61@mail.ru

Zhukovskaya Neliya A. – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: neliya_zhukovskaya@mail.ru.

Potkin Vladimir I. – Academician, Dr. Sc. (Chemistry), 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: potkin@ifoch.bas-net.by

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

БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

BIOORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.786+615.277.3
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-218-226

Поступила в редакцию 21.05.2024
Received 21.05.2024

А. О. Воробьева, Д. И. Павлович, Т. В. Чукарина, С. Э. Огурцова, Ю. А. Пивень, Ф. А. Лахвич

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

СИНТЕЗ 3-(5-ИЗОПРОПИЛ-2,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-4-МЕТОКСИБЕНЗО[*d*] ИЗОКСАЗОЛ-5-АМИНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ Hsp90

Аннотация. Основываясь на 3-(5-изопропил-2,4-диметоксифенил)-6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-оне – скаффолде для получения новых ингибиторов Hsp90, разработана эффективная схема синтеза 5-амино-4-метоксибензо[*d*]изоксазолов. Ключевыми стадиями в синтезе были дибромирование в положение 5, ароматизация и последующее медькатализируемое кросс-сочетание 5-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазола с азидом натрия с одновременным восстановлением до 5-амино-4-метоксибензо[*d*]изоксазола. С использованием разработанной схемы получен потенциальный ингибитор Hsp90, который проявил высокую антипролиферативную активность в отношении клеток рака молочной железы линий BT-474 (IC_{50} = 5 мкМ) и умеренную активность в отношении клеток линии MCF-7.

Ключевые слова: бензо[*d*]изоксазолы, Hsp90, кросс-сочетание, антипролиферативная активность, рак молочной железы

Для цитирования. Синтез 3-(5-изопропил-2,4-диметоксифенил)-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-5-амина и его применение для получения новых ингибиторов Hsp90 / А. О. Воробьева, Д. И. Павлович, Т. В. Чукарина [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 218–226. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-218-226

N. A. Varabyeva, D. I. Paulovich, T. V. Chukarina, S. E. Ogurtsova, Y. A. Piven, F. A. Lakhvich

Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

SYNTHESIS OF 3-(5-ISOPROPYL-2,4-DIMETHOXYPHENYL)-4-METHOXYBENZO[*d*]ISOXAZOLE-5-AMINE AND ITS APPLICATION FOR THE PREPARATION OF NEW Hsp90 INHIBITORS

Abstract. An efficient synthetic scheme for 5-amino-4-methoxybenzo[*d*]isoxazoles has been developed starting from 3-(5-isopropyl-2,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dihydrobenzo[*d*]isoxazole-4(5*H*)-one – a scaffold for the preparation of new Hsp90 inhibitors. The key stages in the synthesis included dibromination at position 5, aromatization, and subsequent copper-catalyzed cross-coupling of 5-bromo-4-methoxybenzo[*d*]isoxazole with sodium azide, with simultaneous reduction to 5-amino-4-methoxybenzo[*d*]isoxazole. Using the developed scheme, a potential Hsp90 inhibitor was obtained, which showed high antiproliferative activity against breast cancer cells of BT-474 line (IC_{50} = 5 μM) and moderate activity against MCF-7 cells.

Keywords: benzo[*d*]isoxazoles, Hsp90, cross-coupling, antiproliferative activity, breast cancer

For citation. Varabyeva N. A., Paulovich D. I., Chukarina T. V., Ogurtsova S. E., Piven Y. A., Lakhvich F. A. Synthesis of 3-(5-isopropyl-2,4-dimethoxyphenyl)-4-methoxybenzo[*d*]isoxazole-5-amine and its application for the preparation of new Hsp90 inhibitors. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 3, pp. 218–226 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-218-226

Введение. 1,2-бензизоксазол – это ароматическое соединение, молекула которого состоит из сопряженных изоксазольного и бензольного колец. Данный фрагмент входит в целый ряд медицинских препаратов и различных экспериментальных биологически активных соединений [1]. Из-за широкого применения в медицинской химии 1,2-бензизоксазол часто относят к так называемым привилегированным скаффолдам.

Белок теплового шока 90 (Hsp90) представляет собой молекулярный шаперон, выполняющий основную функцию в созревании и поддержании стабильности широкого спектра белков, которые называют клиентскими. Ингибирование Hsp90 привлекло значительное внимание в качестве терапевтической стратегии лечения рака и других заболеваний, в которых клиенты Hsp90 играют патогенную роль [2]. Было разработано несколько классов ингибиторов Hsp90, включая как соединения природного происхождения, так и синтетические малые молекулы различных классов. Эти соединения связываются с АТФ-связывающим карманом N-концевого домена Hsp90, нарушая его шаперонную активность и приводя к деградации клиентских белков Hsp90 [3]. Согласно данным clinicaltrials.gov для лечения различных видов рака исследовано около 20 ингибиторов Hsp90. Несмотря на многообещающие доклинические и ранние клинические результаты, большинство из них не смогли продемонстрировать достаточную эффективность. На данный момент в мире зарегистрирован лишь один ингибитор Hsp90 – пимитеспиб, одобренный в Японии для лечения рака кишечника [4]. В настоящее время исследования в этой области преимущественно направлены на улучшение селективности и фармакокинетических свойств ингибиторов Hsp90, разработку эффективных стратегий их применения в комбинированной терапии [5, 6].

Одним из классов ингибиторов Hsp90 являются производные резорцина. Люминеспиб (рис. 1), содержащий в своем составе изоксазольный цикл с 2,4-дигидрокси-5-изопропилфенильным заместителем, выступает эффективным ингибитором Hsp90 [7]. Однако во время клинических испытаний это соединение не показало достаточной эффективности и вызывало ряд побочных эффектов [8, 9]. Высокое сродство резорцин-замещенного изоксазольного фрагмента, входящего в структуру молекулы люминеспиба, к Hsp90 позволяет использовать его в качестве основы для дизайна новых более эффективных и безопасных ингибиторов.

Ранее была показана перспективность использования бензизоксазолов в качестве ингибиторов Hsp90 [10]. Наиболее активным оказалось соединение **CXZ** (см. рис. 1), которое ингибировало рост раковых клеток различных линий в диапазоне 0,17–0,37 мкМ.

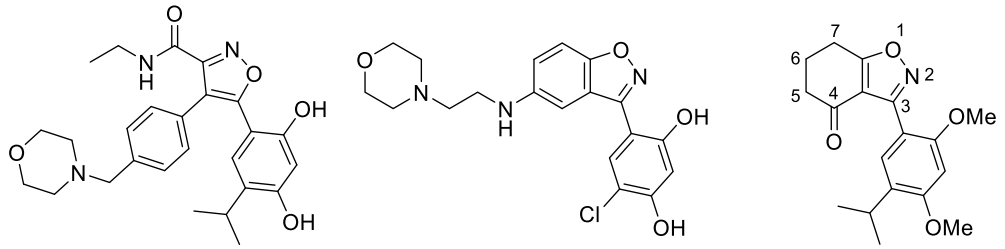


Рис. 1. Структуры известных изоксазолсодержащих ингибиторов Hsp90 люминеспиба, **CXZ** и перспективного скаффолда для получения новых ингибиторов Hsp90 6,7-дигидробензизоксазол-4(5*H*)-она **1**

Fig. 1. Structures of the known isoxazole-containing Hsp90 inhibitors luminespib, **CXZ** and a promising scaffold for the preparation of new Hsp90 inhibitors 6,7-dihydrobenzisoxazol-4(5*H*)-one **1**

Целью данного исследования были разработка метода синтеза 4,5-дизамещенных бензизоксазолов на основе полученного нами ранее 6,7-дигидробензизоксазол-4(5*H*)-она **1** (см. рис. 1) [11] и применение таких соединений для получения новых ингибиторов Hsp90.

Результаты и их обсуждение. 6,7-дигидробензизоксазол-4(5*H*)-он **1** содержит в своей структуре три положения (4, 5 и 7), по которым он может быть далее модифицирован. Для синтеза целевых 4,5-замещенных бензизоксазолов в данном случае нами использована расположенная в α-положении к карбонилу метиленовая группа. Соединение **1** дибромировали под действием трехкратного избытка брома с получением дибромкетона **2** (выход 86 %), который затем вводили в реакцию элиминирования под действием тетраметилгуанидина в качестве основания. Фенольную гидроксильную группу полученного соединения **3** (выход 68 %) защитили с использованием диметилсульфата и K_2CO_3, что привело к метоксипроизводному **4** с выходом 97 % (рис. 2).

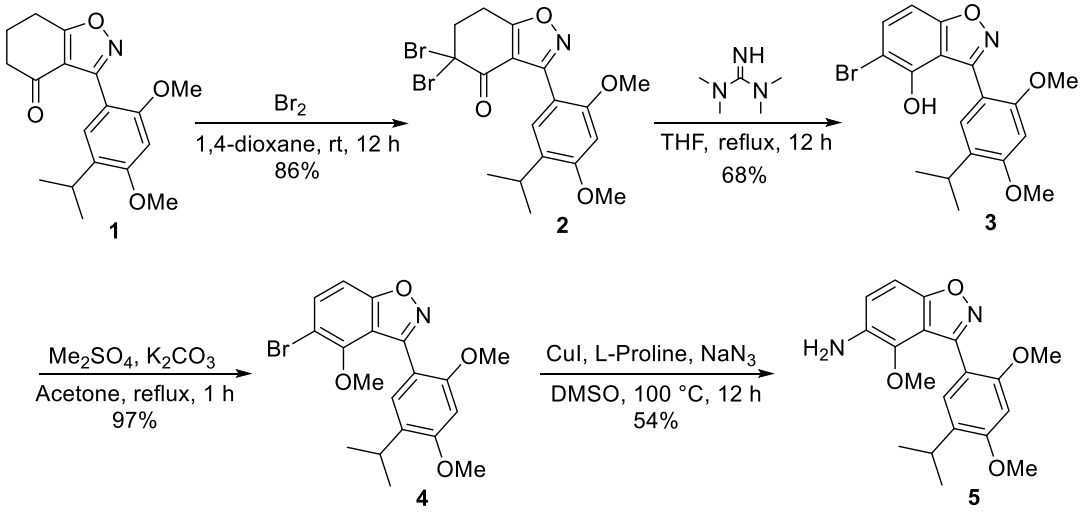


Рис. 2. Схема синтеза 5-амино-4-метоксибензо[*d*]изоксазола **5**

Fig. 2. Scheme for the synthesis of 5-amino-4-methoxybenzo[*d*]isoxazole **5**

Так как для дальнейшей работы представлялось интересным ввести в положении 5 бензизоксазола аминогруппу, которая может использоваться для получения различных амидов, была изучена литература, посвященная методам получения первичных ариламинов из арилгалогенидов. В результате для синтеза анилина **5** был выбран ранее описанный метод [12]. Арилбромид **4** вводили в Cu-катализируемую реакцию кросс-сочетания с азидом натрия в присутствии избытка иодида меди (I), что привело к ключевому амину **5** с выходом 54 % (см. рис. 2).

После анализа кристаллической структуры N-концевого домена Hsp90α в комплексе с соединением **CXZ** (PDB ID : 3BMY) мы предположили, что с точки зрения проявления целевой активности перспективными могут оказаться ацилированные и деметилированные производные амина **5**. Для проверки данной гипотезы нами был проведен докинг соединения **Inh-1** (рис. 3, *a*) в карман связывания АТФ N-концевого домена Hsp90α с использованием программы QVina2 [13]. Предсказанная поза соединения **Inh-1** оказалась близка к экспериментальной позе **CXZ** (рис. 3, *b*). В частности, резорцинзамещенные изоксазольные фрагменты обеих молекул занимают почти идентичные позиции. Примечательно, что для соединения **Inh-1** наблюдается образование дополнительной водородной связи между амидным карбонилом и остатком LYS58 белка (рис. 3, *c*).

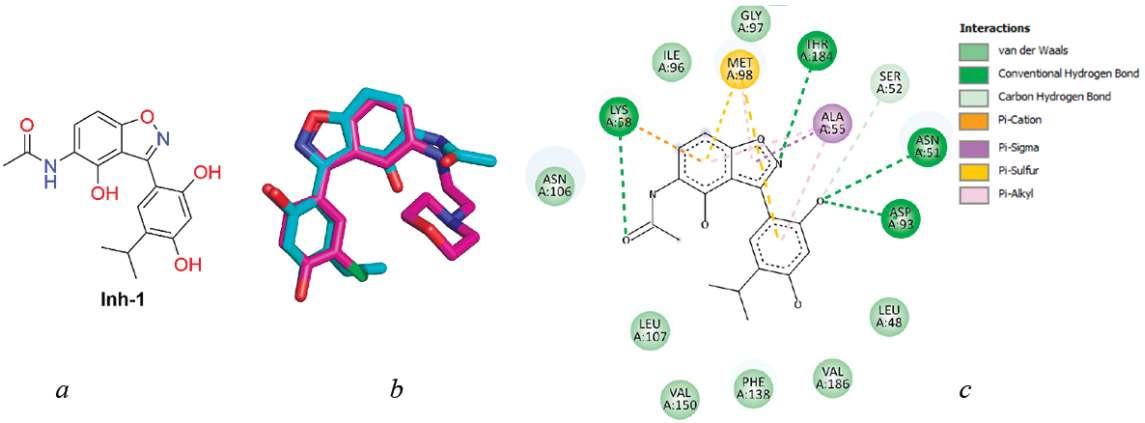


Рис. 3. Структура соединения **Inh-1** (*a*); сравнение теоретической позы **Inh-1** (бирюзовый) с экспериментальной позой соединения **CXZ** (розовый) в комплексе с N-концевым доменом Hsp90α (*b*); 2D представление межмолекулярных взаимодействий **Inh-1** с N-концевым доменом Hsp90α (*c*)

Fig. 3. Structure of the compound **Inh-1** (*a*), comparison of the theoretical pose of **Inh-1** (teal) with the experimental pose of **CXZ** (pink) in complex with N-terminal domain of Hsp90α (*b*); 2D representation of intramolecular interactions of **Inh-1** with N-terminal domain of Hsp90α (*c*)

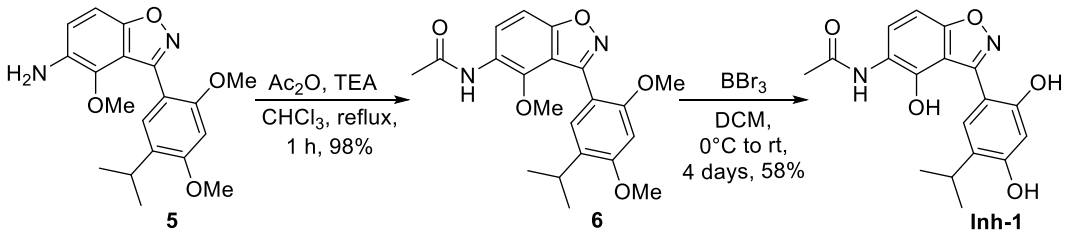


Рис. 4. Синтез 5-ацетамидо-4-гидроксибензо[*d*]изоксазола **Inh-1** – потенциального ингибитора Hsp90

Fig. 4. Scheme for the synthesis of 5-acetamido-4-hydroxybenzo[*d*]isoxazole **Inh-1** – a potential Hsp90 inhibitor

Значение аффинности, предсказанное оценочной функцией Qvina2, для соединений **Inh-1** и **CXZ** составило –8,2 и –8,1 ккал/моль соответственно (предсказанная докингом поза была почти идентична экспериментальной).

Для получения соединения **Inh-1** ариламин **5** ацилировали уксусным ангидридом, в результате чего был получен ацетамид **6** с высоким выходом 98 %. На последней стадии синтеза было проведено снятие метильных защитных групп с использованием BBr_3 в DCM с образованием конечного соединения **Inh-1** с выходом 58 % (рис. 4).

ЯМР ^{1}H, ^{13}C и масс-спектры всех полученных соединений полностью подтверждают их структуру.

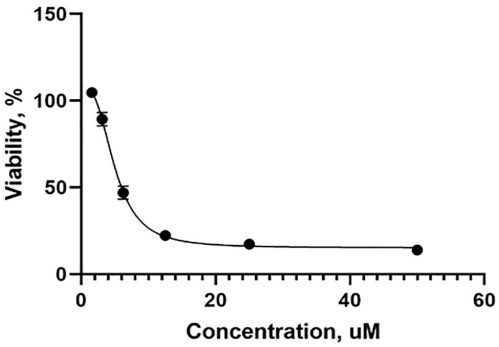


Рис. 5. Выживаемость клеток линии BT-474, обработанных соединением **Inh-1** в различных концентрациях в течение 72 ч

Fig. 5. Viability of BT-474 cells treated with compound **Inh-1** at various concentrations for 72 h

Соединение **Inh-1** было протестировано на антипролиферативную активность в отношении клеток гормонозависимой линии рака молочной железы MCF-7 и HER2-положительной линии рака молочной железы BT-474. HER2 (рецептор эпидермального фактора роста, тип 2) является клиентом Hsp90, поэтому ингибирование Hsp90 рассматривается как перспективная стратегия борьбы с типами рака со сверхэкспрессией HER2 [14]. В результате проведенных испытаний установлено, что полученное соединение дозозависимо и эффективно подавляло рост клеток BT-474 со значением концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}), равным 5,0 мкМ (рис. 5). Действие на клетки MCF-7 оказалось менее выраженным, их выживаемость при 25 мкМ составила 73 %.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance 500 (500 МГц для ^{1}H и 126 МГц для ^{13}C). Значения химических сдвигов в спектрах ЯМР даны относительно остаточных сигналов растворителя ($CDCl_3$, δH 7,26, δC 77,16 м. д.; ДМСО-d_6, δH 2,50, δC 39,52 м. д.). Константы (*J*) указаны в Герцах (Гц). Мультиплетность обозначалась следующим образом: с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), г (гептет), м (мультиплет), уш. с (уширенный синглет) или их комбинации. Масс-спектры высокого разрешения были получены на системе Agilent Technologies 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS с использованием метода ионизации электрораспылением (ESI) и ВЭЖХ Agilent 1200 с масс-спектрометром типа тройной квадруполь Agilent 6410 в режиме ионизации ESI (электроспрей) с детектированием положительных ионов. Температуры плавления измерены на аппарате Boetius. Очистку синтезированных соединений проводили методом колоночной хроматографии на силикагеле Merck 60 (0,063–0,2 мм). За ходом реакции следили с помощью ТСХ на предварительно покрытых силикагелем пластинах Merck 60 F_{254}. 3-(5-изопропил-2,4-диметоксифенил)-6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-он **1** был получен по ранее описанной методике [11]. Все реагенты были приобретены из коммерческих источников и, если не указано иное, использовались без дополнительной очистки. При необходимости растворители перед применением перегоняли и сушили стандартными методами.

5,5-дибром-3-(5-изопропил-2,4-диметоксифенил)-6,7-дигидробензо[*d*]-изоксазол-4(5*H*)-он (2). К раствору 3-(5-изопропил-2,4-диметоксифенил)-6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-она **1** (1,640 г, 5,2 ммоль, 1 экв.) в диоксане (37 мл) добавляли Br_2 (0,801 мл, 15,6 ммоль, 3 экв.) по каплям, пере-

мешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, продукт экстрагировали DCM (3 × 15 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (2 × 10 мл), затем водой (10 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси петролейный эфир–этилацетат 90 : 10 в качестве элюента. Продукт **2** был получен в виде бесцветных кристаллов (2,088 г, выход 86 %), т. пл. 129–133 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д.: 7,26 с (1H, H_{Ar}), 6,52 с (1H, H_{Ar}), 3,89 с (3H, OCH_3), 3,81 с (3H, OCH_3), 3,23 г (*J* 6,9 Гц, 1H, $(CH_3)_2C\underline{H}$), 3,17 с (4H, $2CH_2$), 1,19 д (*J* 6,9 Гц, 6H, $(C\underline{H}_3)_2CH$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д.: 177,77, 177,41, 160,18 (C_{Ar}), 159,30 (C_{Ar}), 157,45 (C_{Ar}), 129,12 (C_{Ar}), 127,74 (CH_{Ar}), 110,82 (C_{Ar}), 107,25 (C_{Ar}), 95,16 (CH_{Ar}), 66,06 (CBr_2), 55,85 (OCH_3), 55,65 (OCH_3), 44,67 (CH_2), 26,42 ($(CH_3)_2\underline{C}H$), 23,86 (CH_2), 22,81 (2C, $(\underline{C}H_3)_2CH$). HPLC/APCI-MS: *m/z* вычислено для $C_{18}H_{20}Br_2NO_4$ $[M+H]^+$: 473,9, найдено *m/z* 474,0.

5-бром-3-(5-изопропил-2,4-диметоксифенил)бензо[*d*]изоксазол-4-ол (3). К раствору соединения **2** (2,088 г, 4,4 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (45 мл) добавляли TMG (0,829 мл, 4,4 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C, перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере аргона. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток растворяли в 20 % HCl (15 мл), продукт экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси петролейный эфир–этилацетат 85 : 15 в качестве элюента. Продукт **3** был получен в виде бесцветных кристаллов (1,18 г, выход 68 %), т. пл. 183–186 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д.: 7,80 уш. с (1H, OH), 7,63 д (1H, *J* 8,8 Гц, H_{Ar}), 7,44 с (1H, H_{Ar}), 7,08 д (1H, *J* 8,8 Гц, H_{Ar}), 6,63 с (1H, H_{Ar}), 3,94 с (3H, OCH_3), 3,93 с (3H, OCH_3), 3,28 г (*J* 6,9 Гц, 1H, $(CH_3)_2C\underline{H}$), 1,22 д (*J* 6,9 Гц, 6H, $(C\underline{H}_3)_2CH$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д.: 164,59 (C_{Ar}), 160,10 (C_{Ar}), 155,22 (C_{Ar}), 154,46 (C_{Ar}), 147,86 (C_{Ar}), 134,12 (CH_{Ar}), 131,65 (C_{Ar}), 129,85 (CH_{Ar}), 113,46 (C_{Ar}), 109,73 (C_{Ar}), 103,36 (C_{Ar}), 103,27 (CH_{Ar}), 96,38 (CH_{Ar}), 57,32 (OCH_3), 55,79 (OCH_3), 26,56 ($(CH_3)_2\underline{C}H$), 22,73 (2C, $(\underline{C}H_3)_2CH$). Масс-спектр высокого разрешения, *m/z*: вычислено для $C_{18}H_{19}BrNO_4$ $[M+H]^+$: 394,0477, найдено *m/z* 394,0471.

5-бром-3-(5-изопропил-2,4-диметоксифенил)-4-метоксибензо[*d*]изоксазол (4). К раствору соединения **3** (0,880 г, 2,25 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (16 мл) добавляли K_2CO_3 (0,621 г, 4,50 ммоль, 2 экв.), затем диметилсульфат (0,428 г, 3,40 ммоль, 1,5 экв.) по каплям. Полученную смесь кипятили в течение 1 ч в атмосфере аргона. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток разбавляли 20 % HCl (15 мл), продукт экстрагировали $CHCl_3$ (3 × 5 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси петролейный эфир–этилацетат 85 : 15 в качестве элюента. Продукт **4** был получен в виде бесцветных кристаллов (0,901, выход 97 %), т. пл. 130–134 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д.: 7,67 д (1H, *J* 8,8 Гц, H_{Ar}), 7,32 с (1H, H_{Ar}), 7,28 д (1H, *J* 8,8 Гц, H_{Ar}), 6,57 с (1H, H_{Ar}), 3,93 с (3H, OCH_3), 3,81 с (3H, OCH_3), 3,41 с (3H, OCH_3), 3,29 г (*J* 6,9 Гц, 1H, $(CH_3)_2C\underline{H}$), 1,20 д (*J* 6,9 Гц, 6H, $(C\underline{H}_3)_2CH$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д.: 164,35 (C_{Ar}), 159,47 (C_{Ar}), 157,35 (C_{Ar}), 155,10 (C_{Ar}), 152,08 (C_{Ar}), 134,38 (CH_{Ar}), 129,28 (C_{Ar}), 128,63 (CH_{Ar}), 118,06 (C_{Ar}), 110,10 (C_{Ar}), 109,00 (C_{Ar}), 107,18 (CH_{Ar}), 95,34 (CH_{Ar}), 62,23 (OCH_3), 56,24 (OCH_3), 55,71 (OCH_3), 26,36 ($(CH_3)_2\underline{C}H$), 22,91 (2C, $(\underline{C}H_3)_2CH$). Масс-спектр высокого разрешения, *m/z*: вычислено для $C_{19}H_{22}BrNO_4$ $[M+H]^+$: 408,0633, найдено *m/z* 408,0627.

3-(5-изопропил-2,4-диметоксифенил)-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-5-амин (5). Раствор соединения **4** (1,172 г, 2,89 ммоль, 1 экв.), *L*-пролина (0,32 г, 3,75 ммоль, 1,3 экв.), NaN_3 (0,375 г, 5,77 ммоль, 2 экв.), CuI (0,551 г, 2,89 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (11,5 мл) перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (10 мл) и этилацетат (10 мл) и перемешивали еще 1 ч. Далее смесь фильтровали через цеолиты и промывали этилацетатом. Полученный раствор промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси петролейный эфир–этилацетат 50 : 50 в качестве элюента.

Продукт **5** был получен в виде желтых кристаллов (0,376 г, выход 54 %), т. пл. 137–142 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д.: 7,37 с ($1H_{Ar}$), 7,20 д (*J* 8,7 Гц, $1H_{Ar}$), 7,03 д (*J* 8,6 Гц, $1H_{Ar}$), 6,57 с ($1H_{Ar}$), 3,92 с (3H, OCH_3), 3,81 с (3H, OCH_3), 3,30 с (3H, OCH_3), 3,29 г (*J* 6,9 Гц, 1H, $(CH_3)_2C\underline{H}$), 1,20 д (*J* 6,9 Гц, 6H, $(C\underline{H}_3)_2CH$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д.: 159,27 (C_{Ar}), 159,07 (C_{Ar}), 157,24 (C_{Ar}), 154,65 (C_{Ar}), 129,18 ($2C_{Ar}$), 128,86 (CH_{Ar}), 120,86 (CH_{Ar}), 116,56 (C_{Ar}), 110,06 ($2C_{Ar}$), 105,68 (CH_{Ar}), 95,55 (CH_{Ar}), 61,40 (OCH_3), 56,40 (OCH_3), 55,68 (OCH_3), 26,28 ($(CH_3)_2\underline{C}H$), 22,92 (2C, $(\underline{C}H_3)_2CH$). HPLC/APCI-MS: *m/z* вычислено для $C_{19}H_{23}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 343,2, найдено *m/z* 343,2.

