

ISSN 2686-9535

Том 517

Июль - Август 2024



ДОКЛАДЫ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК. ХИМИЯ, НАУКИ О МАТЕРИАЛАХ



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 517, 2024

ХИМИЯ

Комплекс включения нитрата γ -циклодекстрина с конъюгатом тетрагидрокарбазола и аминоксамантана

*Ю. М. Михайлов, С. О. Бачурин, А. В. Даровских, И. М. Веселов,
П. Н. Шевцов, А. В. Мальцев, Е. Ф. Шевцова*

3

Стабилизирующее влияние электрон-дефицитного триазольного фрагмента на фурановый гетероцикл в возобновляемых соединениях-платформах

Д. А. Кольхалов, А. Н. Голышева, Б. Я. Карлинский

13

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Мультимножественные грамматики как базовая модель представления знаний для интеллектуальных систем инжиниринга химических реакций

И. А. Шеремет

24

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Кинетические закономерности синтеза наночастиц золота. Автокаталитический механизм процесса

С. Д. Варфоломеев, В. Н. Калиниченко, Ю. А. Кузнецов, И. В. Гачок, С. Б. Цыбенова

33

Обнаружение аварийно химически опасных веществ методом спектromетрии ионной подвижности

*Д. А. Александрова, Е. П. Баберкина, Р. В. Якушин, Е. С. Осина, Т. Б. Меламед, Л. А. Лузенина,
Г. В. Цаплин, В. В. Беляков, Ю. Р. Шалтаева, А. В. Головин*

39

CONTENTS

Volume 517, 2024

CHEMISTRY

Inclusion Complex of Nitrate γ -Cyclodextrine with Conjugate of Tetrahydrocarbasol and Aminoadamantane

Yu. M. Mikhailov, S. O. Bachurin, A. V. Darovskikh, I. M. Veselov, P. N. Shevtsov, A. V. Maltsev, E. F. Shevtsova 3

Stabilizing Influence of Electron-Deficient Triazole Fragment on the Furan Heterocycle in Renewable Platform Chemicals

D. A. Kolykhalov, A. N. Golysheva, B. Ya. Karlinskii 13

CHEMICAL TECHNOLOGY

Multiset Grammars as a Basic Knowledge Representation Model for Intelligent Systems Enabling Chemical Reactions Engineering

I. A. Sheremet 24

PHYSICAL CHEMISTRY

Kinetic Regularities of Nanogold Synthesis. Auto-Catalytic Mechanism of the Process

S. D. Varfolomeev, V. N. Kalinichenko, Yu. A. Kuznetsov, I. V. Gachok, S. B. Tsybenova 33

Detection of Chemically Hazardous Substances by Ion Mobility Spectrometry

D. A. Aleksandrova, E. P. Baberkina, R. V. Yakushin, E. S. Osinova, T. B. Melamed, L. A. Luzenina, G. V. Tsaplin, V. V. Belyakov, Yu. R. Shaltayeva, A. V. Golovin 39

УДК 547.458.68:547-316+615.032

КОМПЛЕКС ВКЛЮЧЕНИЯ НИТРАТА γ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА С КОНЬЮГАТОМ ТЕТРАГИДРОКАРБАЗОЛА И АМИНОАДАМАНТАНА

© 2024 г. Академик РАН Ю. М. Михайлов¹, академик РАН С. О. Бачурин¹,
А. В. Даровских^{1,*}, И. М. Веселов¹, П. Н. Шевцов¹, А. В. Мальцев¹, Е. Ф. Шевцова¹

Поступило 19.06.2024 г.
После доработки 08.08.2024 г.
Принято к публикации 13.08.2024 г.

Исследована и доказана с помощью РФА, ДСК, ВЭЖХ и ЯМР возможность получения комплекса включения нитрата γ -циклодекстрина с конъюгатом тетрагидрокарбазола и аминоксантамина — перспективным лекарственным препаратом для лечения нейродегенеративных заболеваний. Найдено, что полученный комплекс, в отличие от самого действующего вещества, растворим в воде, а его клеточная токсичность не превышает таковой для действующего вещества, что способствует повышению его биодоступности и обеспечивает возможность проведения необходимых биологических исследований. Установлено, что образованный комплекс включения сохраняет лекарственные свойства действующего вещества, проявляя митохондриальную и микротубуло-стабилизирующую активности, а также обладает выраженной антиоксидантной активностью, эффективно подавляя спонтанное перекисное окисление липидов в гомогенате мозга крыс.

Ключевые слова: нитрат γ -циклодекстрина, комплекс включения, биодоступность, антиоксидантная активность, нейротекторы, митохондрии, микротрубочки

DOI: 10.31857/S2686953524040019, EDN: YEFFQS

ВВЕДЕНИЕ

Циклодекстрины (ЦД) и их производные способны образовывать комплексы включения (КВ) с лекарственными субстанциями и рассматриваются как перспективные средства их доставки [1–4].

Интерес к ним обусловлен тем, что за счет хорошей растворимости ЦД и их производных в воде растворимость лекарственных веществ в составе комплексов с ЦД может радикально возрасти [5–9], что обеспечивает возможность повышения их биодоступности.

Описаны, разрабатываются и используются КВ лекарственных препаратов разнообразного действия на основе β - и γ -ЦД и их производных, таких как метил- β -ЦД, гидроксипропил- β -ЦД и другие [10–13]. Данных об использовании для этих целей нитратов ЦД (НЦД) не найдено. Возможно, это связано с тем, что до начала наших исследований в этой области [14, 15] имелось лишь несколько работ, посвященных приме-

нению НЦД как энергетических веществ [16–18]. В последние годы на эту же тему появилось еще несколько публикаций [19–22].

Перспектива использования НЦД для получения КВ с лекарственными препаратами, такими как никорандил и изосорбид мононитрат, была оценена в работах [22–24]. Установлено, что НЦД образует КВ, имеющие приемлемые водорастворимость и токсичность. Показано, что комплекс γ -НЦД с никорандилом проявляет синергию антиоксидантной активности, которая оказалась выше, чем у исходных соединений, а также выше, чем у аналогичных КВ с γ -ЦД [24]. Полученные результаты позволили сделать предварительный вывод о возможности использования КВ γ -НЦД в качестве лекарственных препаратов.

В этой связи, а также с учетом сведений об использовании ЦД для лечения нейродегенеративных заболеваний, например, болезней Альцгеймера, Паркинсона [25–27], в настоящем исследовании поставлена цель получить КВ НЦД с одним из перспективных лекарственных препаратов для лечения указанных заболеваний — конъюгатом тетра-

¹ Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии
Российской академии наук, 1424332 Черноголовка, Россия
*E-mail: avd@icp.ac.ru

гидрокарбазола и аминокрамадантаном (ТГ-2112х) [28, 29]. ТГ-2112х плохо растворим в воде, что сказывается на его биодоступности, а применение его в виде водорастворимого комплекса, возможно, позволит решить указанную проблему. Отметим также, что НЦД, являясь нитратом природного олигосахарида, обладает способностью генерировать NO, влияние которого на различные системы жизнедеятельности человека, в том числе на развитие психиатрических и нейродегенеративных расстройств и мыслительную деятельность, известно [30–32].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе исследован нитрат γ -ЦД с наибольшим объемом внутренней полости, в сравнении с другими доступными ЦД, равном $472 \text{ \AA}^3$, что принципиально важно для формирования комплексов.

Получение γ -НЦД осуществляли в соответствии с ранее разработанной методикой [14, 15]. В исследованиях использовали γ -НЦД, в котором на нитратные было замещено две гидроксильные группы, т.е. 8% от их общего числа. В этом случае растворимость γ -НЦД в воде при нормальных условиях составляет около 16 г л^{-1} [24].

ТГ-2112х синтезировали по ранее описанной методике [33].

Получение КВ. К раствору 0.32 г (0.23 ммоль) γ -НЦД в 20 мл воды присыпали 0.1 г (0.23 ммоль) ТГ-2112х. Полученную суспензию перемешивали в течение 6 ч при 60°C , а затем еще 144 ч при комнатной температуре. После этого не растворившуюся часть отфильтровали, фильтрат упарили досуха. Образовавшийся порошок бежевого цвета сушили при $T = 50^\circ\text{C}$ и остаточном давлении 1 мм рт.ст. до постоянного веса. Выход целевого вещества составил 0.24 г; выход относительно молекулы ТГ-2112х составил 44%. Растворимость в воде 14 г л^{-1} .

По аналогичной методике был получен КВ на основе γ -ЦД и ТГ-2112х. Выход продукта после упаривания воды составил 0.25 г; выход относительно молекулы ТГ-2112х составил 17%. Растворимость в воде 20 г л^{-1} .

В дальнейшем при описании продуктов, полученных из водных растворов, будет использоваться сокращение КВ, соответственно

КВ-НЦД для продукта, полученного из γ -НЦД, и КВ-ЦД, для продукта, полученного из γ -ЦД.

Механические смеси получали путем смешения исходных соединений в мольном соотношении 1 : 1 без добавления воды. В дальнейшем для описания продуктов, полученных механическим смешением компонентов будет использоваться термин МС, соответственно МС-НЦД для продукта, полученного из γ -НЦД, и МС-ЦД, для продукта, полученного из γ -ЦД.

ЯМР-исследования исходных веществ и комплексов на их основе выполняли на спектрометре Avance III 500 МГц фирмы (Bruker, Германия) с рабочими частотами для ядер ^{13}C — 125.8 МГц , для ядер ^1H — 500 МГц , (внутренний эталон — тетраметилсилан), используя их растворы в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ с концентрацией 10 мас. %.

Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили на рентгеновском дифрактометре AerisMalvern PANalytical B.V. (Нидерланды), интервал измерения 2θ от 5° до 35° .

ДСК-исследования выполняли на приборе Perkin Elmer DSC 8000 (США) в диапазоне температур от 25 до 200°C при скорости нагрева $10^\circ\text{C мин}^{-1}$ и продувке азотом с объемной скоростью $20 \text{ см}^3 \text{ мин}^{-1}$.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили на жидкостном хроматографе Agilent Infinity 1260 (США), снабженном рефрактометрическим и УФ-детекторами (длина волны УФ-детектора 235 нм). Для разделения использовали колонку Poroshell 120 EC-C18 размером $4.6 \times 150 \text{ мм}$, размер частиц неподвижной фазы 4 мкм . Температура колонок и рефрактометра 40°C . Элюент — 10% раствор ацетонитрила в воде, скорость потока 1 мл мин^{-1} .

В работе использованы аутбредные крысы Вистар и мыши C57BL/6J; содержание животных в виварии ИФАВ РАН и экспериментальные процедуры проводились в соответствии с международными рекомендациями по содержанию и использованию животных и были одобрены Биоэтическим комитетом ИФАВ РАН (Протокол № 41 от 26 ноября 2019 г.). Митохондрии выделяли стандартным методом дифференциального центрифугирования из печени взрослых крыс, голодавших в течение

ночи; выделение препарата тубулина и микротубулло-ассоциированных белков (**Тб** + **МAB**) из мозга мышей линии C57BL/6J проводили стандартным методом полимеризации-деполимеризации.

Биологическое тестирование влияния соединений на митохондриальный потенциал, кальций-индуцированное набухание митохондрий как показатель открытия пор митохондриальной проницаемости (**пМП**) и на полимеризацию препарата тубулина и микротубулло-ассоциированных белков, а также оценку клеточной токсичности по отношению к клеткам нейробластомы человека SH-SY5Y (ATCC, CRL2266, Manassas, VA, USA) проводили по ранее описанным методикам [29].

Влияние соединений на перекисное окисление липидов (**ПОЛ**) проводили по методике, описанной в [34]. Инкубацию гомогената мозга крыс для развития спонтанного процесса ПОЛ проводили без добавления индукторов ПОЛ в течение 4 ч. Определение продуктов ПОЛ как веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (**ТБКрв**), проводили через 1, 2, 3 и 4 ч инкубации спектрофотометрически при $A_{(532-620)}$ с помощью планшетного ридера EnVision (Perkin Elmer, Финляндия) для различных концентраций исследуемых соединений. Достоверность отличий значений через 4 ч инкубации оценивали методом дисперсионного анализа ANOVA с апостериорным мно-

жественным парным сравнением по критерию Даннетта ($p \leq 0.0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На первом этапе исходные соединения и полученные на их основе системы были исследованы с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии (рис. 1).

Анализ данных ^1H ЯМР-спектроскопии показал, что на спектре предполагаемого КВ КВ-НЦД (рис. 1, спектр 3), помимо сигналов исходного γ -НЦД (спектр 1), присутствуют также сигналы ТГ-2112х (спектр 2); видны слабые сигналы протонов адамантанового фрагмента ТГ-2112х в области 1.5–2.1 м. д., а также присутствуют сигналы протонов карбазольного фрагмента в области 6.9–7.5 м. д. Отметим, что на спектрах как γ -НЦД (спектр 1), так и ТГ-2112х (спектр 2) присутствует сигнал при 1.1 м. д., соответствующий химическому сдвигу протонов диэтилового эфира, который используется при обработке и выделении исходных соединений. Сложность удаления диэтилового эфира объясняется спецификой строения соединений, в частности, молекулы НЦД захватывают его и удерживают во внутренней полости молекулы. Удалить диэтиловый эфир из полости НЦД не удастся даже после длительной сушки в вакууме (при температуре 50–60°C в течение 8 ч). Вместе с тем на спектре продукта, полученного из вод-

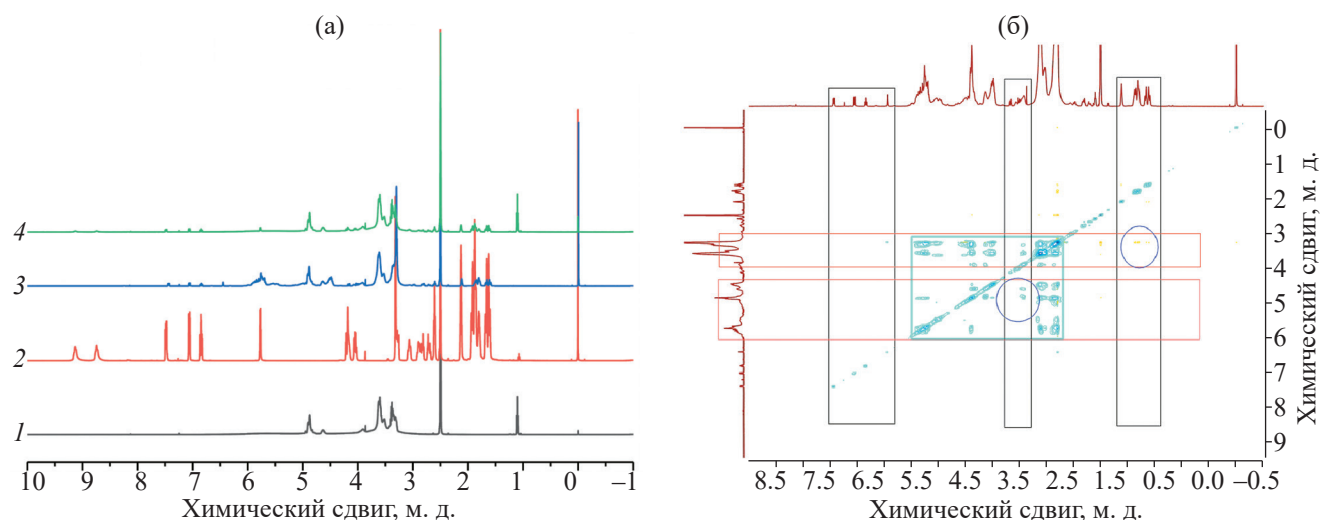


Рис. 1. ^1H ЯМР-спектры γ -НЦД (1), ТГ-2112х (2), КВ-НЦД (3) и МС-НЦД (4) (а) и ^1H – ^1H NOESY ЯМР-спектр КВ-НЦД (б).

ного раствора (спектр 3), в отличие от механической смеси (спектр 4), сигнал протонов эфира отсутствует, поскольку, по-видимому, происходит конкурентное замещение эфира в полости γ -НЦД на ТГ-2112х.

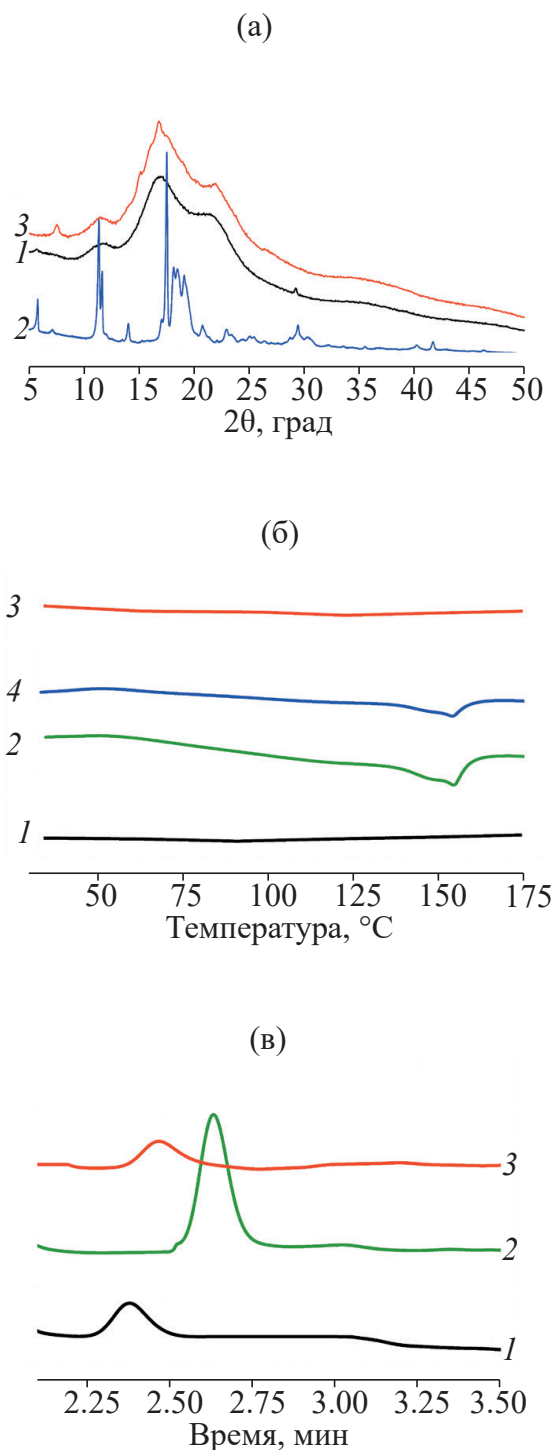


Рис. 2. Дифрактограммы (а), термограммы (б) и хроматограммы (в) индивидуальных γ -НЦД (1), ТГ-2112х (2) и КВ-НЦД (3) и МС-НЦД (4).

Для подтверждения образования в описанных условиях КВ γ -НЦД и ТГ-2112х исходные индивидуальные компоненты, а также системы, полученные на их основе, были исследованы методами РФА, ДСК и ВЭЖХ (рис. 2).

Согласно данным РФА, дифрактограмма КВ-НЦД (рис. 2а, кривая 3), аналогична дифрактограмме исходного γ -НЦД (кривая 1): отсутствуют дифракционные максимумы, характерные для кристаллического ТГ-2112х (кривая 2), что указывает на формирование КВ.

Исследование образцов методом ДСК показало, что на термограмме ТГ-2112х присутствует пик в области 142°C (рис. 2б, кривая 2), соответствующий температуре плавления образца, в то время как для γ -НЦД тепловые эффекты в температурном диапазоне от 25 до 150°C отсутствуют (кривая 1). На термограмме КВ-НЦД (кривая 3) пик плавления ТГ-2112х отсутствует, в отличие от термограммы МС-НЦД (кривая 4), что также служит доказательством образования КВ.

Косвенным подтверждением образования КВ могут служить также данные ВЭЖХ (рис. 2в). При сопоставлении полученных данных видно, что на хроматограмме КВ-НЦД (кривая 3), наблюдается только один сигнал.

Таким образом, данные трех различных методов исследования позволяют сделать вывод о формировании КВ γ -НЦД с ТГ-2112х.

Стоит отметить, что в задачи данной работы на входило установление структурных особенностей водных растворов полученных КВ, т.к. структура растворов является одним из наиболее важных и глубоких вопросов физической химии растворов и требует отдельных систематических исследований с использованием специализированных методов, тем более, когда речь идет о растворах комплексов и об оценке возможности образования ассоциатов.

Исследование КВ γ -НЦД с ТГ-2112х методом 2D ЯМР-спектроскопии показало присутствие на спектре слабых корреляционных сигналов, соответствующих взаимодействию протонов адамантанового фрагмента ТГ-2112х (1.5–2.0 м. д.) и протонов γ -НЦД при атомах углерода, не связанных с функциональными группами (3.3–4.0 м. д.), т.е. образующих по-

лость γ -НЦД. Кроме того, в спектре имеются сигналы, относящиеся к взаимодействию протонов карбазольного фрагмента ТГ-2112х (3.75–4.25 м. д.) и протонов в γ -НЦД при атомах углерода, связанных с нитратными и гидроксильными группами (4.5–6.0 м. д.). Эти данные позволяют судить о природе межмолекулярного взаимодействия γ -НЦД и ТГ-2112х и предположить, как располагается молекула действующего вещества (ДВ) в сформированном КВ.

Истинные мольные соотношения компонентов КВ определены с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии по соотношению сумм интегральных интенсивностей протонов, соответствующих исходным соединениям. Установлено, что полученная система γ -НЦД : ТГ-2112х характеризуется мольным соотношением 1 : 0.44, несмотря на то, что исходное соотношение компонентов составляло 1 : 1. Возможным объяснением полученных результатов может служить незавершенность процессов комплексообразования в выбранных условиях, либо размещение 1 молекулы ДВ в полостях 2 молекул γ -НЦД, либо и то, и другое одновременно. Этот вопрос предполагается рассмотреть в дальнейших исследованиях.

По аналогии были определены мольные соотношения компонентов КВ-ЦД, полученного в аналогичных условиях из γ -ЦД и ТГ-2112х. При исходном соотношении компонентов 1 : 1 их истинное мольное соотношение составило 1 : 0.17, т.е. более, чем в 2.5 раза меньше, чем для КВ-НЦД. Стоит отметить, что на данном этапе исследований фактических данных для заключения о предпочтительности образования комплексов включения с учетом гидрофильности и гидрофобности молекул гостя и хозяина недостаточно. Данный вопрос будет рассмотрен авторами в дальнейшем.

Для верификации отсутствия токсичности и оценки физиологической активности полученного КВ было проведено исследование его влияния на биологические мишени в сравнении с ТГ-2112х и γ -НЦД.

Установлено, что КВ сохраняет свойства ТГ-2112х и не превышает его клеточную токсичность: $\text{IC}_{50}(\text{КВ}) = 8.8 \pm 0.4 \text{ мкМ}$, что практически совпадает с $\text{IC}_{50}(\text{ТГ-2112х}) = 8.8 \pm 0.3 \text{ мкМ}$, в то время как в индивидуальном виде используемый γ -НЦД вызывал снижение выживаемо-

сти клеток нейробластомы при концентрациях выше 200 мкМ и его $\text{IC}_{50}(\gamma\text{-НЦД}) = 317 \pm 28 \text{ мкМ}$.

Ранее было показано, что ТГ-2112х стимулирует полимеризацию Тб + МАБ с образованием микротрубочек нормальной структуры и обладает свойствами ингибитора пМП [33]. Для оценки сохранности фармакологической активности ТГ-2112х была проведена оценка влияния исследуемых соединений на сборку микротрубочек, открытие пМП и митохондриальный потенциал (рис. 3).

Было изучено влияние исследуемых соединений на сборку микротрубочек при гуанинтрифосфат-зависимой (ГТФ-зависимой) полимеризации препарата Тб + МАБ, оцениваемой по изменению светопоглощения при $\lambda = 355 \text{ нм}$, нормализованного по начальной точке (A_{355}^0) для каждой пробы. Установлено, что КВ-НЦД проявляет аналогичную ТГ-2112х способность достоверно стимулировать полимеризацию Тб + МАБ (рис. 3а, кривые 3 и 2 соответственно), в то время как полимеризация Тб + МАБ в присутствии γ -НЦД (кривая 1) происходит хоть и незначительно интенсивнее по сравнению с контролем, но без достоверных отличий в скорости полимеризации.

При исследовании влияния исследуемых соединений на функции митохондрий найдено, что в индивидуальном виде γ -НЦД в концентрациях до 40 мкМ не влияет на скорость “набухания” митохондрий, величину митохондриального потенциала и кальций-вызванную деполяризацию. В то же время, полученный КВ-НЦД, как и исходное соединение ТГ-2112х, сохраняет свойства ингибитора пМП, снижая скорость кальций-вызванного набухания митохондрий (рис. 3б) и кальций-вызванной деполяризации митохондрий, но не обладает митохондриальной токсичностью — не влияет на сукцинат-зависимый митохондриальный потенциал (рис. 3в, г). Таким образом, полученный КВ сохраняет уровень митопротекторной активности, характерный для исходного ТГ-2112х.

С учетом ранее выявленного синергетического проявления антиоксидантной способности КВ γ -НЦД с никорандилом [24] была проведена оценка влияния ТГ-2112х, γ -НЦД и КВ на их основе на спонтанное ПОЛ в гомогенате мозга крыс (рис. 4а–г). Установлено, что в ис-

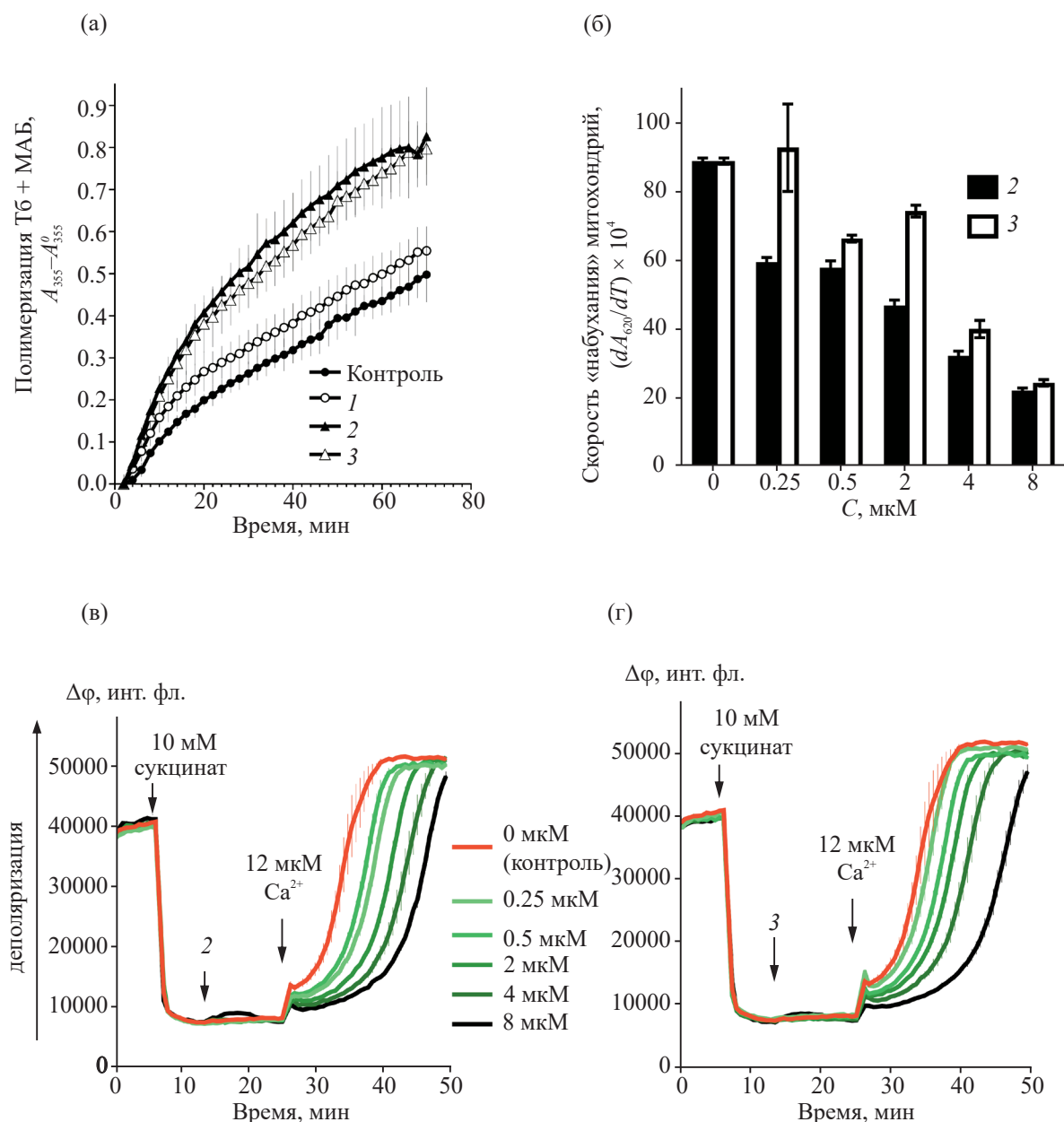


Рис. 3. Влияние индивидуальных γ -НЦД (1), ТГ-2112х (2) и КВ-НЦД (3) на полимеризацию Тб + МАБ, измеряемую как увеличение светопоглощения при $A = 355$ нм, нормализованное по начальной точке каждой пробы $A_{355} - A_{355}^0$ (а), концентрационная зависимость снижения скорости кальций-вызванного набухания митохондрий печени крыс, оцениваемого как скорость снижения светопоглощения при $A = 620$ нм $(dA_{620}/dt) \times 10^4$ (б) и митохондриальный потенциал изолированных митохондрий печени крыс для ТГ-2112х (в) и для КВ-НЦД, измеряемый по изменению интенсивности флюоресценции ($\Delta\phi$, инт.фл.) потенциал-зависимого красителя сафранина А (г).

следуемом диапазоне концентраций (5–20 мкМ) γ -НЦД не влияет на увеличение продуктов ПОЛ во времени (рис. 4а).

Для ТГ-2112х наблюдалась лишь слабая тенденция к подавлению процесса спонтанного

ПОЛ (рис. 4б), в то время как их КВ-НЦД, проявляет свойства эффективного антиоксиданта (рис. 4в). Причем при увеличении концентрации эффект становится более выраженным (рис. 4г).

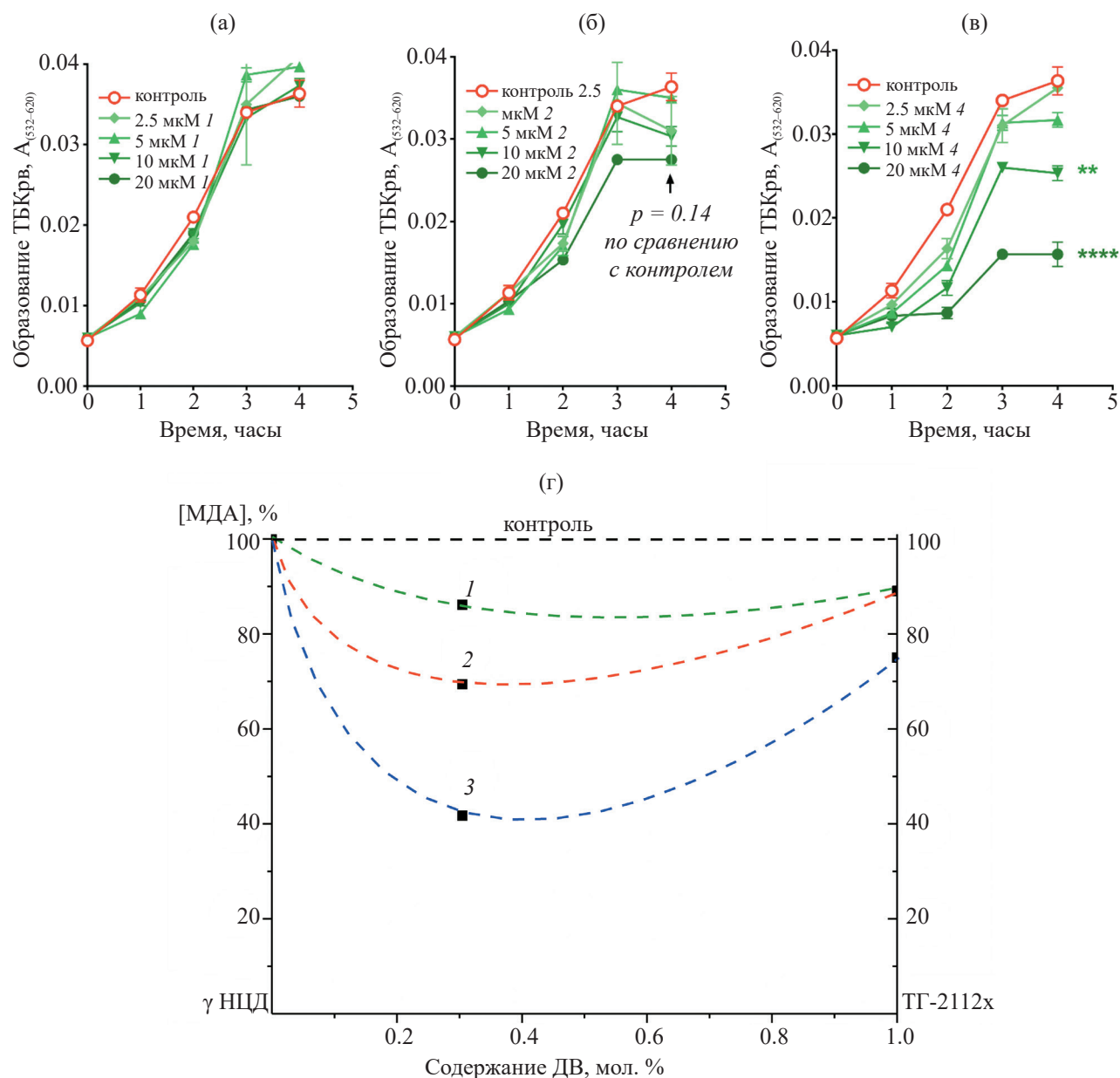


Рис. 4. Влияние соединений γ -НЦД (а), ТГ-2112х (б) и КВ (в) на образование ТБКрв, измеряемое по разнице светопоглощения при 532 нм и 620 нм в гомогенате мозга крыс при различных концентрациях исследуемых соединений (** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$) и обработка данных, приведенных на графиках (а)–(в), в течение 4 ч инкубации для различных концентраций действующих веществ: 5 мкМ (1), 10 мкМ (2) и 20 мкМ (3) (г). [МДА] – содержание в реакционной массе малонового диальдегида (по отношению к контролю).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые получен комплекс включения на основе нитрата γ -циклодекстрина со степенью замещения гидроксильных групп 8% и конъюгатом тетрагидрокарбазола и аминоксадамонтана (потенциального лекарственного препарата ТГ-2112х).

Данный комплекс является водорастворимым, что может улучшить показатели фармакокинетики (биодоступности) препарата ТГ-2112х. Показано, что полученный комплекс сохраняет митопротекторную и микротубуло-стабилизирующую активности исходного ТГ-2112х. Кроме того, он подавляет спонтанное ПОЛ в гомогенате мозга крыс, проявляя более высокую антиокси-

дантную активность, по сравнению с исходными соединениями. Аналогичный результат был получен для комплекса включения на основе нитрата γ -циклодекстрина и никорандила [24].

Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований комплексов нитрата γ -циклодекстрина с конъюгатами тетрагидрокарбазола и аминокрептана с целью создания потенциального лекарственного препарата для лечения нейродегенеративных заболеваний, обладающего улучшенными показателями эффективности и фармакокинетики.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Аналитического центра коллективного пользования ФИЦ ПХФ и МХ РАН “<https://equipments.icr.ac.ru/ru/equipments/ckp/ackp>”. В биологических исследованиях использовано оборудование и животные “Центра коллективного пользования ИФАВ РАН” (FFSG-2024-0021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках проекта РНФ № 24-13-00288.

ИССЛЕДОВАНИЯ С ЖИВОТНЫМИ

Используемые в исследовании манипуляции с животными были одобрены на заседании биоэтической комиссии ИФАВ РАН, протокол заседания от 24.04.2023 № 72. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кедик С.А., Панов А.В., Тюкова В.С., Золотарева М.С. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 3. С. 68–75.
2. Morin-Crini N., Fourmentin S., Fenyvesi E., Lichtfouse E., Torri G., Fourmentin M., Crini G. // Environ. Chem. Lett. 2021. V. 19. P. 2581–2617. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01156-w>
3. Loftsson T., Duchêne D. // Int. J. Pharm. 2007. V. 329. P. 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.044>
4. Morina D., Sessevmez M., Sinani G., Mülazımoğlu L., Cevher E. // J. Drug Delivery Sci. Technol. 2020. V. 57. P. 101742. <https://doi.org/10.1016/J.jddst.2020.101742>
5. Paczkowska M., Szymanowska-Powłowska D., Mizera M., Siąkowska D., Błaszczak W., Piotrowska-Kempisty H., Cielecka-Piontek J. // PloS ONE. 2019. V. 14. № 1. P. 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210694>
6. Ciceu A., Balta C., Herman H., Gharbia S., Ignat S., Dinescu S., Váradi J., Fenyvesi F., Gyöngyösi S., Hermenean A., Costache M. // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. 1869. <https://doi.org/10.3390/ijms22041869>
7. Popielec A., Loftsson T. // Int. J. Pharm. 2017. V. 531. P. 532–542. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.009>
8. Ventura C., Puglisi G., Zappalà M., Mazzone G. // Int. J. Pharm. 1998. V. 160. P. 163–172. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00317-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00317-7)
9. Ikeda Y., Kimura K., Hirayama F., Arima H., Uekama K. // J. Cont. Rel. 2000. V. 66. P. 271–280. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00286-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00286-2)
10. Yano H., Hirayama F., Kamada M., Arima H., Uekama K. // J. Cont. Rel. 2002. V. 79. № 1–3. P. 103–112. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00532-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00532-6)
11. Bounaceur A., Rodier E., Fages J. // Proceedings of the 10th European meeting on supercritical fluids, 12–14 December, 2005, Strasbourg/Colmar, France. P. hal-01781664.
12. Malaekheh-Nikouei B., Tabassi S., Gerayeli G., Salmani M., Gholamzadeh A. // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2012. V. 72. № 3. P. 383–387. <https://doi.org/10.1007/s10847-011-9992-8>
13. Yusuff N.T., York P., Chrystyn H., Bramley P.N., Swallow R.D., Tuladhar B.R., Losowsky M.S. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991. V. 40. № 5. P. 507–511. <https://doi.org/10.1007/bf00315231>
14. Романова Л.Б., Баранова Л.С., Лагодзинская Г.В., Казаков А.И., Михайлов Ю.М. // ЖПХ. 2014. Т. 87. № 12. С. 1809–1815. <https://doi.org/10.1134/S1070427214120155>
15. Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Тарасов А.Е., Рахимова М.А., Даровских А.В., Баранова Л.С. // ЖПХ. 2018. Т. 91. № 7. С. 1049–1054. <https://doi.org/10.1134/S1070427218070224>
16. Gruenhut N., Cushing M., Caesar G. // J. Am. Chem. Soc. 1948. V. 70. № 1. P. 424–425. <https://doi.org/10.1021/ja01181a517>

17. *Consaga J.P., Collignon S.L.* Energetic composites of cyclodextrin nitrate esters and nitrate ester plasticizers. US Patent 5114506. 1992.
18. *Consaga J., Gill R.* Energetic Materials. Production, Processing, and Characterization // Proceedings of the 29th Int. Annual Conf. of ICT, Karlsruhe, Germany. June 30–July 3. 1998. pp. V5-1–V5-6.
19. Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Рахимова М.А., Даровских А.В., Тарасов А.Е., Ковалев Д.Ю., Сиротина А.П. // ЖПХ. 2022. Т. 95. № 1. С. 36–41. <https://doi.org/10.31857/S0044461822010042>
20. *Maksimowski P., Grzegorzczak A., Cieślak K., Gołofit T., Chmielarek M., Tomaszewski W., Pawłowski W.* // Propell., Explos. Pyrotech. 2019. V. 44. P. 207–216. <https://doi.org/10.1002/prep.201800301>
21. *Maksimowski P., Rumianowski T.* // Central European Journal of Energetic Materials. 2016. V. 13. P. 217–229.
22. Михайлов Ю.М., Рахимова М.А., Романова Л.Б., Даровских А.В. О получении и свойствах нитратов циклодекстринов, сверхразветвленных полиглицидолов и некоторых других гидроксилсодержащих соединений // Сборник трудов Всероссийской конференции “Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем” (АКС-2019), 23–25 октября 2019 г., Москва, Россия. М.: МАКС Пресс, 2019. С. 15–18. <https://doi.org/10.29003/m712.aks-2019/15-18>
23. Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Рахимова Л.А., Даровских А.В., Тарасов А.Е., Барина Л.С. Ковалев Д.Ю. // Боеприпасы и высокоэнергетические конденсированные системы. 2023. № 2. С. 4–10.
24. Михайлов Ю.М., Даровских А.В., Романова Л.Б., Рахимова М.А., Климанова Е.Н., Файнгольд И.И. // Технологии безопасности жизнедеятельности. 2023. № 3. С. 5–14. <https://doi.org/10.17223/7783494/3/1>
25. *Ory D., Ottinger E., Farhat N., King K., Jiang X., Weissfeld L., Berry-Kravis E., Davidson C., Bianconi S., Keener L., Rao R., Soldatos A., Sidhu R., Walters K., Xu X., Thurm A., Solomon B., Pavan W., Machielse B., Kao M., Silber S., McKew J., Brewer C., Vite C., Walkley S., Austin C., Porter F.* // Lancet. 2017. V. 390. P. 1758–1768. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31465-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31465-4)
26. *Bar-On P., Rockenstein E., Adame A., Ho G., Hashimoto M., Masliah E.* // J. Neurochem. 2006. V. 98. P. 1032–1045. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04017.x>
27. *Kovacs T., Nagy P., Panyi G., Szente L., Varga Z., Zakany F.* // Pharmaceutics. 2022. V. 14. P. 2559. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122559>
28. *Angelova P.R., Vinogradova D., Neganova M.E., Serkova T.P., Sokolov V.V., Bachurin S.O., Shevtsova E.F., Abramov A.Y.* // Mol. Neurobiol. 2019. V. 56. P. 2244–2255. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1204-8>
29. *Bachurin S.O., Shevtsova E.F., Makhaeva G.F., Grigoriev V.V., Boltneva N.P., Kovaleva N.V., Lushchekina S.V., Shevtsov P.N., Neganova M.E., Redkozubova O.M., Bovina E.V., Gabrelyan A.V., Fisenko V.P., Sokolov V.B., Aksinenko A.Y., Echeverria V., Barreto G.E., Aliev G.* // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 45627. <https://doi.org/10.1038/srep45627>
30. *Ванин А.Ф.* // Вестник Российской АМН. 2000. № 4. С. 3–5.
31. *Гуманова Н.Г.* // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24. № 9. С. 102–109. <https://doi.org/10.17116/profmed202124091102>
32. *Мартусевич А.К., Ванин А.Ф.* // Биорадикалы и антиоксиданты. 2016. Т. 3. № 3. С. 206–207
33. *Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Goreva T. V., Epishina T.A., Grigor'ev V.V., Gabrel'yan A.V., Vinogradova D.V., Neganova M.E., Shevtsova E.F., Bachurin S.O.* // Russ. Chem. Bull. 2016. V. 65. P. 1354–1359. <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1461-5>
34. *Bachurin S.O., Shevtsova E.F., Makhaeva G.F., Aksinenko A.Y., Grigoriev V.V., Goreva T. V., Epishina T.A., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Rudakova E.V., Vinogradova D.V., Shevtsov P.N., Pushkareva E.A., Dubova L.G., Serkova T.P., Veselov I.M., Fisenko V.P., Richardson R.J.* // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. P. 13925. <https://doi.org/10.3390/ijms232213925>

INCLUSION COMPLEX OF NITRATE γ -CYCLODEXTRINE WITH CONJUGATE OF TETRAHYDROCARBASOL AND AMINOADAMANTANE

**Academician of the RAS Yu. M. Mikhailov, Academician of the RAS S. O. Bachurin,
A. V. Darovskikh[#], I. M. Veselov, P. N. Shevtsov, A. V. Maltsev, E. F. Shevtsova**

*Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Science,
142432 Chernogolovka, Russian Federation*

[#]E-mail: avd@icp.ac.ru

The possibility of obtaining the inclusion complex of γ -cyclodextrin nitrate with tetrahydrocarbazole and aminoadamantane conjugate, a promising drug for the treatment of neurodegenerative diseases, was investigated and proved using XRD, DSC, HPLC and NMR. It was found that the obtained complex, unlike the active substance itself, is soluble in water, and its cellular toxicity does not exceed that of the active substance, which contributes to the increase of its bioavailability and provides the possibility of conducting the necessary biological studies. It was found that the formed inclusion complex preserves the medicinal properties of the active substance, exhibiting mitoprotective and microtubule-stabilizing activities, and also possesses a pronounced antioxidant activity, effectively inhibiting spontaneous lipid peroxidation in rat brain homogenate.