N-(3-(5-изопропил-2,4-диметоксифенил)-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-5-ил)ацетамид (6). К раствору амина **5** (0,070 г, 0,2 ммоль, 1 экв.) в $CHCl_3$ (4 мл) добавляли триэтиламин (55,6 мкл, 0,4 ммоль, 2 экв.) и ангидрид уксусной кислоты (28,3 мкл, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) по каплям, кипятили при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли $CHCl_3$ и промывали 20 % HCl (3 × 5 мл), органический слой сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси петролейный эфир–этилацетат 40 : 60 в качестве элюента. Продукт **6** был получен в виде бесцветных кристаллов (0,075 г, выход 98 %), т. пл. 140–143 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д.: 8,54 д (*J* 9,1 Гц, $1H_{Ar}$), 7,69 уш. с. (1H, NH), 7,38–7,32 м ($2H_{Ar}$), 6,57 с ($1H_{Ar}$), 3,93 с (3H, OCH_3), 3,80 с (3H, OCH_3), 3,37–3,24 м (4H, OCH_3 + $(CH_3)_2C\underline{H}$), 2,22 с (3H, CH_3CO), 1,20 д (*J* 6,9 Гц, 6H, $(C\underline{H}_3)_2CH$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д.: 168,49 (C=O), 161,42 (C_{Ar}), 159,36 (C_{Ar}), 157,23 (C_{Ar}), 154,85 (C_{Ar}), 142,95 (C_{Ar}), 129,46 (C_{Ar}), 128,70 (CH_{Ar}), 126,63 (C_{Ar}), 124,06 (CH_{Ar}), 115,47 (C_{Ar}), 109,58 (C_{Ar}), 105,62 (CH_{Ar}), 95,51 (CH_{Ar}), 62,78 (OCH_3), 56,36 (OCH_3), 55,69 (OCH_3), 26,28 ($(CH_3)_2\underline{C}H$), 24,87 ($\underline{C}H_3CO$), 22,91 (2C, $(\underline{C}H_3)_2CH$). HPLC/APCI-MS: *m/z* вычислено для $C_{21}H_{25}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 385,2, найдено *m/z* 385,2.

N-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-гидроксибензо[*d*]изоксазол-5-ил)ацетамид (Inh-1). К охлажденному до 0 °С раствору соединения **6** (0,065 г, 0,17 ммоль, 1 экв.) в сухом DCM (2 мл) добавляли BBr_3 (0,155 мл, 1,53 ммоль, 9 экв.), перемешивали в течение 4 дней при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (3 мл) при 0 °С и перемешивали еще 1 ч. Продукт экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле с использованием смеси хлороформ–метанол 93 : 7 в качестве элюента. Продукт **7** был получен в виде бесцветных кристаллов (34 мг, выход 58 %), т. пл. 223–228 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 10,19 уш. с. (1H, OH), 10,02 уш. с. (1H, NH), 9,59 уш. с. (2H, OH), 7,38 д (1H, *J* 8,8 Гц, H_{Ar}), 7,16–7,11 м (2H, H_{Ar}), 6,50 с (1H, H_{Ar}), 3,15–3,08 м (1H, $(CH_3)_2C\underline{H}$), 2,10 с (3H, CH_3CO), 1,14 д (*J* 6,9 Гц, 6H, $(C\underline{H}_3)_2CH$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 170,53 (C=O), 162,08 (C_{Ar}), 156,77 (C_{Ar}), 156,35 (C_{Ar}), 154,48 (C_{Ar}), 145,50 (C_{Ar}), 128,35 (CH_{Ar}), 128,03 (C_{Ar}), 125,16 (C_{Ar}), 120,23 (CH_{Ar}), 113,41 (C_{Ar}), 106,50 (C_{Ar}), 102,57 (CH_{Ar}), 100,14 (CH_{Ar}), 25,84 ($(CH_3)_2\underline{C}H$), 22,96 ($\underline{C}H_3CO$), 22,80 (2C, $(\underline{C}H_3)_2CH$). Масс-спектр высокого разрешения, *m/z*: вычислено для $C_{21}H_{25}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 343,1294, найдено *m/z* 343,1290.

Изучение антипролиферативной активности. Антипролиферативный эффект соединений исследовали в тест-системах клеточных линий опухоли человека карциномы протока молочной железы BT-474 и MCF-7, полученными в Российском банке клеточных культур (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Для анализа использовали MTT-тест. Принцип метода MTT основан на способности фермента сукцинатдегидрогеназы митохондриальной мембраны клеток млекопитающих восстанавливать желтую соль 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (MTT) до кристаллов формазана фиолетового цвета, накапливающихся в результате этой реакции в цитоплазме живых клеток. Количество образуемого формазана в клеточном монослое пропорционально имеющемуся количеству живых клеток. Клетки линий BT-474 и MCF-7 культивировали в питательной среде RPMI1640 и DMEM соответственно с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки и антибиотиков пенициллина 100 ед/мл, стрептомицина 100 мкг/мл и антимикотика амфотерицина в 25 мкг/мл, инсулина 10 мкл/мл среды (только в среду RPMI1640) при 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5 % CO_2. Клетки линии BT-474 и MCF-7 сажали в 96-луночные планшеты в концентрации 5×10^3 клеток/лунку и инкубировали 24 ч. На следующий день добавляли тестируемые вещества в концентрациях от 1,56 до 50 мкМ.

Исходная концентрация препаратов – 20 мкМ, раствор в ДМСО. В контрольный образец добавляли 0,5 % ДМСО. Препараты разводили до конечных концентраций последовательно инкубационной средой. Клетки культивировали 72 ч с изучаемыми препаратами в стандартных условиях. Для проведения МТТ использовали набор CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS), Promega. Для измерения поглощения формазана клетки инкубировали с MTS в течение 225 мин в термостате, измерение поглощения формазана при $\lambda = 492$ нм проведено на приборе для иммуноферментного анализа фирмы Awareness, Microplate Rider Stat Fax 3200. Для каждой концентрации тестируемого препарата вычисляли среднее значение из трех параллельных измерений и рассчитывали жизнеспособность клеток в присутствии исследуемого соединения по формуле:

$$\text{ОП опытных лунок / ОП контр. лунок} \times 100\ \%,$$

где ОП опытных лунок – оптическая плотность образцов с испытуемыми соединениями, ОП контр. лунок – оптическая плотность образцов с растворителем (0,5 % ДМСО). Концентрацию препарата, которая вызывает 50 % ингибирования жизнеспособности клеток (IC_{50}), рассчитывали по уравнению дозозависимой кривой с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.

Молекулярный докинг. Подготовка соединений **CXZ** и **Inh-1** (добавление 3D-координат и оптимизация геометрии) была выполнена с помощью программного обеспечения DataWarrior [15] с использованием силового поля MMFF94s+. Файлы sdf далее были преобразованы в формат mol2 с помощью Open Babel [16], а файлы mol2 далее преобразованы в файлы pdbqt с использованием скрипта prepare_ligand4.py из пакета AutoDockTools [17]. Для получения файла рецептора из комплекса Hsp90α с соединением **CXZ** (PDB-код : 3BMY) были удалены молекулы лиганда и воды, далее он был преобразован в файл pdbqt с использованием AutoDockTools. Для ячейки для докинга были установлены следующие параметры: $\Delta X = \Delta Y = \Delta Z = 24$ Å с центром $X = 3$ Å, $Y = 4$ Å, $Z = 19$ Å. Докинг осуществлялся с помощью QVina2 [18]. Для визуализации результатов докинга использовались Discovery Studio Visualizer и PyMol.

Заключение. Разработана эффективная схема получения 5-амино-4-метоксибензо[*d*]изоксазолов, которая была применена для синтеза перспективного ингибитора Hsp90 **Inh-1**, продемонстрировавшего высокий уровень антипролиферативной активности в отношении клеток рака молочной железы HER2-положительной линии BT-474. На основе синтезированного 5-амино-4-метоксибензо[*d*]изоксазола **5** в дальнейшем могут быть получены более эффективные аналоги соединения **Inh-1**, а разработанный подход к синтезу 4,5-замещенных бензизоксазолов может найти применение для получения лигандов к различным терапевтическим мишеням.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект Х22МС-030).

Acknowledgments. The work was financially supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (prodject X22MC-030).

Список использованных источников

1. Benzisoxazole: a privileged scaffold for medicinal chemistry / K. P. Rakesh, C. S. Shantharam, M. B. Sridhara [et al.] // Medchemcomm. – 2017. – Vol. 8, № 11. – P. 2023–2039. https://doi.org/10.1039/c7md00449d

2. Porter, J. R. Discovery and development of Hsp90 inhibitors: a promising pathway for cancer therapy / J. R. Porter, C. C. Fritz, K. M. Depew // Current Opinion in Chemical Biology. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 412–420. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.03.019

3. Targeting HSP90 as a Novel Therapy for Cancer: Mechanistic Insights and Translational Relevance / J. Zhang, H. Li, Y. Liu [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 18. – P. 2778. https://doi.org/10.3390/cells11182778

4. Hoy, S. M. Pimitespib: First Approval / S. M. Hoy // Drugs. – 2022. – Vol. 82. – P. 1413–1418. https://doi.org/10.1007/s40265-022-01764-6

5. Yu, J. Pan- and isoform-specific inhibition of Hsp90: Design strategy and recent advances / J. Yu, C. Zhang, C. Song // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2022. – Vol. 238. – P. 114516. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114516

6. Combination therapy involving HSP90 inhibitors for combating cancer: an overview of clinical and preclinical progress / Y. Liu, C. Li, H. Liu, S. Tan [et al.] // Archives of Pharmacal Research. – 2024. – Vol. 47. – P. 442–464. https://doi.org/10.1007/s12272-024-01494-1

7. 4,5-Diarylisoxazole Hsp90 chaperone inhibitors: potential therapeutic agents for the treatment of cancer / P. A. Brough, W. Aherne, X. Barril [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 196–218. https://doi.org/10.1021/jm701018h

8. Activity of the Hsp90 inhibitor luminespib among non-small-cell lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions / Z. Piotrowska, D. B. Costa, G. R. Oxnard [et al.] // Annals of Oncology. – 2018. – Vol. 29, № 10. – P. 2092–2097. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy336

9. Luminespib plus pemetrexed in patients with non-squamous non-small cell lung cancer / Z. S. Noor, J. W. Goldman, W. E. Lawler [et al.] // Lung Cancer. – 2019. – Vol. 135. – P. 104–109. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.022

10. Discovery of benzisoxazoles as potent inhibitors of chaperone heat shock protein 90 / A. Gopalsamy, M. Shi, J. Golas [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 373–375. https://doi.org/10.1021/jm701385c

11. Design and Synthesis of Novel 6,7-Dihydrobenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-one Derivatives Bearing 1,2,3-Triazole Moiety as Potential Hsp90 Inhibitors and their Evaluation as Antiproliferative Agents / N. A. Varabyeva, D. I. Salnikova, S. K. Krymov [et al.] // ChemistrySelect. – 2024. – Vol. 9, № 12. – P. e202304812. https://doi.org/10.1002/slct.202304812

12. Markiewicz, J. T. Synthesis of primary aryl amines through a copper-assisted aromatic substitution reaction with sodium azide / J. T. Markiewicz, O. Wiest, P. Helquist // Journal of Organic Chemistry. – 2010. – Vol. 75, № 14. – P. 4887–4890. https://doi.org/10.1021/jo101002p

13. Trott, O. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading / O. Trott, A. J. Olson // Journal of Computational Chemistry. – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 455–461. https://doi.org/10.1002/jcc.21334

14. De Mattos-Arruda, L. Breast cancer and Hsp90 inhibitors: is there a role beyond the HER2-positive subtype? / L. De Mattos-Arruda, J. Cortes // Breast. – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 604–607. https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.04.002

15. DataWarrior: an open-source program for chemistry aware data visualization and analysis / T. Sander, J. Freyss, M. von Korff, C. Rufener [et al.] // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2015. – Vol. 55, № 2. – P. 460–473. https://doi.org/10.1021/ci500588j

16. Open Babel: An open chemical toolbox / N. M. O'Boyle, M. Banck, C. A James [et al.] // Journal of Cheminformatics. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 33. https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33

17. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility / G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 2009. – Vol. 30, № 16. – P. 2785–2791. https://doi.org/10.1002/jcc.21256

18. Fast, accurate, and reliable molecular docking with QuickVina 2 / A. Alhossary, S. D. Handoko, Y. Mu [et al.] // Bioinformatics. – 2015. – Vol. 31, № 13. – P. 2214–2216. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv082

References

1. Rakesh K. P., Shantharam C. S., Sridhara M. B., Manukumar H. M., Qin H. L. Benzisoxazole: a privileged scaffold for medicinal chemistry. *Medchemcomm*, 2017, vol. 8, no. 11, pp. 2023–2039. https://doi.org/10.1039/c7md00449d

2. Porter J. R., Fritz C. C., Depew K. M. Discovery and development of Hsp90 inhibitors: a promising pathway for cancer therapy. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2010, vol. 14, no. 3, pp. 412–420. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.03.019

3. Zhang J., Li H., Liu Y., Zhao K.,Wei S., Sugarman E. T., Liu L., Zhang G. Targeting HSP90 as a Novel Therapy for Cancer: Mechanistic Insights and Translational Relevance. *Cells*, 2022, vol. 11, no. 18. https://doi.org/10.3390/cells11182778

4. Hoy S. M. Pimitespib: First Approval. *Drugs*, 2022, vol. 82, pp. 1413–1418. https://doi.org/10.1007/s40265-022-01764-6

5. Yu J., Zhang C., Song C. Pan- and isoform-specific inhibition of Hsp90: Design strategy and recent advances. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, vol. 238, pp. 114516. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114516

6. Liu Y., Li C., Liu H., Tan S. Combination therapy involving HSP90 inhibitors for combating cancer: an overview of clinical and preclinical progress. *Archives of Pharmacal Research*, 2024, vol. 47, pp. 442–464. https://doi.org/10.1007/s12272-024-01494-1

7. Brough P. A., Aherne W., Barril X., Borgognoni J., Boxall K., Cansfield J. E. [et al.]. 4,5-diarylisoxazole Hsp90 chaperone inhibitors: potential therapeutic agents for the treatment of cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 51, no. 2, pp. 196–218. https://doi.org/10.1021/jm701018h

8. Piotrowska Z., Costa D. B., Oxnard G. R., Huberman M., Gainor J. F., Lennes I. T., Muzikansky A., Shaw A. T., Azzoli C. G., Heist R. S., Sequist L. V. Activity of the Hsp90 inhibitor luminespib among non-small-cell lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *Annals of Oncology*, 2018, vol. 29, no. 10, pp. 2092–2097. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy336

9. Noor Z. S., Goldman J. W., Lawler W. E., Telivala B., Braiteh F., DiCarlo B. A., Kennedy K., Adams B., Wang X., Jones B., Slamon D. J., Garon E. B. Luminespib plus pemetrexed in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2019, vol. 135, pp. 104–109. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.022

10. Gopalsamy A., Shi M., Golas J., Vogan E., Jacob J., Johnson M., Lee F., Nilakantan R., Petersen R., Svenson K., Chopra R., Tam M. S., Wen Y., Ellingboe J., Arndt K., Boschelli F. Discovery of benzisoxazoles as potent inhibitors of chaperone heat shock protein 90. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 51, no. 3, pp. 373. https://doi.org/10.1021/jm701385c

11. Varabyeva N. A., Salnikova D. I., Krymov S. K., Bogdanov F. B., Shchekotikhin A. E., Puzanau R. M., Sorokin D. V., Lakhvich F. A., Scherbakov A. M., Piven Y. A. Design and Synthesis of Novel 6,7-Dihydrobenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-one Derivatives Bearing 1,2,3-Triazole Moiety as Potential Hsp90 Inhibitors and their Evaluation as Antiproliferative Agents. *ChemistrySelect*, 2024, vol. 9, no. 12, pp. e202304812. https://doi.org/10.1002/slct.202304812

12. Markiewicz J. T., Wiest O., Helquist P. Synthesis of primary aryl amines through a copper-assisted aromatic substitution reaction with sodium azide. *Journal of Organic Chemistry*, 2010, vol. 75, no. 14, pp. 4887–4890. https://doi.org/10.1021/jo101002p

13. Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 2010, vol. 31, no. 2, pp. 455–461. https://doi.org/10.1002/jcc.21334

14. De Mattos-Arruda L., Cortes J. Breast cancer and Hsp90 inhibitors: is there a role beyond the HER2-positive subtype? *Breast*, 2012, vol. 21, no. 4, pp. 604–607. https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.04.002

15. Sander T., Freyss J., von Korff M., Rufener C. DataWarrior: an open-source program for chemistry aware data visualization and analysis. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2015, vol. 55, no. 2, pp. 460–473. https://doi.org/10.1021/ci500588j

16. O'Boyle N. M., Banck M., James C. A., Morley C., Vandermeersch T., Hutchison G. R. Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. 33. https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33

17. Morris G. M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M. F., Belew R. K., Goodsell D. S., Olson A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 2009, vol. 30, no. 16, pp. 2785–2791. https://doi.org/10.1002/jcc.21256

18. Alhossary A., Handoko S. D., Mu Y., Kwoh C. K. Fast, accurate, and reliable molecular docking with QuickVina 2. *Bioinformatics*, 2015, vol. 31, no. 13, pp. 2214–2216. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv082

Информация об авторах

Воробьева Анастасия Олеговна – аспирант, младший научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: varabyevana@iboch.by

Павлович Дмитрий Игоревич – магистрант, младший научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dimapavlovich@gmail.com

Чукарина Татьяна Владимировна – научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: chukagirl@gmail.com

Огурцова Светлана Эдуардовна – кандидат биологических наук, заведующий отделом. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: s.ogurtsova@iboch.by

Пивень Юрий Андреевич – кандидат химических наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: piven.ya@gmail.com

Лахвич Федор Адамович – академик, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lakhvich@iboch.by

Information about the authors

Varabyeva Nastassia A. – Postgraduate Student, Junior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: varabyevana@iboch.by

Paulovich Dzmitry I. – Master's Student, Junior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dimapavlovich@gmail.com

Chukarina Tatyana V. – Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: chukagirl@gmail.com

Ogurtsova Svetlana E. – Ph. D. (Biology), Head of the Department. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: s.ogurtsova@iboch.by

Piven Yuri A. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: piven.ya@gmail.com

Lakhvich Fedor A. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Chief Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lakhvich@iboch.by

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 637.143.2:577.152.34
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-227-236

Поступила в редакцию 06.09.2024
Received 06.09.2024

В. Н. Леонтьев, О. И. Лазовская, А. Р. Попеня

Белорусский государственный технологический университет, Минск, Республика Беларусь

БИОКАТАЛИТИЧЕСКОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ БЕЛКОВ МОЛОКА В НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПЕПТИДЫ

Аннотация. Проведен сравнительный анализ эффективности гидролиза белков молока трипсином и нейтральной протеазой при различных способах их внесения. Установлено, что протеолиз трипсином (фермент-субстратное соотношение 1 : 40) при температуре 37 °С и pH 8,0 приводит к образованию 81,2 ± 5,5 % пептидов с молекулярной массой менее 3,0 кДа, а при гидролизе белков нейтральной протеазой (фермент-субстратное соотношение 1 : 20) в тех же условиях образуется 86,6 ± 4,7 % низкомолекулярных пептидных фракций. Показано, что последовательное применение трипсина и нейтральной протеазы позволяет получить в среднем 94,9 % коротких пептидов по сравнению с совместным внесением (91,3 ± 1,1 % низкомолекулярных пептидов). Применение только одного фермента обеспечивает получение частичных гидролизатов, которые могут быть использованы в рецептурах функциональных продуктов питания с пониженной аллергенностью, в то время как последовательное и совместное внесение трипсина и нейтральной протеазы приводит к образованию глубоких гидролизатов, которые считаются идеальными ингредиентами в создании гипоаллергенных пищевых продуктов.

Ключевые слова: ферментативный катализ, трипсин, нейтральная протеаза, белки молока, низкомолекулярные пептиды

Для цитирования. Леонтьев, В. Н. Биокаталитическое превращение белков молока в низкомолекулярные пептиды / В. Н. Леонтьев, О. И. Лазовская, А. Р. Попеня // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 227–236. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-227-236

V. N. Leontiev, O. I. Lazovskaya, A. R. Popenya

Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus

BIOCATALYTIC CONVERSION OF MILK PROTEINS INTO LOW MOLECULAR PEPTIDES

Abstract. A comparative analysis of the efficiency of milk protein hydrolysis by trypsin and neutral protease using different methods of their addition was conducted. It was found that proteolysis by trypsin (enzyme-substrate ratio 1 : 40) at a temperature 37 °C and pH 8.0 leads to the formation of 81.2 ± 5.5 % of peptides with molecular mass less than 3.0 kDa, while protein hydrolysis by neutral protease (enzyme-substrate ratio 1 : 20) under the same conditions produces 86.6 ± 4.7 % of low molecular weight peptide fractions. It was shown that sequential application of trypsin and neutral protease allows obtaining, on average, 94.9 % of short peptides in comparison with the joint addition (91.3 ± 1.1 % of low molecular weight peptides). The application of the single enzyme provides the production of partial hydrolysates that can be used in the formulation of functional foods with reduced allergenicity, while the sequential and joint addition of trypsin and neutral protease generates extensive hydrolysates, which are considered optimal ingredients in the creation of hypoallergenic food products.

Key words: enzymatic catalysis, trypsin, neutral protease, milk proteins, low molecular weight peptides

For citation. Leontiev V. N., Lazovskaya O. I., Popenya A. R. Biocatalytic conversion of milk proteins into low molecular peptides. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 3, pp. 227–236 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-227-236

Введение. Белковые гидролизаты представляют собой продукты, содержащие ценные биологически активные соединения – низкомолекулярные пептиды и свободные аминокислоты. В настоящее время белковые гидролизаты находят широкое применение в пищевой промышленности [1], медицине [2], животноводстве [3], птицеводстве [4] и рыбоводстве [5]. Важно отметить, что функциональные (растворимость, гелеобразование, эмульгирование, пенообразование и др.) и биологические (антиоксидантные, иммуномодулирующие, антимикробные, гипотензивные и др.) свойства белковых гидролизатов, предназначенных для использования в той или иной области, обусловлены исходным сырьем, способом гидролиза и последующей обработкой полученного продукта.

© Леонтьев В. Н., Лазовская О. И., Попеня А. Р., 2025

В производстве белковых гидролизатов для пищевой и фармацевтической промышленности наиболее часто применяют белки молока – казеин [6] или сывороточные белки [7] – из-за их высокой питательной ценности и оптимального аминокислотного состава. Казеин является главным белком молока; его содержание колеблется от 2,3 до 2,9 %. В молоке казеин находится в виде мицелл, представляющих собой сложные комплексы α_{S1}-, α_{S2}-, β- и к-фракций казеина с коллоидным фосфатом кальция. Фракции казеина имеют молекулярную массу 19–25 кДа. К сывороточным белкам, содержание которых в молоке составляет около 0,6 %, относятся β-лактоглобулин (молекулярная масса 18,3 кДа), α-лактальбумин (молекулярная масса 14,2 кДа), бычий сывороточный альбумин (молекулярная масса 66,5 кДа), иммуноглобулины, лактоферрин и другие минорные белки [8]. Основным источником сывороточных белков выступает молочная сыворотка – побочный продукт при производстве сыра, творога и казеина [9].

Эффективным способом получения белковых гидролизатов с заданными свойствами является ферментативный гидролиз, который позволяет избирательно разрывать пептидные связи благодаря специфичности протеолитических ферментов. В частности, β-лактоглобулин, α-лактальбумин и бычий сывороточный альбумин характеризуются компактной глобулярной структурой, которая определяет их относительную устойчивость к протеолизу и требует тщательного подбора высокоактивных биокатализаторов [10]. Ферменты микробного (алкалаза, нейтральная протеаза, термолизин, протосубтилин), животного (пепсин, трипсин) и растительного (папаин) происхождения имеют различную субстратную специфичность по отношению к основным сывороточным белкам [11]. β-лактоглобулин устойчив к гидролизу пепсином в кислой среде, в то же время его эффективно расщепляют папаин, термолизин, нейтральная протеаза, трипсин, алкалаза и протосубтилин в нейтральных и щелочных средах. Пепсин, термолизин, трипсин, алкалаза и протосубтилин гидролизуют α-лактальбумин в оптимизированных условиях. В случае бычьего сывороточного альбумина показана исключительная устойчивость в нейтральных и щелочных средах к расщеплению трипсином, алкалазой, нейтральной протеазой, термолизином, протосубтилином и папаином. Лишь протеолиз пепсином позволяет удалить бычий сывороточный альбумин. В отличие от сывороточных белков казеин хорошо расщепляется протеазами, поскольку имеет малоупорядоченную структуру за счет незначительного количества α-спиральных участков [8].

Основными характеристиками гидролизатов белков молока являются молекулярно-массовое распределение пептидных фракций, остаточная антигенность и степень гидролиза. Известно, что аллергенность молочных белков обусловлена наличием в их составе антигенных детерминант, способных вызвать специфическую активацию Th2-хелперов и выработку IgE-антител [7]. Ферментативный гидролиз позволяет расщепить антигенные детерминанты казеина и сывороточных белков, что приводит к снижению их аллергенного потенциала. Молекулярная масса пептидов, ниже которой аллергенность гидролизата становится минимальной, составляет 2,5–3,0 кДа. От степени гидролиза зависит область применения белковых гидролизатов (табл. 1). При этом выделяют частичные гидролизаты, содержащие пептиды с различными молекулярными массами и минимальное количество свободных аминокислот, и глубокие гидролизаты, представленные короткоцепочечными пептидами и аминокислотами [12].

Таблица 1. **Характеристика гидролизатов молочных белков в зависимости от их назначения**

Table 1. **Characterization of milk protein hydrolysates depending on the purpose of their use**

Гидролизаты молочных белков	Степень гидролиза	Назначение	Молекулярная масса компонентов
Частичные гидролизаты	< 5 %	Технологические добавки – пенообразователи, эмульгаторы	> 8,0 кДа
	5–20 %	Функциональные продукты с пониженной аллергенностью, специализированные пищевые продукты для лечебного и спортивного питания	3,0–10,0 кДа; минимальное содержание свободных аминокислот
Глубокие гидролизаты	20–50 %	Гипоаллергенные пищевые продукты	< 3,0 кДа
		Продукты для зондового питания	< 1,0 кДа; 15–20 % свободных аминокислот
	> 80 %	Смеси для парентерального питания	< 0,5 кДа; преобладание свободных аминокислот

Среди различных способов определения степени гидролиза наиболее простым и экспрессным является pH-статический метод. Он не требует проведения этапа дериватизации, необходимого при титровании о-фталевым альдегидом или 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой, или этапов осаждения и центрифугирования при использовании трихлоруксусной кислоты.

При гидролизе белков в щелочных условиях происходит расщепление пептидной связи с высвобождением концевой карбоксильной группы в ионизированной форме. Образующиеся протоны распределяются между ионизированной и неионизированной формами концевой α-аминогруппы:

$$P - NH_3^+ \rightleftarrows P - NH_2 + H^+. \quad (1)$$

Однако свободные протоны приводят к снижению pH реакционной среды. Для поддержания постоянства pH требуется добавление щелочи, количество которой зависит от доли гидролизуемых пептидных связей, что может быть использовано для оценки степени гидролиза [13].

Степень гидролиза (СГ, %) белков рассчитывают по формуле [14]:

$$СГ = V \cdot N \cdot \frac{1}{\alpha} \cdot \frac{1}{m} \cdot \frac{1}{h} \cdot 100, \quad (2)$$

где V – объем щелочи, добавленной в ходе гидролиза, мл; N – молярная концентрация щелочи, моль/л; m – масса белка, г; h – количество пептидных связей в 1 г белка, h = 8,7 ммоль/г белков молока; α – степень диссоциации α-аминогрупп белков и пептидов при pH гидролиза [13], которую определяют по формуле:

$$\alpha = \frac{10^{(pH-pK)}}{1+10^{(pH-pK)}}. \quad (3)$$

При этом константа диссоциации (pK) образующихся α-аминогрупп зависит от температуры гидролиза (T, К) следующим образом [14]:

$$pK = 7{,}8 + \frac{(298 - T)}{(298 \cdot T)} \cdot 2400. \quad (4)$$

Необходимо отметить, что для более интенсивного расщепления белков молока можно использовать различные технологические подходы. Например, предварительная термообработка белкового субстрата обеспечивает разворачивание белковых молекул и повышает доступность пептидных связей к действию протеолитических ферментов [11]. Кроме того, совместное применение трипсина и алкалазы приводит к увеличению степени гидролиза белков и существенному снижению остаточной антигенности. Повышению степени гидролиза казеина и антиоксидантной активности пептидных фракций способствует последовательное внесение алкалазы и флаворзима [15].

Как отмечено выше, одними из основных биокатализаторов для гидролиза белков молока являются трипсин и нейтральная протеаза. При этом трипсин (КФ 3.4.21.4) избирательно гидролизует пептидные связи, образованные карбоксильными группами остатков осно́вных аминокислот – аргинина и лизина, а нейтральная протеаза (КФ 3.4.24.28) катализирует расщепление пептидных связей, которые образованы аминогруппами остатков гидрофобных аминокислот – лейцина и фенилаланина [16].

Таким образом, целью настоящего исследования является сравнительный анализ эффективности гидролиза белков молока трипсином и нейтральной протеазой при различных способах их внесения.

Экспериментальная часть. В работе использовали сухое обезжиренное молоко сорта «Стандарт» (содержание белка – 34 %, жира – 1 %, углеводов – 48 %; ОАО «Беллакт», Республика Беларусь), фермент трипсин (Sigma, США) и ферментный препарат на основе нейтральной протеазы (активность 3 380 ед/г; ООО «Фермент», Республика Беларусь).

Активность трипсина определяли по имеющейся методике [17].

Ферментативный гидролиз белков 2%-го раствора сухого обезжиренного молока проводили при температуре 37 °С и pH 8,0. По окончании протеолиза ферменты инактивировали при температуре 80 °С в течение 20 мин.

Степень гидролиза белков определяли pH-статическим методом. Значение pH реакционной среды контролировали с помощью pH-метра HI 83141 (Hanna, Германия). Постоянство pH поддерживали путем добавления 0,1 М раствора NaOH. Для расчета степени гидролиза использовали формулы (2)–(4).

Молекулярно-массовое распределение пептидных фракций анализировали методом гель-хроматографии на колонке 1,8 × 35 см с Sephadex G-50 Medium (Pharmacia Fine Chemicals, Швеция), предварительно откалиброванной по стандартным веществам[1]: трипсин (24 кДа), цитохром С (12,3 кДа; Serva Fein Biochimica, Германия), витамин B_{12} (1,36 кДа; Sigma, США). Свободный объем колонки, который составил 33,1 ± 0,1 мл, определяли по объему элюирования голубого декстрана 2000 (2000 кДа; Sigma, США). Перед нанесением на колонку раствор гидролизата фильтровали через обеззоленный фильтр «Синяя лента» (размер пор 3–5 мкм, ООО «Мелиор XXI», Российская Федерация). В качестве элюента использовали 0,025 М трис-HCl буферный раствор (pH 8,0). Детектирование осуществляли при длине волны 280 нм на спектрофотометре Specord 200 Plus (Analytik Jena, Германия).

Статистический анализ выполняли в программе Microsoft Office Excel 2010. Результаты экспериментов представлены как среднее арифметическое значение двух независимых измерений со стандартным отклонением. Компьютерную обработку профилей молекулярно-массового распределения пептидных фракций осуществляли в программе OriginPro 8.5.1 с помощью функции Гаусса.

Результаты и их обсуждение. *Выбор температуры и pH среды.* Анализ литературы [18–20] показал, что трипсин проявляет каталитическую активность при температуре 37–55 °С и pH 7,5–9,0. Оптимальными параметрами для нейтральной протеазы являются 30–60 °С и pH 6,0–9,0 [21]. В связи с этим для исследования эффективности протеолиза под действием трипсина и нейтральной протеазы при различных способах их внесения (отдельно, последовательно и совместно) выбрали температуру 37 °С и pH 8,0.

Анализ эффективности гидролиза белков молока трипсином. Протеолиз трипсином (активность 16,99 ± 0,04 нкат/мг) проводили при фермент-субстратных соотношениях 1 : 20, 1 : 40 и 1 : 60 в течение 240 мин. Полученные значения степени гидролиза белков приведены в табл. 2. Из представленных данных видно, что фермент-субстратное соотношение 1 : 20 обеспечивало более интенсивное протекание ферментативной реакции. Однако в ходе термической инактивации трипсина наблюдали образование осадка денатурированного фермента. В связи с тем что избыточный расход фермента приводит к накоплению потенциально аллергенного материала в гидролизате и требует дополнительной стадии очистки, то применение фермент-субстратного соотношения 1 : 20 являлось нерациональным. Кроме того, следует отметить, что при всех фермент-субстратных соотношениях значительное образование продуктов гидролиза происходит в течение 60 мин, в то время как дальнейшее протекание ферментативной реакции обеспечивает медленное увеличение степени гидролиза с завершением протеолиза на 210 мин. При этом снижение активности фермента обусловлено ингибирующим влиянием образующихся пептидов и аминокислот. На основании вышеизложенного можно заключить, что оптимальными параметрами протеолиза трипсином являются фермент-субстратное соотношение 1 : 40 и продолжительность гидролиза 210 мин.

Профиль молекулярно-массового распределения пептидных фракций, полученных при оптимальных параметрах гидролиза белков трипсином, приведен на рисунке, *а*. Компьютерное разделение пиков гауссианами позволяет рассчитать процентное содержание образовавшихся пептидов и определить объемы их элюирования. Как видно из табл. 3, в гидролизате содержится 81,2 ± 5,5 % пептидов с молекулярной массой менее 3,0 кДа.

[1] Уравнение калибровочного графика имеет вид: $\lg M = -0{,}0304 \cdot V_э + 5{,}6568$ ($R^2 = 0{,}9994$), где М – молекулярная масса, Да; $V_э$ – объем элюирования, мл.

Таблица 2. **Динамика изменения степени гидролиза белков молока при внесении ферментов по отдельности**

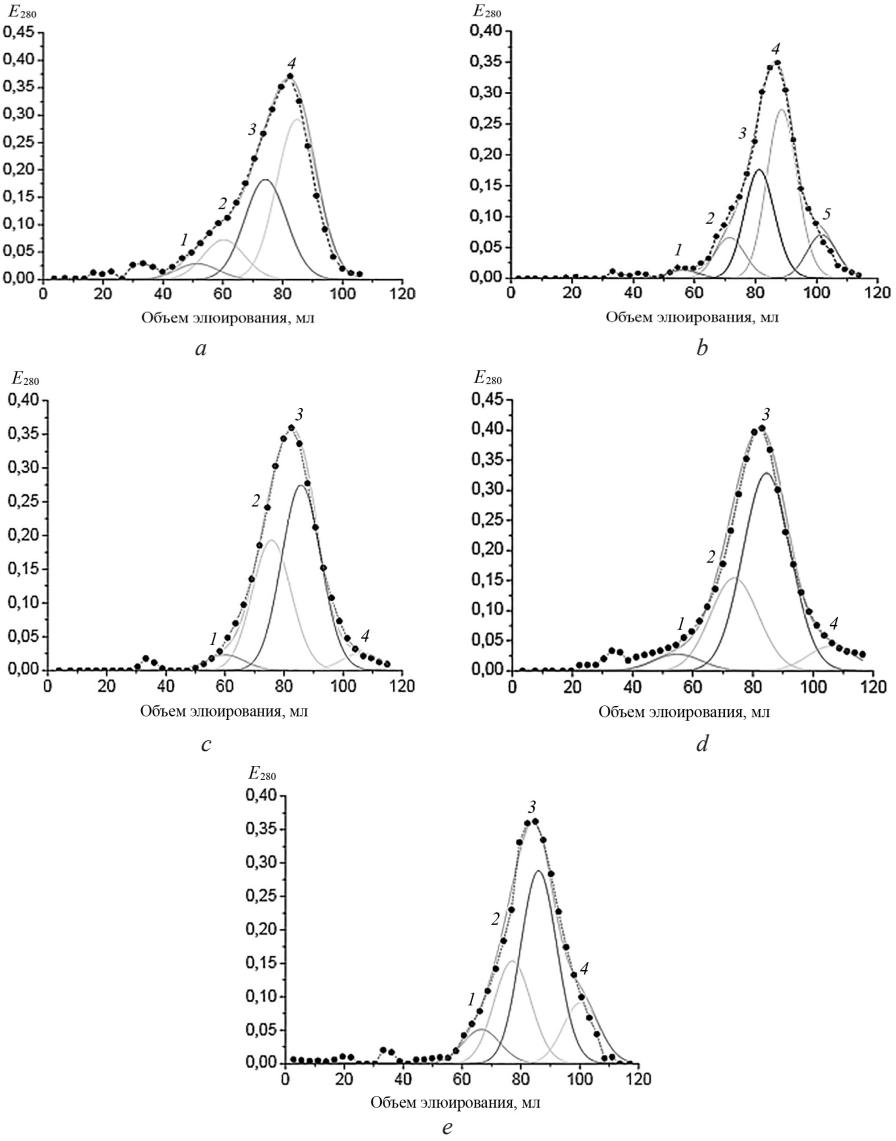
Table 2. **Dynamics of changes in the hydrolysis degree of milk proteins with the addition of enzymes separately**

Продолжительность протеолиза, мин	Степень гидролиза, %		
	Фермент-субстратное соотношение 1 : 20	Фермент-субстратное соотношение 1 : 40	Фермент-субстратное соотношение 1 : 60
Трипсин			
30	9,9 ± 0,5	8,1 ± 0,1	7,5 ± 0,3
60	11,9 ± 0,8	10,1 ± 0,3	9,6 ± 0,1
90	12,8 ± 0,5	11,2 ± 0,3	10,4 ± 0,3
120	13,4 ± 0,8	11,7 ± 0,5	11,0 ± 0,5
150	13,7 ± 0,8	12,2 ± 0,6	11,4 ± 0,5
180	14,1 ± 0,8	12,5 ± 0,6	11,7 ± 0,5
210	14,4 ± 0,6	12,8 ± 0,5	12,0 ± 0,4
240	14,4 ± 0,6	12,8 ± 0,5	12,0 ± 0,4
Нейтральная протеаза			
30	15,6 ± 1,3	13,7 ± 0,8	12,3 ± 0,3
60	17,6 ± 1,0	15,2 ± 0,8	13,7 ± 0,3
90	18,5 ± 0,8	16,1 ± 0,5	14,6 ± 0,1
120	19,2 ± 0,8	17,0 ± 0,3	15,6 ± 0,3
150	19,8 ± 1,0	17,6 ± 0,5	16,1 ± 0,1
180	20,1 ± 1,0	17,9 ± 0,5	16,7 ± 0,3
210	20,5 ± 1,0	18,3 ± 0,5	17,0 ± 0,3
240	20,8 ± 0,9	18,6 ± 0,4	17,3 ± 0,1
270	21,0 ± 0,9	18,8 ± 0,4	17,6 ± 0,1
300	21,2 ± 0,6	19,0 ± 0,1	17,9 ± 0,1
330	21,3 ± 0,4	19,0 ± 0,1	17,9 ± 0,1
360	21,4 ± 0,3	19,0 ± 0,1	17,9 ± 0,1
390	21,4 ± 0,3	19,0 ± 0,1	17,9 ± 0,1

Анализ эффективности гидролиза белков молока нейтральной протеазой. Гидролиз белков нейтральной протеазой осуществляли при фермент-субстратных соотношениях 1 : 20, 1 : 40 и 1 : 60 в течение 390 мин. Из табл. 2 видно, что ферментативная реакция более интенсивно протекает при фермент-субстратном соотношении 1 : 20. Необходимо отметить, что значительное образование продуктов гидролиза происходит в течение 120 мин при всех фермент-субстратных соотношениях, затем наблюдается постепенное увеличение степени гидролиза с окончанием протеолиза через 360 мин в случае фермент-субстратного соотношения 1 : 20 и через 300 мин в случае фермент-субстратных соотношений 1 : 40 и 1 : 60. Из полученных результатов следует, что оптимальными параметрами гидролиза белков нейтральной протеазой являются фермент-субстратное соотношение 1 : 20 и продолжительность протеолиза 360 мин.

Анализ профиля молекулярно-массового распределения (рисунок, *b*) показал, что гидролиз белков молока нейтральной протеазой при оптимальных параметрах приводит к получению гидролизата, содержащего 86,6 ± 4,7 % низкомолекулярных пептидов (см. табл. 3).

Анализ эффективности гидролиза белков молока при последовательном внесении трипсина и нейтральной протеазы. Протеолиз при последовательном внесении ферментов осуществляли двумя способами. При первом способе гидролиз белков проводили на протяжении 180 мин: сначала трипсином при фермент-субстратном соотношении 1 : 40 в течение 30 мин, а затем нейтральной протеазой при фермент-субстратном соотношении 1 : 20 в течение 150 мин. При этом установлено, что наибольшая степень гидролиза белков молока достигается в течение 150 мин (табл. 4). На основании анализа представленного на рисунке, *c* профиля молекулярно-массового распределения пептидных фракций следует, что в результате протеолиза образуется 94,9 ± 3,0 % низкомолекулярных пептидов (см. табл. 3). При втором способе гидролиз белков проводили на протяжении 210 мин: сначала трипсином при фермент-субстратном соотношении 1 : 40 в течение



Профили молекулярно-массового распределения пептидных фракций, полученных в результате гидролиза белков молока: *a* – трипсином; *b* – нейтральной протеазой; *c* – при последовательном внесении трипсина и через 30 мин нейтральной протеазы; *d* – при последовательном внесении трипсина и через 90 мин нейтральной протеазы; *e* – при совместном применении трипсина и нейтральной протеазы

Molecular weight distribution profiles of peptide fractions obtained by hydrolysis of milk proteins: *a* – by trypsin; *b* – by neutral protease; *c* – with sequential addition of trypsin followed by 30 min of neutral protease; *d* – with sequential addition of trypsin followed by 90 min of neutral protease; *e* – with joint application of trypsin and neutral protease

90 мин, а затем нейтральной протеазой при фермент-субстратном соотношении 1 : 20 в течение 120 мин. Как видно из табл. 4, наибольшая степень гидролиза белков молока достигается в течение 180 мин. Анализ профиля молекулярно-массового распределения (рисунок, *d*) показал, что полученный гидролизат содержит 94,9 ± 3,7 % пептидов с молекулярной массой менее 3,0 кДа (см. табл. 3).

Анализ эффективности гидролиза белков молока при совместном применении трипсина и нейтральной протеазы. Гидролиз белков при совместном внесении трипсина (фермент-субстратное соотношение 1 : 40) и нейтральной протеазы (фермент-субстратное соотношение 1 : 20) осуществляли в течение 150 мин. Показано, что расщепление белкового субстрата с наибольшей степенью гидролиза происходит в течение 120 мин (см. табл. 4). Профиль молекулярно-массового распределения пептидных фракций в полученном гидролизате приведен на рисунке, *e*. Как следует из табл. 3, гидролиз белков молока при совместном применении ферментов приводит к образованию 91,3 ± 1,1 % низкомолекулярных пептидов.

Таблица 3. **Характеристика пептидных фракций, полученных в результате гидролиза белков молока трипсином и нейтральной протеазой при различных способах их внесения**

Table 3. **Characterization of peptide fractions obtained by hydrolysis of milk proteins by trypsin and neutral protease using different addition methods**

Номер пика	Объем элюирования, мл	Молекулярная масса пептидной фракции, кДа	Содержание пептидной фракции в гидролизате, %
Трипсин			
1	49,5 ± 0,1	14,2 ± 0,1	6,7 ± 0,5
2	58,5 ± 0,6	7,4 ± 0,4	12,1 ± 1,4
3	73,5 ± 0,4	2,7 ± 0,1	35,3 ± 2,4
4	82,5 ± 0,1	1,4 ± 0,1	45,9 ± 1,5
Нейтральная протеаза			
1	55,3 ± 1,1	9,5 ± 0,7	2,3 ± 0,3
2	68,1 ± 2,3	3,9 ± 0,6	11,1 ± 0,2
3	78,3 ± 2,1	1,9 ± 0,3	29,4 ± 0,4
4	84,6 ± 0,2	1,2 ± 0,1	46,7 ± 1,5
5	100,2 ± 0,6	0,4 ± 0,1	10,5 ± 1,4
Последовательное внесение трипсина и через 30 мин нейтральной протеазы			
1	58,1 ± 0,2	7,8 ± 0,1	5,1 ± 1,1
2	73,5 ± 1,3	2,7 ± 0,2	37,0 ± 0,9
3	83,8 ± 2,1	1,3 ± 0,1	52,8 ± 0,7
4	105,2 ± 1,6	0,3 ± 0,1	5,1 ± 0,5
Последовательное внесение трипсина и через 90 мин нейтральной протеазы			
1	53,0 ± 0,3	11,1 ± 0,2	5,1 ± 0,5
2	71,9 ± 0,9	3,0 ± 0,1	28,0 ± 1,2
3	82,6 ± 1,1	1,4 ± 0,3	59,4 ± 0,6
4	104,1 ± 0,6	0,3 ± 0,1	7,5 ± 0,8
Совместное применение трипсина и нейтральной протеазы			
1	65,5 ± 0,9	4,7 ± 0,3	8,7 ± 0,2
2	76,0 ± 0,9	2,2 ± 0,1	26,4 ± 0,1
3	85,5 ± 1,8	1,1 ± 0,1	49,0 ± 0,2
4	99,7 ± 1,5	0,4 ± 0,1	15,9 ± 0,5

Таблица 4. **Динамика изменения степени гидролиза белков молока при последовательном и совместном внесении ферментов**

Table 4. **Dynamics of changes in the degree of hydrolysis of milk proteins during sequential and joint addition of enzymes**

Продолжительность протеолиза, мин	Степень гидролиза, %		
	Последовательное внесение трипсина и через 30 мин нейтральной протеазы	Последовательное внесение трипсина и через 90 мин нейтральной протеазы	Совместное применение трипсина и нейтральной протеазы
30	7,9 ± 0,3	8,2 ± 0,3	20,1 ± 0,1
60	17,4 ± 0,3	10,2 ± 0,4	22,3 ± 0,1
90	19,6 ± 0,3	11,3 ± 0,4	23,2 ± 0,1
120	20,5 ± 0,1	19,5 ± 0,1	23,7 ± 0,1
150	21,2 ± 0,1	21,0 ± 0,1	23,7 ± 0,1
180	21,2 ± 0,1	22,1 ± 0,1	–
210	–	22,1 ± 0,1	–

Сравнительный анализ эффективности гидролиза белков молока трипсином и нейтральной протеазой при различных способах их внесения. Характеристика гидролиза белков молока трипсином и нейтральной протеазой при различных способах их внесения представлена в табл. 5. Установлено, что последовательное и совместное внесение трипсина и нейтральной протеазы

позволяет получить больше низкомолекулярных пептидов за менее продолжительное время, чем использование только одного из ферментов, что обусловлено различной специфичностью ферментов по отношению к типу пептидной связи. При этом чем выше содержание низкомолекулярных пептидов в гидролизате, тем ниже риск развития аллергических реакций [7]. Однако при совместном применении трипсина и нейтральной протеазы образуется меньше низкомолекулярных пептидов, чем при последовательном внесении, что может быть связано с расщеплением одного фермента другим. Кроме того, применение только одного фермента позволяет получить частичные гидролизаты, в то время как последовательное и совместное внесение трипсина и нейтральной протеазы обеспечивает глубокое расщепление белкового субстрата. При этом частичные гидролизаты могут быть использованы в рецептурах функциональных продуктов с пониженной аллергенностью, а глубокие гидролизаты – в составе гипоаллергенных пищевых продуктов.

Таблица 5. **Характеристика протеолиза трипсином и нейтральной протеазой при различных способах их внесения**

Table 5. **Characterization of proteolysis by trypsin and neutral protease using different addition methods**

Способ внесения ферментов	Продолжительность гидролиза, мин	Степень гидролиза, %	Содержание низкомолекулярных пептидов в гидролизате, %	Молекулярные массы коротких пептидов, кДа
Трипсин	210	12,8 ± 0,5	81,2 ± 5,5	2,7 ± 0,1 1,4 ± 0,1
Нейтральная протеаза	360	21,4 ± 0,3	86,6 ± 4,7	1,9 ± 0,3 1,2 ± 0,1 0,4 ± 0,1
Последовательное внесение трипсина и через 30 мин нейтральной протеазы	150	21,2 ± 0,1	94,9 ± 3,0	2,7 ± 0,2 1,3 ± 0,1 0,3 ± 0,1
Последовательное внесение трипсина и через 90 мин нейтральной протеазы	180	22,1 ± 0,1	94,9 ± 3,7	3,0 ± 0,1 1,4 ± 0,3 0,3 ± 0,1
Совместное применение трипсина и нейтральной протеазы	120	23,7 ± 0,1	91,3 ± 1,1	2,2 ± 0,1 1,1 ± 0,1 0,4 ± 0,1

Заключение. В результате исследований подобраны оптимальные параметры гидролиза (температура 37 °С и pH 8,0) белков молока трипсином (фермент-субстратное соотношение 1 : 40) и нейтральной протеазой (фермент-субстратное соотношение 1 : 20). Методом гель-хроматографии на колонке с Sephadex G-50 Medium в сочетании с компьютерной обработкой профилей молекулярно-массового распределения пептидных фракций установлено, что протеолиз трипсином в течение 210 мин приводит к образованию 81,2 ± 5,5 % коротких пептидов, а при расщеплении белков нейтральной протеазой на протяжении 360 мин образуется 86,6 ± 4,7 % низкомолекулярных пептидов. Показано, что последовательное применение трипсина и нейтральной протеазы двумя способами (в течение 150 и 180 мин) позволяет получить в среднем 94,9 % коротких пептидов по сравнению с совместным использованием ферментов (продолжительность 120 мин; 91,3 ± 1,1 % низкомолекулярных пептидов). На основании вышеизложенного можно заключить, что содержание низкомолекулярных пептидов в гидролизате при различных способах внесения трипсина и нейтральной протеазы убывает в ряду: последовательное внесение > совместное внесение > нейтральная протеаза > трипсин.

Список использованных источников

1. Белковый гидролизат как источник биоактивных пептидов в пищевой продукции диабетического питания / О. В. Зинина, А. Д. Николина, Д. В. Хвостов [и др.] // Пищевые системы. – 2023. – Т. 6, № 4. – С. 440–448. https://doi.org/10.21323/2618-9771-2023-6-4-440-448

2. Investigation of functional, antioxidant, anti-inflammatory, and antidiabetic properties of legume seed protein hydrolysates / T. S. Adewole, M. C. Bieni, G. E. Ogundepo [et al.] // Food Hydrocolloids for Health. – 2024. – Vol. 5. – Art. ID 100175. – 12 p. https://doi.org/10.1016/j.fhfh.2023.100175

3. Protein hydrolysates in animal nutrition: industrial production, bioactive peptides, and functional significance / Y. Hou, Z. Wu, Z. Dai [et al.] // Journal of Animal Science and Biotechnology. – 2017. – Vol. 8, № 1. – Art. ID 24. https://doi.org/10.1186/s40104-017-0153-9

4. Влияние нетрадиционных источников белка на продуктивность бройлеров и микрофлору кишечника / И. А. Егоров, Т. В. Егорова, Г. Ю. Лаптев [и др.] // Птицеводство. – 2014. – № 11. – С. 2–6.

5. Effects of replacing fish meal with fermented soybean meal on the growth performance, intestinal microbiota, morphology and disease resistance of largemouth bass (*Micropterus salmoides*) / H. Yang, Y. Bian, L. Huang [et al.] // Aquaculture Reports. – 2022. – Vol. 22. – Art. ID 100954. https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2021.100954

6. Милентьева, И. С. Подбор рабочих параметров для проведения направленного протеолиза казеина с целью получения биопептидов / И. С. Милентьева, Н. И. Давыденко, А. Н. Расщепкин // Техника и технология пищевых производств. – 2020. – Т. 50, № 4. – С. 726–735. https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-4-726-735

7. Исследование процесса гидролиза белков молока с использованием ферментных препаратов отечественного производства / Е. С. Семенова, Е. С. Симоненко, С. В. Симоненко [и др.] // Пищевые системы. – 2023. – Т. 6, № 2. – С. 224–232. https://doi.org/10.21323/2618-9771-2023-6-2-224-232

8. Просеков, А. Ю. Анализ состава и свойств белков молока с целью использования в различных отраслях пищевой промышленности / А. Ю. Просеков, М. Г. Курбанова // Техника и технология пищевых производств. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 68а–71.

9. Химический состав и технологические свойства различных видов молочной сыворотки / И. В. Плотникова, Е. С. Шенцова, К. К. Полянский, Д. С. Писаревский // Сыроделие и маслоделие. – 2020. – № 3. – С. 43–45. https://doi.org/10.31515/2073-4018-2020-3-43-45

10. Использование протеолитических ферментов для получения белковых гидролизатов пищевого назначения из вторичного сырья / Е. В. Костылева, А. С. Середа, И. А. Великорецкая [и др.] // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92, № 1. – С. 116–132. https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-116-132

11. Головач, Т. Н. Гидролиз белков молока ферментными препаратами и протеолитическими системами молочнокислых бактерий / Т. Н. Головач, В. П. Курченко // Труды БГУ. Серия: Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем. – 2012. – Т. 7, № 1–2. – С. 106–126.

12. Перспективы использования гидролизатов сывороточных белков в технологии кисломолочных продуктов / О. В. Королёва, Е. Ю. Агаркова, С. Г. Ботина [и др.] // Молочная промышленность. – 2013. – № 7. – С. 66–68.