Keywords: γ -cyclodextrin nitrate, inclusion complex, bioavailability, antioxidant activity, neuroprotectors, mitochondria, microtubules

УДК 547.72

СТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОН-ДЕФИЦИТНОГО ТРИАЗОЛЬНОГО ФРАГМЕНТА НА ФУРАНОВЫЙ ГЕТЕРОЦИКЛ В ВОЗОБНОВЛЯЕМЫХ СОЕДИНЕНИЯХ-ПЛАТФОРМАХ

© 2024 г. Д. А. Колыхалов¹, А. Н. Голышева¹, Б. Я. Карлинский^{1,2,*}

Представлено академиком РАН В. П. Ананиковым 09.05.2024 г.

Поступила 09.05.2024 г.

После доработки 15.08.2024 г.

Принято к публикации 20.08.2024 г.

Изучено влияние ароматического триазольного кольца, сопряженного с фурановым гетероциклом, на стабильность фурана в различных реакционных условиях, показано значительное сокращение степени деградации электроноизбыточного фуранового ядра и гидролиза сложноэфирной группы под действием модельной кислоты и основания в различных органических растворителях. Наименьшая степень деградации и гидролиза триазол-замещенного эфира пироксизимовой кислоты была достигнута в диоксане и полярных апротонных растворителях (ДМСО и ДМФА). Показано, что в тех же условиях происходит значительное осмоление и гидролиз фуранового эфира, не содержащего сопряженный триазольный фрагмент.

Ключевые слова: клик-реакция, конверсия биомассы, соединение-платформа, триазол, устойчивое развитие, фуран, фурфурол

DOI: 10.31857/S2686953524040029, **EDN:** YEDZME

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент большая часть углеродсодержащего сырья, используемого для удовлетворения потребностей химической и энергетической промышленности, добывается из невозобновляемых источников, таких как нефть, каменный уголь и каменноугольная смола, природный газ [1]. Однако исчерпаемость данных ресурсов неизбежно ставит перед исследователями задачу по поиску альтернативного сырья, получаемого из возобновляемых источников [2–4]. Фурановые соединения-платформы [5], образующиеся в ходе химической конверсии растительной биомассы, представляются одной из таких возможных альтернатив классическим ароматическим соединениям ряда бензола, и могут использоваться в качестве исходных субстратов для получения биотоплива [6], биологически активных веществ [7], полимерных материалов [8, 9], ценных химических соединений [10].

Несмотря на растущий интерес к фурановым соединениям-платформам, их полноценное внедрение в реальные промышленные процессы осложнено сравнительно невысокой стабильностью фуранового ядра, наименее ароматичного в ряду пиррол–тиофен–фуран [11]. Также хорошо известен ацидофобный характер электроноизбыточного фуранового ядра, однако использование кислот неизбежно в значительном количестве синтетических и промышленных процессов [12], в том числе при получении фурановых производных из природных углеводов [13].

Поскольку электроноакцепторные заместители в фурановых производных увеличивают степень ароматичности ядра [14–16], было выдвинуто предположение, что стабильность фуранового гетероцикла может быть повышена благодаря его сопряжению с триазольным фрагментом вследствие электроноакцепторной природы триазольного кольца и наличию в нем двух атомов азота пиридинового типа. Делокализация электронной плотности между электроноизбыточным фурановым кольцом и триазольным фрагментом может привести к повышению ароматичности и термодинамической стабиль-

¹ Тульский государственный университет, 300012 Тула, Россия

² Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

*E-mail: karbo@ioc.ac.ru

ности молекулы [17], поэтому данный подход представляет интерес в качестве потенциального способа стабилизации фурановых производных, в том числе для получения новых проводящих материалов, устойчивых к воздействию воздуха и света [18]. Сам триазольный фрагмент может быть легко получен в ходе клик-реакции медь(I)-катализируемого азид-алкинового присоединения (CuAAC) из этинил-замещенного фуранового производного [19, 20].

Таким образом, целью данной работы является изучение влияния триазольного фрагмента, сопряженного с фурановым кольцом, на стабильность псевдоароматического и сравнительно неустойчивого фуранового гетероцикла в присутствии сильных кислот и оснований в модельных реакционных условиях.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для сравнения стабильности фурановых производных были выбраны метиловый эфир пирролизово́й кислоты (**МЭПК**), содержащий в своей структуре один электрооакцепторный заместитель, способствующий повышению ароматичности и стабилизации молекулы, и его триазол-замещенный аналог (**Т-МЭПК**). На первой стадии синтеза **Т-МЭПК** по методике, описанной в работе [21], проводили метилирование 5-бромпирослизево́й кислоты избытком метилиодида в *N,N*-диметилформамиде (ДМФА) при комнатной температуре в присутствии карбоната цезия с образованием продукта **1** в виде кристаллов бледно-желтого цвета с высоким

выходом 95% (рис. 1). При взаимодействии продукта **1** с триметилсилилацетиленом по реакции Соногаширы по модифицированной методике [22], продукт **2** был выделен методом колоночной хроматографии в виде кристаллов желтого цвета с выходом 81%.

Удаление триметилсилильной защитной группы было проведено путем перемешивания фуранового производного **2** с измельченным карбонатом калия в метаноле по методике [23], что привело к образованию желаемого алкина **3** с выходом в 98%. Соединения **1–3** были охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР (рис. S1–S6), строение молекул соединений **1** и **3** также подтверждено данными рентгеновской дифракции монокристалла (см. раздел “Кристаллографические данные” в Дополнительных материалах).

На заключительном этапе проводили клик-реакцию алкина **3** с фенилазидом в растворе дигидролевоглюкозенона (торговое наименование — Cyrene). После экстракции, промывки водным раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) от парамагнитных примесей меди(II) [24] и очистки методом колоночной хроматографии продукт реакции **Т-МЭПК** был выделен в виде светло-коричневой пластичной массы с выходом 81%. Выбор Cyrene основан на том, что, по сравнению с такими растворителями, как *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидон и т.п., является нетоксичным, экологически чистым растворителем, получаемым из биомассы [25]. Использование ДМФА в качестве “классического”

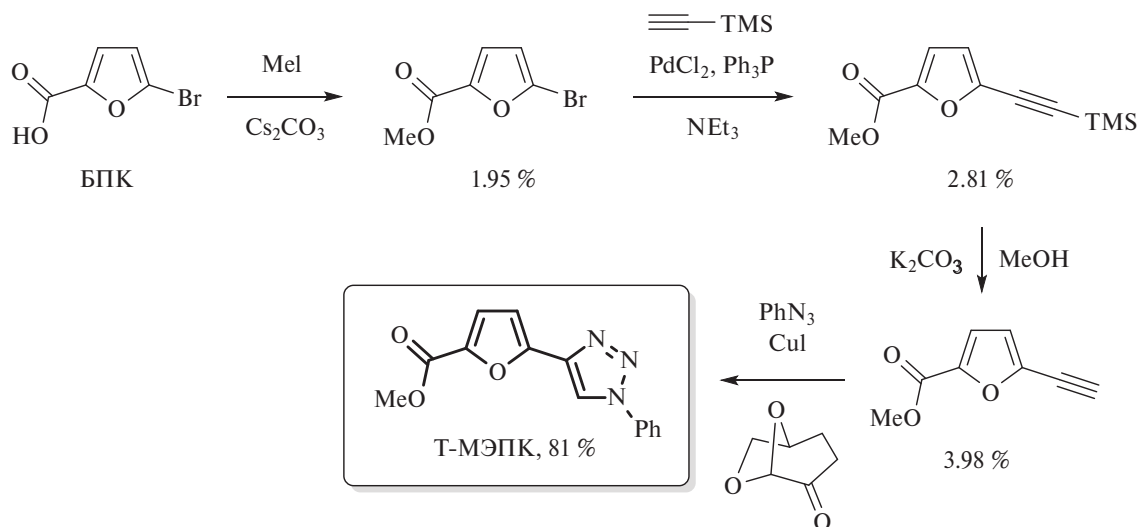


Рис. 1. Схема синтеза триазолил-замещенного фуранового производного **Т-МЭПК**.

растворителя позволяет добиться чуть более высокого выхода продукта – до 84%, однако такой подход является значительно менее экологичным и углерод-нейтральным.

Исследование стабильности фурановых соединений **МЭПК** и **Т-МЭПК** проводили в различных реакционных условиях. Под термином “стабильность” в данной работе подразумевается устойчивость анализируемого вещества к различным превращениям, как протекающим с деструкцией фуранового гетероцикла, так и затрагивающим функциональные группы. Для этого к 0.1 М растворам фурановых производных в различных растворителях добавляли один эквивалент серной кислоты или гидроксида натрия в качестве модельных кислоты и основания соответственно. Растворы перемешивали в течение часа при температуре 80°C. Степень конверсии субстрата определяли на основании данных газовой хромато-масс-спектрометрии. Для срав-

нения были также проведены эксперименты без добавления разрушающей добавки. Реакционные системы были поделены на 5 типов в зависимости от степени конверсии: менее 5%, от 5 до 25%, от 25 до 50%, от 50 до 75%, более 75%. Экспериментальная матрица визуальной стабильности **МЭПК** и **Т-МЭПК** до и после обработки в выбранных органических растворителях представлена на рис. 2, по аналогии с опубликованным ранее исследованием по визуальной оценке стабильности фурановых производных в различных реакционных условиях [26].

Хромато-масс-спектрометрический анализ образцов, полученных в ходе обработки метилового эфира пироглизовой кислоты и исследуемого фуран-триазольного производного, показал значительно возросшую стабильность последнего (табл. 1). Без добавления разрушающих добавок **МЭПК** наименее стабилен в ацетонитриле. Отметим, что воздействие серной кислоты на **МЭПК** приводило к сильному осмолению субстрата и способствовало образованию глобул, морфологически схожих по структуре с гуминами (рис. 3). Образование гуминоподобных веществ из различных фурановых производных при их взаимодействии с серной кислотой было отмечено ранее в ряде других статей [27–29]. Вследствие низкой растворимости **Т-МЭПК** в ацетонитриле определение его степени конверсии затруднено. Однако, в отличие от растворов **МЭПК**, визуально не наблюдалось сильного осмоления реакционной смеси, что может свидетельствовать о стабилизирующем действии триазольного кольца.

Для более детального анализа трансформации изучаемых фурановых соединений образцы с наибольшей степенью конверсии были дополнительно изучены с помощью ЯМР-спектроскопии (рис. S9–S22). На спектрах большинства исследованных образцов присутствуют сигналы исходных фурановых соединений и следовые количества побочных продуктов, образующихся при гидролизе или декарбоксилировании сложноэфирной группы, а также примеси неидентифицированных соединений, не имеющие сигналов в характерной для фуранов области 7.5–6.5 м. д., которые могут являться продуктами раскрытия фуранового кольца. Однако в случае реакционной смеси, полученной после нагревания раствора **МЭПК** в ацетонитриле в присутствии серной кислоты, согласно данным ¹H ЯМР-спектроскопии, происходит пол-

Фурановое производное	МЭПК			Т-МЭПК		
	Добавка			Добавка		
Растворитель	—	H ₂ SO ₄	NaOH	—	H ₂ SO ₄	NaOH
Ацетонитрил	1	2	3	7	77	78
	4	5	6	73	74	75
ДМСО	7	8	9	16	17	18
	4N	5N	6N	76	77	78
ДМФА	4N	5N	6N	76	77	78
	4N	5N	6N	76	77	78
Диоксан	4N	5N	6N	76	77	78
	4N	5N	6N	76	77	78

Рис. 2. Фотографии реакционных систем до нагревания (сверху) и после завершения эксперимента по исследованию стабильности (снизу).

Таблица 1. Результаты исследований стабильности **МЭПК** и **Т-МЭПК** в различных растворителях в присутствии и в отсутствие кислоты и основания

Растворитель	Производное фурана	Степень конверсии, % (ГХ-МС)	Цвет смеси ^а
Без добавки			
Ацетонитрил	МЭПК	40	Нет
	Т-МЭПК	— ^б	Желтый
ДМСО	МЭПК	15	Нет
	Т-МЭПК	6	Желтый
ДМФА	МЭПК	17	Нет
	Т-МЭПК	2	Желтый
Диоксан	МЭПК	19	Нет
	Т-МЭПК	1	Желтый
Серная кислота			
Ацетонитрил	МЭПК	61	Черный
	Т-МЭПК	— ^б	Коричневый
ДМСО	МЭПК	17	Нет
	Т-МЭПК	15	Желтый
ДМФА	МЭПК	26	Нет
	Т-МЭПК	14	Желтый
Диоксан	МЭПК	26	Светло-желтый
	Т-МЭПК	2	Темно-желтый
Гидроксид натрия			
Ацетонитрил	МЭПК	49	Нет
	Т-МЭПК	— ^б	Коричневый
ДМСО	МЭПК	32	Желтый
	Т-МЭПК	16	Желтый
ДМФА	МЭПК	45	Желтый
	Т-МЭПК	23	Коричневый
Диоксан	МЭПК	80	Желтый
	Т-МЭПК	1	Желтый

^а В соответствии с данными рис. 2. ^б Степень конверсии не определена вследствие низкой растворимости **Т-МЭПК** в ацетонитриле.

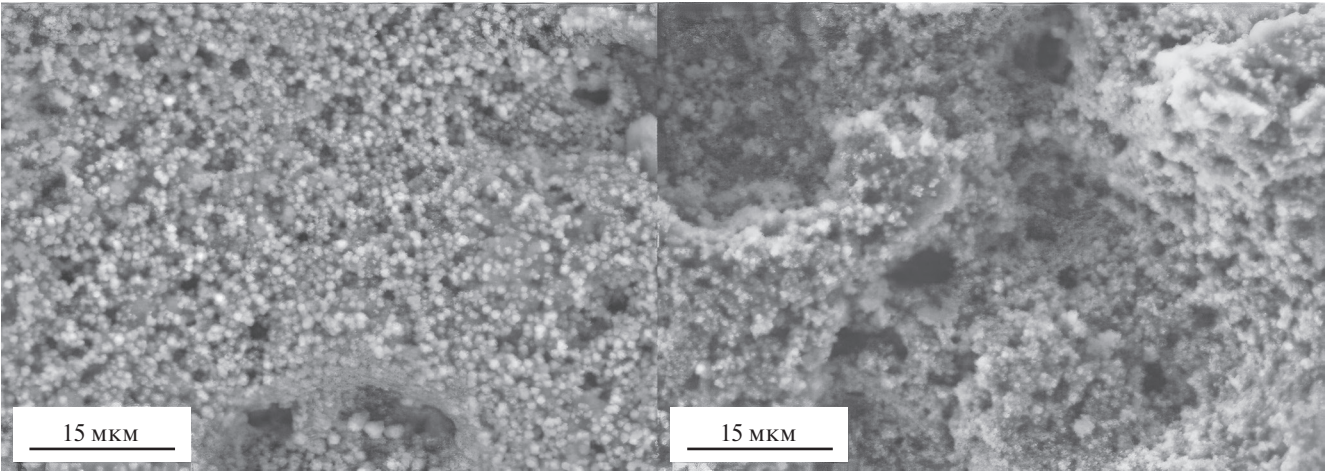


Рис. 3. Морфология твердого осадка, полученного в ходе обработки серной кислотой раствора **МЭПК** в ацетонитриле.

ная конверсия исходного соединения, о чем свидетельствует отсутствие сигналов протонов фуранового цикла (рис. S11, S12). ^1H ЯМР-спектр твердого осадка, выделенного из этой смеси, содержит в данной области лишь три синглета с химическими сдвигами 6.92, 7.09 и 7.26 м. д., по всей видимости относящихся к атомам водорода фуранового гетероцикла пирослизевой кислоты — нерастворимого в ацетонитриле продукта кислотного гидролиза **МЭПК** (рис. S21).

Твердый осадок, образовавшийся после обработки раствора **МЭПК** в ацетонитриле серной кислотой, исследовали методом ИК-спектроскопии. При сравнении ИК-спектров этого осадка и спектра исходного фуранового производного установлено, что относящийся к группе колебаний $\text{C}=\text{O}$ пик в области 1725 см^{-1} после обработки образца кислотой смещается в сторону низкочастотной области и уширяется, что, вероятно, говорит о появлении других карбонил-содержащих производных в реакционной смеси (рис. 4, спектры 1 и 2). Важным представляется отсутствие на спектре полученного твердого осадка пиков в области 1560 и 1290 см^{-1} (спектр 2), характерных для фуранового ядра и эфиров соответственно [30]. По всей видимости, данный твердый осадок представляет собой смесь пирослизевой кислоты и нерастворимых олигомерных продуктов деградации фуранового

фрагмента, которые не могут быть детектированы и охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

По сравнению с ацетонитрилом, использование ДМСО и ДМФА оказалось менее деструктивным для исследуемых фурановых производных в реакционных системах без использования добавок или с добавкой серной кислоты (конверсия ниже 26%). Как и предполагалось, введение триазольного фрагмента снижало конверсию субстрата в присутствии серной кислоты на 2 и 12%, а в присутствии гидроксида натрия — на 16 и 22%, для ДМСО и ДМФА соответственно. Взвесь, выделенную из раствора **Т-МЭПК** в ДМФА после обработки серной кислотой, проанализировали методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и ИК-спектроскопии: полученный осадок представлял собой мелкокристаллическое вещество (рис. 5а). При сравнении отмечена почти полная идентичность ИК-спектров осадка и исходного триазола, что также подтверждает высокую стабильность исходного соединения с сохранением фурановой структуры после обработки кислотой (рис. 6).

Заметные различия в стабильности исследованных фурановых производных были отмечены для растворов в диоксане. В то время, как **Т-МЭПК** демонстрировал абсолютную стабильность во всех исследованных условиях с конверсией ниже 2%, **МЭПК** подвергался заметной конверсии в присутствии добавок. Практически полное превращение (конверсия 80%) с образованием осадка желтого цвета (предположительно, натриевой соли пирослизевой кислоты) наблюдалось для **МЭПК** в растворе диоксана под действием гидроксида натрия, что превышает степень конверсии **Т-МЭПК** в ходе деструкции или гидролиза в аналогичных условиях на 79%.

На ИК-спектре желтого осадка, выделенного из раствора **МЭПК** в диоксане после обработки гидроксидом натрия, отсутствует полоса в области 1560 см^{-1} , характерная для фуранового ядра, при этом сохранился пик в области 1290 см^{-1} , соответствующей эфирным группам (рис. 4, спектр 3). Другие пики в обработанном образце проявлялись с меньшей интенсивностью, по сравнению с исходным **МЭПК**. Исследование морфологии образца выявил присутствие небольших игольчатых кристаллов, неравномерно распределенных в основной аморфной фазе (рис. 5б).

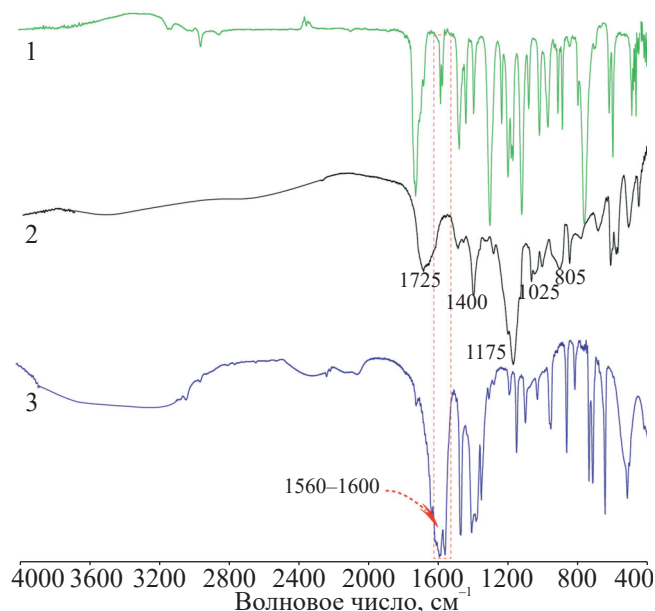


Рис. 4. ИК-спектры **МЭПК** (1) и осадков, полученных после обработки раствора **МЭПК** 1 экв. H_2SO_4 в ацетонитриле (2) и 1 экв. NaOH в 1,4-диоксане (3).

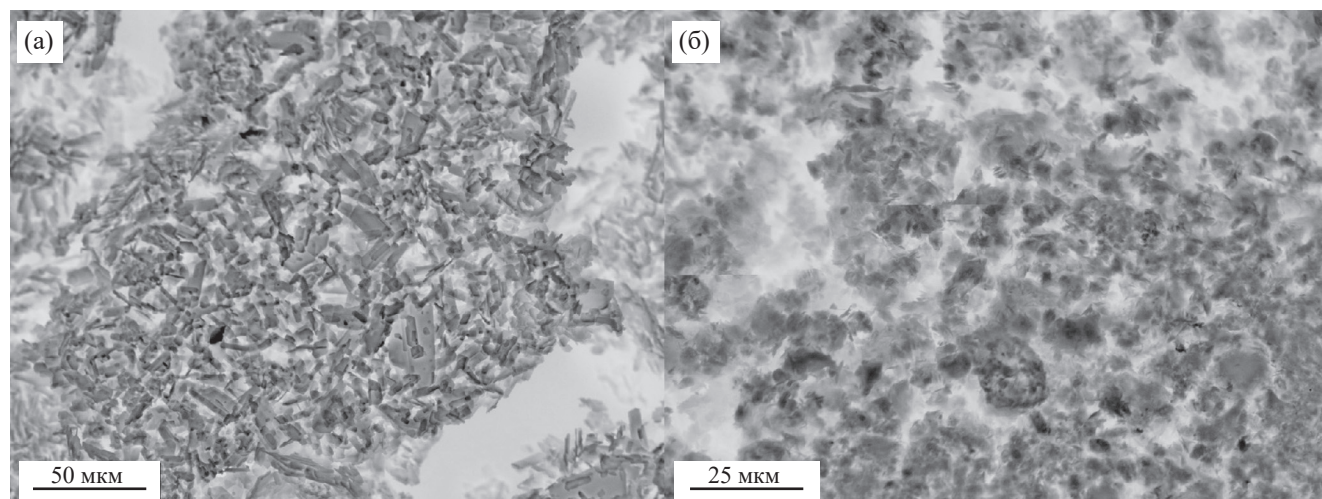


Рис. 5. Морфология осадков, полученных в ходе обработки раствора **Т-МЭПК** в ДМФА серной кислотой (а) и раствора **МЭПК** в диоксане гидроксидом натрия (б).