13. Rutherfurd, S. M. Methodology for determining degree of hydrolysis of proteins in hydrolysates: a review / S. M. Rutherfurd // Journal of AOAC International. – 2010. – Vol. 93, № 5. – P. 1515–1522. https://doi.org/10.1093/jaoac/93.5.1515

14. Butre, C. I. Influence of water availability on the enzymatic hydrolysis of proteins / C. I. Butre, P. A. Wierenga, H. Gruppen // Process Biochemistry. – 2014. – Vol. 49, № 11. – P. 1903–1912. https://doi.org/10.1016/j.procbio.2014.08.009

15. Rao, P. S. Impact of sequential enzymatic hydrolysis on antioxidant activity and peptide profile of casein hydrolysate / P. S. Rao, R. Bajaj, B. Mann // Journal of Food Science and Technology. – 2020. – Vol. 57, № 12. – P. 4562–4575. https://doi.org/10.1007/s13197-020-04495-2

16. Whitaker, J. R. Handbook of food enzymology / J. R. Whitaker, A. G. J. Voragen, D. W. S. Wong. – Boca Raton: CRC Press, 2002. – 1128 p. https://doi.org/10.1201/9780203910450

17. Covalent chromatography for chymotrypsin-like proteases using a diphenyl 1-amino-2-phenylethylphosphonate derivative / S. Ono, J. Murai, S. Furuta [et al.] // Journal of Biological Macromolecules. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 78–85. https://doi.org/10.14533/jbm.13.78

18. Ферментативный гидролиз соевого белка / Д. В. Соколов, Б. А. Болхонов, С. Д. Жамсаранова [и др.] // Техника и технология пищевых производств. – 2023. – Т. 53, № 1. – С. 86–96. https://doi.org/10.21603/2074-9414-2023-1-2418

19. Исследование процессов взаимодействия трипсина с ионообменными волокнами и хитозаном / С. М. Панкова, Ф. А. Сакибаев, М. Г. Холявка [и др.] // Биоорганическая химия. – 2021. – Т. 47, № 3. – С. 400–412. https://doi.org/10.31857/S0132342321030143

20. Trypsin from pyloric caeca of Asian seabass: purification, characterization, and its use in the hydrolysis of acid-soluble collagen / U. Patil, K. A. Baloch, S. H. Nile [et al.] // Foods. – 2023. – Vol. 12. – Art. ID 2937. https://doi.org/10.3390/foods12152937

21. Characterization of yeast protein hydrolysate for potential application as a feed additive / J. H. Min, Y. J. Lee, H. J. Kang [et al.] // Food Science of Animal Resources. – 2024. – Vol. 44, № 3. – P. 723–737. https://doi.org/10.5851/kosfa.2024.e33

References

1. Zinina O. V., Nikolina A. D., Khvostov D. V., Rebezov M. B., Zavyalov S. N., Akhmedzyanov R. V. Protein hydrolysate as a source of bioactive peptides in diabetic food products. *Pishchevye sistemy = Food Systems*, 2023, vol. 6, no. 4, pp. 440–448 (in Russian). https://doi.org/10.21323/2618-9771-2023-6-4-440-448

2. Adewole T. S., Bieni M. C., Ogundepo G. E., Odekanyin O. O., Kuku A. Investigation of functional, antioxidant, anti-inflammatory, and antidiabetic properties of legume seed protein hydrolysates. *Food Hydrocolloids for Health*, 2024, vol. 5, art. ID 100175. https://doi.org/10.1016/j.fhfh.2023.100175

3. Hou Y., Wu Z., Dai Z., Wang G., Wu G. Protein hydrolysates in animal nutrition: industrial production, bioactive peptides, and functional significance. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2017, vol. 8, art. ID 24. https://doi.org/10.1186/s40104-017-0153-9

4. Egorov I. A., Egorova T. V., Laptev G. Yu., Novikova N. I., Nikonov I. N., Il'ina L. A. The influence of unconventional protein sources on meat productivity and intestinal microflora in broilers. *Ptitsevodstvo = Aviculture*, 2014, no. 11, pp. 2–6 (in Russian).

5. Yang H., Bian Y., Huang L., Lan Q., Ma L., Li X., Leng X. Effects of replacing fish meal with fermented soybean meal on the growth performance, intestinal microbiota, morphology and disease resistance of largemouth bass (*Micropterus salmoides*). *Aquaculture Reports*, 2022, vol. 22, art. ID 100954. https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2021.100954

6. Milentyeva I. S., Davydenko N. I., Rasshchepkin A. N. Casein proteolysis in bioactive peptide production: optimal operating parameters. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv = Food Processing: Techniques and Technology*, 2020, vol. 50, no. 4, pp. 726–735 (in Russian). https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-4-726-735

7. Semenova E. S., Simonenko E. S., Simonenko S. V., Zorin S. N., Petrov N. A., Mazo V. K. Study of parameters of milk proteins hydrolysis with the help of Russian-produced enzyme preparations. *Pishchevye sistemy = Food Systems*, 2023, vol. 6, no. 2, pp. 224–232 (in Russian). https://doi.org/10.21323/2618-9771-2023-6-2-224-232

8. Prosekov A. U., Kurbanova M. G. Analysis of the composition and properties of milk proteins for use in various branches of the food industry. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv = Food Processing: Techniques and Technology*, 2009, vol. 15, no. 4, pp. 68a–71 (in Russian).

9. Plotnikova I. V., Shentsova E. S., Polyanskii K. K., Pisarevskii D. S. Chemical composition and technological properties of various types of whey. *Syrodelie i maslodelie = Cheese and buttermaking*, 2020, no. 3, pp. 43–45 (in Russian). https://doi.org/10.31515/2073-4018-2020-3-43-45

10. Kostyleva E. V., Sereda A. S., Velikoretskaya I. A., Kurbatova E. I., Tsurikova N. V. Proteases for obtaining of food protein hydrolysates from proteinaceous by-products. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*, 2023, vol. 92, no. 1, pp. 116–132 (in Russian). https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-116-132

11. Golovach T. N., Kurchenko V. P. Hydrolysis of milk proteins by enzyme preparations and proteolytic systems of lactic acid bacteria. *Trudy BGU. Seriya: Fiziologicheskie, biokhimicheskie i molekulyarnye osnovy funktsionirovaniya biosistem = Proceedings of the BSU. Series of Physiological, Biochemical and Molecular Biology Sciences*, 2012, vol. 7, no. 1–2, pp. 106–126 (in Russian).

12. Koroleva O. V., Agarkova E. Yu., Botina S. G., Nikolaev I. V., Ponomareva N. V., Mel'nikova E. I., Kharitonov V. D., Prosekov A. Yu., Krokhmal' M. V., Rozhkova I. V. Prospects for the use of whey protein hydrolysates in fermented milk product technology. *Molochnaya promyshlennost' = Dairy Industry*, 2013, no. 7, pp. 66–68 (in Russian).

13. Rutherfurd S. M. Methodology for determining degree of hydrolysis of proteins in hydrolysates: a review. *Journal of AOAC International*, 2010, vol. 93, no. 5, pp. 1515–1522. https://doi.org/10.1093/jaoac/93.5.1515

14. Butre C. I., Wierenga P. A., Gruppen H. Influence of water availability on the enzymatic hydrolysis of proteins. *Process Biochemistry*, 2014, vol. 49, no. 11, pp. 1903–1912. https://doi.org/10.1016/j.procbio.2014.08.009

15. Rao P. S., Bajaj R., Mann B. Impact of sequential enzymatic hydrolysis on antioxidant activity and peptide profile of casein hydrolysate. *Journal of Food Science and Technology*, 2020, vol. 57, no. 12, pp. 4562–4575. https://doi.org/10.1007/s13197-020-04495-2

16. Whitaker J. R., Voragen A. G. J., Wong D. W. S. *Handbook of Food Enzymology*. Boca Raton, CRC Press, 2002. 1128 p. https://doi.org/10.1201/9780203910450

17. Ono S., Murai J., Furuta S., Doike K., Manzaki F., Yoshimura T., Kuroda H., Umezaki M., Oyama H. Covalent chromatography for chymotrypsin-like proteases using a diphenyl 1-amino-2-phenylethylphosphonate derivative. *Journal of Biological Macromolecules*, 2013, vol. 13, no. 3, pp. 78–85. https://doi.org/10.14533/jbm.13.78

18. Sokolov D. V., Bolkhonov B. A., Zhamsaranova S. D., Lebedeva S. N., Bazhenova B. A. Enzymatic hydrolysis of soy protein. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv = Food Processing: Techniques and Technology*, 2023, vol. 53, no. 1, pp. 86–96 (in Russian). https://doi.org/10.21603/2074-9414-2023-1-2418

19. Pankova S. M., Sakibaev F. A., Holyavka M. G., Vyshkvorkina Y. M., Lukin A. N., Artyukhov V. G. Studies of the processes of the trypsin interactions with ion exchange fibers and chitosan. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2021, vol. 47, pp. 765–776 (in Russian). https://doi.org/10.1134/s1068162021030146

20. Patil U., Baloch K. A., Nile S. H., Kim J. T., Benjakul S. Trypsin from pyloric caeca of Asian seabass: purification, characterization, and its use in the hydrolysis of acid-soluble collagen. *Foods*, 2023, vol. 12, art. ID 2937. https://doi.org/10.3390/foods12152937

21. Min J. H., Lee Y. J., Kang H. J., Moon N. R., Park Y. K., Joo S. T., Jung Y. H. Characterization of yeast protein hydrolysate for potential application as a feed additive. *Food Science of Animal Resources*, 2024, vol. 44, no. 3, pp. 723–737. https://doi.org/10.5851/kosfa.2024.e33

Информация об авторах

Леонтьев Виктор Николаевич – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: leontiev@belstu.by; https://orcid.org/0000-0001-5348-4350

Лазовская Олеся Илгамовна – магистр химических наук, ассистент. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lazovskaya@belstu.by; https://orcid.org/0009-0006-0919-3736

Попеня Анна Руслановна – студент. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: popenyaa@mail.ru

Information about the authors

Leontiev Viktor N. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leontiev@belstu.by; https://orcid.org/0000-0001-5348-4350

Lazovskaya Olesya I. – M. Sc. (Chemistry), Research Assistant. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lazovskaya@belstu.by; https://orcid.org/0009-0006-0919-3736

Popenya Anna R. – Student. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: popenyaa@mail.ru

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

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ

TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

УДК 661.85
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-237-245

Поступила в редакцию 03.02.2025
Received 03.02.2025

О. Б. Дормешкин, М. С. Мохорт, А. Н. Гаврилюк, А. И. Клындюк, А. А. Бышик

Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ГЕКСАФТОРСИЛИКАТА НАТРИЯ В СИСТЕМЕ Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O

Аннотация. Представлены новые научные данные о растворимости гексафторсиликата натрия в системе Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O в интервале изменения содержания ортофосфорной кислоты 40–65 мас.% в изотермических и политермических условиях. Установлено снижение растворимости гексафторсиликата натрия в растворах ортофосфорной кислоты, при увеличении ее содержания от разбавленных до концентрированных растворов на всем интервале изменения температуры от 20 до 80 °С. Данное явление, по мнению авторов, обусловлено снижением количества растворителя (H_2O) по мере возрастания концентрации кислоты, а также ростом числа молекул воды для гидратации ионов, в частности $H_5P_2O_8^-$, образующихся при диссоциации молекул ортофосфорной кислоты, диполи которых не участвуют в процессе растворения соли. Изменение содержания кислоты оказывает значительно большее влияние на изменение растворимости по сравнению с температурой, что позволило сделать вывод о том, что обесфторивание концентрированных растворов ортофосфорной кислоты предпочтительнее, поскольку позволяет достичь более высокой степени обесфторивания при использовании в качестве осадительного реагента солей щелочных металлов. Анализ представленных данных по влиянию температуры и содержания ортофосфорной кислоты является основанием для последующего выбора оптимальных условий осуществления технологического процесса обесфторивания экстракционной фосфорной кислоты методом осаждения с использованием солей щелочных металлов и прогнозирования достигаемого остаточного содержания фторид-ионов.

Ключевые слова: ортофосфорная кислота, кремнефторид натрия, фтор-ион, растворимость, обесфторивание, изотермы, политермы, равновесие, кинетика

Для цитирования. Исследование растворимости гексафторсиликата натрия в системе Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O / О. Б. Дормешкин, М. С. Мохорт, А. Н. Гаврилюк [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 237–245. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-237-245

O. B. Dormeshkin, M. S. Mokhart, A. N. Hauryliuk, A. I. Klyndyuk, A. A. Byshyk

Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus

SOLUBILITY STUDY SODIUM HEXAFLUOROSILICATE IN THE SYSTEM Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O

Abstract. New scientific data on the solubility sodium hexafluorosilicate in the Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O system in the range of changes in the content of orthophosphoric acid 40–65 wt.% under isothermal and polythermal conditions are presented. A decrease in the solubility of sodium hexafluorosilicate in solutions of orthophosphoric acid was established, with an increase in its concentration from dilute to content solutions over the entire range of temperature changes from 20 to 80 °C. This phenomenon, according to the authors, is due to a decrease in the amount of solvent (H_2O) as the concentration of the acid increases on the one hand, as well as an increase in the number of water molecules for ion hydration, in particular $H_5P_2O_8^-$ formed during the dissociation of orthophosphoric acid molecules, the dipoles of which do not participate in the process of salt dissolution. A change in the content of an acid has a much greater effect on the change in solubility compared to temperature, which led to the conclusion that defluorination of concentrated solutions of orthophosphoric acid is more preferable, since it allows to achieve a higher degree of defluorination when using alkali metal salts as a precipitating reagent. The analysis of the presented data on the effect of temperature and content of orthophosphoric acid is the basis for the subsequent selection of optimal conditions for the technological process of defluorination of extractive phosphoric acid by the method of precipitation using alkali metal salts and the prediction of the achieved residual content of fluoride ions.

Keywords: orthophosphoric acid, sodium hexafluorosilicate, fluoro-ion, solubility, defluorination, isotherms, polytherms, equilibrium, kinetics

For citation. Dormeshkin O. B., Mokhart M. S., Hauryliuk A. N., Klyndyuk A. I., Byshyk A. A. Solubility study sodium hexafluorosilicate in the system Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 3, pp. 237–245 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-237-245

Введение. Одним из перспективных и востребованных на мировом рынке видов химической продукции являются технические, кормовые и пищевые фосфаты, представляющие неорганические соли фосфорной кислоты. Так, по данным Data Bridge Market Research, объем рынка кормовых фосфатов в 2024 г. оценивался в 2,82 млрд долларов США и, как ожидается, достигнет 3,43 млрд долларов США к 2029 г. [1]. Растущая угроза заболеваний скота, быстрая урбанизация и рост спроса на мясную и молочную продукцию еще больше увеличат темпы роста. Мировой спрос на рынке пищевых фосфатов к 2032 г., согласно прогнозам, достигнет почти 200 млн долларов США по сравнению с 20 млн долларов США в 2023 г., а среднегодовой темп роста составит 7,28 % [2].

В связи с высокими требованиями к качеству исходной ортофосфорной кислоты, в частности по содержанию примесей, до последнего времени для получения фосфатных солей использовалась главным образом термическая фосфорная кислота (ТФК). Однако, несмотря на ее высокое качество, начиная с 80-х гг. XX в. производство ТФК неуклонно сокращается, так как является энергоемким, дорогостоящим и экологически опасным [3–5]. Так, на территории России в настоящее время производство ТФК прекращено полностью. Снижение мощностей производств термической кислоты привело к поиску новых методов получения очищенной фосфорной кислоты. Согласно прогнозам Future Market Insights (FMI) в период с 2023 по 2033 г. мировой спрос на очищенную кислоту будет расти на 4,7 % ежегодно. Сдерживающими факторами роста мирового рынка очищенной кислоты выступают стоимость ее производства ввиду сложности и ресурсоемкости процессов очистки исходной экстракционной фосфорной кислоты (ЭФК), а также необходимость проведения ряда технологических стадий, требующих больших затрат на установку, эксплуатацию и обслуживание оборудования. Одними из наиболее эффективных и относительно дешевых методов очистки ЭФК являются химические методы, основанные на осаждении примесей (наиболее вредная примесь – фтор) в составе труднорастворимых кремнефторидов [6]. Введение дополнительных стадий упарки и отдувки позволяет дополнительно понизить остаточное содержание фтора [7]. Однако разработка новых эффективных методов химической очистки ЭФК и установление оптимального режима обесфторивания требует наличия данных о растворимости гексафторсиликатных солей в указанной системе. Знание физико-химических свойств гексафторсиликатов, в частности их растворимости, позволяет лучше понять имеющие место негативные процессы, связанные с осаждением кремнефторидов на греющих поверхностях и газоходах систем санитарной очистки отходящих газов в производстве ЭФК, выбрать наиболее эффективные пути снижения этого негативного эффекта [8].

В литературе встречаются ограниченные сведения о растворимости гексафторсиликатных солей X_2SiF_6 (где X – Na^+, K^+, NH_4^+) [9–12]. Например, имеющиеся данные о растворимости в системе Na_2SiF_6–H_2O в интервале температур от 0 до 100 °С свидетельствуют о значительном возрастании растворимости с 4,35 до 24,50 г/л в обозначенном температурном интервале [10]. Как указывают одни ученые, с увеличением содержания фосфорной кислоты и уменьшением температуры растворимость гексафторсиликата натрия снижается [11]. Однако приведенные данные требуют уточнения, так как представлены общими зависимостями и не могут быть использованы с целью выполнения расчетов. Другими изучена активность воды в растворах гексафторсиликатных солей от разбавления до насыщения (система X_2SiF_6–H_2O), а также произведение растворимости и термодинамические свойства (стандартная молярная энергия Гиббса образования из простых веществ) при 353,15 К [12]. Третьи приводят наиболее полные данные о растворимости гексафторсиликатных солей (K_2SiF_6, Na_2SiF_6 и $(NH_4)_2SiF_6$) в растворах кислот (фтороводородная, соляная, серная и азотная) в изотермических условиях при 20 °С [13]. На основании результатов исследований авторами сделаны выводы, что растворимость изученных соединений существенно варьируется в зависимости от природы и концентрации кислотного раствора. Отмечено, что важную роль при изучении растворимости гексафторсиликатов играет величина ионной

силы раствора, зависящая от вида и содержания кислоты. В частности, растворимость Na_2SiF_6 в растворе HF возрастает на всем интервале изменения содержания кислоты от 0 до 30 моль/л, тогда как для остальных кислот кривая растворимости Na_2SiF_6 по мере увеличения содержания кислот возрастает, достигая максимума при содержании кислоты около 1 моль/л, и далее резко снижается, достигая конечных значений более низких, по сравнению с его растворимостью в H_2O. При этом рассчитанные значения ионной силы в растворе для всех указанных выше кислот возрастают на всем интервале по мере увеличения содержания. По мнению авторов статьи, характер зависимости растворимости Na_2SiF_6 от содержания кислот хорошо коррелируется с величиной ионной силы в растворе. При низких значениях ионной силы, характерных для разбавленных растворов, результаты взаимодействия между ионами в растворе являются самыми низкими согласно законам Дэвиса, что обусловливает более высокую растворимость Na_2SiF_6 в этих растворах. По мере возрастания содержания кислоты и, соответственно, ионной силы увеличение взаимодействия между ионами в растворе приводит к снижению растворимости фторсиликата [13]. Указанные выше особенности изменения растворимости Na_2SiF_6 от содержания кислот характерены при введении в растворы солей индифферентных электролитов, к которым относятся соляная, серная, азотная кислоты, и хорошо согласуются с теорией Дебая–Хюккеля в рамках ее трех приближений [14]. Эффект снижения растворимости по мере возрастания содержания для всех исследуемых кислот свойственен также для $(NH_4)_2SiF_6$. В то же время для K_2SiF_6, несмотря на близость к Na_2SiF_6, растворимость возрастает на всем интервале изменения содержания. Имеющиеся в литературе [13] данные о растворимости гексафторсиликата натрия в системе Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O достаточно подробно изучены для разбавленных растворов ортофосфорной кислоты и не могут быть использованы в целях расчета применительно к концентрированным растворам ортофосфорной кислоты, что предопределяет необходимость проведения самостоятельных исследований растворимости в указанных системах для области более высоких содержаний и температур, соответствующих реальным условиями действующего производства экстракционной фосфорной кислоты и принятого комбинированного метода очистки ЭФК.

Таким образом, имеющиеся литературные данные свидетельствуют о сложном характере изменения растворимости гексафторсиликатов, зависящем как от вида и содержания растворителя, так и от температуры растворения. Сведения о растворимости Na_2SiF_6 в ортофосфорной кислоте носят отрывочный характер и недостаточны для прогнозирования и оценки растворимости и остаточного содержания фторид-иона в интервалах изменения содержания ортофосфорной кислоты и температуры, типичных для условий действующих производств ЭФК и процессов ее очистки реагентными методами с получением очищенной экстракционной фосфорной кислоты (ОЭФК).

Целью исследований, результаты которых представлены в настоящей статье, явилось получение новых научных данных о растворимости Na_2SiF_6 в растворах ортофосфорной кислоты в изотермических и политермических условиях.

Методика эксперимента и методы исследования. В качестве исходных компонентов использовали химические реактивы: H_3PO_4 квалификации «ч. д. а» (ООО «Химспециализация»); Na_2SiF_6 квалификации «ч. д. а» (ООО «Химический завод фторсолей»).

Образцы анализировали на содержание соответствующих элементов с использованием стандартных методов, регламентируемых нормативной документацией. В частности, определение содержания фосфора проводили фотоколориметрическим методом по желтому фосфорнованадиевомолибденовому комплексу [15]. Относительная ошибка метода – ±1 %. При определении фосфора за результат анализа принимали среднее арифметическое двух параллельных определений, допускаемые расхождения между которыми не превышали 0,2–0,5 % при доверительной вероятности $P = 0{,}95$. Извлечение фтора осуществляли отгонкой при постоянной температуре с последующим определением его содержания с помощью ионоселективного электрода [16].

Изучение растворимости гексафторсиликата натрия в системе Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O проводили согласно принятой методике исследования растворимости многокомпонентных водно-солевых систем [17]. Для получения информации о состоянии водно-солевых систем в изотермических и политермических условиях достаточно определить состав растворов в эвтонических

точках исследуемых систем при заданной температуре [17]. Эксперименты по исследованию растворимости выполняли на установке, представляющей собой герметичный стеклянный реактор модели Lenz LF100 (Lenz Laborglas GmbH&Co) с перемешивающим устройством модели OVS-S05 (DAIHAN Sc. Group), термостатируемый при заданной температуре с точностью ±0,1 °C при помощи циркуляционного термостата модели WCB-22 (DAIHAN Sc. Group).

На первом этапе исследований изучали кинетику установления равновесия в указанной системе в интервале изменения содержания ортофосфорной кислоты 40–65 мас.% в изотермических (20 °C) и политермических (20–80 °C) условиях. Выбранный интервал варьирования температуры и содержания кислоты отвечал фактическому изменению указанных параметров при получении ОЭФК [6].

Раствор ортофосфорной кислоты заданного содержания термостатировали в реакторе при установленной температуре и вносили навеску гексафторсиликата натрия с учетом его 50%-го избытка от величины растворимости в воде. После внесения соли через заданные интервалы времени перемешивание кратковременно прекращали и отбирали пробу жидкой фазы с ее последующим центрифугированием и химическим анализом фугата на содержание фторид-ионов. Равновесие считалось установившимся при постоянстве состава проб жидкой фазы во времени.

На втором этапе исследований изучали растворимость гексафторсиликата натрия в системе Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O в изотермических и политермических условиях в интервале изменения температур 20–80 °C и содержания ортофосфорной кислоты 30–65 мас.%. Раствор ортофосфорной кислоты с известным содержанием термостатировали в реакторе и вносили навеску гексафторсиликата натрия с учетом его 50%-го избытка от величины растворимости в воде, после чего систему выдерживали при перемешивании в течение заданного промежутка времени, установленного по результатам первого этапа исследований, необходимого для достижения равновесия при данной температуре и содержании ортофосфорной кислоты. Далее перемешивание прекращали, суспензию разделяли, а жидкую фазу анализировали на содержание фторид-иона.

Расчет ионной силы растворов выполняли по формуле, предложенной Льюисом и Рендэллом [18]:

$$I = \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{n} m_i z_i^2,$$

где m_i – моляльная концентрация и z_i – заряд i-го иона.

Колориметрические определения проводили с использованием спектрофотометра SP 8001 (Metertech Inc.), пламенно-фотометрические – на фотометре пламенном автоматическом PFP7 фирмы JENWAY (Jenway Ltd.).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований кинетики установления равновесия в системе Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O в изотермическом режиме при изменении содержания ортофосфорной кислоты, а также в политермических режимах в интервале изменения температур 20–80 °C для кислот с различным содержанием (40–65 мас.%) показали, что увеличение содержания ортофосфорной кислоты привело к снижению растворимости кремнефторида натрия и, следовательно, содержания фторид-иона (рис. 1), что коррелирует с литературными данными о характере зависимости растворимости Na_2SiF_6 в растворах кислот [13]. Кинетические кривые изменения растворимости для различных содержаний кислоты имели одинаковый вид и в течение 5,5–6 ч выходили на плато, что свидетельствовало о достижении равновесия.