В качестве дополнительного эксперимента было проведено исследование влияния газовой среды на стабильность фурановых соединений. Эксперимент проводили в растворе ДМФА без добавления серной кислоты или гидроксида натрия. Для изучения влияния инертной и кислородной среды на степень деградации фуранового ядра реакционные смеси предварительно продували аргоном или кислородом соответственно, после чего проводили стандартный эксперимент с перемешиванием растворов при 80°C в течение часа. В результате проведенных экспериментов было установлено, что, вне зависимости от среды реакции (аргон, воздух или кислород), разница в степени конверсии **МЭПК** и **Т-МЭПК** не превышала 4% (табл. 2). На основании полученных данных можно сделать вывод о незна-

чительном влиянии кислорода на деструкцию обоих исследованных фурановых производных в данных условиях.

По результатам исследования стабильности **МЭПК** и **Т-МЭПК** была составлена графическая карта стабильности (устойчивости к раскрытию цикла и гидролизу сложноэфирной группы) исследованных фурановых соединений (рис. 7). На шкале эксперименты с **Т-МЭПК** в ацетонитриле отмечены серым цветом, поскольку из-за низкой растворимости этого фуранового производного в данном растворителе достоверное определение степени конверсии не представляется возможным. Стоит отметить, что для проведения синтезов могут быть использованы все исследованные реакционные системы, содержащие **Т-МЭПК** или его производные, благодаря низким степеням конверсии этого соединения. Использование 1,4-диоксана в качестве растворителя является наиболее желательным для данного фуранового производного благодаря превосходной растворимости в этом растворителе и максимальной стабильности во всех проведенных экспериментов. Напротив, вследствие высоких степеней конверсии (выше 50%) **МЭПК**, 1,4-диоксан представляется нежелательным растворителем при проведении реакций как в кислой, так и в щелочной среде.

Следует отметить, что продукты деструкции триазольного фрагмента, например, ненасыщенные амины [31], не были обнаружены в ходе ЯМР- и масс-спектрометрического исследования реакционных смесей. Повышение устой-

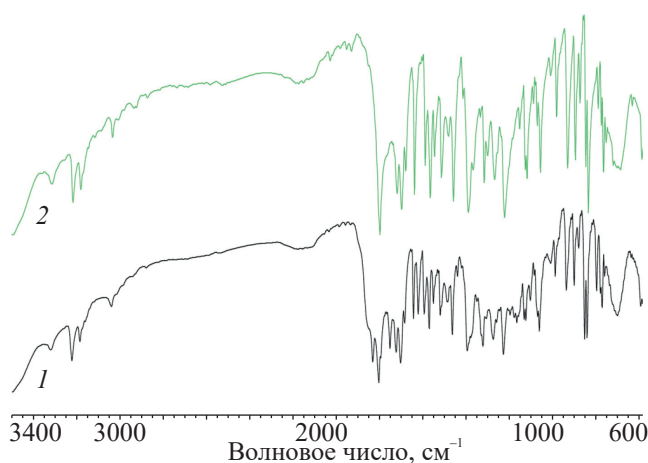
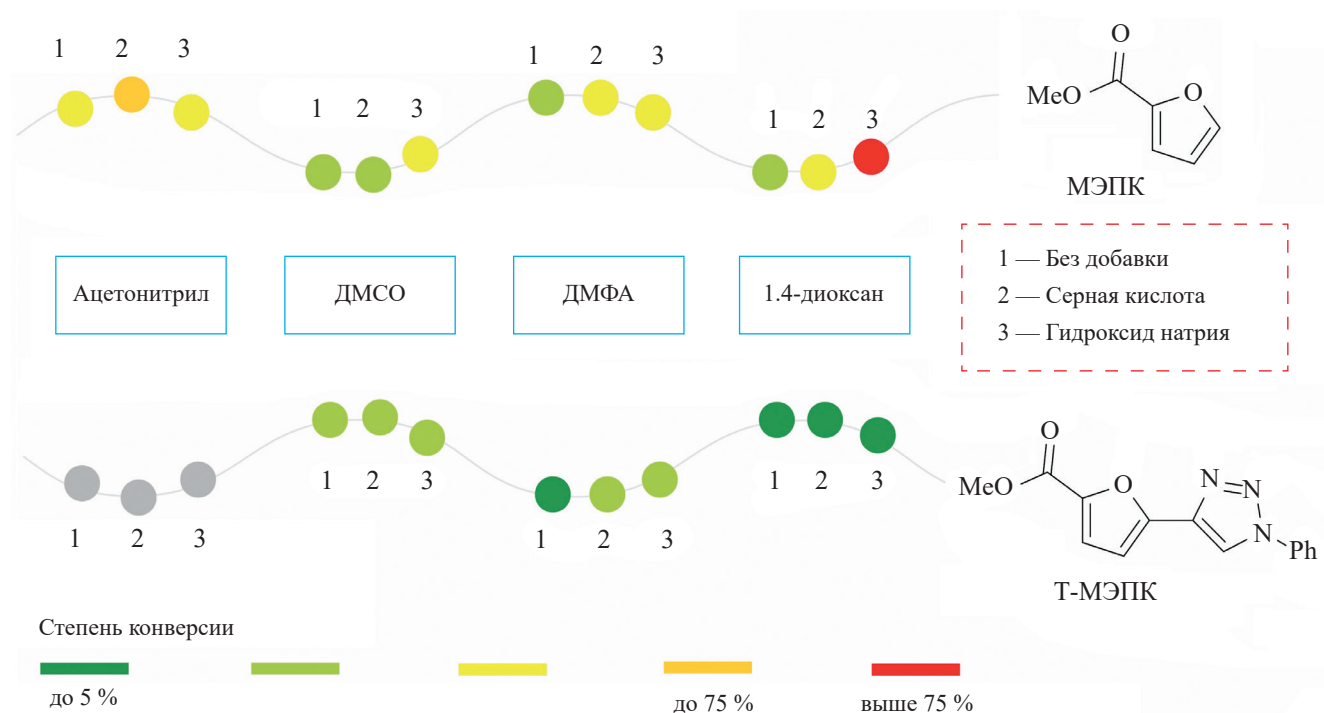


Рис. 6. ИК-спектры **Т-МЭПК** (1) и осадка, полученного после обработки раствора **Т-МЭПК** в ДМФА серной кислотой (2).

Таблица 2. Результаты исследования влияния газовой среды на стабильность растворов МЭПК и Т-МЭПК в ДМФА в отсутствие добавок

Фурановое производное	Газовая среда	Степень конверсии, % (ГХ-МС)	Цвет раствора
МЭПК	Аргон	15	Нет
	Воздух	18	Нет
	Кислород	19	Нет
Т-МЭПК	Аргон	4	Желтый
	Воздух	3	Желтый
	Кислород	5	Желтый

**Рис. 7.** Графическая карта стабильности МЭПК и Т-МЭПК в различных реакционных условиях. Цвет окружности соответствует степени конверсии исследуемого соединения в ходе гидролиза или деструкции в данных реакционных условиях.

чивости карбоксилатной группы к основному гидролизу при введении электроноакцепторного заместителя в фурановый цикл представляется неожиданным и неочевидным результатом, поскольку для бензольного кольца наблюдалась обратная зависимость скорости реакции от природы заместителя [32, 33]. Причины подобной стабилизации планируется изучить в дальнейшем посредством квантово-химического моделирования реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для проверки возможного стабилизирующего влияния сопряженного триазольного кольца на псевдоароматическое фурановое ядро, с по-

мощью клик-реакции CuAAC был синтезирован новый триазол-содержащий фуран Т-МЭПК. В ходе сравнения стабильности данного фуранового производного с его аналогом МЭПК, не содержащим триазольное кольцо в своей структуре, впервые было показано стабилизирующее влияние триазольного фрагмента на фурановое ядро, позволяющее значительно снизить степень конверсии в зависимости от использованного растворителя и среды реакции. Данное влияние проявляется как в виде снижения степени деструкции фуранового гетероцикла, так и в виде затрудненного протекания гидролиза сопряженной сложноэфирной группы в боковой цепи фуранового производного. Установлено, что, вне зависимости от проведения реакций

в инертной среде или атмосфере кислорода, степень конверсии исследуемых фурановых производных практически не меняется. Наиболее значимые различия в стабильности были продемонстрированы для щелочных растворов фурановых производных в диоксане, где наличие триазольного фрагмента позволило практически полностью предотвратить деструкцию и гидролиз **Т-МЭПК**, в то время как степень конверсии незамещенного фуранового производного **МЭПК** составила 80%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы. Растворители категории “HPLC-grade” (пригодные для использования в ВЭЖХ) и коммерчески доступные реактивы (Sigma-Aldrich, ABCR, Macklin) проверялись с помощью ГХ-МС и ЯМР-спектроскопии и использовались без дополнительной очистки. Растворители в соответствии с известными методиками очищались перегонкой над указанными реагентами: гидридом кальция (хлористый метилен), магнием и иодом (метанол), молекулярными ситами (этилацетат и петролейный эфир для хроматографии). Фенилазид [34], **МЭПК** [35], соединения **1** [21], **2** [36] и **3** [35] синтезировали по соответствующим литературным методикам.

ЯМР-спектроскопия. ЯМР-спектры образцов в коммерчески доступных дейтерированных растворителях регистрировали на приборах Bruker Fourier 300 HD и Bruker Avance 500 (Германия). В качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Регистрация ЯМР-спектров реакционной среды после эксперимента по определению стабильности проводилась с подавлением основного сигнала недеийтерированного растворителя. ЯМР-спектры обрабатывали с использованием программного обеспечения MestReNova 12.0.0. В описании сигналов использованы следующие сокращения: с — синглет, д — дублет, дд — дублет дублетов, т — триплет, тд — триплет дублетов, к — квартет, м — мультиплет, уш — уширенный, *J* — константа спин-спинового взаимодействия.

Масс-спектрометрия высокого разрешения. Масс-спектр высокого разрешения для **Т-МЭПК** был получен на времяпролетном масс-спектрометре Bruker Maxis (Германия) с ионизацией электрораспылением. Измерение проводилось в режиме регистрации положительных ионов при напряжении на капилляре 4.5 кВ в диапа-

зоне сканируемых m/z 100–1200 Да. Внешний калибратор — 0.016 М раствор формиата натрия в смеси ацетонитрил/вода (1 : 1 по объему). Прямой шприцевой ввод 3 мкл с⁻¹, скорость пропускания газа-осушителя (азот) — 4 л мин⁻¹, температура интерфейса — 180°C. Обработка и анализ хроматограммы и масс-спектра проводился с использованием программного обеспечения Bruker Data Analysis 4.0.

Газовая хромато-масс-спектрометрия. Исследования методом ГХ-МС проводили на квадрупольном приборе Маэстро-αМС (Россия) с использованием источника электронной ионизации с вводом пробы через газовый хроматограф Мета-Хром Кристаллюкс-4000М (Россия) на капиллярной колонке ZB-5ms; газ-носитель — гелий, температура испарителя 300°C, скорость нагрева термостата 20°C мин⁻¹ в диапазоне температур 60–300°C. Анализ проводили в диапазоне m/z от 50 до 550 Да со скоростью сканирования 4000 Да с⁻¹, частота сканирования 8 спектр с⁻¹; температура нагревателя источника ионов 230°C; температура нагревателя линии передачи 250°C. Спектры обрабатывали с использованием программного обеспечения Маэстро-Аналитик.

ИК-Фурье спектроскопия. ИК-спектры записывались на спектрометре ИнфралЮМ ФТ-08 (Россия) в таблетках КВг в диапазоне длин волн 4000–400 см⁻¹. Для проведения измерений, преобразований и оценки полученных спектральных данных использовалось программное обеспечение СпектраЛЮМ.

Сканирующая электронная микроскопия. Перед измерением образцы устанавливали на алюминиевый столик диаметром 25 мм и фиксировали графитовой клейкой лентой. Наблюдения проводили с помощью настольного сканирующего электронного микроскопа Hitachi TM4000 (Япония). Изображения были получены в режимах отраженных электронов (SE) и вторичных электронов (BSE) при ускоряющем напряжении 15 кВ и на рабочем расстоянии 5–7 мм.

Рентгеноструктурный анализ. Данные рентгеновской дифракции для веществ **1** и **3** собирали при 100 К на дифрактометре Rigaku Synergy S (Япония), оснащенном площадным детектором HyPix600HE с использованием монохроматизированного CuK_α-излучения. Данные интенсивности были проинтегрированы и скорректированы на поглощение и затухание программой

CrysAlisPro. Кристаллографическая информация представлена в базе данных Cambridge Crystallographic Data Centre под номером CCDC 2064070 (соединение 1) и CCDC 2335720 (соединение 3).

Синтез Т-МЭПК. К раствору фенилазида (0.875 мл, 8 ммоль) в 15 мл дигидролевоглюкозенона или ДМФА добавили 1.0 г соединения 3 (6.67 ммоль) и 63.4 мг иодида меди(I) (0.33 ммоль), смесь перемешивали в закрытом сосуде при температуре 60°C в течении 14 ч. После завершения реакции к смеси добавили 40 мл дистиллированной воды и экстрагировали продукт хлористым метиленом (3 × 50 мл). Объединенные органические фракции промыли 0.1 М раствором ЭДТА от примесей меди, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт был очищен колоночной хроматографией с использованием элюента петролейный эфир/этилацетат (4 : 1 по объему). После упаривания растворителя под вакуумом **Т-МЭПК** получен в виде мягкой коричневой смолы (выходы 1.45 г, 81% — при проведении реакции в дигидролевоглюкозеноне; 1.51 г, 84% — при проведении реакции в ДМФА).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 8.39 (с, 1H), 7.80–7.77 (м, 2H), 7.58–7.54 (м, 2H), 7.50–7.46 (м, 1H), 7.29 (д, J 3.6 Гц, 1H), 7.07 (д, J 3.6 Гц, 1H), 3.93 (с, 3H). ¹³C {¹H} ЯМР (125 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 159.2, 149.8, 143.9, 140.1, 136.8, 130.1, 129.3, 120.6, 120.0, 118.7, 109.0, 52.2. HRMS (ESI), m/z: 270.0884 [M + H]⁺; вычислено для C₁₄H₁₁N₃O₃: 270.0873.

Тест на стабильность. В раствор 0.1 ммоль производного фурана в 1 мл растворителя добавляли 0.1 ммоль добавки (для исследования воздействия кислорода на полимеризацию фуранового ядра в условиях отсутствия деградирующих добавок дополнительно в течении 2 мин при комнатной температуре продували систему кислородом или аргоном из резинового шара с отводом, погружая металлическую иглу в раствор для его насыщения газом) и нагревали раствор до 80°C при перемешивании в течении 1 ч. После завершения эксперимента реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр для удаления нерастворимых соединений и проведения анализа методом ГХ-МС. Степень конверсии определяли на основе сравнения площадей пиков контрольных и экспериментальных образцов (контрольные образцы были приготовлены

в тех же условиях без добавления гидроксида натрия и серной кислоты и температурного воздействия). Твердые осадки сушили при пониженном давлении и анализировали с помощью ИК-Фурье спектроскопии и СЭМ. Фотографии реакционной среды были сделаны в начале эксперимента и после его завершения (рис. 2).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность академику РАН Валентину Павловичу Ананикову за идею исследования и плодотворные обсуждения, а также Евсееву Станиславу Валерьевичу и Черницкому Александру Михайловичу за помощь в экспериментальной работе. Регистрация спектров ЯМР и масс-спектров высокого разрешения, исследования кристаллической структуры продуктов были проведены в Отделе структурных исследований Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-00074).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. В данной работе не проводились исследования на людях или животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Halkos G.E., Gkampoura E.-C. // *Energies*. 2020. V. 13. № 11. P. 2906. <https://doi.org/10.3390/en13112906>
2. Seitkalieva M.M., Vavina A.V., Strukova E.N. // *Dokl. Chem.* 2023. V. 513. № 2. P. 380–388. <https://doi.org/10.1134/s0012500823600967>
3. Redina E.A., Vikanova K.V., Tkachenko O.P., Kapustin G.I., Kustov L.M. // *Dokl. Chem.* 2022. V. 507. № 2. P. 261–269. <https://doi.org/10.1134/s0012500822600158>
4. Zlotin S.G., Egorova K.S., Ananikov V.P., Akulov A.A., Varaksin M.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Bryliakov K.P., Averin A.D., Beletskaya I.P., Dolengovski E.L., Budnikova Y.H., Sinyashin O.G., Gafurov Z.N., Kantyukov A.O., Yakhvarov D.G., Aksenov A.V., Elinson M.N., Nenajdenko V.G., Chibiryayev A.M., Nesterov N.S., Kozlova E.A., Martyanov O.N., Balova I.A., Sorokoumov V.N., Guk D.A., Beloglazkina E.K., Lemenovskii D.A., Chukicheva I.Y., Frolova L.L., Izmet'sev E.S., Dvornikova I.A., Popov A.V., Kutchin A.V., Borisova D.M., Kalinina A.A., Muzafarov A.M.,

- Kuchurov I.V., Maximov A.L., Zolotukhina A.V.* // Russ. Chem. Rev. 2023. V. 92. № 12. RCR5104.
<https://doi.org/10.59761/rcr5104>
5. *Bozell J.J., Petersen G.R.* // Green Chem. 2010. V. 12. № 4. P. 539–554.
<https://doi.org/10.1039/b922014c>
6. *Bielski R., Gryniewicz G.* // Green Chem. 2021. V. 23. № 19. P. 7458–7487.
<https://doi.org/10.1039/d1gc02402g>
7. *Espro C., Paone E., Mauriello F., Gotti R., Uliassi E., Bolognesi M.L., Rodríguez-Padrón D., Luque R.* // Chem. Soc. Rev. 2021. V. 50. № 20. P. 11191–11207.
<https://doi.org/10.1039/d1cs00524c>
8. *Gandini A., Lacerda T.M.* // Macromol. Mater. Eng. 2022. V. 307. № 6. P. 2100902.
<https://doi.org/10.1002/mame.202100902>
9. *Karlinskii B.Ya., Ananikov V.P.* // Chem. Soc. Rev. 2023. V. 52. № 2. P. 836–862.
<https://doi.org/10.1039/d2cs00773h>
10. *Jaswal A., Singh P.P., Mondal T.* // Green Chem. 2022. V. 24. № 2. P. 510–551.
<https://doi.org/10.1039/d1gc03278j>
11. *Najmidin K., Kerim A., Abdirishit P., Kalam H., Tawar T.* // J. Mol. Model. 2013. V. 19. № 9. P. 3529–3535.
<https://doi.org/10.1007/s00894-013-1877-x>
12. *Kucherov F.A., Romashov L.V., Galkin K.I., Ananikov V.P.* // ACS Sustainable Chem. Eng. 2018. V. 6. № 7. P. 8064–8092.
<https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b00971>
13. *Rani M.A.A.B.A., Karim N.A., Kamarudin S.K.* // Int. J. Energy Res. 2022. V. 46. № 13. P. 18996–19050.
<https://doi.org/10.1002/er.8545>
14. *Averochkin G.M., Gordeev E.G., Skorobogatko M.K., Kucherov F.A., Ananikov V.P.* // ChemSusChem 2021. V. 14. № 15. P. 3110–3123.
<https://doi.org/10.1002/cssc.202100818>
15. *Shepelenko K.E., Nikolaeva K.A., Gnatiuk I.G., Garanzha O.G., Alexandrov A.A., Minyaev M.E., Chernyshev V.M.* // Mendeleev Commun. 2022. V. 32. № 4. P. 485–487.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.07.018>
16. *Shepelenko K.E., Soliev S.B., Nikolaeva K.A., Minyaev M.E., Chernyshev V.M.* // Russ. Chem. Bull. 2023. V. 72. № 8. P. 1746–1752.
<https://doi.org/10.1007/s11172-023-3956-1>
17. *John I.G., Radom L.* // J. Am. Chem. Soc. 1978. V. 100. № 13. P. 3981–3991.
<https://doi.org/10.1021/ja00481a001>
18. *Cao H., Rupar P.A.* // Chem. Eur. J. 2017. V. 23. № 59. P. 14670–14675.
<https://doi.org/10.1002/chem.201703355>
19. *Karlinskii B.Ya., Romashov L.V., Galkin K.I., Kislitsyn P.G., Ananikov V.P.* // Synthesis. 2019. V. 51. № 05. P. 1235–1242.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1610414>
20. *Savelyeva N.Yu., Shpirt A.M., Orlova A.V., Chizhov A.O., Kononov L.O.* // Russ. Chem. Bull. 2022. V. 71. № 8. P. 1784–1793.
<https://doi.org/10.1007/s11172-022-3590-3>
21. *Johansson G., Sundquist S., Nordvall G., Nilsson B.M., Brisander M., Nilvebrant L., Hacksell U.* // J. Med. Chem. 1997. V. 40. № 23. P. 3804–3819.
<https://doi.org/10.1021/jm970346t>
22. *Hashmi A., Enns E., Frost T., Schäfer S., Frey W., Rominger F.* // Synthesis. 2008. V. 2008. № 20. P. 3360–3360.
<https://doi.org/10.1055/s-0028-1083144>
23. *Cui X., Xu X., Wojtas L., Kim M.M., Zhang X.P.* // J. Am. Chem. Soc. 2012. V. 134. № 49. P. 19981–19984.
<https://doi.org/10.1021/ja309446n>
24. *Fakhrutdinov A.N., Karlinskii B.Ya., Minyaev M.E., Ananikov V.P.* // J. Org. Chem. 2021. V. 86. № 17. P. 11456–11463.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00943>
25. *Stini N.A., Gkizis P.L., Kokotos C.G.* // Green Chem. 2022. V. 24. № 17. P. 6435–6449.
<https://doi.org/10.1039/d2gc02332f>
26. *Warlin N., Garcia Gonzalez M.N., Mankar S., Valsange N.G., Sayed M., Pyo S.-H., Rehnberg N., Lundmark S., Hatti-Kaul R., Jannasch P., Zhang B.* // Green Chem. 2019. V. 21. № 24. P. 6667–6684.
<https://doi.org/10.1039/c9gc03055g>
27. *Hoang T.M.C., van Eck E.R.H., Bula W.P., Gardeniers J.G.E., Lefferts L., Seshan K.* // Green Chem. 2015. V. 17. № 2. P. 959–972.
<https://doi.org/10.1039/c4gc01324g>
28. *Tsilomelekis G., Orella M.J., Lin Z., Cheng Z., Zheng W., Nikolakis V., Vlachos D.G.* // Green Chem. 2016. V. 18. № 7. P. 1983–1993.
<https://doi.org/10.1039/c5gc01938a>
29. *Shen H., Shan H., Liu L.* // ChemSusChem. 2020. V. 13. № 3. P. 513–519.
<https://doi.org/10.1002/cssc.201902799>
30. *Hu X., Kadarwati S., Wang S., Song Y., Hasan M.D.M., Li C.-Z.* // Fuel Process. Technol. 2015. V. 137. P. 212–219.
<https://doi.org/10.1016/j.fuproc.2015.04.024>
31. *Motornov V., Pohl R., Klepetářová B., Beier P.* // Chem. Commun. 2023. V. 59. № 61. P. 9364–9367.
<https://doi.org/10.1039/d3cc00987d>
32. *Bauerová I., Ludwig M.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 2000. V. 65. № 11. P. 1777–1790.
<https://doi.org/10.1135/cccc20001777>

33. Nummert V., Piirsalu M., Mäemets V., Koppel I. // Collect. Czech. Chem. Commun. 2006. V. 71. № 1. P. 107–128.
<https://doi.org/10.1135/cccc20060107>
34. Mangione M.I., Spanevello R.A., Anzardi M.B. // RSC Adv. 2017. V. 7. № 75. P. 47681–47688.
<https://doi.org/10.1039/c7ra09558a>
35. Kozlov K.S., Romashov L.V., Ananikov V.P. // Green Chem. 2019. V. 21. № 12. P. 3464–3468.
<https://doi.org/10.1039/c9gc00840c>
36. Guan Y., Buivydas T., Lalis R.F., Ali R., Hadad C.M., Mattson A.E. // Synthesis. 2022. V. 54. № 19. P. 4210–4219.
<https://doi.org/10.1055/a-1811-8075>

STABILIZING INFLUENCE OF ELECTRON-DEFICIENT TRIAZOLE FRAGMENT ON THE FURAN HETEROCYCLE IN RENEWABLE PLATFORM CHEMICALS

D. A. Kolykhalov^a, A. N. Golysheva^a, B. Ya. Karlinskii^{a,b,#}

Presented by Academician of the RAS V. P. Ananikov 09.05.2024 г.

^a*Tula State University,
300012 Tula, Russian Federation*

^b*N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of Russian Academy of Sciences,
119991 Moscow, Russian Federation*

[#]*E-mail: karbo@ioc.ac.ru*

The effect of an aromatic triazole ring conjugated with a furan heterocycle on the stability of furan under various reaction conditions was studied, and a significant reduction in the degree of degradation of the electron-rich furan core and hydrolysis of the ester group under the action of a model acid and base in various organic solvents was shown. The lowest degree of degradation and hydrolysis of the triazole-substituted 2-furoic acid ester was achieved in dioxane, as well as in polar aprotic solvents (DMSO and DMF). It was shown that under the same conditions, a significant tarring and hydrolysis of the furan ester, which does not contain a conjugated triazole fragment, occurs.

Keywords: click reaction, biomass conversion, platform chemical, triazole, sustainability, furan, furfural

УДК 66.01-52

МУЛЬТИМНОЖЕСТВЕННЫЕ ГРАММАТИКИ КАК БАЗОВАЯ МОДЕЛЬ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЗНАНИЙ ДЛЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ СИСТЕМ ИНЖИНИРИНГА ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

© 2024 г. Академик РАН И. А. Шеремет^{1,*}

Поступило 15.06.2024 г.
После доработки 09.07.2024 г.
Принято к публикации 11.07.2024 г.

В работе предлагается использовать математический аппарат мультимножественных грамматик в качестве модели представления знаний для интеллектуальных систем анализа, оптимизации и проектирования сложных химических реакций. Это позволит интегрировать базы знаний об указанных реакциях с базами знаний интеллектуальных систем программно-целевого планирования в рамках базового стека цифровой экономики и на этой основе организовать целостные процессы управления функционированием промышленных кластеров, охватывающие как сборочные, так и химические производства.

Ключевые слова: мультимножество, мультимножественная грамматика, химическая реакция, маршрут сложной химической реакции

DOI: 10.31857/S2686953524040031, **EDN:** YEALJU

1. ВВЕДЕНИЕ

Целью создания интеллектуальных систем инжиниринга (ИСИ) сложных химических реакций (СХР) является решение как минимум трех основных задач:

- каким будет результат смешения заданных химических веществ (ХВ) в заданных условиях;
- как синтезировать заданное химическое вещество из доступных реагентов;
- как построить оптимальный по определенному критерию (системе критериев) маршрут СХР, посредством которого может быть реализован необходимый химико-технологический процесс.

Для решения перечисленных задач традиционно применяются фреймово-продукционные модели [1–3] и различные проблемно-ориентированные разновидности графов: потоковые (в том числе эксергетические потоковые), информационные, сигнальные, а также информационно-потоковые мультиграфы [4–7]. В частности, весьма распространенным средством решения указанных задач являются двудольные мультиграфы, обеспечивающие представление

систем уравнений химических реакций и именуемые графами Вольперта. Однако графовые модели имеют свои ограничения. Во-первых, графы охватывают только топологические аспекты химико-технологических процессов, тогда как для представления цепочек многопараметрических химических превращений, осуществляемых в рамках химико-технологического процесса, необходимо привлечение дополнительных языково-алгоритмических инструментов. Во-вторых, требуется выполнение значительного объема работы по предварительному построению графов, отображающих взаимосвязи между уравнениями различных химических реакций, и созданию алгоритмов и программ применения этих графов для решения различных задач. В этой связи возникает необходимость поиска некоторой альтернативной единой модели представления знаний о химических реакциях, которая минимизировала бы:

- трудоемкость создания и пополнения общей базы знаний о химических реакциях;
- временные затраты на освоение и использование ИСИ конечными пользователями (учеными и инженерами химической отрасли);
- вычислительную сложность решения задач применительно к очень большим объемам используемых баз знаний.

¹ Геофизический центр Российской академии наук, 119296 Москва, Россия

*E-mail: sheremet@rfbr.ru

Для выполнения этих требований искомая модель представления знаний должна быть максимально совместима как с традиционным для химии представлением знаний в виде уравнений химических реакций, так и с общепринятым языком постановки многокритериальных оптимизационных задач.

Данная статья посвящена рассмотрению возможных способов применения мультимножественных грамматик (МГ), которые до настоящего времени использовались для решения теоретических и практических задач из областей системного анализа, исследования операций и цифровой экономики [8, 9], в качестве единой модели представления знаний для ИСИ СХР.

Во втором разделе описаны базовые математические конструкции, лежащие в основе мультиграмматического инструментария (МГИ) и предлагаемых решений упомянутых задач. Третий раздел посвящен способам использования различных классов мультимножественных грамматик для представления различных расширений химических уравнений и решению задачи построения оптимальных маршрутов сложных химических реакций.

2. МУЛЬТИГРАММАТИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

2.1. Исходные положения

Предлагаемый подход к мультиграмматическому представлению и моделированию химических реакций основывается на следующих предположениях:

— любое химическое вещество может быть представлено в виде мультимножества (ММ), объектами которого являются молекулы, а кратность каждого объекта в этом ММ есть количество идентичных молекул соответствующего вида в данном ХВ;

— уравнение любой химической реакции может быть представлено в виде соответствующего правила мультимножественной грамматики, в котором мультиобъекты из левой части представляют реагенты, а мультиобъекты из правой части — продукты реакции.

При этом применение некоторого конкретного правила к мультимножеству, получен-

ному на предшествующих шагах порождения, моделирует протекание соответствующей химической реакции, продуктами которой являются ХВ, представленные полученным мультимножеством. При таком подходе схема МГ представляет собой базу знаний о химических реакциях, имеющих отношение к рассматриваемому классу ХВ, а множество мультимножеств, порождаемых этой МГ из исходного ММ, представляющего исходное ХВ, есть не что иное, как множество результатов всех возможных химических реакций, которые в любых возможных последовательностях могут произойти, начиная от указанного исходного ХВ.

Перейдем к рассмотрению математической основы предлагаемого подхода.

Согласно работам [8, 9], мультимножество представляет собой совокупность мультиобъектов, так что запись

$$\nu = \{n_1 \cdot a_1, \dots, n_m \cdot a_m\} \quad (1)$$

означает, что ММ ν содержит n_1 объектов $a_1, \dots, n_m$ объектов a_m ; целое число n_i именуется кратностью объекта a_i , а $n_i \cdot a_i$ — мультиобъектом.

Как уже отмечалось, в рассматриваемом приложении объектами будут формулы молекул, а кратностями — количества этих молекул в ХВ, которое представляется в виде мультимножества. Синтаксическая структура объектов, то есть используемая запись формул химических соединений, может быть как общепринятой многоуровневой, так и эквивалентной ей линейной. В данной статье мы будем использовать линейную нотацию, смысл которой иллюстрируется примером 1.

Пример 1. Пусть имеется химическое вещество, состоящее из 8 молекул нитрата таллия $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$ и 5 молекул сульфата ванадия $\text{V}_2(\text{SO}_4)_3$. Это ХВ представляется мультимножествами

$$\nu = \{8 \cdot \text{Ti}(\text{NO}_3)_3, 5 \cdot \text{V}_2(\text{SO}_4)_3\}$$

при использовании традиционной многоуровневой записи формул химических соединений и

$$\nu = \{8 \cdot \text{Ti}(\text{NO}_3)_3, 5 \cdot \text{V}_2(\text{SO}_4)_3\}$$

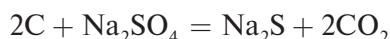
при использовании линейной нотации.

Уравнение химической реакции будет представляться в виде правила

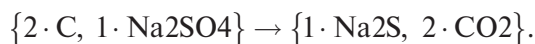


в котором v есть мультимножество, представляющее реагенты, а v' — продукты этой реакции.

Пример 2. В соответствии с (2) уравнение химической реакции



представляется в виде правила:



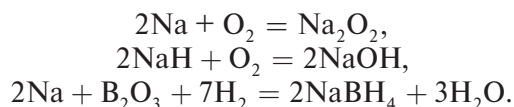
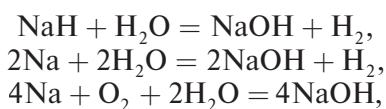
2.2. Прямая задача

Пусть имеется совокупность реагентов, представляемых мультимножествами $v_0^1, \dots, v_0^k$, и база знаний о химических реакциях в виде множества R представляющих их правил. Тогда множество возможных результатов цепочек химических превращений (сложных химических реакций), каждая из которых завершается получением своей совокупности продуктов, есть не что иное, как множество мультимножеств V_S , порождаемых мультимножественной грамматикой $S = \langle v_0, R \rangle$, где ядро

$$v_0 = v_0^1 + \dots + v_0^k. \quad (3)$$

При этом множество V_S включает мультимножественные представления всех химических веществ (в том числе промежуточных), получаемых в результате цепочек химических превращений, тогда как множество $\bar{V}_S$ терминальных мультимножеств (ТММ), порождаемых этой МГ, включает только те мультимножества, которые представляют конечные результаты упомянутых цепочек (в общем случае $\bar{V}_S$ включает более одного мультимножества, что соответствует возможности реализации различных цепочек).

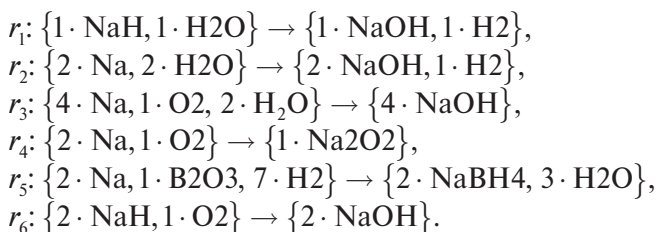
Пример 3. Пусть имеем три реагента, первый из которых включает восемь атомов натрия, второй — две молекулы B_2O_3 , а третий — 15 молекул водорода. При этом база знаний о химических реакциях включает следующие реакции:



Мультимножественная грамматика $S = \langle v_0, R \rangle$, соответствующая этим исходным данным в указанном выше смысле, имеет следующие ядро и схему:

$$\begin{aligned} v_0 &= \{8 \cdot Na\} + \{2 \cdot B_2O_3\} + \{15 \cdot H_2\} = \\ &= \{8 \cdot Na, 2 \cdot B_2O_3, 15 \cdot H_2\}, \\ R &= \{r_1, r_2, r_3, r_4, r_5, r_6\}, \end{aligned}$$

где правила $r_1, \dots, r_6$ имеют, в соответствии с выражением (2), следующий вид (уникальный идентификатор правила отделяется от правила двоеточием):



Порождение мультимножеств посредством применения правил осуществляется следующим образом:

$$\begin{aligned} v_0 &\xRightarrow{r_5} \{8 \cdot Na, 2 \cdot B_2O_3, 15 \cdot H_2\} - \{2 \cdot Na, 1 \cdot B_2O_3, 7 \cdot H_2\} + \{2 \cdot NaBH_4, 3 \cdot H_2O\} = \\ &\{6 \cdot Na, 1 \cdot B_2O_3, 8 \cdot H_2, 2 \cdot NaBH_4, 3 \cdot H_2O\} \xRightarrow{r_5} \\ &\{6 \cdot Na, 1 \cdot B_2O_3, 8 \cdot H_2, 2 \cdot NaBH_4, 3 \cdot H_2O\} - \{2 \cdot Na, 1 \cdot B_2O_3, 7 \cdot H_2\} + \{2 \cdot NaBH_4, 3 \cdot H_2O\} = \\ &\{4 \cdot Na, 1 \cdot H_2, 4 \cdot NaBH_4, 6 \cdot H_2O\} \xRightarrow{r_2} \\ &\{4 \cdot Na, 1 \cdot H_2, 4 \cdot NaBH_4, 6 \cdot H_2O\} - \{2 \cdot Na, 2 \cdot H_2O\} + \{2 \cdot NaOH, 1 \cdot H_2\} = \\ &\{2 \cdot Na, 2 \cdot H_2, 4 \cdot NaBH_4, 4 \cdot H_2O, 2 \cdot NaOH\} \xRightarrow{r_2} \\ &\{2 \cdot Na, 2 \cdot H_2, 4 \cdot NaBH_4, 4 \cdot H_2O, 2 \cdot NaOH\} - \{2 \cdot Na, 2 \cdot H_2O\} + \{2 \cdot NaOH, 1 \cdot H_2\} = \\ &\{3 \cdot H_2, 4 \cdot NaBH_4, 2 \cdot H_2O, 4 \cdot NaOH\}. \end{aligned}$$

Таким образом, множество терминальных мультимножеств, порождаемых мультимножествен-

ной грамматикой S , включает единственный элемент, представляющий химическое вещество, состоящее из трех молекул водорода, двух молекул воды, четырех молекул гидроксида натрия и четырех молекул NaBH_4 :

$$\bar{V}_S = \{ \{3 \cdot \text{H}_2, 4 \cdot \text{NaBH}_4, 2 \cdot \text{H}_2\text{O}, 4 \cdot \text{NaOH}\} \}.$$

Такова базовая схема применения мультиграмматического инструментария для представления химических реакций и получения их продуктов. Эта схема без каких-либо дополнений обеспечивает решение первой из упомянутых во введении задач: **что получится в результате реакции, если смешать заданные химические вещества.**

2.3. Обратная задача

Рассмотрим логику применения МГИ для решения второй (обратной) задачи: **как синтезировать заданное химическое вещество из доступных реагентов.**

В этих целях построим мультимножественную грамматику $S = \langle v_0, R \rangle$, где ядро v_0 , как и в прямой задаче, есть сумма мультимножеств, представляющих все доступные реагенты, а схема R есть база знаний, то есть множество правил, представляющих возможные химические реакции. Пусть химическое вещество, которое необходимо получить, представляется мультимножеством $v = \{n_1 \cdot a_1, \dots, n_m \cdot a_m\}$, где, как и ранее, n_i есть количество молекул химического соединения a_i в ХВ v . Поскольку $\bar{V}_S$ представляет множество ХВ, которые могут быть получены из v_0 , то критерий для оценки возможности решения поставленной задачи очевиден: если $v \in \bar{V}_S$, то **задача разрешима**; в ином случае **получить требуемое вещество из имеющихся реагентов невозможно**. Разрешимость поставленной задачи означает, что существует последовательность непосредственных порождений мультимножеств

$$v_0 \xRightarrow{r_{i_0}} v_1 \xRightarrow{r_{i_1}} \dots \xRightarrow{r_{i_l}} v, \quad (4)$$

которая представляет последовательность соответствующих химических реакций, обеспечивающую получение требуемого вещества v из реагентов $v_0^1, \dots, v_0^k$, где $v_0^1 + \dots + v_0^k = v_0$. Таким образом, l -местный кортеж

$$\rho(v_0, v) = \langle r_{i_0}, r_{i_1}, \dots, r_{i_l} \rangle \quad (5)$$

есть не что иное, как представление маршрута сложной химической реакции, представлением совокупности реагентов которой является мультимножество v_0 , а представлением совокупности ее продуктов — мультимножество v .

Данная задача может иметь и более сложную постановку, согласно которой **требуется получить ХВ**, представленное мультимножеством v , не из всей совокупности реагентов, представленной ММ v_0 , а **из некоторого подмножества этих реагентов**, предварительно изъяв его и переместив в область реакции. В случае, если возможно несколько вариантов решения этой задачи, следует выбрать наилучший по какому-либо критерию.

Построим так называемую **зеркальную (mirror)** [9] мультимножественную грамматику $S^{-1} = \langle v, R^{-1} \rangle$, ядро которой есть мультимножественное представление ХВ, которое необходимо получить, а схема включает так называемые **зеркальные (инвертированные)** правила, полученные из правил, входящих во множество R переменной мест левой и правой частей:

$$R^{-1} = \{v' \rightarrow v | v \rightarrow v' \in R\}. \quad (6)$$

Как видно, мультиграмматика S^{-1} обеспечивает порождение множеств $V_{S^{-1}}$ мультимножеств, являющихся представлениями всех химических веществ, из которых в результате последовательностей химических реакций может быть получено вещество, представляемое мультимножеством v . Заметим, что в данном случае представлением множества **всех** ХВ, из которых может быть получено ХВ v , является именно множество **всех** ММ, порождаемых МГ S^{-1} , а не множество терминальных мультимножеств $\bar{V}_{S^{-1}}$.

Для получения множества искомых ММ достаточно построить фильтрующую мультиграмматику $S' = \langle v, R^{-1}, \{\subseteq v_0\} \rangle$ с фильтром, включающим единственное граничное условие $\subseteq v_0$, которое обеспечивает отбор из множества $V_{S^{-1}}$ таких мультимножеств $v \in V_{S^{-1}}$, которые являются подмультимножествами мультимножества v_0 , то есть $v \subseteq v_0$, что означает принадлежность этих ММ множеству решений поставленной задачи. В случае, когда $V_{S^{-1}}$ содержит более одного ММ, то есть $|V_{S^{-1}}| > 1$, достаточно использовать фильтрующую мультиграмматику $S' = \langle v, R^{-1}, \{\subseteq v_0\} \cup F' \rangle$, где F' есть множество граничных и оптимизирующих условий, обеспечивающих селекцию из множества $V_{S^{-1}}$ единственного решения, то есть $|V_{S'}| = 1$.

Таким образом в рамках базового представления обеспечивается решение первых двух задач, вербально сформулированных во введении. Для решения третьей из упомянутых задач, то есть построения оптимального маршрута сложной химической реакции, предварительно рассмотрим, каким образом дополнительная информация, необходимая для сравнения альтернативных маршрутов, может быть имплантирована в упомянутое базовое представление.

3. МУЛЬТИГРАММАТИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ С ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ И ПОСТРОЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ МАРШРУТОВ СЛОЖНЫХ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

3.1. Стоимость синтеза вещества

В общем случае возможно существование нескольких последовательностей реакций, каждая из которых соответствует своему способу получения вещества v . При этом актуальной становится задача выбора наилучшего из возможных вариантов по некоторому заранее определенному показателю. Таким показателем в общем случае может быть **полная стоимость синтеза требуемого вещества из имеющихся реагентов**. В качестве исходных данных для вычисления значения этого показателя могут быть использованы стоимости химических реакций, мультимножественные представления уравнений которых имеются в базе знаний. Чтобы имплантировать эти стоимости в базу знаний, достаточно каждому правилу $v \rightarrow v'$, представляющему некоторое уравнение реакции, поставить в соответствие правило $v \rightarrow v' + \{m \cdot c\}$, где c есть обозначение денежной единицы, которая используется для исчисления стоимостей реакций и их цепочек, а m есть выраженная в единицах c стоимость реакции, представленной правилом $v \rightarrow v'$. Полученная таким образом мультиграмматика $S_c = \langle v_0, R_c \rangle$, где

$$R_c = \bigcup_{\langle r; v \rightarrow v' \rangle \in R} \{ \langle r; v \rightarrow v' + \{m_r \cdot c\} \rangle \}, \quad (7)$$

а m_r есть стоимость реакции, уравнение которой представляется правилом с именем r , обеспечивает порождение множества мультимножеств вида

$$\bar{v} + M \cdot c,$$

где, в свою очередь, M есть полная стоимость получения совокупности продуктов, представленных мультимножеством $\bar{v}$, из совокупности реагентов, представленных мультимножеством v_0 , способом, представленным последовательностью правил $r_{i_0}, r_{i_1}, \dots, r_{i_l}$. Как видно, M есть сумма стоимостей всех реакций, последовательность которых обеспечивает получение $\bar{v}$:

$$v_0 \xRightarrow{r_{i_0}} v_1 \xRightarrow{r_{i_1}} \dots \xRightarrow{r_{i_l}} \bar{v} + \{M \cdot c\}, \quad (8)$$

$$M = \sum_{j=1}^l m_{r_{i_j}}. \quad (9)$$

При этом для выбора способа с наименьшей стоимостью достаточно использовать фильтрующую мультиграмматику $S_c = \langle v_0, R_c, F \rangle$ с терминальным фильтром $F = \{c = \min\}$.