Анализ кинетических кривых изменения растворимости гексафторсиликата натрия в системе Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O в зависимости от изменения температур (рис. 2, 3) показал, что увеличение температуры привело к существенному увеличению как растворимости кремнефторида натрия, так и скорости установления равновесия. Возрастание скорости установления равновесия подтвердило теоретические положения о влиянии температуры на скорость гетерогенных процессов в системе жидкость–твердое (в частности, о возрастании скорости диффузионных процессов за счет существенного снижения вязкости растворов фосфорной кислоты по мере увеличения температуры (табл. 1), а также о возрастании константы скорости гидротации ионов

Таблица 1. **Кинематическая вязкость растворов фосфорной кислоты в интервале температур 20–70 °С, м²/с [19]**

Table 1. **Kinematic viscosity of phosphoric acid solutions in the temperature range of 20–70 °C, m²/s [19]**

Содержание H_3PO_4, мас.%	Температура, °С			
	20	40	60	70
30	$2{,}2 \cdot 10^{-6}$	$1{,}4 \cdot 10^{-6}$	$1{,}0 \cdot 10^{-6}$	$0{,}9 \cdot 10^{-6}$
40	$3{,}0 \cdot 10^{-6}$	$1{,}9 \cdot 10^{-6}$	$1{,}3 \cdot 10^{-6}$	$1{,}2 \cdot 10^{-6}$
50	$4{,}3 \cdot 10^{-6}$	$2{,}6 \cdot 10^{-6}$	$1{,}8 \cdot 10^{-6}$	$1{,}6 \cdot 10^{-6}$
60	$6{,}6 \cdot 10^{-6}$	$3{,}9 \cdot 10^{-6}$	$2{,}5 \cdot 10^{-6}$	$2{,}2 \cdot 10^{-6}$
70	$1{,}1 \cdot 10^{-5}$	$6{,}1 \cdot 10^{-6}$	$3{,}9 \cdot 10^{-6}$	$3{,}2 \cdot 10^{-6}$
80	$2{,}0 \cdot 10^{-5}$	$1{,}8 \cdot 10^{-5}$	$6{,}2 \cdot 10^{-6}$	$4{,}9 \cdot 10^{-6}$

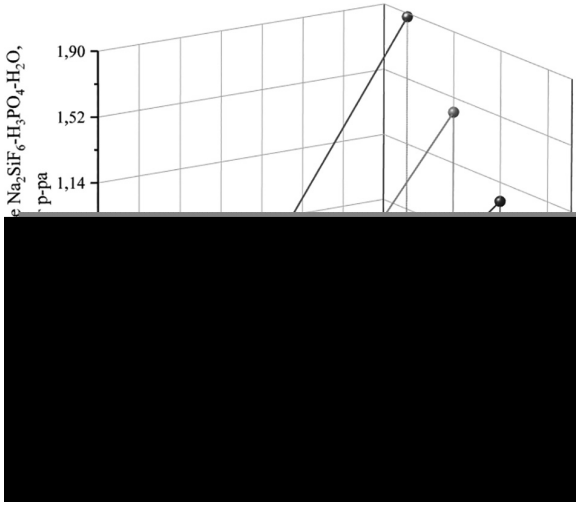


Рис. 4. Изотермы растворимости гексафторсиликата натрия в системе Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O

Fig. 4. Solubility isotherms sodium hexafluorosilicate in the Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O system

Анализ характера изменения изотерм растворимости (рис. 4, табл. 2) позволил сделать вывод о возрастании растворимости кремнефторида натрия по мере увеличения температуры и снижения содержания кислоты. Причем изменение содержания кислоты оказывало значительно большее влияние по сравнению с температурой. Так, для 80 °С величина равновесного содержания кремнефторида натрия в воде составила 1,844 мас.% (по литературным данным [9]), а в интервале изменения содержания кислоты 30–65 мас.% снизилась с 0,769 до 0,228 мас.%. Таким образом, можно сделать вывод, что проведение процесса обесфторивания концентрированных растворов ортофосфорной кислоты более предпочтительно, поскольку позволяет достичь более высокой степени обесфторивания при использовании в качестве осадительного реагента солей щелочных металлов. Полученные данные о характере изменения растворимости кремнефторида натрия в зависимости от температуры и содержания кислоты хорошо коррелируются со значениями, приведенными о снижении растворимости гексафторсиликатов по мере возрастания величины ионной силы раствора в присутствии индифферентного электролита согласно теории Дебая–Хюккеля [13]. Так, по мере возрастания содержания до 65 % при 20 °С ионная сила возрастает от 0,117 (для H_2O) до 0,379, при этом растворимость кремнефторида натрия снижается с 0,444 до 0,033 мас.% (см. табл. 2).

Таблица 2. **Растворимость гексафторсиликата натрия и расчетное значение ионной силы в системе Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O в интервале температур 20–80 °С, мас.% (в пересчете на фторид-ион)**

Table 2. **Solubility sodium hexafluorosilicate and ionic strength calculation in the Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O system in the temperature range of 20–80 °C, wt.% (in terms of fluoride-ion)**

Показатель	Температура, ионная сила							
	20 °С	I	40 °С	I	60 °С	I	80 °С	I
Содержание H_3PO_4, мас.%:								
30	0,257	0,225	0,270	0,230	0,297	0,240	0,466	0,304
40	0,163	0,234	0,170	0,237	0,188	0,245	0,295	0,292
45	0,131	0,254	0,137	0,257	0,151	0,264	0,237	0,305
50	0,093	0,276	0,125	0,293	0,136	0,299	0,222	0,344
55	0,075	0,305	0,099	0,320	0,109	0,325	0,177	0,365

Окончание табл. 2

Показатель	Температура, ионная сила							
	20 °C	I	40 °C	I	60 °C	I	80 °C	I
60	0,056	0,339	0,075	0,352	0,082	0,356	0,147	0,399
65	0,033	0,379	0,042	0,385	0,073	0,409	0,138	0,458
Растворимость в H_2O	0,444	0,117	0,618	0,163	0,858	0,226	1,118	0,294

Установленное снижение растворимости гексафторсиликата натрия в растворах ортофосфорной кислоты при увеличении ее содержания от разбавленных до концентрированных растворов на всем интервале изменения температур объясняется, по мнению авторов, снижением, с одной стороны, количества растворителя (H_2O) по мере возрастания содержания кислоты, а также ростом числа молекул воды, расходующихся на гидратацию ионов, в частности $H_5P_2O_8^-$, образующихся при диссоциации молекул ортофосфорной кислоты, диполи которых не участвуют в процессе растворения соли, с другой стороны (табл. 3). Утверждение о влиянии процесса диссоциации ортофосфорной кислоты на растворимость подтверждается анализом данных о распределении комплексных форм ионов в растворах ортофосфорной кислоты [21–23]. Так, с увеличением содержания фосфорной кислоты в диапазоне 1–10 моль/л содержание димера дифосфат-иона возрастает в 4,4 раза [21], что, как следствие, приводит к возрастанию количества молекул H_2O, гидратации ионов $H_5P_2O_8^-$ (см. табл. 3). На эффект снижения растворимости в присутствии электролитов за счет расходования части H_2O на гидратацию ионов и снижения за счет этого количества растворителя указывают И. В. Кулеш, О. И. Валентюкевич [24].

Таблица 3. **Содержание ионных форм в растворах ортофосфорной кислоты при 25 °C [22]**

Table 3. **Content of ionic forms in solutions of orthophosphoric acid at 25 °C [22]**

Концентрация H_3PO_4		Мольная доля ионов от общего содержания H_3PO_4	
Молярная, моль/л	Массовая, мас.%	$H_2PO_4^-$	$H_5P_2O_8^-$
1,00	9,34	0,050 000	0,100 000
3,00	25,56	0,030 000	0,170 000
3,61	30,00	0,023 862	0,188 413
5,12	40,00	0,009 408	0,234 735
6,81	50,00	0,000 944	0,302 449
10,00	65,00	0,000 000	0,370 000

Заключение. Получены новые научные данные о растворимости гексафторсиликата натрия в системе Na_2SiF_6–H_3PO_4–H_2O в интервале изменения температуры 20–80 °C и содержания ортофосфорной кислоты 40–65 мас.%, соответствующих фактическим интервалам изменения указанных параметров при получении ОЭФК. Анализ представленных значений по влиянию температуры и содержания ортофосфорной кислоты является основанием для последующего выбора оптимальных условий осуществления технологического процесса обесфторивания ЭФК методом осаждения с использованием солей щелочных металлов и прогнозирования достигаемого остаточного содержания фторид-ионов. Полученные данные могут быть использованы для количественной оценки процессов осаждения кремнефторидов на поверхностях теплообменного оборудования и газоходах на стадиях концентрирования и санитарной очистки отходящих фторсодержащих газов в производстве ЭФК.

Благодарности. Работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» (задание 2.1.9, № 20240816).

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the State Scientific Research Program “Chemical Processes, Reagents and Technologies, Bioregulators and Bioorganic Chemistry” (task 2.1.9, No. 20240816).

Список литературы

1. Мировой рынок кормовых фосфатов – тенденции отрасли и прогноз до 2029 года. – URL: https://www.databridgemarketresearch.com/ru/reports/global-feed-phosphates-market (дата обращения: 24.01.2025).

2. Global Food Phosphate Market Report. – URL: https://www.valuemarketresearch.com/report/food-phosphate-market (date of access: 24.01.2025).

3. Coy, M. Mc. Nearing End Game / M. Mc. Coy // Chemical and Engineering News. – 1999. – Vol. 77. – P. 17–20.

4. Davister, A. The prayon process for wet acid purification / A. Davister, M. Peterbroek // Chemical Engineering Progress. – 1982. – Vol. 78, № 9. – P. 35–39.

5. Ангелова, М. А. Производство и потребление фосфатного сырья в США / М. А. Ангелова // Труды НИУИФ: сб. науч. тр. – М.: НИУИФ, 2004. – С. 105–119.

6. Исследование процесса обесфторивания экстракционной фосфорной кислоты комбинированным методом / О. Б. Дормешкин, А. Н. Гаврилюк, М. С. Мохорт, А. А. Бышик // Химическая промышленность сегодня. – 2024. – № 6. – С. 19–28.

7. Можейко, Ф. Ф. Получение обесфторенной экстракционной фосфорной кислоты методом осаждения гесафторсиликатов / Ф. Ф. Можейко, Н. В. Шульга, В. В. Шевчук // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2008. – Т. 60, № 1. – С. 9–14.

8. Solubility behaviors of (Na^+, K^+ or NH_4^+) hexafluoridosilicates in H_2SO_4, HF, H_2SiF_6, H_3PO_4 acidic aqueous solutions at T = 353.15 K / Y. Elyamani, M. Skafi, A. Rifai, M. Guendouzi // Journal of Fluorine Chemistry. – 2021. – Vol. 247. – Art. 109796. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2021.109796

9. Guendouzi, M. Hexafluorosilicate Salts in Wet Phosphoric Acid Processes: Properties of X_2SiF_6–H_2O with X = Na^+, K^+, or NH_4^+ in Aqueous Solutions at 353.15 K / M. Guendouzi, M. Skafi, A. Rifai // Journal of Chemical & Engineering Data – 2016. – Vol. 61, № 5. –P. 1728–1734. https://doi.org/10.1021/acs.jced.5b00866

10. Коган, В. Б. Справочник по растворимости: в 3 т. – М.; Л.: Изд-во Акад. наук СССР, 1961–1970. – Т. 1: Бинарные системы. Кн. 2. Т. 1. – 1962. – 961–1960 с.

11. Мельник, Б. Д. Краткий инженерный справочник по технологии неорганических веществ. Графики и номограммы / Б. Д. Мельник, Е. В. Мельников. – М.: Химия, 1968. – 432 с.

12. Solubility Measurement and Correlation of Potassium Hexafluorosilicate (K_2SiF_6) in H_2O, HCl, and H_3PO_4 Solutions at a Temperature Range of 5–70 °C / H. W. Zhao, H. Feng, Wang Qingwen [et al.] // Journal of Chemical & Engineering Data. – 2023. – Vol. 68, № 9. – P. 2449–2459. https://doi.org/10.1021/acs.jced.3c00270

13. Solubility of $(NH_4)_2SiF_6$, K_2SiF_6 and Na_2SiF_6 in acidic solutions / J. Frayret, A. Castetbon, G. Trouve, M. Potin-Gautier // Chemical Physics Letters. – 2006. – Vol. 427. – P. 356–364. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.06.044

14. Электрохимические методы анализа: учеб. пособие / А. Н. Косицина, А. В. Иванова, Ю. А. Глазырина [и др.]; под ред. А. И. Матерна; М-во образования и науки Рос. Федерации, Урал. федер. ун-т. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2017. – 128 с.

15. Удобрения минеральные. Методы определения фосфатов: ГОСТ 20851.2-75. – Введ. 01.01.76. – М.: ИПК Изд-во стандартов, 1975. – 39 с.

16. Крешков, А. П. Основы аналитической химии / А. П. Крешков. – М.: Госхимиздат, 1961. – 635 с.

17. Пособие к практическим занятиям по физико-химическому анализу. Водно-солевые системы и некоторые приемы изучения равновесий и превращения фаз / В. Я. Аносов, М. И. Озерова, Н. П. Бурмистрова, А. П. Щедрина. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1969. – 90 с.

18. Brdička, R. Grundlagen der physikalischen Chemie / R. Brdička. – Berlin: Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1990. – 900 p.

19. Термическая фосфорная кислота, соли и удобрения на ее основе / В. И. Андронов, А. А. Бродский, Ю. А. Забелешинский [и др.]; под ред. Н. Н. Постникова. – М.: Химия, 1976. – 336 с.

20. Мельникова, Г. Б. Растворы сильных электролитов [презентация] / Г. Б. Мельникова. – URL: https://elib.bspu.by/bitstream/doc/40573/1/Л%2011 (дата обращения: 24.01.2025).

21. Продан, И. Е. Особенности процессов образования фосфатов железа (III) с заданными составом и структурой: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.01 / Продан Ирина Евгеньевна; Белорус. технол. ин-т имени С. М. Кирова. – Минск, 1988. – 265 л.

22. Gaseous $H_5P_2O_8$- ions: a theoretical and experimental study on the hydrolysis and synthesis of diphosphate ion / F. Pepi, A. Ricci, M. Rosi, M. di Stefano // Chemistry. – 2004. – Vol. 10, № 22. – P. 5706–5716. https://doi.org/10.1002/chem.200400293

23. Кочетков, С. П. Концентрирование и очистка экстракционной фосфорной кислоты: монография / С. П. Кочетков, Н. Н. Смирнов, А. П. Ильин; ГОУВПО «Иван. гос. хим.-технол. ун-т». – Иваново, 2007. – 304 с.

24. Кулеш, И. В. Практикум по физической химии / И. В. Кулеш, О. И. Валентюкевич. – Гродно: ГГАУ, 2013. – 94 с.

References

1. *Global Feed Phosphate Market – Industry Trends and Forecast to 2029.* Available at: https://www.databridgemarketresearch.com/ru/reports/global-feed-phosphates-market (accessed 24 January 2025) (in Rusian).

2. *Global Food Phosphate Market Report*. Available at: https://www.valuemarketresearch.com/report/food-phosphate-market (accessed 24 January 2025).

3. Coy M. Mc. Nearing End Game. *Chemical and Engineering News*, 1999, vol. 77, pp. 17–20.

4. Davister A., Peterbroek M. The prayon process for wet acid purification. *Chemical and Engineering News*, 1982, vol. 78, no. 9, pp. 35–39.

5. Angelova, M. A. Production and consumption of phosphate raw materials in the USA. *Trudy NIUIF: sb. nauch. tr.* [Proceedings of the National Research Institute]. Moscow, Research institute for fertilizers and insectofungicides, 2004, pp. 105–119 (in Russian).

6. Dormeshkin O. B., Hauryliuk A. N., Mokhart M. S., Byshyk A. A. Investigation of the process of defluorination of extractive phosphoric acid by the combined method. *Himicheskaya promyshlennost' segodnya = Chemical Industry Developments*, 2024, no. 6, pp. 19–28 (in Russian).

7. Mozheyko F. F., Shulga N. V., Shevchuk V. V. Production of defluorinated phosphoric acid by precipitation of hexafluorosilicates. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2008, vol. 60, no. 1, pp. 9–14 (in Russian).

8. Elyamani Y., Skafi M., Rifai A., Guendouzi M. Solubility behaviors of (Na^+, K^+ or NH_4^+) hexafluoridosilicatesin H_2SO_4, HF, H_2SiF_6, H_3PO_4 acidic aqueous solutions at T = 353.15 K. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2021, vol. 247, art. 109796. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2021.109796

9. Guendouzi M. E., Skafi M., Rifai A. Hexafluorosilicate Salts in Wet Phosphoric Acid Processes: Properties of X_2SiF_6–H_2O with X = Na^+, K^+, or NH_4^+ in Aqueous Solutions at 353.15 K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 2016, vol. 61, no. 5, pp. 1728–1734. https://doi.org/10.1021/acs.jced.5b00866

10. Kogan V. B. *Handbook of Solubility. Binary Systems.* Publishing house of the USSR Academy of Sciences, 1961–1970. – Vol. 1: Binary systems. Book 2. Vol. 1. – 1962. – 961–1960 p. (in Russian).

11. Mel'nik B. D., Mel'nikov E. V. *A short engineering guide to the technology of inorganic substances. Graphs and nomograms.* Moscow, Khimiya Publishing, 1968. 432 p. (in Russian).

12. Zhao H. W., Feng H., Qingwen W., Chen C., Sibei M. Solubility Measurement and Correlation of Potassium Hexafluorosilicate (K_2SiF_6) in H_2O, HCl, and H_3PO_4 Solutions at a Temperature Range of 5–70 °C. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 2023, vol. 68, no. 9, pp. 2449–2459. https://doi.org/10.1021/acs.jced.3c00270

13. Frayret J., Castetbon A., Trouve G., Potin-Gautier M. Solubility of $(NH_4)_2SiF_6$, K_2SiF_6 and Na_2SiF_6 in acidic solutions. *Chemical Physics Letters*, 2006, vol. 427, pp. 356–364. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.06.044

14. Kozitsina A. N., Ivanova A. V., Glazyrina Yu. A., Gerasimova E. L., Svalova T. S., Malysheva N. N., Okhokhonin A. V. *Electrochemical methods of analysis.* Ekaterinburg, Ural University Publishing House, 2017. 128 p. (in Russian).

15. State Standard 20851.2-75. *Mineral fertilizers. Methods for the determination of phosphates.* Moscow, Publishing standards, 1975. 39 p (in Russian).

16. Kreshkov A. P. *Fundamentals of analytical Chemistry*. Moscow, Goskhimizdat Publishing, 1961. 635 p. (in Russian).

17. Anosov V. Ya., Ozerova M. I., Burmistrova N. P., Shchedrina A. P. *Manual for practical exercises in physico-chemical analysis. Water-salt systems and some techniques for studying equilibria and phase transformations.* Kazan, Kazan University Publishing House, 1969. 90 p. (in Russian).

18. Brdička R. *Grundlagen der physikalischen Chemie*. Berlinъ Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1990, pp. 859–867.

19. Andronov V. I., Brodskii A. A., Zabeleshinskii Yu. A., Ionass A. A., Ionova L. A., Klenitskii A. I., Mikhailin A. D., Postnikov N. N., Frenkel' M. G., Chelebi G. A. *Thermal phosphoric acid, salts and fertilizers based on it*. Moscow, Khimiya Publishing, 1976. 336 p. (in Russian).

20. Mel'nikova G. B. *Solutions of strong electrolytes* [presentation]. Available at: https://elib.bspu.by/bitstream/doc/40573/1/Л%2011 (accessed 24 January 2025) (in Russian).

21. Prodan I. E. *Features of the formation of iron (III) phosphates with a given composition and structure* [dissertation]. Minsk, 1988. 265 p. (in Russian).

22. Pepi F., Ricci A., Rosi M., Di Stefano M. Gaseous $H_5P_2O_8$-ions: a theoretical and experimental study on the hydrolysis and synthesis of diphosphate ion. *Chemistry*, 2004, vol. 10, no. 22, pp. 5706–5716. https://doi.org/10.1002/chem.200400293

23. Kochetkov S. P., Smirnov N. N., Il'in A. P. *Concentration and purification of extractive phosphoric acid*. Ivanovo, 2007. 304 p. (in Russian).

24. Kulesh I. V., Valentyukevich O. I. *Practicum on physical chemistry*. Grodno: GGAU Publishing, 2013. 94 p. (in Russian).

Информация об авторах

Дормешкин Олег Борисович – доктор технических наук, профессор, профессор кафедры. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dormeshkin@yandex.ru

Мохорт Марк Сергеевич – аспирант. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: markmohort@gmail.com

Гаврилюк Андрей Николаевич – кандидат технических наук, доцент, проректор. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: gavriluk_andrew@mail.ru

Клындюк Андрей Иванович – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: klyndyuk@belstu.by

Бышик Александр Александрович – инженер. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: fxguru29@gmail.com.

Information about the authors

Dormeshkin Oleg B. – D. Sc. (Engineering), Professor, Professor of the Department. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dormeshkin@yandex.ru

Mokhart Mark S. – Postgraduate Student. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: markmohort@gmail.com

Hauryliuk Andrei N. – Ph. D. (Engineering), Associate Professor, Vice Rector. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gavriluk_andrew@mail.ru.

Klyndyuk Andrei I. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Associate Professor of the Department. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: klyndyuk@belstu.by

Byshyk Alexander A. – Engineer. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: fxguru29@gmail.com.

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 669.334.1
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-246-253

Поступила в редакцию 04.05.2023
Received 04.05.2023

Д. Рамазонова[1], З. Тураев[3], А. Шамишова[2], Д. Абсатторов[1], И. Усманов[1], М. Самадий[1]

[1]Янгиерский филиал Ташкентского химико-технологического института, Янгиер, Узбекистан
[2]Термезский институт агротехнологий и инновационного развития, Термез, Узбекистан
[3]Наманганский инженерно-строительный институт, Наманган, Узбекистан

ТРАНСФОРМАЦИЯ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ В УСЛОВИЯХ ПОЛУЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ УДОБРЕНИЙ

Аннотация. Приведены результаты исследований по изучению поведения микроэлемента меди в условиях производства сложных азотно-фосфорных удобрений – аммофоса и нитроаммофоса. Показано, что при введении оксида и сульфата меди в растворы фосфорной и смеси азотной и фосфорной кислот медь находится в виде дигидрофосфата. В интервале pH 1,6–2 в осадок выпадает гидрофосфат меди, а при pH выше 6 образуется медьаммонийфосфат. При аммонизации смеси азотной и фосфорной кислот, содержащей медь, гидрофосфат меди образуется в интервале pH 1,2–4,1, а при pH выше 5,2 в осадок выпадает медьаммонийфосфат. В условиях получения медьсодержащего аммофоса медь находится в виде смеси гидрофосфата и медьаммонийфосфата, в условиях получения нитроаммофоса – в виде гидрофосфата с высоким содержанием медьаммонийфосфата. И в аммофосе и в нитроаммофосе медь находится в усвояемой растениями форме, что указывает на возможность введения микроэлемента меди на различных стадиях получения сложных фосфорсодержащих удобрений.

Ключевые слова: фосфорная кислота, азотная кислота, аммиак, дигидрофосфат, гидрофосфат меди, медьаммонийфосфат

Для цитирования. Поведение меди в условиях получения сложных удобрений / Д. Рамазонова, З. Тураев, А. Шамишова [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 246–253. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-246-253

D. Ramazanova[1], Z. Turaev[3], A. Shamishova[2], D. Absattorov[1], I. Usmanov[1], M. Samadiy[1]

[1]Yangier branch of Tashkent Institute of Chemical Technology, Yangiyer, Uzbekistan
[2]Termez Institute of Agricultural Technologies and Innovative Development, Termez, Uzbekistan
[3]Namangan Institute of Civil Engineering, Namangan, Uzbekistan

TRANSFORMATION OF COPPER COMPOUNDS IN THE CONDITIONS OF OBTAINING COMPLEX FERTILIZERS

Abstract. The results of studies on the behavior of the copper trace element in the production of complex nitrogen-phosphorus fertilizers – ammophos and nitroammophos are presented. It is shown that, when copper oxide and sulfate are introduced into solutions of phosphoric and mixtures of nitric and phosphoric acids, copper appears in the form of dihydrophosphate. Copper hydrophosphate precipitates in the ph range of 1.6–2, and at a ph above 6 copper ammonium phosphate is formed. During ammonization of a mixture of nitric and phosphoric acids containing copper, copper hydrophosphate is formed in the ph range of 1.2–4.1, and at a ph above 5.2, copper ammonium phosphate precipitates. Under the conditions for obtaining copper-containing ammophos, copper is in the form of a mixture of hydrophosphate and copper ammonium phosphate. Under the conditions for obtaining nitroammophos, copper is mainly in the form of hydrophosphate with a lethal content of copper ammonium phosphate. Both in ammophos and in nitroammophos, copper is in a form assimilated by plants, which indicates the possibility of introducing the microelement copper at various stages of obtaining complex phosphorus-containing fertilizers.

Key words: phosphoric acid, nitric acid, ammonia, dihydrophosphate, copper hydrophosphate, copper ammonium phosphate

For citation. Ramazanova D., Turaev Z., Shamishova A., Absattorov D., Usmanov I., Samadiy M. Transformation of copper compounds in the conditions of obtaining complex fertilizers. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 3, pp. 246–253 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-246-253

Введение. Для нормального роста и развития растений необходимы различные элементы питания – макро- и микроэлементы. По современным данным, таких элементов порядка 70, без которых растения не могут полностью завершить цикл развития и которые не могут быть заменены другими [1, 2].

Отечественными и зарубежными учеными доказано, что нет ни одного важного биохимического процесса, ни одной физиологической функции в живом организме и растении, которые были бы осуществлены вне участия того или иного микроэлемента [3].

В настоящее время наиболее изучена физиологическая н биохимическая роль цинка, меди, молибдена, марганца, бора, кобальта, для которых достаточно четко установлено значение в метаболизме растений, прямое или косвенное участие в синтетических процессах клетки, а также в росте и развитии организмов. Для этих микроэлементов изучен механизм действия на биологические процессы, углеводный обмен, окислительно-восстановительные реакции и фосфорилирования.

Микроэлементы, будучи составной частью ферментов или их активаторами, имеют исключительное значение в нуклеиновом обмене и биосинтезе белков, оказывают большое влияние на скорость и энергию обмена веществ различных соединений растительной клетки, выполняют важную физиолого-биологическую роль в метаболизме растительного организма, участвуют в синтетических процессах клетки и, следовательно, в росте и развитии растений, а также определяют скорость и направленность реакций в организме. При их недостатке нарушается синтез органических соединений фосфора и азота, снижаются скорость и направленность основных процессов обмена в растительной клетке.

В жизнедеятельности растений каждый микроэлемент выполняет определенную функцию. В частности, медь (Cu) и молибден (Mo) участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, связанных с дыханием растений, фотосинтезом, азотным и фосфорным обменом, а также в биосинтезе аминокислот, хлорофилла и фиксации молекулярного азота. При недостатке меди в питании растений снижается активность ферментов, нарушается нормальное образование хлорофилла, нуклеиновых кислот, биосинтез белков, вследствие чего уменьшается продуктивность растений.

Микроэлементы (медь (Cu), марганец (Mn), железо (Fe) и цинк (Zn)) необходимы растениям, их функции тесно связаны с жизненно важным метаболизмом. Нормальный диапазон концентраций каждого из этих металлов в растении узок, при этом как недостаток, так и избыток вызывает серьезные физиологические последствия [4].

Микроэлементы не могут заменить основные питательные элементы минеральных удобрений, а лишь дополняют их действие. Вместе с тем практика сельскохозяйственного производства свидетельствует о том, что ни один из микроэлементов не может быть заменен другим. Растения значительно эффективней используют азотные, фосфорные и калийные удобрения при достаточном содержании в почве микроэлементов. При их недостатке сельскохозяйственные культуры дают неполноценный урожай, а растения подвергаются различным заболеваниям.

В состав ферментов, витаминов, гормонов, пигментов и иных соединений, влияющих на жизненные процессы, входят14 микроэлементов (B, Mn, Cu, Zn, Co, Mo и др.).

Микроэлементы играют важную роль в обмене веществ непосредственно или в составе биокатализаторов и других физиологически активных веществ, участвуют почти во всех основных биохимических реакциях, протекающих в растительных организмах [5–12].