Приведенная формализация не учитывает стоимости реагентов, которые необходимо приобрести для синтеза требуемого вещества. Указанная стоимость может быть включена в схему R_c следующим образом. Каждому реагенту $k \cdot a$, стоимость одной молекулы a которого составляет n_a единиц c , поставим в соответствие правило

$$\langle r_a; \{1 \cdot \#a\} \rightarrow \{1 \cdot a, n_a \cdot c\} \rangle, \quad (10)$$

где $\#a$ — вспомогательный объект, полученный присоединением к лексеме a префикса “#”. Далее ядро v_0 МГ S_c заменим на

$$v'_0 = \bigcup_{k \cdot a \in v_0} \{k \cdot \#a\}, \quad (11)$$

а схему R_c — на

$$R'_c = R_c \cup \left(\bigcup_{k \cdot a \in v_0} \{ \langle r_{\#a}; \{1 \cdot \#a\} \rightarrow \{1 \cdot a, n_a \cdot c\} \rangle \} \right), \quad (12)$$

в результате чего все элементы множества ТММ, порождаемых МГ

$$S'_c = v'_0, R'_c, \quad (13)$$

будут содержать мультиобъект $M' \cdot c$, где $M' = M + M_0$, а M_0 есть стоимость реагентов.

В некоторых случаях предпочтительными могут оказаться способы, которые характеризуются минимальными или ограниченными расходами тех или иных химических веществ, соединений и элементов. Для применения подобных крите-

риев на практике достаточно включить в фильтр соответствующие граничные и/или оптимизирующие условия.

3.2. Энергия и температура

Как известно, для инициации химических реакций в общем случае могут понадобиться, наряду с реагентами, определенные **количества энергии**; с другой стороны, результатом реакции, помимо химических веществ, может быть выделение опять-таки некоторых количеств энергии. Кроме того, одним из триггеров химической реакции в общем случае является температура, которая применительно к конкретной реакции должна быть не ниже некоторого порогового значения либо находиться в некотором диапазоне. Наконец, существенно, что химические реакции протекают во времени и, соответственно, характеризуются продолжительностью. Рассмотрим, каким образом перечисленные факторы могут быть учтены в рамках мультиграмматического представления химических реакций.

Для представления химических реакций и процессов с учетом **потребляемой и выделяемой энергии** достаточно включить в левую и правую части правила $v \rightarrow v'$, отображающего химическое превращение, мультиобъекты, содержащие информацию о соответствующих количествах энергии. При этом правило $v \rightarrow v'$ приобретает вид

$$v + \{\Delta E \cdot E\} \rightarrow v' + \{\Delta E' \cdot E\},, \quad (14)$$

где E — объект, представляющий единицу измерения энергии, а ΔE и $\Delta E'$ — количества энергии, необходимой для начала реакции и выделяемой в результате ее осуществления.

Химические реакции, для инициации которых необходима определенная температура, могут представляться правилами вида

$$v + \{\bar{T} \cdot T\} \rightarrow v' + \{\bar{T} \cdot T\}, \quad (15)$$

где T есть объект, представляющий единицу измерения температуры, а $\bar{T}$ — упомянутое пороговое значение температуры, при котором возможно химическое превращение совокупности реагентов, представленных мультимножеством v , в совокупность продуктов, представленных мультимножеством v' . Присутствие мультиобъекта $\bar{T} \cdot T$ в левой и правой частях

правила отражает то обстоятельство, что температура в области пространства, где происходит реакция, по ее завершении не изменяется. Если изменение температуры в результате реакции имеет место, в правой части вместо мультиобъекта $\bar{T} \cdot T$ будет использован мультиобъект $\bar{T}' \cdot T$, где $\bar{T}'$ есть значение температуры по окончании реакции (это значение в общем случае может быть больше либо меньше $\bar{T}$).

Более сложный с точки зрения мультиграмматического представления случай имеет место, когда реакция происходит в некотором диапазоне температур $[\bar{T}, \bar{T}']$. В этом случае требуется привлечение аппарата мультимножественных **метаграмматик (ММГ)** таким образом, что моделируемая система представляется в виде ММГ, схема которой, наряду с правилами вида (14) и (15), включает метаправила вида

$$v + \{\alpha \cdot T\} \rightarrow v' + \{\alpha \cdot T\}, \quad (16)$$

где α — переменная, значение которой в процессе порождения мультимножеств есть температура в области пространства, где находятся реагенты. При этом фильтр ММГ включает описание данной переменной, имеющее вид

$$\bar{T} \leq \alpha \leq \bar{T}', \quad (17)$$

причем в каждом метаправиле используется своя уникальная переменная α .

3.3. Продолжительность реакции

В качестве средства описания **протекающих во времени химических процессов** в МГИ могут быть использованы **темпоральные** мультимножественные грамматики (ТМГ). Следуя семантике ТМГ, каждому уравнению реакции, совокупность реагентов которой представляется мультимножеством v , совокупность продуктов — мультимножеством v' , а продолжительность реакции составляет Δt единиц времени Δt , поставим в соответствие темпоральное правило

$$v \rightarrow v' + \{\Delta t \cdot t\}. \quad (18)$$

Исходной совокупности реагентов v_0 , смешанных в момент t_0 , поставим в соответствие темпоральное мультимножество $v_0 = v_0 + \{t_0 \cdot t\}$, где t есть объект, используемый для представления моментов времени. В результате множество терминальных темпоральных мультимножеств $\bar{V}_s$, порождаемое темпоральной

мультиграмматикой $S = \langle v_0, R \rangle$, где R есть множество темпоральных правил вида (18), представляющих уравнения химических реакций с их длительностями, есть не что иное, как мультимножественное представление совокупности результатов всех возможных цепочек химических реакций, инициируемых путем смешения реагентов в вещество v_0 в момент времени t_0 , причем каждый результат включает момент времени завершения этой цепочки (то есть момент получения продуктов СХР). С использованием подобного представления рассмотренные выше прямая и обратная задачи, в том числе с ограничениями на допустимую длительность последовательности реакций, решаются посредством применения фильтрующей ТМГ $S' = \langle v_0, R, F \rangle$, где фильтр F может включать граничное условие вида $t \leq t_0 + \Delta \bar{t}$, где $\Delta \bar{t}$ есть допустимая длительность химического процесса, инициируемого совокупностью реагентов v_0 (при $t_0 = 0$ указанное условие трансформируется в $t \leq \Delta \bar{t}$). В случае, если требуется цепочка химических реакций с минимальной продолжительностью, в фильтр достаточно включить оптимизирующее условие $t = \min$.

Обобщая рассмотренные способы применения элементов МГИ для представления уравнений химических реакций, можно утверждать, что универсальным средством этого класса, охватывающим все перечисленные особенности реакций (энергия, температура, продолжительность, стоимость), являются **темпоральные мультимножественные метаграмматики (ТММГ)**. В каждой такой ТММГ $S = \langle v_0, R, F \rangle$

$$v_0 = v_0 + \{E \cdot E, T \cdot T, t_0 \cdot t\}, \quad (19)$$

то есть ядро этой метаграмматики в общем случае, помимо информации о реагентах в виде мультимножества v_0 , включает сведения о количестве энергии E , доведенной до области реакции, о температуре T , имеющей место в данной области, а также о моменте времени t_0 начала реакции. Схема R в общем случае наряду с правилами вида (6)–(15) и (18), представляющими уравнения реакций с учетом поглощаемой и выделяемой энергии, стоимости, продолжительности и пороговой температуры начала реакции, может содержать метаправила вида (16), представляющие диапазоны температуры, в которых могут протекать соответствующие реакции. Наконец, фильтр F этой ТММГ может содержать

граничные условия вида (17), фиксирующие упомянутые диапазоны температуры, а также граничные и/или оптимизирующие условия, определяющие допустимую продолжительность химического процесса, его стоимость и количества молекул тех или иных продуктов этого процесса.

3.4. Построение оптимальных маршрутов сложных химических реакций

Пусть имеем совокупность реагентов, представлением которой является мультимножество v_0 , и базу знаний R . Множество терминальных мультимножеств $\bar{V}_S$, где $S = \langle v_0, R \rangle$, есть представление множества возможных химических веществ, которые могут быть получены из v_0 . Целью соединения реагентов в v_0 является получение некоторого ХВ, мультимножественное представление которого

$$\bar{v} = \{n_1 \cdot a_1, \dots, n_m \cdot a_m\} \quad (20)$$

в общем случае является подмультимножеством терминальных мультимножеств $v \in \bar{V}_S$, каждому из которых соответствует свой маршрут $\rho(v_0, v)$ сложной химической реакции, обеспечивающей получение ХВ v . При этом мультимножество $v - \bar{v}$ есть представление совокупности побочных продуктов СХР, маршрут которой есть $\rho(v_0, v)$.

Обозначим множество маршрутов СХР, начинающихся с совокупности реагентов v_0 , ρ_s :

$$\rho_s = \bigcup_{v \in \bar{V}_S} \{\rho(v_0, v)\}. \quad (21)$$

Критерий для селекции из множества ρ_s единственного оптимального маршрута может быть представлен в виде фильтра F фильтрующей темпоральной мультимножественной грамматики $S = \langle v_0, R, F \rangle$, включающего соответствующие граничные и/или оптимизирующие условия. При этом обязательным элементом фильтра должно быть мультимножественное граничное условие

$$\bar{v} \subseteq, \quad (22)$$

определяющее, что ХВ, полученное в результате СХР, должно содержать n_1 молекул $a_1, \dots, n_m$ молекул a_m . Наряду с граничным условием (22) фильтр может включать следующие условия:

$$c = \min, \quad (23)$$

которое обеспечивает селекцию маршрутов, имеющих минимальную стоимость;

$$E = \max, \quad (24)$$

которое обеспечивает селекцию маршрутов с минимальным энергопотреблением (поскольку минимальный расход энергии соответствует максимальному значению ее “остатка” по завершении СХР, условие (24) является максимизирующим);

$$a = \max, \quad (25)$$

которое обеспечивает селекцию маршрутов, характеризующихся минимальным расходом молекул вещества a (поскольку минимальный расход обеспечивает максимизацию числа молекул a в результате СХР v , условие (25) является максимизирующим);

$$\Delta t = \min, \quad (26)$$

которое обеспечивает селекцию маршрутов с минимальной продолжительностью;

$$b = \min, \quad (27)$$

где b есть обозначение ХВ, которое считается вредным побочным продуктом СХР, выброс которого негативно влияет на окружающую среду.

Как можно видеть, выполнение условия (23) гарантирует экономическую оптимальность маршрута; условия (24) — его максимальную энергоэффективность; условий вида (25) — его максимальную ресурсоэффективность (“бережливость” в отношении всех веществ, обозначения молекул которых имеют место в этих условиях); условия (26) — его минимально возможную продолжительность; тогда как условия вида (27) — его максимально возможную экологическую безопасность (опять-таки в отношении всех веществ, обозначения молекул которых имеют место в этих условиях).

Таким образом, применение фильтрующих темпоральных мультимножественных грамматик обеспечивает селекцию маршрутов СХР, оптимальных с точки зрения экономики, продолжительности реакции (то есть временных затрат

на получение ее продуктов), энерго- и ресурсопотребления, а также экологии. В случае, если ни один маршрут не удовлетворяет всем оптимизирующим условиям (23)–(27), некоторые из них могут быть исключены из фильтра F либо заменены граничными условиями. Этот процесс может продолжаться до получения хотя бы одного маршрута. Если, наоборот, маршрутов, удовлетворяющих условиям (23)–(27), больше одного, то фильтр F можно пополнить дополнительными условиями, которые позволяют исключить все маршруты, не удовлетворяющие этим условиям.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная техника мультимножественного представления химических реакций позволяет формировать целостные модели производственно-экономических систем и процессов, на основе которых посредством того же мультиграмматического инструментария можно решать задачи их оптимизации по различным критериям. Как можно видеть, предлагаемый подход отличается от известных подходов к использованию методов искусственного интеллекта в химической технологии двумя особенностями.

Во-первых, база знаний, используемая для решения указанных задач, содержит **не субъективные** знания, источниками которых являются эксперты и которые именно в силу их субъективности могут быть недостоверными, неполными и противоречивыми, а исключительно **объективные** знания — уравнения химических реакций в форме правил мультимножественных грамматик.

Во-вторых, **трудоемкость** решения рассмотренных задач со стороны конечных потребителей при использовании МГИ **минимальна** — по существу, достаточно указать цель (ХВ, которое необходимо получить) и ограничения, которым должен удовлетворять маршрут сложной химической реакции, обеспечивающей достижение этой цели. Предварительного построения графов, отображающих взаимосвязи между уравнениями различных химических реакций, и разработки алгоритмов и программ применения этих графов для решения задач не требуется — это делается системой логического вывода МГИ, обеспечивающей рекурсивное порождение и селекцию мультимножеств в соответствии с правилами, имеющимися в базе знаний, ис-

ходными данными (ядром мультиграмматики) и логическими условиями, которым должно удовлетворять решение поставленной задачи (фильтром МГ).

Как представляется, столь же естественным образом решаемы на основе МГИ задачи оценки устойчивости химико-технологических процессов и систем к разного рода деструктивным системоразрушающим воздействиям (стихийным бедствиям, техногенным катастрофам, экономическим санкциям, террористическим актам, кибератакам) [9–11].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мешалкин В.П. Экспертные системы в химической технологии. Основы теории, опыт разработки и применения. М: Химия, 1995. 368 с.
2. Мешалкин В.П. Основы интенсификации и ресурсоэнергоэффективности химико-технологических систем. Смоленск: Принт-экспресс, 2021. 442 с.
3. Мешалкин В.П., Бобков В.И., Дли М.И. Интеллектуальные методы и экспертные системы инжиниринга энергоресурсоэффективных химико-энерготехнологических процессов. Смоленск: Принт-Экспресс, 2021. 360 с.
4. Спивак С.И., Исмагилова А.С., Хамитова И.А. // Докл. АН. 2010. Т. 434. № 4. С. 499–501.
5. Баскин И.И. Формально-логический подход к органическим реакциям Н.С. Зефинова и С.С. Трача и его приложения для решения задач органической химии. В сб.: Органическая химия в работах Н.С. Зефинова. Уфа: Гилем, 2012. С. 219–238.
6. Спивак С.И., Исмагилова А.С., Ахмеров А.А. // Химия высоких энергий. 2015. Т. 49. № 4. С. 247–252. <http://doi.org/10.7868/S0023119315040166>
7. Баскин И.И., Маджидов Т.И., Антипин И.С., Варнек А.А. // Успехи химии. 2017. Т. 86. № 11. С. 1127–1156. <http://doi.org/10.1070/RCR4746>
8. Шеремет И.А. Рекурсивные мультимножества и их приложения. М.: Наука, 2010. 291 с.
9. Sheremet I.A. Multigrammatical Framework for Knowledge-Based Digital Economy. Cham: Springer Nature, 2022. 461 p.
10. Sheremet I. // Data Sci. J. V. 17. № 4. P. 1–17. <http://doi.org/10.5334/dsj-2018-004>
11. Kaper H., Roberts F., Sheremet I. Preparing for a Crisis: Improving the Resilience of Digitized Complex Systems. In: Mathematics for Action. Supporting Science-Based Decision-Making. Dhersin J.-S., Kaper H., Ndifon W., Roberts F., Rousseau C., Ziegler G.M. (Eds.). Paris: UNESCO, 2022. pp. 25–26.

MULTISET GRAMMARS AS A BASIC KNOWLEDGE REPRESENTATION MODEL FOR INTELLIGENT SYSTEMS ENABLING CHEMICAL REACTIONS ENGINEERING

Academician of the RAS I. A. Sheremet^{a, #}

^a*Geophysical Center of the Russian Academy of Sciences, 119296 Moscow, Russian Federation*

[#]*E-mail: sheremet@rfbr.ru*

Application of multiset grammars as a knowledge representation model for intelligent systems, enabling analysis, optimization and design of complex chemical reactions, is proposed. This approach makes it possible to implant chemical knowledge bases into knowledge bases of intelligent systems, implementing smart planning and scheduling in cyberphysical industry, and thus to move to integrated end-to-end smart control of vast heterogeneous industrial clusters.

Keywords: multiset, multiset grammar, chemical reaction, route of a complex chemical reaction

УДК 546.59:544.47:544.77

КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СИНТЕЗА НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА. АВТОКАТАЛИТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ПРОЦЕССА

© 2024 г. Член-корреспондент РАН С. Д. Варфоломеев^{1, 2, 3}, В. Н. Калиниченко³,
Ю. А. Кузнецов⁴, И. В. Гачок², С. Б. Цыбенкова^{3,*}

Поступила 28.01.2024 г.

После доработки 04.06.2024 г.

Принято к публикации 07.06.2024 г.

Работа посвящена исследованию кинетики образования коллоидного золота. На основе экспериментальных данных разработана кинетическая модель, включающая стадии восстановления Au^{3+} и Au^{1+} с образованием наночастиц металлического золота. Кинетической особенностью процесса является наличие длительного периода индукции (несколько часов), при этом наблюдается увеличение периода индукции при увеличении концентрации исходного реагента (Au^{3+}). Кинетическое моделирование показывает, что период индукции определяется процессом обратного окисления Au^0 с промежуточным образованием одноэлектронного окисленного золота. Принципиальным результатом является демонстрация факта ускорения процесса образования наночастиц золота (уменьшение периода индукции) при введении в систему конечного продукта (Au^0), что является однозначным признаком автокаталитического процесса. Сделаны оценки констант скоростей всех элементарных стадий реакции и установлено, что самым медленным процессом является первая стадия восстановления Au^{3+} .

Ключевые слова: коллоидное золото, кинетическая модель, автокатализ, наночастицы золота, динамика процесса

DOI: 10.31857/S2686953524040049, EDN: YDXXPO

ВВЕДЕНИЕ

Формирование металлических частиц золота в наноразмерной форме привлекает внимание исследователей в течение последних нескольких столетий [1, 2]. В последние годы интерес к физико-химическому поведению наночастиц золота в значительной степени интенсифицировался в связи с технологическими возможностями использования наноматериалов и формированием отрасли науки и технологии, получившей название “нанотехнология”. Достаточное развитие

получили способы использования наночастиц металлов в электронике, химическом и биологическом анализе, медицине [2–9]. Можно с уверенностью утверждать, что процессы образования наночастиц золота играют важную роль в механизмах формирования золоторудных месторождений и природных россыпей золота.

Экспериментальное образование золей золота, представляющих собой коллоидные растворы металлического золота, достаточно эффективно исследуется спектрофотометрическими методами, что заложило основы изучения кинетики формирования дисперсной фазы золей золота [7]. Кинетика процесса имеет сложный многофазовый характер [4, 10–12]. Многие аспекты атомарно-молекулярного механизма восстановления окислительных форм Au^{3+} с образованием Au^0 и формированием наночастиц золота остаются не проясненными.

Наиболее интересные экспериментальные данные по кинетике образования наночастиц золота представлены в работе [7] (рис. 1).

¹ Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Институт физико-химических основ функционирования сети нейронов и искусственного интеллекта, 119991 Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет, 119991 Москва, Россия

³ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, 119334 Москва, Россия

⁴ ООО “РГ Иркутскгеофизика 3”, 664039 Иркутск, Россия

*E-mail: s.tsybenova@gmail.com

Использование спектрофотометрического метода — классический подход к изучению процессов получения коллоидных растворов золота. Исследованы зависимости размеров наночастиц от pH, температуры, концентрации восстановителя [10, 12]. При нейтральном и слабокислых значениях pH и комнатной температуре наночастицы имеют средний размер 15 нм с относительно низким распределением ± 2 нм. Детально особенности использования метода оптической молекулярной спектроскопии в анализе и оптических характеристик коллоидного золота рассмотрены в обзоре [4]. Образующиеся при цитратном восстановлении золи золота достаточно устойчивы и без применения коагулянтов в осадок не выпадают.

Анализ экспериментальных данных обнаруживает ряд нетривиальных кинетических эффектов:

1) Формированию спектрофотометрически визуализированных наночастиц предшествует продолжительный период индукции от 100 до 400 мин.

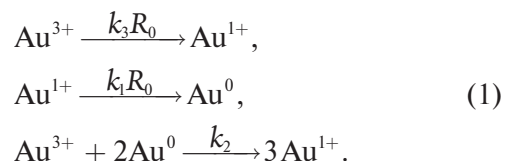
2) Период индукции зависит от начальной концентрации ионов Au^{3+} , при этом увеличение концентрации исходной окисленной формы Au^{3+} увеличивает период индукции. Это достаточно нетривиальный эффект: периоды индукции в “классических” механизмах химических реакций уменьшаются с увеличением исходного реагента или не зависят от концентрации.

Известно, что наиболее устойчивые степени окисления золота +3 и +1. Соединений, содержащих золото с промежуточной степенью окисления +2 не обнаружено, при этом известен феномен диспропорционирования — переход неустойчивой формы Au^{1+} в Au^0 и Au^{3+} [13].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

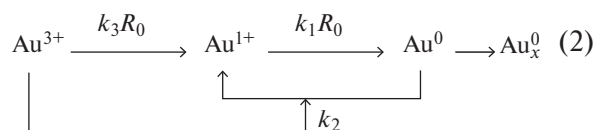
С учетом наблюдаемых кинетических эффектов можно предложить кинетическую схему, которая включает следующие стадии в едином кинетическом механизме, описывающем все наблюдаемые явления: восстановление сильного окислителя Au^{3+} до формы Au^{1+} и последующее восстановление этого иона до металлического состояния. При этом Au^{3+} , как сильный окислитель, способен окислить Au^0 до Au^{1+} . Ион золота Au^{1+} также является очень сильным окислителем. Стандартные окислительно-восстано-

вительные потенциалы равны: $\text{Au}^{3+}/\text{Au}^0 = 1.5$ В, $\text{Au}^{1+}/\text{Au}^0 = 1.7$ В (для сравнения: окислительная способность кислорода характеризуется стандартным окислительно-восстановительным потенциалом 1.23 В). В присутствии органического или неорганического восстановителя в системе протекают следующие химические реакции:



Последняя реакция представляет собой, по-видимому, микрогетерогенный процесс окисления—восстановления с участием ассоциатов Au^0 в твердой металлической фазе.

Кинетическая схема процесса может быть представлена в виде:



где R_0 — постоянная величина, отражающая концентрацию восстановителя (восстановитель взят в большом избытке по отношению к количеству Au^{3+}); Au_x^0 — ассоциаты атомов золота, из которых формируются наночастицы металла.

Система дифференциальных уравнений, описывающая динамику процесса, имеет вид:

$$\begin{aligned}\frac{d[\text{Au}_x^0]}{dt} &= k_1 R_0 [\text{Au}^{1+}] - k_2 [\text{Au}_x^0] [\text{Au}^{3+}], \\ \frac{d[\text{Au}^{1+}]}{dt} &= k_3 R_0 [\text{Au}^{3+}] - k_1 R_0 [\text{Au}^{1+}] + \\ &+ k_2 [\text{Au}_x^0] [\text{Au}^{3+}].\end{aligned}\quad (3)$$

При расчетах в закрытой системе необходимо учитывать уравнение материального баланса:

$$[\text{Au}^{3+}](0) = [\text{Au}^{3+}](t) + [\text{Au}^{1+}](t) + [\text{Au}_x^0](t). \quad (4)$$

Система уравнений (3), (4) достаточно адекватно описывает наблюдаемые экспериментальные данные при подборе основных кинетических параметров $k_1 R_0$, $k_3 R_0$ и k_2 (см. рис. 1). Кинетический параметр k_2 имеет комплексный характер и включает стехиометрический коэффициент (см. химические реакции (1)). Расчеты проведены при следующих значениях параметров: $k_1 R_0 = 9.43 \times 10^{-3}$ мин $^{-1}$;

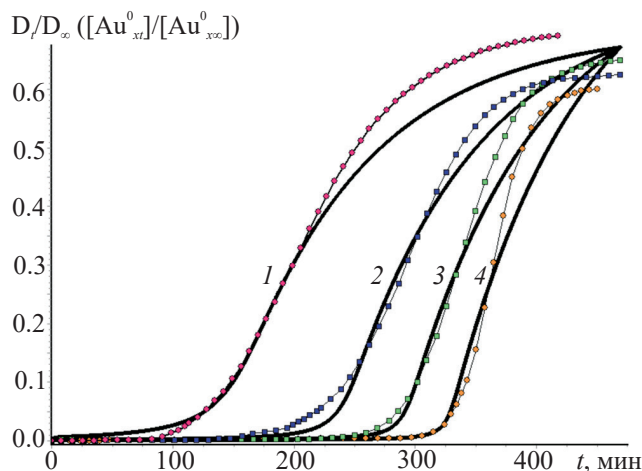


Рис. 1. Экспериментальные (точки — D_t/D_∞ , D — оптическая плотность [7]) и расчетные данные (сплошные линии — $[Au_x^0]/[Au_{x\infty}^0]$, $[Au_x^0]$ — концентрация ассоциатов золота) по кинетике образования золя золота и результаты кинетического моделирования (см. ниже уравнения (3) и (4)) процесса в соответствии с кинетической схемой (2) при варьировании начальной концентрации Au^{3+} , М: 2×10^{-5} (1); 5×10^{-5} (2); 1×10^{-4} (3); 1.5×10^{-4} (4). Параметры расчета: $k_1 R_0 = 9.43 \times 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$, $k_3 R_0 = 2.3 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$, $k_2 = 3 \times 10^4 \text{ М}^{-1} \text{ мин}^{-1}$. Параметры эксперимента: $T = 20^\circ \text{C}$, рН 5.0, концентрация цитрата натрия $1.5 \times 10^{-3} \text{ М}$; концентрация хлорида золота, М: 2×10^{-5} (1), 5×10^{-5} (2), 1×10^{-4} (3), 1.5×10^{-4} (4). Экспериментальные данные работы [7] были оцифрованы с помощью программы GetData Graph Digitizer 2.26.

$k_3 R_0 = 2.3 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$; $k_2 = 3 \times 10^4 \text{ М}^{-1} \text{ мин}^{-1}$. Начальные условия: $[Au_x^0](0) = 0$, $[Au^{1+}](0) = 5 \times 10^{-6} \text{ М}$, $[Au^{3+}](0) = 1 \times 10^{-4} \text{ М}$.

Кинетическая модель — уравнения (3), (4) — описывает основные наблюдаемые эффекты, а именно: наличие продолжительного периода индукции и увеличение периода индукции с ростом начальной концентрации исходного реагента Au^{3+} .

Природа наблюдаемого периода индукции — окисление металлического золота Au_x^0 трехвалентным ионом Au^{3+} . Кинетическое моделирование дает возможность варьировать кинетические характеристики отдельных стадий и выяснять природу кинетических эффектов. Наблюдаемый период индукции однозначно определяется процессом окисления металлического золота Au_x^0 окислителем в виде Au^{3+} .

На рис. 2 представлены сравнительные данные кинетического моделирования при наличии обратного окислительного процесса ($k_2 = 3 \times 10^4 \text{ М}^{-1} \text{ мин}^{-1}$) и в его отсутствие ($k_2 = 0$). Видно, что, если нет процесса обратного окис-

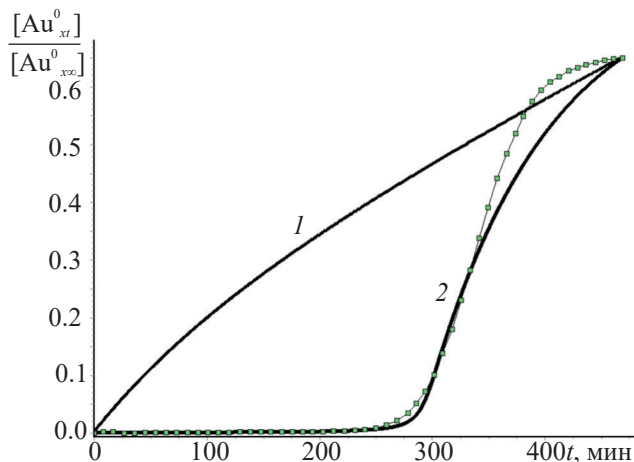


Рис. 2. Кинетические накопления дисперсной фазы золота при наличии процесса окисления Au_x^0 действием Au^{3+} (кривая 2, $k_2 = 3 \times 10^4 \text{ М}^{-1} \text{ мин}^{-1}$, экспериментальные данные — линия с точками) и при отсутствии этого процесса (кривая 1, $k_2 = 0$).

ления, нет периода индукции. Период индукции определяется исчерпанием окислителя Au^{3+} и достижением максимальной концентрации промежуточного соединения Au^{1+} .

Рисунок 3 иллюстрирует результаты кинетического моделирования при вариации начальных концентраций Au^{3+} . Видно, что период индукции определяется полным исчерпанием Au^{3+} и достижением максимальной концентрации Au^{1+} . Следует подчеркнуть, что в отсутствие Au_x^0 или Au^{1+} ($[Au_x^0](0) = 0$, $[Au^{1+}](0) = 0$) период индукции постоянен и не зависит от начальной концентрации Au^{3+} .

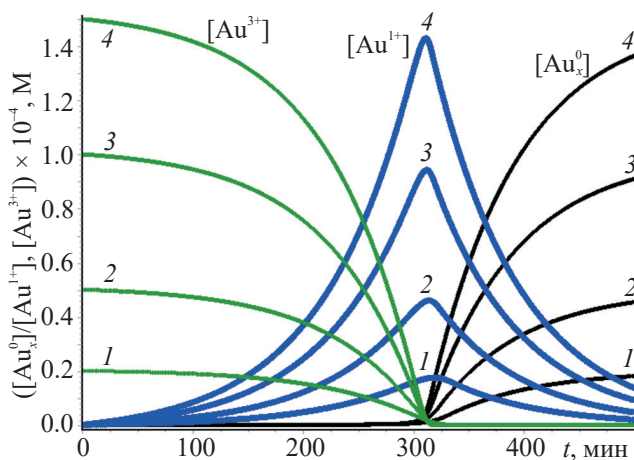


Рис. 3. Кинетические кривые образования наночастиц золота Au_x^0 , промежуточного Au^{1+} и исходного Au^{3+} при вариации начальной концентрации Au^{3+} , М: 2×10^{-5} (1), 5×10^{-5} (2), 1×10^{-4} (3), 1.5×10^{-4} (4).

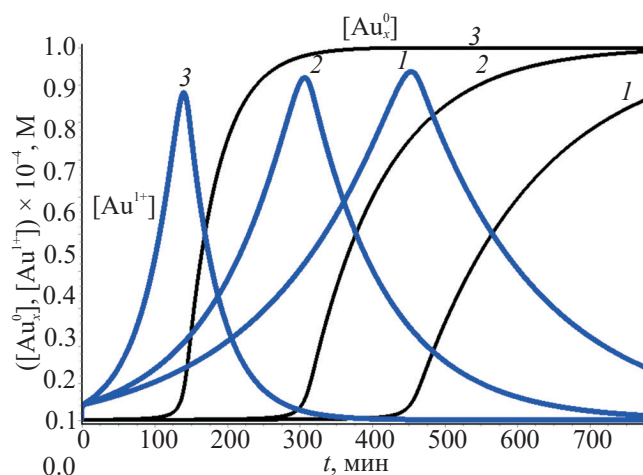


Рис. 4. Кинетические ответы системы (3), (4) при вариации параметра $k_1 R_0$, мин^{-1} : 6×10^{-3} (1), 9.44×10^{-3} (2), 22.5×10^{-3} (3) и $[Au_x^0](0) = 2 \times 10^{-6}$ М, $[Au^{3+}](0) = 1 \times 10^{-4}$ М, $[Au^{1+}](0) = 0$.

Очевидно, что кинетика процесса определяется эффективностью восстановительных реакций (параметры $k_1 R_0$ и $k_3 R_0$). Это иллюстрирует рис. 4, где представлены зависимости динамических ответов системы на вариацию параметра $k_1 R_0$.

Зависимость кинетического поведения системы от начальной концентрации (“затравки”) Au^{1+} или Au_x^0 и температуры. Кинетическое моделирование позволило обнаружить нетривиальный кинетический парадокс, а именно поведение системы зависит от наличия в начальных условиях

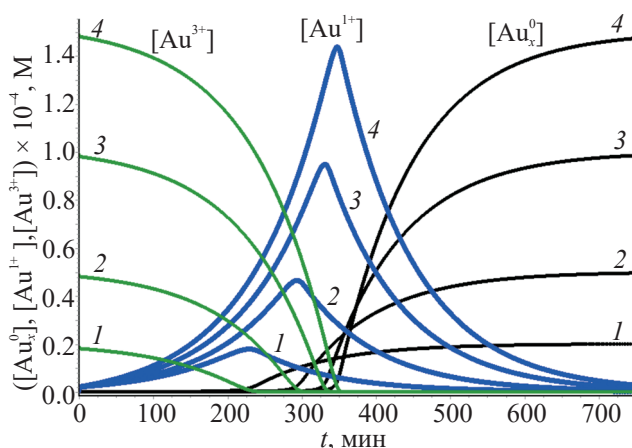


Рис. 5. Кинетические ответы системы (3), (4) при введении “затравки” $[Au_x^0](0) = 1 \times 10^{-6}$ М, $[Au^{1+}](0) = 0$ при вариации начальной концентрации Au^{3+} , М: 2×10^{-5} (1), 5×10^{-5} (2), 1×10^{-4} (3) 1.5×10^{-4} (4).

малых концентраций металлического золота Au_x^0 и Au^{1+} . Это иллюстрируют рис. 3, 5. На рис. 3 представлены результаты математического моделирования при условии $[Au_x^0](0) = 0$, $[Au^{1+}](0) = 0$. Видно, что при вариации начальной концентрации исходного реагента (Au^{3+}) период индукции не зависит от его концентрации и составляет для всех случаев 300 мин. Однако, если в системе находятся “затравочные” концентрации Au_x^0 или Au^{1+} , период индукции зависит от концентрации исходного реагента и, в соответствии с экспериментальными данными (рис. 1), увеличивается с ростом концентрации Au^{3+} в начале эксперимента (рис. 5).

Предложенная модель процессов образования наночастиц золота позволяет предсказывать кинетическое поведение системы (уравнения (3), (4)) при различных условиях. На рис. 6 представлены кинетические экспериментальные и теоретические кривые образования наночастиц золота при различных температурах. Кинетическая модель достаточно адекватно описывает экспериментальные данные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расшифрован механизм и проведено количественное описание динамики сложного процесса образования коллоидного раствора наночастиц

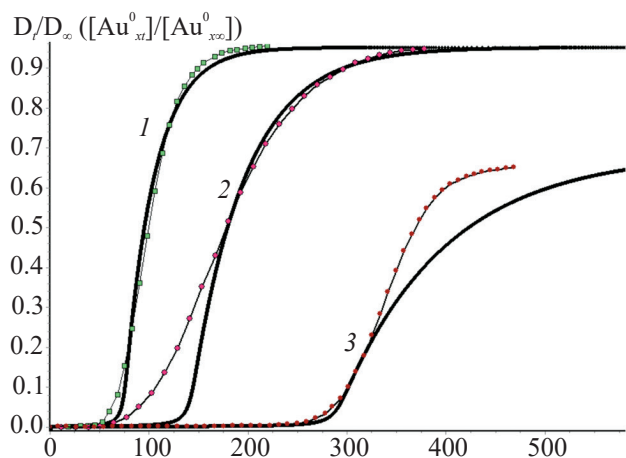


Рис. 6. Экспериментальные (линия с точками) [7] и расчетные (сплошная линия) данные (3), (4) при $[Au^{3+}](0) = 1 \times 10^{-4}$ М, $[Au^{1+}](0) = 5 \times 10^{-6}$ М, энергии активации $\Delta H^*(k_3) = 10$ ккал моль⁻¹, $\Delta H^*(k_2) = 5$ ккал моль⁻¹, $\Delta H^*(k_1) = 6.1$ ккал моль⁻¹ и различных температурах T : 60°C (1), 40°C (2), 20°C (3).

золота с объяснением на атомарно-молекулярном уровне природы многочасового периода индукции. Представленный феномен зависимости типа кинетического поведения от каталитических количеств конечного продукта (Au^0) или промежуточного соединения (Au^{1+}) показывает, что в данном случае механизм реакции включает автокаталитическую стадию. Эта автокаталитическая стадия определяется реакционной способностью и скоростями образования и расходования промежуточного соединения Au^{1+} . Действительно, в системе мы имеем частицы Au^0 и Au^{3+} , при этом механизм реакции включает стадию “размножения” реакционноспособных частиц Au^{1+} .

Оценки констант скоростей при сравнении экспериментальных данных с результатами моделирования приводят к следующим значениям: $k_1 = 6.3 \text{ M}^{-1} \text{ мин}^{-1}$, $k_3 = 0.15 \text{ M}^{-1} \text{ мин}^{-1}$, $k_2 = 3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ мин}^{-1}$.

Таким образом, механизм процесса образования наночастиц золота при восстановлении Au^{3+} включает относительно малоинтенсивный процесс восстановления Au^{3+} до Au^{1+} (константа скорости $k_3 = 0.15 \text{ M}^{-1} \text{ мин}^{-1}$), более быстрый процесс восстановления Au^{1+} в Au^0 (константа скорости $k_1 = 6.3 \text{ M}^{-1} \text{ мин}^{-1}$) и сравнительно быстрый процесс окисления Au_x^0 окислителем Au^{3+} . Ключевую роль в поведении системы играет количество “затравки” Au_x^0 . Установлено, что чем больше в системе $[\text{Au}_x^0](0)$, тем меньше период индукции.

Можно с определенной долей уверенности утверждать, что такого рода автокаталитические процессы идут в природе при образовании “россыпи” природного металлического золота.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы выражают благодарность компании “Иликан” за финансовую поддержку исследования. Кинетическое моделирование процессов синтеза наночастиц золота выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова № 121041500039-8. Сбор и анализ данных по формированию коллоидного золота выполнен в рамках государственного задания ИБХФ РАН № 122041300210-2.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Faraday M.* Experimental researches in chemistry and physics. London, Taylor & Francis, 1859. 496 p.
2. *Сергеев Г.Б.* Нанохимия: учеб. пособие. М.: КДУ, 2015. 284 с.
3. *Lo Nigro R., Fiorenza P., Pécz B., Eriksson J.* // *Nanomaterials*. 2022. V. 12. № 19. P. 3319. <https://doi.org/10.3390/nano12193319>
4. *Аняри В.В., Дмитриенко С.Г., Горбунова М.В., Фурлетов А.А., Золотов Ю.А.* // *Журн. аналит. химии*. 2019. Т. 74. № 1. С. 26–38. <https://doi.org/10.1134/S00444550219010055>
5. *Дурович Е.А., Евтушенко Е.Г., Сенько О.В., Степанов Н.А., Ефременко Е.Н., Еременко А.В., Курочкин И.Н.* // *Вестник РГМУ*. 2018. № 6. С. 27–35. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.088>
6. *Варфоломеев С.Д.* Молекулярные основы интеллекта. М.: МГУ, 2024. 290 с.
7. *Коршунов А.В., Кашкан Г.В., Нгуен Х.Т.Т., Зыонг Ш.В.* // *Изв. ТПУ*. 2011. Т. 318. № 3. С. 12–18. <http://earchive.tpu.ru/handle/11683/3644>
8. *Haruta M.* // *Gold Bull.* 2004. V. 37. P. 27–36. <https://doi.org/10.1007/BF03215514>
9. *Hutchings G.J.* Catalysis by gold: Recent advances in oxidation reactions. In: *Nanotechnology in catalysis. Nanostructure science and technology*. Zhou B., Han S., Raja R., Somorjai G.A. (eds.). Springer, New York, NY, 2007. pp. 39–54. https://doi.org/10.1007/978-0-387-34688-5_4
10. *Turkevich J., Stevenson P.C., Hillier J.* // *Discuss. Faraday Soc.* 1951. V. 11. P. 55–75. <https://doi.org/10.1039/DF9511100055>
11. *Polte J., Ahner T.T., Delissen F., Sokolov S., Emmerling F., Thünemann A.F., Kraehnert R.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 2010. V. 132. № 4. P. 1296–1301. <https://doi.org/10.1021/ja906506j>
12. *Patungwasa W., Hodak J.H.* // *Mater. Chem. Phys.* 2008. V. 108. № 1. P. 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2007.09.001>
13. *Ахметов Н.С.* Неорганическая химия. М.: Высшая школа. 1975. 672 с.
14. *Варфоломеев С.Д.* Динамика неустойчивости. Кинетическое моделирование и методы управления. М.: Научный мир. 2021. 282 с.

KINETIC REGULARITIES OF NANOGOLD SYNTHESIS. AUTO-CATALYTIC MECHANISM OF THE PROCESS

Corresponding Member of the RAS S. D. Varfolomeev^{a,b,c}, V. N. Kalinichenko^c, Yu. A. Kuznetsov^d,
I. V. Gachok^b, S. B. Tsybenova^{c,#}

^a*Lomonosov Moscow State University, Institute of Physicochemical Foundations
of the Functioning of Neural Network and Artificial Intelligence, 119991 Moscow, Russian Federation*

^b*Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, 119991 Moscow, Russian Federation*

^c*Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, 119334 Moscow, Russian Federation*

^d*LLC "RG Irkutskgeophysics 3", 664039 Irkutsk, Russian Federation*

[#]*E-mail: s.tsybenova@gmail.com*

The work is devoted to the study of the kinetics of colloidal gold formation. On the basis of experimental data, a kinetic model including the stages of Au^{3+} and Au^{1+} reduction with the formation of metallic gold nanoparticles was developed. A kinetic feature of the process is the presence of a long induction period (several hours), while an increase in the induction period is observed with increasing concentration of the initial reagent (Au^{3+}). Kinetic modeling shows that the induction period is determined by the process of reverse oxidation of Au^0 with intermediate formation of one-electron oxidized gold. The principal result is the demonstration of the fact of acceleration of the process gold nanoparticles formation (reduction of the induction period) when the final product (Au^0) is introduced into the system, which is an unambiguous sign of the autocatalytic process. Estimates of rate constants of all elementary stages of the reaction have been made, the slowest process being the first stage of Au^{3+} reduction.

Keywords: colloidal gold, kinetic model, autocatalysis, gold nanoparticles, process dynamics

УДК 535.33/34:547.77

ОБНАРУЖЕНИЕ АВАРИЙНО ХИМИЧЕСКИ ОПАСНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕТОДОМ СПЕКТРОМЕТРИИ ИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ

© 2024 г. Д. А. Александрова¹, Е. П. Баберкина¹, Р. В. Якушин¹, Е. С. Осина¹,
Т. Б. Меламед¹, Л. А. Лузенина^{1,*}, Г. В. Цаплин¹, В. В. Беляков², Ю. Р. Шалтаева²,
А. В. Головин³

Поступило 25.10.2023 г.

После доработки 15.07.2024 г.

Принято к публикации 19.07.2024 г.

Проведено сравнение детекторов химических веществ, работающих на основе спектрометрии ионной подвижности и используемых службами быстрого реагирования для оперативного обнаружения и идентификации широкого спектра аварийно химически опасных веществ. Представлены физические основы метода регистрации, методика математической обработки спектров и определения ионной подвижности веществ. Разработана процедура приготовления тестовых образцов паров летучих органических соединений в широком диапазоне концентраций. Для идентификации соединений использованы приборы отечественного производства – ионно-дрейфовый детектор “Кербер-Т” и стационарный автоматический газосигнализатор “Сегмент”. Проведено сравнение их чувствительности и диапазона обнаружения при идентификации соединений. Исследования проводились на наборе веществ, стандартизированных для обеспечения безопасности при террористических актах. В результате работы получены спектры ионной подвижности для бромциана, сероуглерода, хлорацетона. Определены пределы обнаружения и значения ионной подвижности этих соединений, исследованы зависимости спектров их ионной подвижности от концентрации в воздушной среде. На основании данных спектроскопии ионной подвижности предложены возможные механизмы ионизации молекул бромциана, сероуглерода, хлорацетона. Показаны схемы возможного образования мономерных и димерных ионов соединений. Обобщены результаты экспериментальных исследований, особенности идентификации соединений с учетом вида спектров, концентраций веществ и условий измерений.