Действие каждого микроэлемента в окислительно-восстановительных процессах является специфичным. Медь участвует в фотосинтезе углеводов и образовании белковых веществ и витаминов. При недостатке меди деятельность окислительных ферментов резко ослабляется, что тормозит развитие, ведет к увяданию. Появление на листьях белых пятен – признак крайнего недостатка меди. Однако ее избыток оказывает на растения угнетающее воздействие, поэтому вносить соли, содержащие медь, надо осторожно и в очень малых дозах [13].

Медь (Cu) является важным элементом, регулирующим здоровье основных организмов, таких как растения, животные и люди. В последнее время большое внимание привлекают экологически безопасные методы решения проблем, поскольку они просты и жизнеспособны, являются альтернативой многочисленным физическим и химическим методам. Агрохимикаты на основе меди традиционно использовались в сельском хозяйстве для поддержания состояния питания и здоровья растений [14].

Потребность в микроэлементах особенно возрастает, когда технологии выращивания культур «набирают обороты», повышаются как нормы внесения NPK-удобрений (с переходом на безбал-

ластные), так и генетический потенциал сортов. При этом растения все хуже откликаются на внесение только NPK.

Эффективное управление удобрениями имеет большое значение для устойчивого ведения сельского хозяйства. Одним из способов улучшения агрономических методов является использование удобрений с медленным высвобождением (SRF), которые показали интересную роль в оптимизации доступности питательных веществ для роста растений. Выделение азота, фосфора и калия профили NPK-удобрений с покрытием определяли в воде и почве [15, 16].

При добавлении микроэлементов в состав удобрений между ними может произойти химическое взаимодействие, приводящее к изменению некоторых технологических параметров процесса и переводу в неусвояемые формы питательных элементов, вводимых добавок, также могут изменяться физико-химические, товарные и другие свойства.

Применение фосфорных удобрений может быть значительным источником потенциально опасных микроэлементов. При обычной практике земледелия влияние внесения фосфорных удобрений на накопление микроэлементов в принимающих почвах было ограниченным и локализованным. Их поглощение растениями сильно варьировалось в зависимости от норм внесения удобрений, характеристик почвы и растений [17].

Для решения проблемы производства высокоэффективных комплексных удобрений необходимы глубокие физико-химические исследования взаимодействия микроэлементов с компонентами удобрений в процессе их получения, хранения и механизма влияния добавок на свойства получаемых продуктов. В то же время чистые соли микроэлементов дефицитны и дороги, что увеличивает себестоимость продукта.

В связи с этим изучение возможности использования дешевых микроэлементов, содержащих промышленные отходы, и поведение микроэлементов в процессе производства являются актуальной проблемой.

Объекты и методы исследований. Объектами исследований являются соединения, образующиеся при аммонизации фосфорнокислых и нитратно-фосфатных растворов, которые содержат в своем составе такой микроэлемент, как медь. В статье представлены результаты исследований по извлечению меди из пыли кислородно-факельной печи. Для работы использовали пыль состава (мас.%): Cu – 18,0; Fe – 17,1; C – 11,4; SiO – 2,4; Al_2O_3 – 1,5; CaO – 1,2; MgO – 0,3. Медь в составе пыли находилась в основном в виде сульфата и оксида. Химический анализ растворов проводили по известным методикам [18–20].

Результаты и их обсуждение. В основе процессов получения сложных азотно-фосфорных удобрений, содержащих микроэлементы, лежат реакции взаимодействия различных солей микроэлементов с азотной и ортофосфорной кислотами и их солями, в результате которых могут образовываться различные соединения, имеющие различную растворимость. Данное исследование посвящено изучению поведения меди в условиях получения сложных азотно-фосфорных удобрений – аммофоса и нитроаммофоса при аммонизации фосфорной кислоты и смеси азотной и фосфорной кислот.

При введении оксида и сульфата меди в термическую фосфорную кислоту протекают реакции с образованием дигидрофосфата меди:

$$CuO + 2H_3PO_4 = Cu(H_2PO_4)_2 + H_2O,$$

$$CuSO_4 + 2H_3PO_4 = Cu(H_2PO_4)_2 + H_2SO_4.$$

При нейтрализации полученного раствора газообразным аммиаком до pH 1,6 изменение фазового состава раствора не происходило.

При pH 1,6–2 наблюдалось образование твердой фазы нежно-голубого цвета. Химический анализ твердой фазы, полученной при pH 1,6–2, показал отсутствие азота и наличие 35,5–36,2 % Cu^{2+} и 54,0–54,5 % HPO_4^{2-}, что теоретически соответствует соединению $CuHPO_4$ (теоретический состав: Cu^{2+} – 35,8 %, HPO_4^{2-} – 54,1 %). Результаты химического анализа приведены в табл. 1 и 2.

Процесс, происходящий при нейтрализации медьсодержащего фосфорнокислого раствора газообразным аммиаком в интервале pH 1,6–2, можно описать следующим уравнением:

$$Cu(H_2PO_4)_2 + NH_4OH = CuHPO_4 + NH_4H_2PO_4 + H_2O.$$

Таблица 1. **Результаты химического анализа твердой фазы, образующейся при аммонизации фосфорной кислоты, содержащей оксид меди**

Table 1. **The results of the chemical analysis of the solid phase formed during the ammonization of phosphoric acid containing copper oxide**

pH пульпы	HPO_4^{2-}, %	Cu^{2+}, %	NH_3, %	Мольное соотношение HPO_4^{2-} : CuO : NH_3	Твердая фаза
1,6	54,3	35,9		1 : 1,00	$[CuHPO_4]$
1,8	54,0	35,5		1 : 0,99	
2,0	54,5	36,2		1 : 0,99	
2,5	54,0	36,9	2,1	1 : 1,03 : 0,22	$[CuHPO_4]$ + $[Cu(NH_4)PO_4]$
4,3	52,2	35,7	3,4	1 : 1,03 : 0,37	
5,4	51,6	33,6	4,1	1 : 0,98 : 0,45	
6,0	50,2	33,2	6,2	1 : 1,00 : 0,70	
6,3	49,0	32,1	9,0	1 : 0,99 : 1,03	$[Cu(NH_4)PO_4]$
6,8	49,5	32,0	8,8	1 : 0,98 : 1,00	
7,0	48,7	31,8	8,9	1 : 0,99 : 1,03	

Таблица 2. **Результаты химического анализа твердой фазы, образующейся при аммонизации фосфорной кислоты, содержащей сульфат меди**

Table 2. **The results of the chemical analysis of the solid phase formed during the ammonization of phosphoric acid containing copper sulfate**

pH пульпы	HPO_4^{2-}, %	Cu^2, %	NH_3, %	Мольное соотношение HPO_4^{2-} : CuO : NH_3	Твердая фаза
1,7	54,5	35,4		1 : 0,98	$[CuHPO_4]$
2,0	54,1	35,7		1 : 1,00	
2,7	53,8	35,5	2,8	1 : 1,00 : 0,29	$[CuHPO_4]$ + $[Cu(NH_4)PO_4]$
4,0	52,0	35,1	3,2	1 : 1,02 : 0,35	
4,5	51,2	34,7	3,9	1 : 1,02 : 0,43	
5,8	50,05	33,2	6,0	1 : 0,99 : 0,67	
6,3	49,8	32,5	9,0	1 : 0,98 : 1,02	$[Cu(NH_4)PO_4]$
6,7	49,3	32,5	8,7	1 : 1,00 : 1,00	
7,1	49,6	32,0	8,9	1 : 0,98 : 1,01	

В диапазоне pH 2,5–6,0 химический анализ показал наряду с Cu^{2+} и HPO_4^{2-} также наличие 2,1–6,2 % NH_3, что указывает на совместное осаждение двух солей: гидрофосфата меди и медьаммонийфосфата:

$$2Cu(H_2PO_4)_2 + 4NH_4OH = CuHPO_4 + CuNH_4PO_4 + NH_4H_2PO_4 + (NH_4)_2HPO_4 + 4H_2O.$$

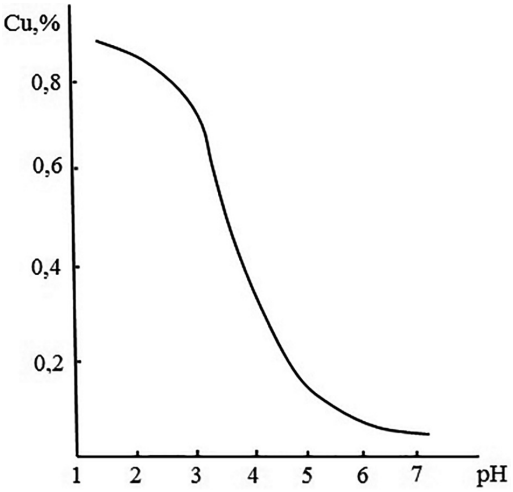
При дальнейшей нейтрализации медьсодержащего фосфорнокислого раствора осадок приобрел интенсивно-голубую окраску. Химический анализ осадка показал следующее содержание в ней компонентов (мас.%): HPO_4^{2-} – 48,7– 49,0, Cu^{2+} – 31,8–32,1, NH_3 – 8,8–9,0. В мольном соотношении это выразилось 1 : 1 : 1.

Уравнение реакции, протекающей при pH выше 6,0, можно представить в следующем виде:

$$CuSO_4 + H_3PO_4 + 3NH_4OH = CuNH_4PO_4 + (NH_4)_2SO_4 + 3H_2O.$$

На рисунке изображена кривая зависимости концентрации меди в составе жидкой фазы при аммонизации фосфорной кислоты, содержащей 1 % меди. Данные рисунка подтверждают тот факт, что при pH 1,6–2 происходит осаждение гидрофосфата меди, при pH 2,5–6 – гидрофосфата и аммоний-медь-фосфата. Диапазон pH 6,5–7,5 способствует образованию аммоний-медь-фосфата [21].

Производство нитроаммофоса ведется по непрерывной схеме путем нейтрализации газообразным аммиаком нитратно-фосфатных растворов с последующей упаркой их в выпарной батарее, грануляцией и сушкой упаренной пульпы в барабанном грануляторе-сушилке (БГС).



Влияние pH на концентрацию меди в жидкой фазе аммонизированной фосфорной кислоты

The influence of pH on the concentration of copper in the liquid phase of ammoniated phosphoric acid

Микроэлементсодержащие удобрения могут быть получены путем введения микроэлемента на начальной или промежуточной стадии производства азотно-фосфорного удобрения. В зависимости от кислотной среды, аниона кислоты, концентрации микроэлемента, места введения добавки возможно существование различных форм микроэлементов. В связи с этим изучено поведение меди как микроэлемента в нитратно-фосфатном растворе (НФР) в зависимости от pH среды. Для этого в реакционный сосуд вводили расчетное количество нитратно-фосфатного раствора с соотношением N : P_2O_5 = 0,36 оксида или сульфата меди. Содержимое реакционной колбы перемешивали до растворения вводимой добавки в нитратно-фосфатном растворе и выдерживали в термостате с работающей мешалкой в течение 15–20 мин. Затем смесь нейтрализовали газообразным аммиаком до появления первых кристаллов или заданного значения pH.

При растворении оксида и сульфата меди в НФР протекают реакции с образованием дигидрофасфата меди по уравнениям:

$$CuO + HNO_3 > Cu(NO_3)_2 + H_2O,$$
$$Cu(NO_3)_2 + H_3PO_4 > Cu(H_2PO_4)_2 + HNO_3,$$
$$CuSO_4 \cdot 5H_2O + 2PH_3PO_4 > Cu(H_2PO_4)_2 + 5H_2O + H_2SO_4.$$

При нейтрализации полученного раствора газообразным аммиаком до pH 1,2 образования осадка не наблюдается. При дальнейшей аммонизации до pH 4,1 выпадает осадок нежно-голубого цвета. Химический анализ твердой фазы показал следующее содержание компонентов: Cu – 35,99–35,31 %; P_2O_5 – 41,13–40,71 %, что теоретически соответствует их содержанию в $CuHPO_4$.

В интервале pH 4,1–7,0 химический анализ показал наряду с медью и P_2O_5 наличие 1,50–2,14 % аммиачного азота, что указывает на совместное осаждение двух солей гидрофосфата меди и медьаммонийфосфата (табл. 3):

$$Cu(H_2PO_4)_2 + NH_4OH = CuHPO_4 + NH_4H_2PO_4 + H_2O,$$
$$CuSO_4 + H_3PO_4 + 3NH_4OH = CuNH_4PO_4 + (NH_4)_2SO_4 + 3H_2O.$$

Таблица 3. **Химический состав твердой фазы, образующейся при аммонизации медьсодержащих нитратно-фосфатных растворов**

Table 3. **The chemical composition of the solid phase formed during the ammonization of copper-containing nitrate-phosphate solutions**

pH	Cu, %	P_2O_5, %	N, %	Мольное соотношения Cu : P_2O_5 : N	Твердая фаза
1,2	35,99	41,13	–	1 : 1,0241 : –	$[CuHPO_4]$
2,6	35,71	40,94	–	1 : 1,0260 : –	
3,1	35,90	40,86	–	1 : 1,0301 : –	
4,1	35,31	40,71	–	1 : 1,0318 : –	
5,2	31,6	37,87	1,50	1 : 1,0726 : 0,2729	$[CuHPO_4]$ + + $[Cu(NH_4)PO_4]$
5,4	31,7	37,17	1,99	1 : 1,0498 : 0,2848	
6,2	31,2	37,65	1,99	1 : 1,0758 : 0,2894	
7,0	30,3	37,13	2,14	1 : 1,0966 : 0,3206	

Заключение. Проведенные исследования поведения микроэлемента меди в виде оксида и сульфата в условиях получения аммофоса и нитроаммофоса показали возможность введения соединений меди в процесс производства микроудобрений. В составе аммофоса при pH 4,5–5 медь находится в виде смеси гидрофосфата и медьаммонийфосфата. При введении оксида и сульфата меди в состав нитроаммофоса медь также присутствует в форме гидрофосфата и медьаммонийфосфата. При производстве аммофоса и нитроаммофоса медь вводится в состав смеси в виде оксида или сульфата и находится в легко усвояемой растениями, медленно растворимой форме.

Список использованных источников

1. G'afurov, Q. Mineral o'g'itlar va tuzlar texnologiyasi / Q. G'afurov, I. Shamshidinov. – Toshkent: Fan va texnologiya, 2007. – 352 p.

2. G'afurov, Q. Mineral o'g'it ishlab chiqarish nazariyasi va texnologik hisoblari / Q. G'afurov, I. Shamshidinov. – Toshkent: Fan va texnologiya, 2010. – 360 p.

3. Результаты исследования подвижности микроэлементов в почвенных горизонтах под действием гумусовых и карбоновых кислот / О. Ю. Дроздова, Ю. В. Алехин, С. М. Ильина [и др.] // Вестник отделения наук о Земле РАН. – 2011. – Т. 3, № NZ6026. – С. 1–6.

4. Iron homeostasis in plants and its crosstalk with copper, zinc, and manganese / S. Rai, P. K. Singh, S. Mankotia // Plant Stress. – 2021. – Vol. 1. – P. 100008.

5. Продуктивность томата при применении микроэлементов и биологически активных веществ / М. В. Селиванова, Е. С. Романенко, Е. А. Сосюра [и др.] // Овощи России. – М.: Федер. науч. центр овощеводства (ВНИИССОК), 2017. – С. 91–95.

6. Рахмонов, Р. Метаболизм органических кислот листьев хлопчатника / Р. Рахмонов, Н. Губанова, О. Джураев // Влияние внутренних и внешних факторов на физиологические и биохимические процессы хлопчатника. – Ташкент: ФАН, 1981. – С. 57–62.

7. Микроэлементный состав листьев и стеблей герани (*Pelargonium roseum*) / И. А. Юсупова [и др.] // Эффективное использование биохимических факторов при выращивании сельскохозяйственных культур на пахотных землях: материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Душанбе, 2012. – С. 130–131.

8. Якубова, М. М. Изменение интенсивности биосинтеза пигментов в онтогенезе хлопчатника / М. М. Якубова // Труды 1-й конференции биохимиков Средней Азии и Казахстана. – Ташкент, 1967. – С. 99–100.

9. Донорно-акцепторные системы у различающихся по продуктивности сортов хлопчатника / М. М. Якубова, Х. Ю. Юлдашев, З. М. Хамрабаева [и др.] // Вестник Таджикского национального университета. – 2011. – № 1 (65). – С. 90–95.

10. Адаптационные механизмы фотосинтетического аппарата у сортов и линий хлопчатника / Х. Ю. Юлдашев, Х. Н. Хамидов, М. М. Якубова, Т. Д. Гиясов // Известия академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2011. – № 3. – С. 76–84.

11. Розметов, К. С. Интенсивные приемы возделывания хлопчатника в условиях луговых почв нижнего течения Аму-Дарьи / К. С. Розметов // Молодой ученый. – 2011. – № 3. – URL: https://moluch.ru/archive/26/2823/ (дата обращения 22.04.2023)

12. Шеуджен, А. Х. Физиологическая роль микроэлементов в растениях / А. Х. Шеуджен, Х. Д. Хурум, Т. Н. Бондарева // Удобрение и урожай: материалы регион. науч.-практ. конф. (Краснодар, 8–10 дек. 2004 г.); под ред. проф. А. Х. Шеуджена. – Майкоп: ГУРИПП «Адыгея», 2005. – С. 30–64.

13. Metabolomics combined with physiology and transcriptomics reveals how Citrus grandis leaves cope with copper-toxicity / H.-Y. Huang, Q.-Q. Ren, Y.-H. Lai [et al.] // Ecotoxicology and Environmental Safety. – 2021. – Vol. 223. – P. 112579. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112579

14. Antimicrobial activity of copper nanomaterials: Current status and future perspectives / V. Bhuvaneshwari, N. K. Ramasamy, S. I. Kumar [et al.] // Copper Nanostructures: Next-Generation of Agrochemicals for Sustainable Agroecosystems. Nanobiotechnology for Plant Protection / ed. Kamel A. Abd-Elsalam. – Elsevier Inc., 2022. – P. 453–475. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823833-2.00024-6

15. Cellulose nanocrystals-filled poly (vinyl alcohol) nanocomposites as waterborne coating materials of NPK fertilizer with slow release and water retention properties / I. Kassem, E.-H. Ablouh, F.-Z. El Bouchtaoui [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2021. – Vol. 189. – P. 1029–1042. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.093

16. Research of The Reasons for Decreasing the Degree of Desliming of The Sylvinite Ore of the Tyubegatan Deposit / M. Samadiy, J. Makhmayorov, B. Abdullayev [et al.] // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. – 2022. – Vol. 1111, № 1. – P. 012058. https://doi.org/10.1088/1755-1315/1111/1/012058

17. Environmental risks of trace elements associated with long-term phosphate fertilizers applications: A review / W. Jiao, W. Chen, A. C. Chang, A. L. Page // Environmental Pollution. – 2012. – Vol. 168. – P. 44–53. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.03.05

18. Liu, Z. Metallurgical process for valuable elements recovery from red mud: A review / Z. Liu, H. Li // Hydrometallurgy. – 2015. – Vol. 155. – P. 29–43. https://doi.org/10.1016/j.hydromet.2015.03.018

19. Ревенко, А. Г. Рентгеноспектральный флуоресцентный анализ природных материалов / А. Г. Ревенко. – Новосибирск: Наука, 1994. – 264 с.

20. Мазалов, Л. Н. Рентгеновские спектры и химическая связь / Л. Н. Мазалов. – Новосибирск: Наука, 1982. – 111 с.

21. Тураев, З. Получение медь- и цинксодержащего аммофоса с использованием некоторых видов вторичного сырья цветной металлургии и отработанных катализаторов / З. Тураев, И. Т. Шамшидинов, И. И. Усманов // Актуальные проблемы развития химической науки и промышленности: сб. тр. I Узбекско-Казахского симп. – Ташкент, 2019. – С. 147–152.

References

1. Gafurov Q., Shamshidinov I. *Technology of mineral fertilizers and salts*. Tashkent, Fan va texnologiya, 2007. 352 p. (in Uzbek).

2. Gafurov Q., Shamshidinov I. *Theory and technological calculations of mineral fertilizer production*. Tashkent, Fan va texnologiya, 2010. 360 p. (in Uzbek).

3. Drozdova, O. Yu., Alekhine Yu. V., Ilyina S. M., Lapitsky S. A., Sokolova M. N. Results of the study of the mobility of microelements in soil horizons under the influence of humic and carboxylic acids. *Bulletin of the Earth Sciences Department of the Russian Academy of Sciences*, 2011, vol. 3, no. NZ6026, p. 1–6 (in Russian).

4. Rai S., Singh P. K., Mankotia S., Swain J., Satbhai S. B. Iron homeostasis in plants and its crosstalk with copper, zinc, and manganese. *Plant Stress*, 2021, vol. 1, pp. 100008. https://doi.org/10.1016/j.stress.2021.100008

5. Selivanova M. V., Romanenko E. S., Sosyura E. A., Esaulko N. A., Aisanov T. S. Productivity of tomato with the use of microelements and biologically active substances. *Vegetables of Russia*. Moscow, Publishing House of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Scientific Center for Vegetable Growing" (VNIISSOK), 2017, pp. 91–95 (in Russian).

6. Rakhmonov R., Gubanova N., Juraev O. Metabolism of organic acids in cotton leaves. *Vliyaniye vnutrennikh ivneshnikh faktorov na fiziologicheskiye i biokhimicheskiye protsessy khlopchatnika* [In the collection of articles. Influence of internal and external factors on the physiological and biochemical processes of cotton]. Tashkent, FAN, 1981, pp. 57–62 (in Russian).

7. Yusupova I. A. et al. Microelement composition of leaves and stems of geranium (Pelargonium roseum). *Effektivnoye ispol'zovaniye biokhimicheskikh faktorov pri vyrashchivanii sel'skokhozyaystvennykh kul'tur na pakhotnykh zemlyakh. Materialy Mezhdunar. nauch.-prakt. konf.* [Effective use of biochemical factors in the cultivation of crops on arable land. Materials of the international scientific and practical conference]. Dushanbe, 2012, pp. 130–131 (in Russian).

8. Yakubova M. M. Changes in the intensity of pigment biosynthesis in cotton ontogeny. *Trudy konerenai biokhimikov Sredney Azii i Kazakhstana* [Proceedings of the 1st Conference biochemists of Central Asia and Kazakhstan]. Tashkent, 1967, pp. 99–100 (in Russian).

9. Yakubova M. M., Yuldoshev Kh. Yu., Khamrabaeva Z. M., Ibragimova S. I., Khamidov H. N. Donor-acceptor systems in cotton varieties with different productivity. *Bulletin of the Tajik National University*, 2011, vol. 1, pp. 90–95 (in Russian).

10. Yakubova M. M., Yuldashev H. Adaptation mechanisms of the photosynthetic apparatus in varieties and lines of cotton. *News of the National Academy of Sciences of Tajikistan. Department of Biological Sciences*, 2011, no. 3, pp. 76–84 (in Russian).

11. Rozmetov K. S. Intensive methods of cotton cultivation in the conditions of meadow soils of the lower reaches of the Amu-Darya. *Young scientist*, 2011, no. 3. Available at: https://moluch.ru/archive/26/2823/ (accessed 28 April 2025) (in Russian).

12. Sheudzhen A. Kh., Hurum H. D., Bondareva T. N. Physiological role of trace elements in plants. *Udobrenie i urozhaj. Materialy regional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii* [Fertilizer and harvest: Materials of the regional scientific and practical conference]. Maykop, GURIPP "Adygea", 2005, pp. 30–64 (in Russian).

13. Huang H.-Y., Ren Q.-Q., Lai Y.-H., Peng M.-Y., Zhang J., Yang L.-T., Chen L.-S. Metabolomics combined with physiology and transcriptomics reveals how Citrus grandis leaves cope with copper-toxicity. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, vol. 223, pp. 112579. https://doi.org/10.1016/-j.ecoenv.2021.112579

14. Bhuvaneshwaria V., Ramasamy Kumar N., Idhaya Kumar S., Kalaivani S., Vaidehi D., Karthik Kumar D. Antimicrobial activity of copper nanomaterials: Current status and future perspectives. Kamel A. Abd-Elsalam (ed.). *Copper Nanostructures: Next-Generation of Agrochemicals for Sustainable Agroecosystems. Nanobiotechnology for Plant Protection*. Elsevier Inc., 2022, pp. 453–475. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823833-2.00024-6

15. Kassem I., Ablouh E.-H., El Bouchtaoui F.-Z., Kassab Z., Khouloud M., Sehaqui H. [et al.]. Cellulose nanocrystals-filled poly (vinyl alcohol) nanocomposites as waterborne coating materials of NPK fertilizer with slow release and water retention properties. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, vol. 189, pp. 1029–1042. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.093

16. Samadiy M., Makhmayorov J., Abdullayev B., Rakhimkulov S., Usmanov I. Research of The Reasons for Decreasing the Degree of Desliming of The Sylvinite Ore of the Tyubegatan Deposit. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2022, vol. 1111, no. 1, pp. 012058. https://doi.org/10.1088/1755-1315/1111/1/012058

17. Jiao W., Chen W., Chang A. C., & Page A. L. Environmental risks of trace elements associated with long-term phosphate fertilizers applications: A review. *Environmental Pollution*, 2012, vol. 168, pp. 44–53. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.03.05

18. Liu Z., Li H. Metallurgical process for valuable elements recovery from red mud: A review. *Hydrometallurgy*, 2015, vol. 155, pp. 29–43. https://doi.org/10.1016/j.hydromet.2015.03.018

19. Revenko A. G. *X-ray spectral fluorescence analysis of natural materials.* Novosibirsk: Nauka Publ., 1994. 264 p. (in Russian)

20. Mazalov L. N. *X-ray spectra and chemical bond*. Novosibirsk: Nauka Publ., 1982. 111 p. (in Russian).

21. Turaev Z., Shamshidinov I. T., Usmanov I. I. Obtaining copper- and zinc-containing ammophos using some types of secondary raw materials of non-ferrous metallurgy and spent catalysts. *Aktual'nyye problemy razvitiya khimicheskoy nauki i promyshlennosti. Sbornik trudov I Uzbeksko-Kazakhskogo Simpoziuma* [Actual problems of the development of chemical science and industry. Proceedings of the I Uzbek-Kazakh Symposium], Tashkent, 2019, pp. 147–152 (in Russian).

Информация об авторах

Рамазонова Дилбар Илёс кизи – студент. Янгиерский филиал Ташкентского химико-технологического института (ул. Тинчлик, 1, 121000, Янгиер, Сирдаря, Республика Узбекистан). E-mail: dinarmazanova126@-gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0232-0185

Тураев Зокиржон – профессор. Наманганский инженерно-строительный институт (ул. И. Каримова, 12, 160103, Наманган, Республика Узбекистан). E-mail: T-Zokirjon@umail.uz; https://orcid.org/0009-0000-2326-3020

Шамишова Айшолпан Тажетдиновна – ассистент. Термезский институт агротехнологий и инновационного развития (ул. Янгиабад, 12, 191200, Сурхандарьейская область, Термез, Республика Узбекистан). E-mail: a.shamishova@inbox.ru; https://orcid.org/0009-0009-7417-9465

Абсатторов Диёрбек Сохижон угли – студент. Янгиерский филиал Ташкентского химико-технологического института (ул. Тинчлик, 1, 121000, Янгиер, Сирдаря Республика Узбекистан). E-mail: absattorov111@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6320-8250

Усманов Илхам Икрамович – доктор технических наук, профессор, профессор кафедры. Янгиерский филиал Ташкентского химико-технологического института (ул. Тинчлик, 1, 121000, Янгиер, Сирдаря, Республика Узбекистан). E-mail: ilkham_usmanov@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0002-4711-8183

Самадий Муроджон Абдусалимзода – кандидат технических наук, доцент, заместитель директора. Янгиерский филиал Ташкентского химико-технологического института (ул. Тинчлик, 1, 121000, Янгиер, Сирдаря, Республика Узбекистан). E-mail: samadiy@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0003-4467-291X

Information about the authors

Ramazonova Dilbar – Student. Yangiyer branch of the Tashkent Chemical Technological Institute (1, Tinchlik Str., 121000, Yangiyer, Sirdarya, Republic of Uzbekistan). E-mail: dinaramazanova126@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0232-0185

Turaev Zokirjon – Professor. Namangan Civil Engineering Institute (12, I. Karimov Str., 160103, Namangan, Republic of Uzbekistan). E-mail: T-Zokirjon@umail.uz; https://orcid.org/0009-0000-2326-3020

Shamishova Aisholpan – Assistant. Termez Institute of Agrotechnologies and Innovative Development (12, Yangiabad Str., 191200, Surkhandarya region, Termez, Republic of Uzbekistan). E-mail: a.shamishova@inbox.ru; https://orcid.org/0009-0009-7417-9465

Absattorov Diyorbek – Student. Yangiyer branch of the Tashkent Chemical Technological Institute (1, Tinchlik Str., 121000, Yangiyer, Sirdarya, Republic of Uzbekistan). E-mail: absattorov111@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6320-8250

Usmanov Ilkham – D. Sc. (Technical), Professor, Professor of the Department. Yangiyer branch of the Tashkent Chemical Technological Institute (1, Tinchlik Str., 121000, Yangiyer, Sirdarya, Republic of Uzbekistan). E-mail: ilkham_usmanov@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0002-4711-8183

Samadiy Murodjon – Ph. D. (Technical), Associate Professor, Deputy Director. Yangiyer branch of the Tashkent Chemical Technological Institute (1, Tinchlik Str., 121000, Yangiyer, Sirdarya, Republic of Uzbekistan). E-mail: samadiy@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0003-4467-291X

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 613.8.022.3
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-254-264

Поступила в редакцию 15.05.2025
Received 15.05.2025

А. А. Ратько, В. В. Шевчук, Н. П. Крутько

Институт общей и неорганической химии Национальной академия наук Беларуси, Минск, Беларусь

МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ПЕРЕНОСА И МЕНЕДЖМЕНТА КОМПОНЕНТОВ УДОБРЕНИЙ В ЭКОСИСТЕМАХ ТИПА «ПОВЕРХНОСТНАЯ ВОДА – ПОЧВА – ПОДЗЕМНАЯ ВОДА» НА ПРИМЕРЕ НИТРАТ-ИОНА

Аннотация. Исследованы влияние вносимых удобрений (навоз, представляющий собой свежую смесь экскрементов и жидкости или компостированный) на свойства почв, грунтовых и поверхностных вод, а также общее состояние экосистем типа «вода – почва – подземная вода» с использованием разработанных нитрат-селективных сенсоров. Разработаны одно- и двуслойные микросенсоры на основе проводящих полимеров (полипиррола и бис-полиэтилендиокситиофена), изготовленные на основе графитового стержня, и оценена их пригодность для контроля содержания нитрат-иона в природных экосистемах типа «вода – почва – подземная вода».

Ключевые слова: методы контроля состояния экосистем, нитратные микросенсоры, ионоселективные электроды, современные технологии мониторинга навозных стоков

Для цитирования. Ратько, А. А. Методы контроля переноса и менеджмента компонентов удобрений в экосистемах типа «поверхностная вода – почва – подземная вода» на примере нитрат-иона / А. А. Ратько, В. В. Шевчук, Н. П. Крутько // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 254–264. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-254-264

A. A. Rat'ko, V. V. Shevchuk, N. P. Krut'ko

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

METHODS FOR MONITORING THE TRANSFER AND MANAGEMENT OF FERTILIZER COMPONENTS IN ECOSYSTEMS OF THE SURFACE WATER–SOIL–GROUNDWATER TYPE USING THE EXAMPLE OF NITRATE ION

Abstract. The influence of applied fertilizers (manure, which is a fresh mixture of excrement and liquid or composted) on the properties of soils, ground and surface waters, as well as the general state of ecosystems of the water–soil–groundwater type were studied using the developed nitrate-selective sensors. Single- and double-layer microsensors based on conducting polymers (polypyrrole and bis-polyethylenedioxythiophene) made on the basis of a graphite rod have been developed and their suitability for monitoring the nitrate-ion content in natural ecosystems of the water–soil–underground water type has been evaluated.

Keywords: methods of ecosystems conditions control, nitrate microsensors, ion-selective electrodes, modern manure monitoring technologies

For citation. Rat'ko A. A., Shevchuk V. V., Krut'ko N. P. Methods for monitoring the transfer and management of fertilizer components in ecosystems of the surface water–soil–groundwater type using the example of nitrate ion. *Vestsi Natsyanal'nay akademii navuk Belarusi. Serya himichnykh navuk = Proceedings of the National academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 3, pp. 254–264 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-254-264

Введение. Большие сельскохозяйственные комплексы, в том числе и крупные животноводческие фермы, могут служить источником прямого или косвенного загрязнения окружающей среды. Так, навозные лагуны, задействованные на животноводческих комплексах, определены как источник загрязнения. Одним из способов избавления от навоза является внесение его на поля для увеличения урожайности силоса и кормовых культур. Навоз, вносимый как свежая смесь экскрементов и жидкости или компостированный, является источником загрязнения ввиду того, что его компоненты, включая соединения азота и фосфора, соли и микроорганизмы, распределены в пространстве и потенциально могут являться загрязнителями поверхностных и грунтовых вод посредством перетекания из одного места в другое и впитывания в почву. Размер загрязне-

© Ратько А. А., Шевчук В. В., Крутько Н. П., 2025

ния больше в том случае, если навоз вносится в количествах, превышающих агрономическую потребность экосистемы «почва – сельскохозяйственная культура». Немаловажной задачей, стоящей перед производителями сельхозпродукции, является обладание информацией о состоянии почвы в разных местах и времени нахождения органических удобрений на их угодьях с целью предотвращения внесения избыточных/недостаточных количеств навоза на поля.

В настоящее время в сельском хозяйстве высокоразвитых стран постоянно ведется мониторинг влияния удобрений на свойства почв. Известны системы контроля содержания ионов калия, фосфатов, ионов тяжелых металлов в почве, в то же время постоянный контроль азотной составляющей удобрений в почвах отсутствует из-за сложности процесса и отсутствия необходимой сенсорной инфраструктуры для его проведения.

Существует значительная потребность в масштабируемых (малых по размеру и недорогих) нитратных сенсорах, пригодных для распределения и встраивания в сенсорные платформы для мониторинга окружающей среды. Такие сенсоры позволят профильным специалистам лучше интерпретировать перенос и биогеохимическую цикличность соединений азота в природных и искусственных системах, в том числе в почве и водной среде. Загрязнение поверхностных и грунтовых вод нитрат-ионами является общеизвестной проблемой, корни которой ведут к неточечным загрязнителям – химическим соединениям, содержащим азот [1, 2]. Азотные удобрения часто вносятся в почвы в виде солей аммония (NH_4^+). Этот ион плохо переносится в почвах из-за того, что адсорбируется отрицательно заряженной поверхностью минералов [3]. В процессе, известном как «нитрификация», аммоний окисляется до нитрата (NO_3^-), который с легкостью проникает в подземные воды или транспортируется со смывом с поверхности к прилегающим поверхностным водоемам. Ввиду пространственной изменчивости гидравлических свойств почвы в сочетании с пространственно-временным изменением количества осадков и ирригационной воды подбор точного состава удобрения является затруднительным. Сенсоры, делающие возможным *in situ* измерения уровня нитратов в почве, являются весьма полезным инструментом в плане реализации точного земледелия. В случаях когда загрязнение уже произошло, распределенные по полю нитратные сенсоры могут быть использованы для анализа процесса переноса нитрат-ионов и уровня насыщения ими поверхностных и грунтовых вод, а также почвы.

Проведено достаточно большое количество исследований, описывающих преимущества потенциометрического метода с целью разработки надежного ионоселективного электрода (ИСЭ), который был бы пригодным к проведению измерений низких концентраций нитрат-ионов, одновременно сохраняя хорошую селективность к нитрату в присутствии потенциально мешающих определению ионов (хлорида, нитрита, гидрокарбоната, перхлората, тиоцианата и т. д.) [4–8].

Среди многообразия электрохимических сенсоров ИСЭ выделяются рядом преимуществ: простота изготовления и применения, быстрый селективный сенсорный отклик и др. ИСЭ поддаются относительно недорогой миниатюризации, что делает возможным их применение на реальных объектах окружающей среды – полях и водоемах, где для тотального мониторинга больших площадей необходимо большое количество сенсоров [9]. Выпускаемые коммерческие модели сенсоров являются большими по размеру и слишком дорогими для применения в такого рода измерениях.

С момента появления в 1970-х гг. [10] проводящие полимеры широко применялись в процессах создания и конструирования химических сенсоров и биосенсоров [11–13]. Благодаря своей способности выступать в качестве переносчиков такие полимеры могут быть использованы при разработке и изготовлении потенциометрических сенсоров, селективных к соответствующему лиганд-иону (например, ИСЭ) [14]. Проведенные исследования показали, что во многих случаях с целью получения сенсоров с улучшенными характеристиками на поверхность проводящих полимеров наносились покрытия различного типа [15–18].

Ниже приведены результаты исследования возможности применения сенсоров на основе допированного нитратом полипиррола и коммерческих сенсоров в реальных экосистемах, включающие оценку их селективности, чувствительности к изменению pH и возможности нанесения на поверхность сенсора дополнительных покрытий, увеличивающих время жизни сенсоров при проведении измерений в проточной воде и почве в ходе тестовых испытаний.

Материалы и методы исследования. Структуры основных химических веществ, применявшихся в ходе исследований, приведены на рис. 1.

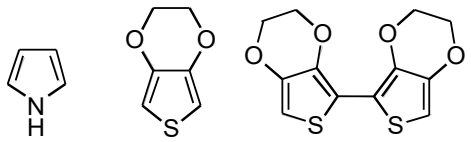


Рис. 1. Структурные формулы мономеров, входящих в состав проводящих полимеров, использованных при изготовлении одно- и двуслойных электродов

Fig. 1. Structures of the monomers – components of conducting polymers used at the fabrication of single and double-layer electrodes

Для изготовления нитратных сенсоров применяли реагенты классификации «ч. д. а.» или выше производства компаний Fisher Scientific or Aldrich Chemicals. Пиррол хранили в холодильнике в темноте и очищали путем пропускания через колонку, содержащую Al_2O_3. $1 \cdot 10^{-2}$ М. $(NH_4)_2SO_4$ использовался в качестве реагента для стабилизации ионной силы при приготовлении калибровочных растворов, деионизованная вода – для приготовления всех растворов, мягкие графитовые стержни (2B, толщина 0,5 мм, длина ~1,5 см) – в качестве основы для изготовления электродов. Бис-(3,4-этилендиокситиофен) (бис-ЭДОТ (bis-EDOT)) получали по методу Ульманна [19] (рис. 2).

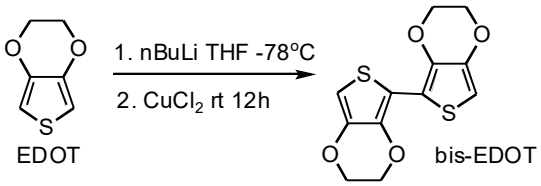


Рис. 2. Синтез бис-ЭДОТ

Fig.2. Synthesis of bis-EDOT

Допированные нитрат-селективные электроды на основе полипиррола готовили путем соединения графитового стержня с куском медной проволоки посредством гибкой тонкой проволоки. На место соединения наносили серебряную краску с целью обеспечения хорошего контакта между графитовым стержнем и медной проволокой. Графитовый стержень погружали в 1 М раствор пиррола (1,67 г пиррола в 25 мл 10^{-1} М раствора $NaNO_3$) для нанесения на подложку (графитовый стержень) слоя полипиррола электрохимическим способом. Площадь чувствительной поверхности составляла 0,236 $см^2$. С целью удаления кислорода через реакционную смесь перед нанесением чувствительного слоя пропускали азот в течение как минимум 10 мин. Полипиррол получали электрохимической полимеризацией с применением постоянных токов в диапазоне от 400 до 700 мкА (при плотности тока от 1,69 до 2,97 $мА/см^2$ соответственно в течение 20 мин, около 480–840 мС). После полимеризации электроды промывали деионизованной водой и помещали в раствор кондиционирования (10^{-2} М $NaNO_3$) на 24 ч до тестирования. Между измерениями электроды хранили в темноте в $1 \cdot 10^{-4}$ М $NaNO_3$. Нитрат-селективные сенсоры на основе полипиррола в дальнейшем именовали однослойными сенсорами.

Электрохимическую полимеризацию проводили с использованием потенциостата/гальваностата (Princeton Applied Research, модель 363A). Трехэлектродную ячейку использовали для изготовления модифицированного электрода на основе графитового стержня в качестве рабочего электрода, Ag/AgCl проволоку и Pt проволоку – в качестве электрода сравнения и противоэлектрода соответственно. Потенциометрические измерения проводили с использованием портативного мультиметра (Fluke Model 111 True RMS). Для тестирования времени жизни сенсоров, фиксации и хранения показаний потенциала электрода в режиме реального времени применяли дата-логгер производства компании Onset Computer Corporation (модель U12). Насыщенный Ag/AgCl

«нетекущий» электрод (Cypress Systems Incorporated, модель ESA EE-0009) использовали в качестве электрода сравнения в потенциометрических ячейках.

Все однослойные сенсоры калибровали с использованием стандартных растворов нитрата натрия, была приготовлена отдельная серия растворов для нанесения второго слоя бис-полиэтилендиокситиофена (бПЭДОТ). Двуслойные электроды готовили погружением однослойных электродов в ацетонитрил на 10 с с целью минимизации наличия воды на поверхности электрода. Раствор для электрохимической полимеризации содержал 0,1 М нитрат тетрабутиламмония ($ТБАNO_3$) и 0,01 М бис-этилендиокситиофена (бис-ЭДОТ) в безводном ацетонитриле. Нанесение покрытия осуществляли в нитратном электролите с использованием циклической вольтаметрии (E_0 = 0,7 В, E_1 = 1,1 В, E_2 = –0,3 В, 10 циклов при уровне сканирования 50 мВ/сек, Fc/Fc+ = 0,34 В) для создания слоя нитрат-допированного бПЭДОТ на поверхности слоя полипиррола. Полученные электроды далее промывали деионизованной водой и кондиционировали в течение как минимум 24 ч в 10^{-2} М $NaNO_3$. Все сенсорные калибровочные измерения проводили методом прямой потенциометрии.

Влияние pH на сенсорный отклик исследовали путем фиксации электродвижущей силы ячейки, содержащей 10^{-4} М $NaNO_3$, с применением потенциометрического метода (метод нулевого тока) в диапазоне pH от 1 до 10. Необходимые для измерения значения pH достигали титрованием растворами HCl и/или NaOH. Селективность однослойных сенсоров по отношению к нитрат-иону в присутствии нескольких потенциально мешающих анионов была исследована методом фиксированного мешающего влияния (концентрация мешающего иона 10^{-2} моль/л).

Время жизни/стабильность показаний сенсоров в реальных температурных условиях было исследовано путем помещения одно- и двуслойных электродов в проточную водопроводную воду (скорость потока около 1,5 л в час). Импульсные инъекции концентрированного раствора нитрат-иона (5 мл 5 М $NaNO_3$) были сделаны несколько раз в течение 28 ч. Для сравнения, коммерческий нитрат-селективный электрод большего размера (Direct Ion Electrode от компании Sentek Ltd., Великобритания) помещали около изготовленных электродов. Отклик от всех электродов фиксировался на протяжении 30 секундных интервалов с использованием 4-канального дата-логгера.

Результаты и их обсуждение. Основу для изготовления электродов получали путем соединения графитового стержня (длина 1–1,2 см) с медной проволокой (длина 5–6 см) посредством тонкой серебряной проволоки и серебряной краски. Далее на изготовленную основу электрохимически наносили слой проводящего полимера.

Графитовые стержни являются композиционными материалами, содержащими 65 % графита, 30 % глины и связующее (воск, смолы или высшие полимеры) [20]. В соответствии с европейской шкалой графитовые стержни маркируются литерами H (T) (Hardness (твердость)) и B (Blackness – чернота) и числами, указывающими на степень твердости и черноты (9H – самый твердый, 8B – самый мягкий). Графитовые стержни типа B содержат больше свинца, в то время как стержни типа HB содержат одинаковое количество графита и глины. Известно, что большинство графитовых стержней вне зависимости от производителя и твердости имеют электрическое сопротивление меньше 5 Ом, что делает их пригодными в качестве субстрата (подложки) для изготовления электродов [21].

Было показано, что двуслойный ИСЭ, где слой бПЭДОТ был нанесен с помощью 20 вольтамперометрических циклов, дает худший отклик по сравнению с электродом, где слой бПЭДОТ получали после 10 циклов вольтамерометрии. Некоторую ясность в это наблюдение могут внести изображения, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ), снятые как для однослойных, так и двуслойных сенсоров (рис. 3).

Полипиррольный слой характеризуется морфологией, напоминающей цветную капусту (рис. 3, *a*), второй слой бПЭДОТ (рис. 3, *b*) проявляется как изолированная зона, которая не покрывает всю поверхность и делает возможным перенос ионов с сохранением чувствительности сенсора. При сравнении толщин слоев СЭМ-изображений (рис. 3, *c*) толщина слоя PPy (650 mC) достигает 6 мкм, в то время как толщина слоя бПЭДОТ составляет только около 0,2 мкм. Общая толщина слоя проводящего полимера в случае двуслойного сенсора – 6,2 мкм (рис. 3, *d*).

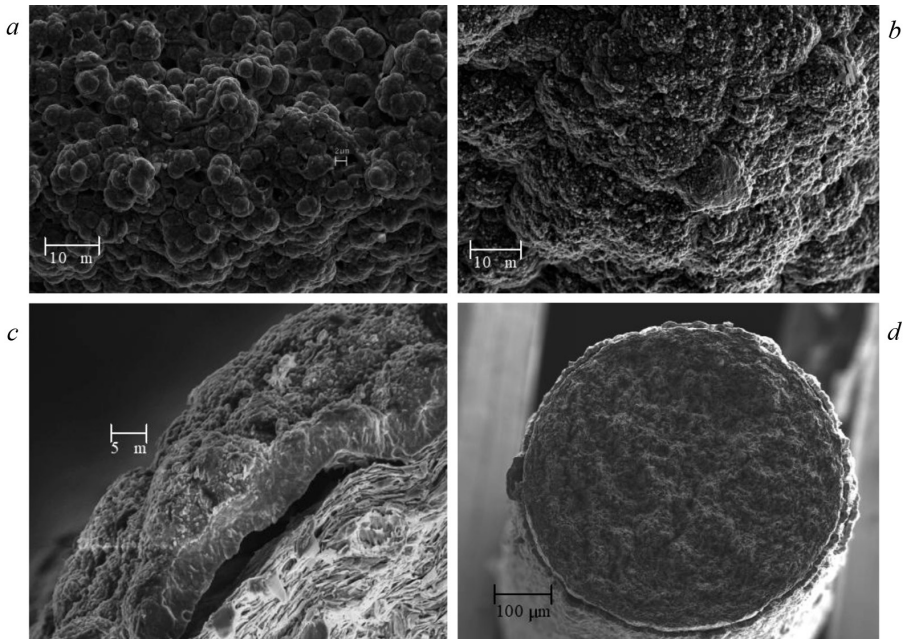


Рис. 3. СЭМ-изображения нитратных сенсоров, иллюстрирующие поверхность однослойного (полипиррольного) (*a*) и двуслойного (полипиррольного – бис-ЭДОТ) (*b*), интерфейс двуслойного сенсора (*c*) и среза двойного слоя на графитовом стержне (*d*)

Fig. 3. SEM-images of nitrate sensors, illustrating the surface of single-layer (polypyrrole) (*a*) and double-layer (polypyrrole – bis-EDOT) (*b*), interface of double-layer sensor (*c*) and cross-section of double layer on a graphite rod (*d*)

Использование ИСЭ в качестве долгоживущих сенсоров для измерений на объектах окружающей среды является весьма привлекательным, однако сопряжено с рядом проблем: постоянно изменяющийся состав окружающей среды (температурные изменения, мешающее влияние посторонних ионов, изменения pH); изменение электродной функции («дрейф» калибровки, уменьшение наклона электродной функции). Было показано, что сенсоры на основе полипиррола в некоторой степени теряют свою чувствительность в течение нескольких месяцев даже при благоприятных условиях хранения (например, при хранении в разбавленном растворе определяемого иона в темноте) и значительно быстрее в открытых проточных системах [22]. Перхлоратные сенсоры на основе ПЭДОТ, наоборот, оказались значительно более стабильными [23]. В качестве альтернативного мономерного звена в ПЭДОТ был выбран бис-ЭДОТ (образовавшийся полимер сокращенно называется бПЭДОТ), являющийся единственным производным тиофена, способным полимеризоваться с нитрат-ионом в качестве электролита. Несмотря на то что удалось полимеризовать бис-ЭДОТ с нитратом в качестве поддерживающего электролита, не все сенсоры, полученные на основе бПЭДОТ, дали отклик к нитрат-иону в широком диапазоне концентраций последнего.

Низкое качество однослойных сенсоров на основе бПЭДОТ послужило толчком к разработке защитного слоя для активного полипиррольного слоя вместо поиска альтернативного полимера. Было предположено, что слой ПЭДОТ защитит полипиррольный слой от быстрого дедопирования и других разрушающих воздействий, таких, например, как механическое повреждение (истирание) при контакте с окружающей средой. Ввиду того, что ПЭДОТ известен как экологически устойчивый полимер, была предпринята попытка покрытия нитрат-допированного полипиррольного сенсора слоем полимеризованного бис-ЭДОТ с ТВА-PF_6 в ацетонитриле. Предварительные испытания показали, что получившийся ИСЭ был функциональным и в некоторых случаях демонстрировал лучшую работоспособность, нежели однослойный электрод на основе полипиррола (PPy). Принимая во внимание эти результаты, детально исследован подход первоначального изготовления однослойных PPy-электродов и дальнейшего покрытия их слоем бПЭДОТ. Полученные таким способом электроды являются двуслойными сенсорами.

Установлено, что сенсор на основе бПЭДОТ проявляет небольшую чувствительность к нитрату, тогда как однослойный сенсор с относительно толстым нанесенным слоем PPy (время полимеризации 20 мин) демонстрирует хороший отклик по отношению к нитрат-иону в широком диапазоне концентраций. После изучения различных вариантов получения сенсоров (электрохимическая полимеризация полипиррола и циклическая вольтамперометрия бПЭДОТ) были установлены конфигурации двуслойных сенсоров, которые продемонстрировали наилучший отклик в протестированном диапазоне концентраций. Данные табл. 1 показывают, что по величине нижнего предела обнаружения и протяженности линейного диапазона электродной функции однослойные сенсоры превосходят двуслойные.

Таблица 1. **Сравнительная характеристика нитратных сенсоров**

Table 1. **Comparative characteristics of nitrate sensors**

Электрохимическая характеристика	Тип сенсора	
	Однослойный	Двуслойный
Наклон электродной функции	(–50)–(–55) мВ/декаду	(–51)–(–55) мВ/декаду
Линейный диапазон значений концентрации NO_3^-	10^{-5}–10^{-1} M (0,62–6 200 ppm)	$8 \cdot 10^{-5}$–10^{-1} M (5,0–6 200 ppm)
Нижний предел обнаружения	0,124–0,248 ppm	1–4 ppm
Диапазон независимости значений потенциала от pH	3–8	3–8

Исследование влияния pH на функционирование одно- и двуслойных микросенсоров показало, что отклик сенсоров почти не зависит от pH в диапазоне от 3 до 8, абсолютное значение потенциала электродов в указанном диапазоне pH изменяется от 3 до 6 мВ. При pH выше 8 наблюдаемые значения потенциала значительно уменьшались, причем уменьшение составляло от 150 до 200 мВ в диапазоне значений pH от 8 до 10. Двуслойные сенсоры демонстрировали похожее, но менее значительное уменьшение значений потенциала (на 50–70 мВ) в том же диапазоне значений pH.

Было установлено, что разработанный однослойный электрод не подвержен мешающему влиянию перхлората ($K_{sel}^{pot} = 2{,}93 \cdot 10^{-3}$) в отличие от коммерческих сенсоров (K_{sel}^{pot} находится в диапазоне от 16,2 до 1 000), однако нанесение слоя бПЭДОТ приводит к уменьшению селективности по отношению к NO_3^--иону в присутствии Cl-, PO_4^{3-}, Br- и ClO_4^-, что связано с взаимодействиями между слоем бПЭДОТ, состоящим из тиофеновых колец, которые не являются чувствительными, и пиррольными кольцами, которые являются таковыми. Результаты отклика однослойных сенсоров на импульсные инъекции раствора нитрат-иона в потоке проточной воды представлены на рис. 4.

Важно заметить, что поток жидкости для экспериментов был трехмерным, изменяющимся, что в некоторых случаях приводило к плохой воспроизводимости геометрии кривой отклика на импульсную инъекцию. Положительные отклики сенсоров

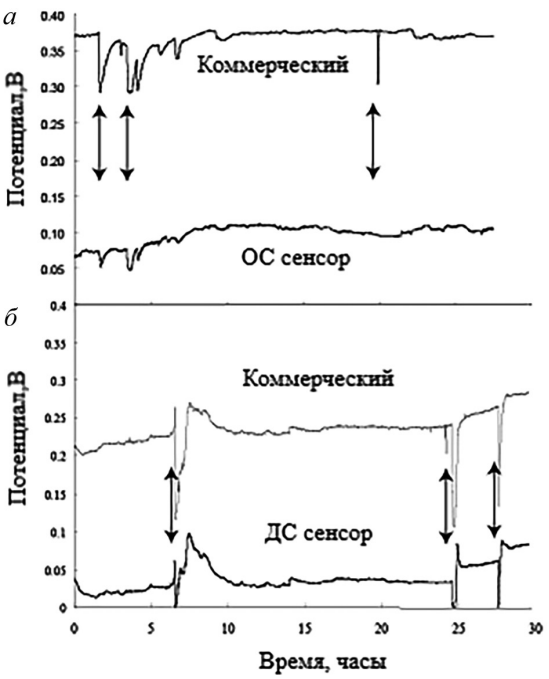


Рис. 4. Продолжительный проточный эксперимент с однослойными ($PPyNO_3$) (*a*) и двуслойными ($PPyNO_3$–бПЭДОТ) (*b*) нитрат-селективными микросенсорами и коммерчески доступными сенсорами (время фиксации значений потенциала электродов 30 с; стрелками обозначены импульсные инъекции нитрата в поток воды)

Fig. 4. Long-term flow-through experiment with single-layer ($PPyNO_3$) (*a*) and double-layer ($PPyNO_3$–bPEDOT) (*b*) nitrate selective microsensors (time of fixation of electrode potential values 30 seconds, impulse injections of nitrate into a water flow are marked by arrows)

на импульсную инъекцию определяли как значительные уменьшения абсолютных значений потенциала (от 50 до 100 мВ) вне зависимости от геометрии импульсного отклика. Основной целью эксперимента было определить потенциально долгоживущие сенсоры (> 3 дней) в искусственных условиях, максимально приближенных к условиям реальной экосистемы.

В течение первых 6 ч проточного эксперимента коммерческие и однослойные сенсоры одинаковым образом откликались на импульсные инъекции стандартного раствора нитрат-иона (помечены стрелками, время фиксации значений потенциала – 30 с). По истечении 19 ч однослойные сенсоры перестали откликаться на импульсные инъекции. Пассивация однослойных сенсоров может быть обусловлена дедопированием полипиррольной матрицы в постоянном потоке воды или разложением полипиррола. Динамика отклика двуслойных сенсоров была отличной от таковой для однослойных: двуслойные сенсоры продемонстрировали стабильное основное значение потенциала (плато) между импульсными инъекциями и давали хороший отклик на введенный в систему нитрат-ион даже по прошествии порядка 28 ч с начала эксперимента. Таким образом, двуслойная конфигурация представляется более успешной в плане улучшения стабильности показаний и времени жизни сенсора по сравнению с однослойной.

С целью подготовки сенсоров к полевым испытаниям была осуществлена симуляция реальных почвенных условий в увлажненной почвенной тест-системе. В ходе четырехдневного непрерывного тестирования функциональности сенсоров в лабораторных условиях было установлено, что микросенсоры на основе графитового стержня сохраняют свою работоспособность на протяжении всего эксперимента (кривые *2* и *3*), в то время как в случае коммерческого сенсора (кривая *1*) наблюдалась некоторая потеря чувствительности: после введения стандартного раствора нитрат-иона (5 мл 10^{-2} М $NaNO_3$) показания коммерческого сенсора не возвращались к исходным значениям (рис. 5).

Загрязнение поверхностных и грунтовых вод происходит как из точечных, так и распределенных в пространстве источников. Если точечные источники загрязнения достаточно прогнозируемы и легки в определении, то управление распределенными источниками часто представляется проблематичным и затруднительным. Ниже описаны исследования сельскохозяйственных источников загрязнения, связанных с внесением навоза на поля, путем оценки применимости технологии мониторинга уровня содержания нитрат-иона для предотвращения утечки последнего в поверхностные слои почвы и грунтовые воды.

Одним из подходов к обращению с навозными стоками является внесение их в почву для увеличения производства силоса и фуража. Стоки, вносимые в виде навозной жижи или компостированного навоза, становятся потенциальным неточечным источником загрязнения, поскольку их составляющие, включающие соединения фосфора и азота, соли и микроорганизмы, распре-

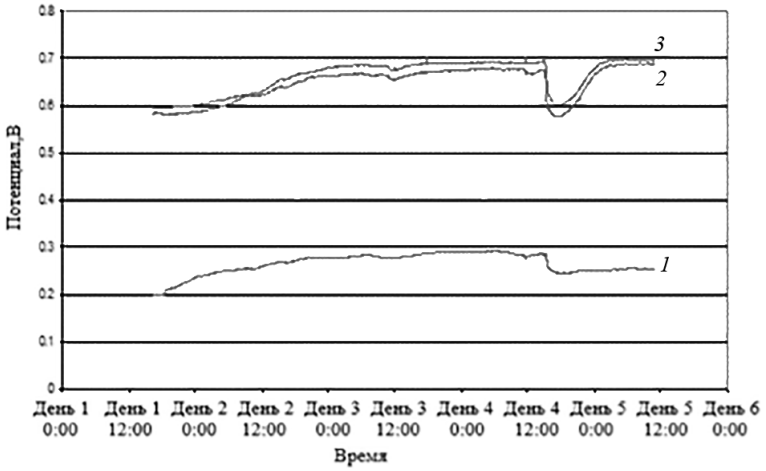


Рис. 5. Почвенные испытания нитрат-селективных сенсоров (кривая *1* – отклик коммерческого сенсора производства компании Sentek Ltd (Великобритания), кривые *2*, *3* – отклики сенсоров собственного производства

Fig. 5. Soil test of the nitrate selective sensors (curve *1* – response of commercial sensor produced by Sentek Ltd. (United Kingdom), curves *2, 3* – the responses of home-made sensors

деляются в пространстве и могут загрязнять поверхностные и грунтовые воды путем проникновения в них. Риск загрязнения больше, когда навоз вносится на поля в избыточных количествах. Одной из актуальных задач для сельхозпроизводителей является получение детальной информации о накопительной способности их полей в различных местах и в разное время во избежание внесения недостаточного и/или избыточного количества навоза.

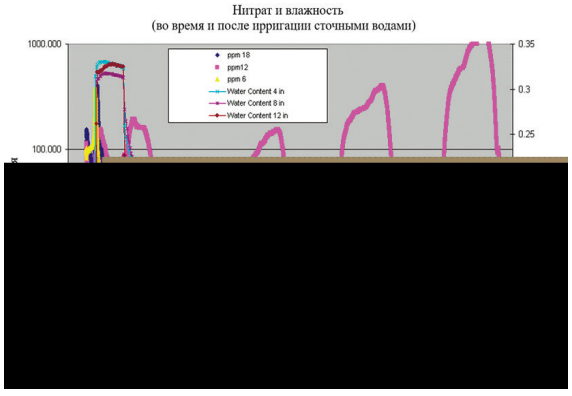
Серия лабораторных и полевых испытаний, включающих использование нескольких физических (температура, влажность) и химических (нитрат, аммоний и засоленность) сенсоров, была проведена для того, чтобы зафиксировать перенос нитрата и солей в почве в режиме реального времени. Сенсорные системы оценивали количественно в части легкости их калибровки, помещения в конкретную экосистему, времени жизни и возможности получения полезной информации относительно переноса нитрат-иона в почвах сельхозназначения.

На рис. 6 приведены данные об изменении содержания нитрата в почве во время и после обработки кукурузного поля навозными стоками через трубопроводы, установленные в нескольких местах по площади поля (навозные стоки подаются к месту орошения путем перекачки из резервуаров-хранилищ, расположенных на территории хозяйства). Химический анализ проводили близко по времени (с привязкой) к ирригации с целью обеспечения достаточной для проведения измерений влажности почвы. Измерения начинали в день проведения анализа за 1–2 ч до высвобождения ирригационной воды. Наряду с химическими сенсорами на платформу были помещены сенсоры контроля влажности. Из полученных данных видно, что после обработки почвы навозными стоками (об этом свидетельствовало увеличение влажности почвы до 32–33 %, измеренное сенсорами на всех трех глубинах), наблюдались ежесуточные циклические подъемы концентрации нитрат-иона, зафиксированные на всех трех глубинах между 2 и 3 ч ночи, в то время как концентрация ионов аммония снижалась (см. рис. 6). Указанные изменения обусловлены суточными изменениями активности почвенных бактерий.

Полученные в ходе лабораторных исследований и полевых испытаний результаты показали, что потенциометрические нитрат-селективные сенсоры являются одним из перспективных средств *in situ* контроля за изменением состояния почвенных экосистем до и после внесения минеральных удобрений.

Немаловажное значение имеет также оценка переноса химических веществ (в нашем случае нитрат-иона) в речных системах. Для осуществления такой оценки применяли сенсорные платформы типа «дротик», представляющие собой металлическую трубу, разделенную на несколько секций, в каждой из которых размещались нитрат-селективные сенсоры. Платформы данного типа хорошо зарекомендовали себя при работе с сенсорами в реальных речных экосистемах.

Стационарная сенсорная платформа типа «дротик» включает в себя вертикально расположенный по длине трубы (кейса) массив сенсоров (нитрат-селективных, температурных и др.), соединенный с устройством забора данных (логгером), работающим в режиме реального времени



a *b*

Рис. 6. Изменение содержания ионов нитрата (*a*) и аммония (*b*) в почве во время и между ирригациями сельхозугодий сточными водами навозной лагуны

Fig. 6. The change of the contents of nitrate (*a*) and ammonium (*b*) ions during and between irrigation of farm soil by sewage waters of manure lagoon

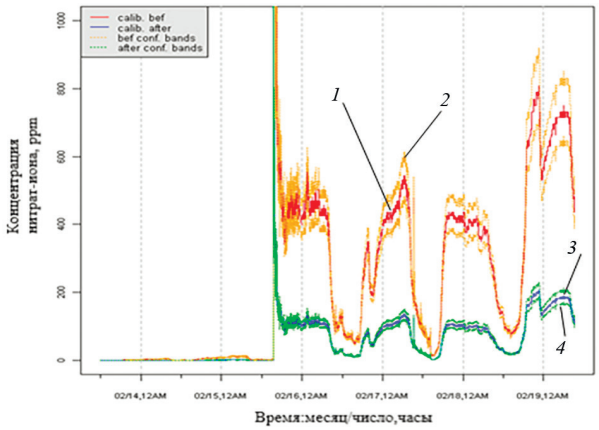


Рис. 7. Результаты пятидневных испытаний разработанных сенсорных платформ на слиянии рек

Fig. 7. The results of 5-day tests of developed sensor platforms on rivers' confluence

и обладающим возможностью беспроводной передачи полученной от сенсоров информации на персональный компьютер пользователя. Данная платформа может легко устанавливаться вблизи берега реки и пользователю нет нужды постоянно находиться рядом с сенсорами.

Речные испытания сенсорной платформы типа «дротик» на предмет ее пригодности к проведению полевых исследований дали положительные результаты. Была проведена периодическая проверка работоспособности сенсоров, установленных на платформе на различных глубинах путем введения 50 мл контрольного раствора (10^{-4} M $NaNO_3$) через миниатюрную трубку, ведущую к поверхности мембраны каждого сенсора. Результаты проверки показали, что сенсор дал ожидаемый отклик на вводимое избыточное количество нитрат-иона, после чего абсолютное значение его потенциала возвращалось в диапазон, наблюдаемый в системе до введения контрольного раствора.

В ходе полномасштабных пятидневных испытаний разработанных сенсорных платформ в реальных речных условиях (рис. 7) было установлено, что на слиянии рек также происходили циклические изменения концентрации нитрат-иона в зависимости от времени дня, пиковые значения концентраций наблюдались в ночное время аналогично тому, как это было описано ранее для почвенной экосистемы.

Проверка работоспособности сенсоров проводилась путем их калибровки по стандартным водным растворам нитрат-иона (10^{-6}–10^{-1} M). Полученные данные применяли для перевода значений потенциала сенсоров в значения концентрации нитрат-иона. Для анализа данных применяли доверительные интервалы 95 %, кривые *1* и *2* иллюстрируют изменения значений концентрации нитрат-иона, рассчитанные исходя из калибровки до полевых испытаний (предкалибровочная электродная функция), кривые *3* и *4* показывают изменения концентрации, рассчитанные по уравнению посткалибровочной электродной функции (см. рис. 7).

Циклический характер изменения концентрации нитрат-иона в речной экосистеме сохраняется независимо от метода обработки данных, однако является менее выраженным, если значения концентрации нитрат-иона рассчитываются исходя из посткалибровки. Дрейф значений потенциала сенсоров в ходе проведения калибровки сразу после полевых испытаний относительно абсолютных значений потенциала был незначительным (порядка 20–30 мВ).

Исследование влияния вносимых удобрений на свойства почв, грунтовых и поверхностных вод, а также общего состояния экосистем типа «вода – почва – подземная вода» с использованием разработанных нитрат-селективных сенсоров представляется весьма перспективным в контексте организации контролирующих измерений в Республике Беларусь.

Заключение. Разработаны твердоконтактные одно- и двуслойные микросенсоры на основе проводящих полимеров (полипиррола и бПЭДОТ), изготовленные на основе графитового стержня, и оценена их пригодность для проведения полевых измерительных кампаний в природных экосистемах типа «вода – почва – подземная вода». По своим электрохимическим характеристикам микросенсоры не уступают коммерческим макроаналогам, однако обладают значительно меньшей стоимостью.

Проведена оценка работоспособности разработанных сенсоров в модельных проточно-инжекционных системах, симулирующих реальные полевые условия. Показано, что время жизни микросенсоров в почвенной системе составляет 4 суток, однако их работоспособность может быть легко восстановлена путем кондиционирования в контрольном растворе 10^{-4} M $NaNO_3$, что делает их пригодными для проведения краткосрочных (продолжительностью несколько суток) измерительных кампаний в режиме реального времени в составе массива сенсоров (темпе-

ратура, влажность, проводимость, электрохимические сенсоры), дающих полное представление об изменении состояния экосистемы. В случае применения одно- и двуслойных сенсоров в проточной водной модельной системе двуслойная конфигурация сенсоров (полипиррол, модифицированный нитратом плюс бПЭДОТ) оказалась успешной в части улучшения стабильности показаний и времени жизни сенсора по сравнению с однослойной. Двуслойные сенсоры продемонстрировали стабильное основное значение потенциала (плато) между импульсными инъекциями и давали хороший отклик на введенный в систему нитрат-ион даже по прошествии 28 ч с начала эксперимента.

В ходе полевых испытаний в природной почвенной экосистеме было установлено, что после обработки почвы наблюдались ежесуточные (между 2 и 3 ч ночи) циклические подъемы концентрации нитрат-иона, зафиксированные сенсорами, установленными на трех глубинах, в то время как концентрация ионов аммония снижалась, что связано с суточными изменениями активности почвенных бактерий. При полевых испытаниях на слиянии рек было показано, что пиковые значения концентраций нитрат-иона фиксировались в ночное время аналогично тому, как это имело место для почвенной экосистемы.

Список использованных источников

1. Direct Measurement of Soil Chemical Properties on-the-go Using Ion-Selective Electrodes / V. I. Adamchuk, E. D Lund, B. Sethuramanasmyraja [et al.] // Computers and Electronics in Agriculture. – 2005. – Vol. 48, № 3. – P. 272–294.
2. Groundwater and surface water nitrate pollution in an intensively irrigated system: Sources, dynamics and adaptation to climate change / M. Rotiroti, E. Sacchi , M. Caschetto [et al.] // Journal of hydrology. – 2023. – Vol. 623. – P. 1–11.
3. Impact of net pen aquaculture on lake water quality / J. Veenstra, S. Nolen, J. Carroll, C. Ruiz // Water Science and Technology. – 2003. – Vol. 47, № 12. – P. 293–300.
4. Johnson, R. D. Ionophore-based potentiometric and optical sensors / R. D. Johnson, L. G. Bachas //Analytical & Bioanalytical Chemistry. – 2003. – Vol. 376, № 3. – P. 328–341.
5. Hutchins, R. S. Nitrate-selective electrode developed by electrochemically mediated/imprinted polypyrrole / R. S. Hutchins, L. G. Bachas // Analytical Chemistry. – 1995. – Vol. 67, № 10. – P. 1654–1660.
6. Automatic continuous river monitoring of nitrate using a novel ion-selective electrode / Th. Le Goff, J. Braven, L. Ebdon, D. Scholefield // Journal of Environmental Monitoring. – 2003. – Vol. 5, № 2. – P. 353–358.
7. New PVC Nitrate-selective electrode: application to vegetables and mineral waters / P. K. T. Lin, A. N. Araujo, M. C. B. S. M. Montenegro, R. Perez Olmos // Journal of Agricultural Food Chemistry. – 2005. – Vol. 53, № 2. – P. 211–215.
8. Egorov, V. V. Anion-selective electrodes with liquid membranes / V. V. Egorov, E. M. Rakhman'ko, A. A. Rat'ko // Encyclopedia of Sensors. – 2006. – Vol. 1, Section A. – P. 211–241.
9. Nakamoto, T. Chemical sensing in spatial/temporal domains / T. Nakamoto, H. Ishida // Chemical reviews. – 2008. – Vol. 108, № 2. – P. 680–704.
10. Synthesis of electrically conducting polymers / H. Shirakawa, E. J. Louis, A. G. Macdiarmid [et al.] // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1977. – Iss. 16. – P. 578–580. https://doi.org/10.1039/C39770000578
11. Ivaska, A. Analytical applications of conducting polymers / A. Ivaska // Electroanalysis. – 1991. – Vol. 3, № 4–5. – P. 247–254.
12. Cadogan, A. Anionic responses of electrochemically synthesized polypyrrole films / A. Cadogan, A. Lewenstam, A. Ivaska // Talanta. – 1992. – Vol. 39, № 6. – P. 617– 620.
13. The use of electropolymerization to produce new sensing surfaces: a review emphasizing electrode position of heteroatomic compounds / M. D. Imisides, R. John, P. J. Riley, G. G. Wallace // Electroanalysis. – 1991. – Vol. 3, № 9. – P. 879–889. https://doi.org/10.1002/elan.1140030903
14. Migdalski, J. Conducting polymer based ion-selective electrodes / J. Migdalski, T. Blaz, A. Lewenstam // Analytica Chimica Acta. – 1996. – Vol. 322, № 3. – P. 141–149.
15. Hatchett, D. W. Composites of intrinsically conducting polymers as sensing nanomaterials / D. W. Hatchett, M. Josowicz // Chemical Reviews. – 2008. – Vol. 108, № 2. – P. 746–769.
16. Cebeci, F. C. Synthesis and electrochemical characterization of bis(3,4-ethylenedioxythiophene)-(4,4'-dinonyl-2,2'-bithiazole) comonomer / F. C. Cebeci, E. Sezer, A. Sezai Sarac // Electrochimica Acta. – 2007. – Vol. 52, № 5. – P. 2158–2165.
17. Bendikov, T. A. Development and environmental application of a nitrate selective microsensor based on doped polypyrrole films / T. A. Bendikov, T. C. Harmon // Sensors & Actuators B: Chemical. – 2005. – Vol. 106, № 2. – P. 512–517.
18. A parylene-protected nitrate-selective microsensor on a carbon fiber cross-section / T. A. Bendikov, S. Miserendino, Y.-C. Tai, T. C. Harmon // Sensors & Actuators B: Chemical. – 2007. – Vol. 123, № 1. – P. 127–134. https://doi.org/10.1016/j.snb.2006.08.007
19. Sotzing, G. A. Poly(3,4- ethylenedioxythiophene) (PEDOT) prepared via electrochemical polymerization of EDOT, 2,2'-Bis(3,4-ethylenedioxythiophene) (BiEDOT), and their TMS derivatives / G. A. Sotzing, J. R. Reynolds, P. J. Steel // Advanced Materials. – 1997. – Vol. 9, № 10. – P. 795–798.
20. David, I. G. Pencil graphite electrodes: A Versatile Tool in Electroanalysis / I. G. David, D. E. Popa, M. Buleandra // Journal of Analytical Methods in Chemistry. – 2017. – Vol. 2017. – Art. ID 1905968. – P. 1–22. http://dx.doi.org/10/1155/2017/1905968
21. Tavares, P. H. C. P. Influence of pencil lead hardness on voltammetric response of graphite reinforcement carbon electrodes / P. H. C. P. Tavares, P. J. S. Barbeira // Journal of Applied Electrochemistry. – 2008. – Vol. 38, № 6. – P. 827–832.
22. Bobacka, J. Potentiometric ion sensors based on conducting polymers / J. Bobacka, A. Ivaska, A. Lewenstam // Electroanalysis. – 2003. – Vol. 15, № 5–6. – P. 366–374.
23. Bobacka, J. Conducting polymer based ion-selective electrodes / J. Bobacka // Electroanalysis. – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 7–18.

References

1. Adamchuk V. I., Lund E. D., Sethuramanasmyraja B., Morgan M. T., Dobermann A., Marx D. B. Direct Measurement of Soil Chemical Properties on-the-go Using Ion-Selective Electrodes. *Computers and Electronics in Agriculture*, 2005, vol. 48, no. 3, pp. 272–294.

2. Rotiroti M., Sacchi E., Caschetto M., Zanotti C., Fumagalli L., Biasibetti M., Bonomi T., Leoni B. Groundwater and surface water nitrate pollution in an intensively irrigated system: Sources, dynamics and adaptation to climate change. *Journal of hydrology*, 2023, vol. 623, pp. 1–11.

3. Veenstra J., Nolen S., Carroll J., Ruiz C. Impact of net pen aquaculture on lake water quality. *Water Science and Technology*, 2003, vol. 47, no. 12, pp. 293–300.

4. Johnson R. D., Bachas L. G. Ionophore-based potentiometric and optical sensors. *Analytical & Bioanalytical Chemistry*, 2003, vol. 376, no. 3, pp. 328–341.

5. Hutchins R. S., Bachas L. G. Nitrate-selective electrode developed by electrochemically mediated/imprinted polypyrrole. *Analytical Chemistry*, 1995, vol. 67, no. 10, pp. 1654–1660.

6. Goff Th., Braven J., Ebdon L., Scholefield D. Automatic continuous river monitoring of nitrate using a novel ion-selective electrode. *Journal of Environmental Monitoring*, 2003, vol. 5, no. 2, pp. 353–358.

7. Lin P. K. T., Araujo A. N., Montenegro M. C. B. S. M., Olmos R. Perez. New PVC Nitrate-selective electrode: application to vegetables and mineral waters. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 2005, vol. 53, no. 2, pp. 211–215.

8. Egorov V. V., Rakhman'ko E. M., Rat'ko A. A. Anion-selective electrodes with liquid membranes. *Encyclopedia of Sensors*, 2006, vol. 1, section A, pp. 211–241.

9. Nakamoto T., Ishida H. Chemical sensing in spatial/temporal domains. *Chemical reviews*, 2008, vol. 108, no. 2, pp. 680–704.

10. Shirakawa H., Louis E. J., Macdiarmid A. G., Chiang C. K., Heeger A. J. Synthesis of electrically conducting polymers. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1977, iss. 16, pp. 578–580. https://doi.org/10.1039/C39770000578

11. Ivaska A. Analytical applications of conducting polymers. *Electroanalysis*, 1991, vol. 3, no. 4–5, pp. 247–254.

12. Cadogan A., Lewenstam A., Ivaska A. Anionic responses of electrochemically synthesized polypyrrole films. *Talanta*, 1992, vol. 39, no. 6, pp. 617–620.

13. Imisides M. D., John R., Riley P. J., Wallace G. G. The use of electropolymerization to produce new sensing surfaces: a review emphasizing electrode position of heteroatomic compounds. *Electroanalysis*, 1991, vol. 3, no. 9, pp. 879–889. https://doi.org/10.1002/elan.1140030903

14. Migdalski J., Blaz T., Lewenstam A. Conducting polymer based ion-selective electrodes. *Analytica Chimica Acta*, 1996, vol. 322, no. 3, pp.141–149.

15. Hatchett D. W., Josowicz M. Composites of intrinsically conducting polymers as sensing nanomaterials. *Chemical Reviews*, 2008, vol. 108, no. 2, pp. 746–769.

16. Cebeci F. C., Sezer E., Sarac A. Sezai. Synthesis and electrochemical characterization of bis(3,4-ethylenedioxythiophene)-(4,4'-dinonyl-2,2'-bithiazole) comonomer. *Electrochimica Acta*, 2007, vol. 52, no. 5, pp. 2158–2165.

17. Bendikov T. A., Harmon T. C. Development and environmental application of a nitrate selective microsensor based on doped polypyrrole films. *Sensors & Actuators B: Chemical*, 2005, vol. 106, no. 2, pp. 512–517.

18. Bendikov T. A., Miserendino S., Tai Y.-C., Harmon T. C. A parylene-protected nitrate-selective microsensor on a carbon fiber cross-section. *Sensors & Actuators B: Chemical*, 2007, vol. 123, no. 1, pp. 127–134. https://doi.org/10.1016/j.snb.2006.08.007

19. Sotzing G. A., Reynolds J. R., Steel P. J. Poly(3,4- ethylenedioxythiophene) (PEDOT) prepared via electrochemical polymerization of EDOT, 2,2'-Bis(3,4-ethylenedioxythiophene) (BiEDOT), and their TMS derivatives. *Advanced Materials*, 1997, vol. 9, no. 10, pp. 795–798.

20. David I. G., Popa D. E., Buleandra M. Pencil graphite electrodes: a versatile tool in electroanalysis. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2017, vol. 2017, art. ID 1905968, pp. 1–22. http://dx.doi.org/10/1155/2017/1905968

21. Tavares P. H. C. P., Barbeira P. J. S. Influence of pencil lead hardness on voltammetric response of graphite reinforcement carbon electrodes. *Journal of Applied Electrochemistry*, 2008, vol. 38, no. 6, pp. 827–832.

22. Bobacka J., Ivaska A., Lewenstam A. Potentiometric ion sensors based on conducting polymers. *Electroanalysis*, 2003, vol. 15, no. 5–6, pp. 366–374.

23. Bobacka J. Conducting polymer based ion-selective electrodes. *Electroanalysis*, 2006, vol. 18, no. 1, pp. 7–18.

Информация об авторах

Ратько Александр Анатольевич – кандидат химических наук, заместитель директора. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aratko@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-5741-4381

Шевчук Вячеслав Владимирович – член-корреспондент, доктор химических наук, заведующий лабораторией. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси, (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shevchukslava@rambler.ru; http://orcid.org/0000-0002-0516-1765

Крутько Николай Павлович – академик, доктор химических наук, профессор, заведующий отделом. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ionch@igic.bas-net.by

Information about the authors

Ratko Alexander A. – Ph. D. (Chemistry), Deputy Director. Institute of General and Inorganic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aratko@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-5741-4381

Shevchuk Vyacheslav V. – Correspondent member, D. Sc. (Chemistry), Head of Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shevchukslava@rambler.ru; http://orcid.org/0000-0002-0516-1765

Krutko Nikolay P. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. 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: ionch@igic.bas-net.by