Ключевые слова: спектрометрия ионной подвижности, бромциан, сероуглерод, хлорацетон, ионизация

DOI: 10.31857/S2686953524040052, **EDN:** YDTJWA

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире приборы, принцип работы которых основан на измерении величины ионной подвижности, используют в основном для обнаружения боевых отравляющих веществ, наркотиков и взрывчатых веществ. Кроме того, детекторы, работающие по методу спектрометрии ионной подвижности, успешно адаптированы для промышленных, технологических и экологических исследований, включая, например, такие, как анализ качества пищевых продуктов и контроль состава воздуха [1–4].

¹ Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047 Москва, Россия

² Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, 115409 Москва, Россия

³ Институт физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина Российской академии наук, 119071 Москва, Россия

*E-mail: kittenlid@mail.ru

Главным преимуществом приборов, работающих по принципу спектрометрии ионной подвижности, перед такими методами, как хроматография и масс-спектрометрия, является быстрота проведения анализа [5]: время отклика составляет от 3 до 10 с. Спектрометры ионной подвижности портативны и работают при атмосферном давлении, не требуя громоздких систем для создания вакуума.

В литературе описано детектирование веществ ряда аварийно химически опасных веществ (АХОВ), однако основное внимание исследователей приковано к фосфорорганическим соединениям, ипритам [6]. В последнее время предъявляются повышенные требования к контролю состава воздуха рабочей зоны и в местах массового скопления людей для обеспечения безопасности на промышленных объектах, при этом наблюдается тенденция детектирования более широкого круга соединений [7].

Ряд соединений, наличие которых необходимо контролировать, обладает высокотоксичными свойствами. Так, сероуглерод CS_2 по степени воздействия относится ко второму классу опасности (вещества высокоопасного класса), хлорацетон $\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}$ относится к группе сильных раздражителей — лакриматоров [8]. Бромциан BrCN , действуя подобно HCN , обладает раздражающим общедовидным действием. Указанные вещества широко применяются в промышленности и на производствах и, следовательно, их более тщательное изучение и детектирование необходимо для своевременного обнаружения и устранения последствий попадания в воздух этих соединений [9].

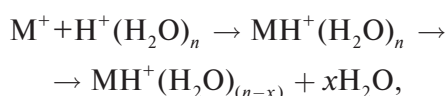
В приборах, тестируемых в данном исследовании, ионы образуются под действием коронного разряда при атмосферном давлении. Реактант-ионы, образующиеся из молекул окружающего воздуха, передают молекулам аналита заряд по механизму химической ионизации [10]. Образование реактант-ионов в отрицательной полярности при воздействии коронного разряда происходит в результате резонансного захвата электрона нейтральными молекулами, например, молекулами кислорода. Ион-молекулярные реакции с молекулами образца, приводящие к образованию кластерных аддукт-ионов, могут протекать по следующей схеме:



где M — молекула исследуемого соединения, $\text{O}_2^-(\text{H}_2\text{O})_n$ — реактант-ион, $\text{MO}_2^-(\text{H}_2\text{O})_{(n-x)}$ — аддукт-ион, $x\text{H}_2\text{O}$ — кластер молекул воды.

Аддукт-ион $\text{MO}_2^-(\text{H}_2\text{O})_{(n-x)}$ может жить достаточно долго, чтобы соответствующий ему пик проявился в спектре ионной подвижности, а может и претерпевать дальнейшие превращения, с образованием, например, иона M^- .

Молекулы исследуемого вещества при столкновении с реактант-ионами в положительной полярности образуют кластерные гидратированные ионы, которые превращаются в более стабильные продукт-ионы, отщепляя молекулы воды:



где $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_n$ — реактант-ион, $\text{MH}^+(\text{H}_2\text{O})_n$ — аддукт-ион исследуемого соединения, $\text{MH}^+(\text{H}_2\text{O})_{(n-x)}$ — продукт-ион исследуемого соединения.

Образующийся в этом процессе продукт-ион $\text{MH}^+(\text{H}_2\text{O})_{(n-x)}$ называют “протонированным мономером”. Возможно также образование протонированного димера $\text{M}_2\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_n$ и других молекулярных ионов. Количество молекул воды n в кластере варьируется от 1 до 3 в зависимости от природы соединения [11].

Ионизированные молекулы различных веществ имеют разную скорость движения в дрейфовой камере в зависимости от их заряда, массы и эффективного сечения образовавшегося иона. Молекулярные ионы разных соединений отличаются временем дрейфа τ_d к коллектору, что позволяет определить их природу [12]. Это время пропорционально длине дрейфовой камеры L (см) и обратно пропорционально напряженности электрического поля E и рассчитывается по формуле (1):

$$\tau_d = \frac{L_d}{(K_i E)} = \frac{L_d^2}{(K_i U)}, \quad (1)$$

где K_i — ионная подвижность ионов i -го типа, $\text{см}^2 \text{В}^{-1} \text{с}^{-1}$.

Ионная подвижность зависит от температуры и колебаний атмосферного давления. Для сравнения значений ионной подвижности, полученных в разных условиях, величины K_i приводят к нормальным условиям:

$$K_{0i} = K_i \left(\frac{273.15}{T} \right) \left(\frac{P}{760} \right), \quad (2)$$

где T — температура, K_i и P — давление в газовой атмосфере, в которой движутся ионы, мм рт. ст.; K_{0i} — приведенная подвижность ионов i -го типа, $\text{см}^2 \text{В}^{-1} \text{с}^{-1}$ [10].

Целью исследования являлась разработка методик детектирования АХОВ в зависимости от физико-химических свойств соединений на спектрометрах ионной подвижности.

ЭКСПЕРИМЕНТ

Химические реактивы. Хлорацетон (CAS 78-95-5) с массовой долей примесей не более 4%, бромциан (CAS 506-68-3, “ч.”), сероуглерод (CAS 75-15-0) с массовой долей примесей не более 0.1%. Смесь сухого воздуха и диоксида серы (CAS 7446-09-5) в газовом баллоне, концентрация SO_2 9.3 мг м^{-3} . Изопропилбромид (CAS 75-26-3) синтезирован из изопропанола и бромида калия в соответствии с методикой [13].

Аппаратура. Ионно-дрейфовый детектор (ИДД) “Кербер-Т” (Россия) и газосигнализатор автоматический стационарный (ГАС) “Сегмент” (Россия) со следующими характеристиками: источник ионизации — коронный разряд; дрейфовый газ — воздух; температура в ионизационной и дрейфовой камерах — 100°C; скорость входного потока — 500 мл мин⁻¹; скорость дрейфового потока — 100 мл мин⁻¹; уровень относительной влажности воздуха в ионизационной и дрейфовой камерах контролируется датчиками, регулируется молекулярными ситами в пределах от 0.5 до 3.8%; уровень шума ионного тока варьируется в диапазоне 20–25 отн. ед., в приборах предусмотрена процедура аппаратного сглаживания, спектры представлены без сглаживания.

Весы лабораторные XS 205 DU (Mettler Toledo, Швейцария) с дискретностью 1×10^{-5} г. Пробоотборная салфетка для нанесения конденсированной пробы — фольга алюминиевая толщиной 14 мкм. Микрошприц М-10Н (10.0 ± 0.1 мкл) (Агат, Россия) для нанесения растворов на пробоотборную салфетку.

Методика эксперимента. Спектры ионной подвижности регистрировали при атмосферном давлении, в качестве дрейфового газа использовали окружающий воздух.

Выбранные для исследования соединения при комнатной температуре имеют достаточно высокое давление насыщенных паров (1.5–20 кПа). Пробы газовых смесей необходимой концентрации для анализа получали последовательным смешением от 1 до 50 мкл насыщенных паров исследуемого образца с воздухом в стеклянных колбах объемом 125 или 300 мл. Измерения проводили при изменении концентрации аналита от 1 мг м⁻³ до концентрации, соответствующей давлению насыщенного пара аналита при комнатной температуре. Концентрация насыщенного пара в газовой фазе рассчитывалась по уравнению Менделеева—Клапейрона [14]. После испарения вещества со стенок стеклянную колбу на 5 с помещали у пробоотборного канала спектрометра ионной подвижности. В режиме анализа газовой фазы прибор автоматически отбирал содержимое колбы.

При детектировании веществ непрерывно проводился анализ спектров окружающего воздуха для поддержания рабочего режима работы прибора, а также для определения влияния загрязнений атмосферного воздуха на спектры анализируемых веществ. Здесь и далее спектр окружающего воздуха будет обозначаться как

фоновый спектр ионной подвижности. Во время измерения записывали изменения спектра ионной подвижности во времени, а также фиксировали спектр ионной подвижности веществ с периодом $T = 1$ с с обязательной фиксацией фонового спектра ионной подвижности.

Для оценки динамики изменения профиля спектра ионной подвижности его регистрировали каждую секунду после ввода пробы до исчезновения сигнала, в том числе исходный фоновый спектр. Такой способ измерения позволяет оператору увидеть количество возможных типов ионов, отметить сигнал и зафиксировать его приведенную подвижность.

Математическую обработку данных проводили с использованием ранее разработанной программы [16], позволяющей обработать большое количество спектров ионной подвижности и получить данные с целью их последующего исследования и анализа. В результате обработки вычитается фоновый спектр. Все спектры ионной подвижности, представленные в статье, показаны после математической обработки.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Получена серия спектров ионной подвижности бромциана при различных концентрациях в воздухе и проведена математическая обработка этих спектров с целью удаления сигналов фона (см. раздел *Математическая обработка данных*). Индексами K_{0c} обозначены приведенные ионные подвижности, полученные на ГАС “Сегмент”, индексами $K_{0к}$ — на ИДД “Кербер-Т”, цифровой индекс обозначает номер измерения. Спектры бромциана, полученные на ИДД “Кербер-Т” и ГАС “Сегмент” представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

На рис. 3 и 4 представлены графики зависимости ионного тока от концентрации бромциана в исследованных образцах. Установлено, что увеличение ионного тока при увеличении концентрации паров характерно для всех пиков, представленных на рис. 2. Отмечается, что на спектрах ионной подвижности, полученных с помощью ИДД “Кербер-Т”, с ростом концентрации паров бромциана до $C(\text{BrCN}) = 10$ мг м⁻³ максимальное значение ионного тока возрастает до 2750 отн. ед. с приведенной подвижностью $K_0(\text{BrCN}) = 2.48 \pm 0.05$ см² В⁻¹ с⁻¹, затем рост замедляется (рис. 3). Концентрация $C(\text{BrCN}) = 5$ мг м⁻³ является пределом обнаружения, так как

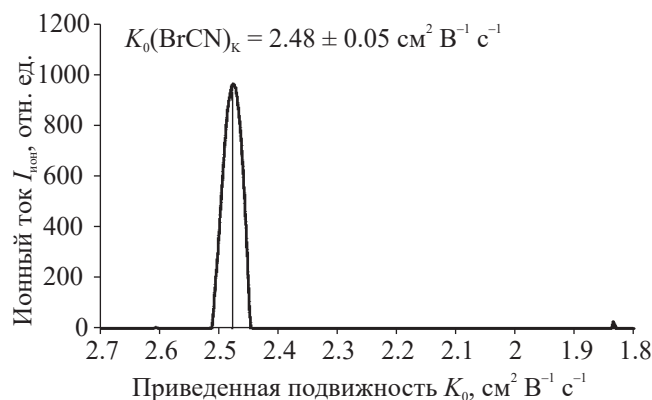


Рис. 1. Спектр ионной подвижности паров бромциана BrCN концентрацией 5 мг м^{-3} , полученный с помощью ИДД “Кербер-Т” в отрицательной полярности.

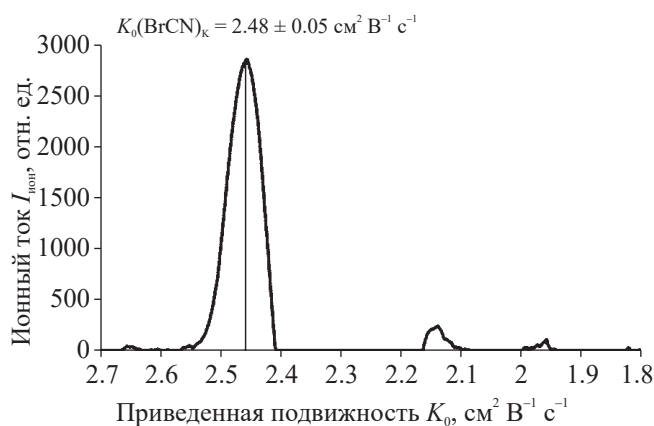


Рис. 2. Спектр ионной подвижности образца бромциана BrCN концентрацией 5 мг м^{-3} , полученный с помощью ГАС “Сегмент” в отрицательной полярности.

для концентраций меньше 5 мг м^{-3} сигнал с амплитудой выше уровня шума не детектируется.

Для спектров, полученных с помощью ГАС “Сегмент” (рис. 4), значение величины ионного тока несколько выше при тех же концентрациях, чем на ИДД “Кербер-Т”, что связано с особенностями конструкции прибора. В частности, на чувствительность влияет меньшая длина пробоотборного тракта.

Особенностью распределения электронной плотности в молекуле бромциана BrCN является наличие двух электроноакцепторных групп (бром и цианогруппа), что определяет низкое сродство к протону и высокое сродство к электрону. Атом азота с электронной парой в *sp*-гибридном состоянии, обладает низкой протонной афинностью (низким сродством к протону) [15]. Возможны два варианта ионизации молекулы бромциана с образованием бромид-иона (схемы 1 и 2).

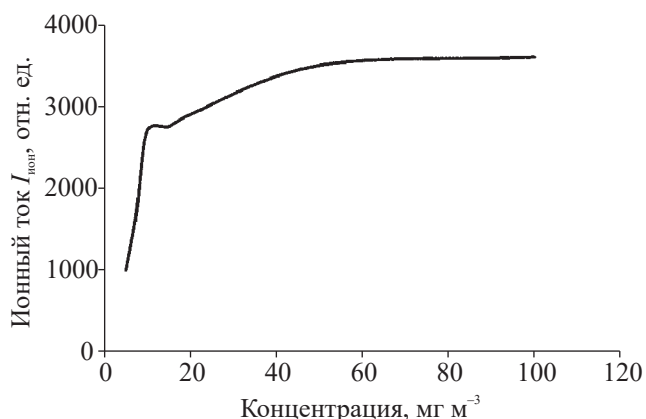


Рис. 3. График зависимости величины ионного тока от концентрации бромциана BrCN для ИДД “Кербер-Т”.

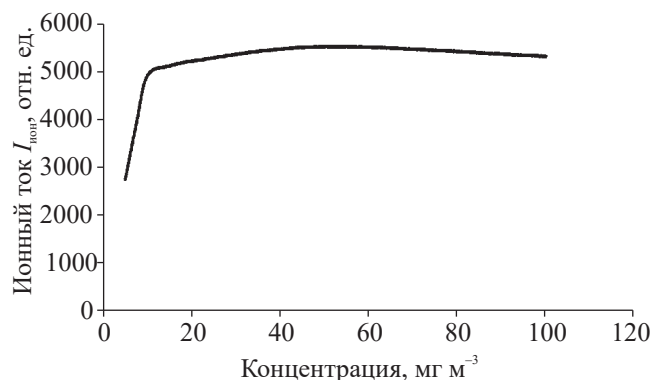


Рис. 4. График зависимости ионного тока от концентрации бромциана BrCN для ГАС “Сегмент”.

Установлено, что значение приведенной ионной подвижности бромциана $K_0 = 2.48 \pm 0.05 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$ в отрицательной полярности идентично значению подвижности ионов, образуемых другими бромсодержащими соединениями, в том числе изопропилбромидом (рис. 5). Гетеролитический разрыв ковалентной полярной связи происходит для обоих веществ с отщеплением бромид-иона.

Отличить спектр бромциана от изопропилбромидом можно по наличию пика изопропилбромидом с подвижностью $1.79 \pm 0.02 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$ (рис. 5).

Спектры образцов хлорацетона на ИДД “Кербер-Т” и ГАС “Сегмент” в отрицательной полярности представлены на рис. 6 и 7.

На спектрах хлорацетона $\text{C}_2\text{H}_3\text{ClO}$, полученных с помощью ГАС “Сегмент”, зарегистрирован пик с подвижностью $K_0 = 2.65 \pm 0.08 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$

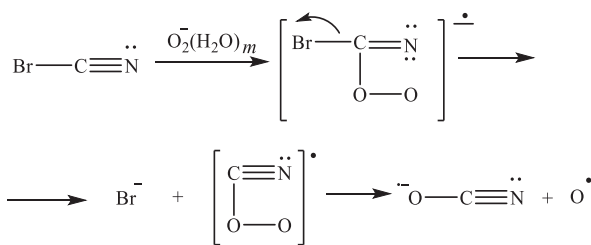


Схема 1

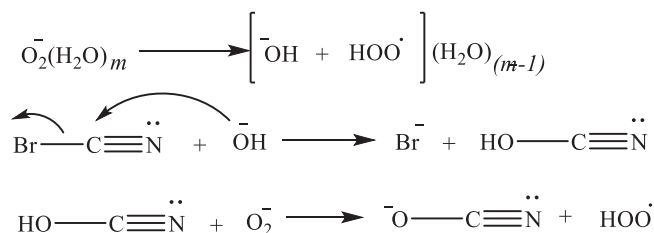


Схема 2

в отрицательной полярности, также наблюдалось появление других пиков, однако из-за их неустойчивости в области детектирования при необходимой концентрации они являются неинформативными для исследования и идентифицировать их не представляется возможным.

При увеличении концентрации хлорацетона значение ионного тока хлорид-иона возрастает (рис. 8, 9).

Концентрация $C(\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}) = 0.4 \text{ мг м}^{-3}$ является пределом обнаружения, так как для концен-

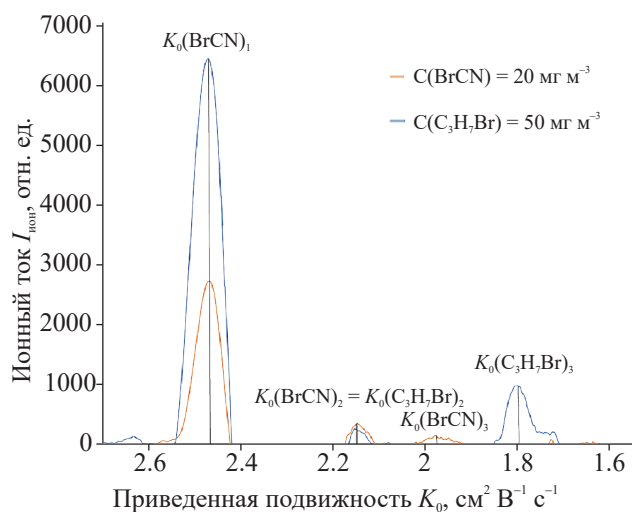


Рис. 5. Спектры ионной подвижности бромциана (значения приведенной подвижности, $\text{см}^2 \text{В}^{-1} \text{с}^{-1}$: $K_0(\text{BrCN})_1 = 2.48 \pm 0.05$, $K_0(\text{BrCN})_2 = 2.15 \pm 0.02$ и $K_0(\text{BrCN})_3 = 2.95 \pm 0.05$) и изо-пропилбромид (значения приведенной подвижности, $\text{см}^2 \text{В}^{-1} \text{с}^{-1}$: $K_0(\text{C}_3\text{H}_7\text{Br})_2 = 2.15 \pm 0.02$ и $K_0(\text{C}_3\text{H}_7\text{Br})_3 = 1.79 \pm 0.02$), полученные с помощью ИДД “Кербер-Т” в отрицательной полярности.

траций меньше 0.4 мг м^{-3} сигнал с амплитудой выше уровня шума не детектируется.

Особенностью распределения электронной плотности в молекуле хлорацетона $\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}$ является наличие двух электроноакцепторных групп (хлор и карбонильная группа), что определяет низкое сродство к протону и способность к образованию отрицательно заряженных ионов. Связь $\text{C}-\text{H}$ у атома углерода, связанного с галогеном, проявляет заметную CH -кислотность [16]. Это определяет легкость депротонирования с образованием аниона (схема 3).

Другой вариант ионизации может быть связан с нуклеофильной атакой гидроксид-иона по связи углерод–хлор, генерируемого при ионизации [15] (схема 4).

Приведенная ионная подвижность $K_0(\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}) = 2.65 \pm 0.08 \text{ см}^2 \text{В}^{-1} \text{с}^{-1}$ незначительно отличается от значения K_0 ионов хлорсо-

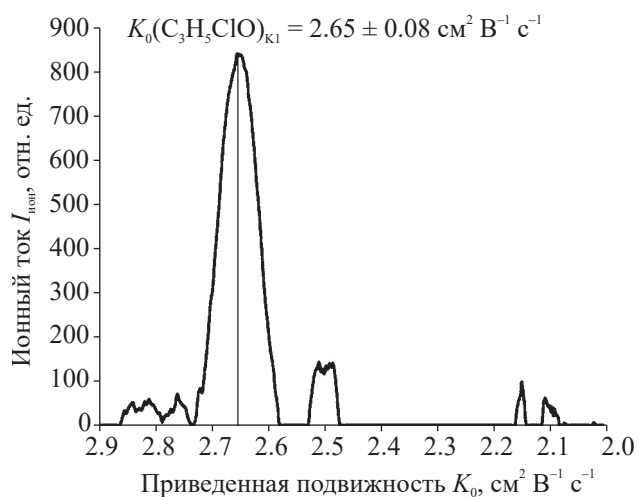


Рис. 6. Спектр ионной подвижности хлорацетона концентрацией 3 мг м^{-3} , полученный с помощью ИДД “Кербер-Т” в отрицательной полярности.

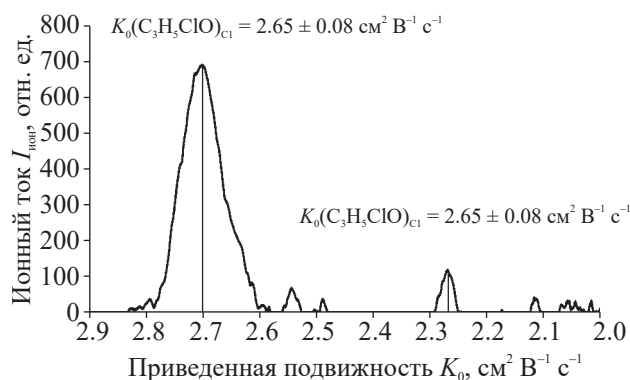


Рис. 7. Спектр ионной подвижности хлорацетона концентрацией 1 мг м^{-3} , полученный с помощью ГАС “Сегмент” в отрицательной полярности.

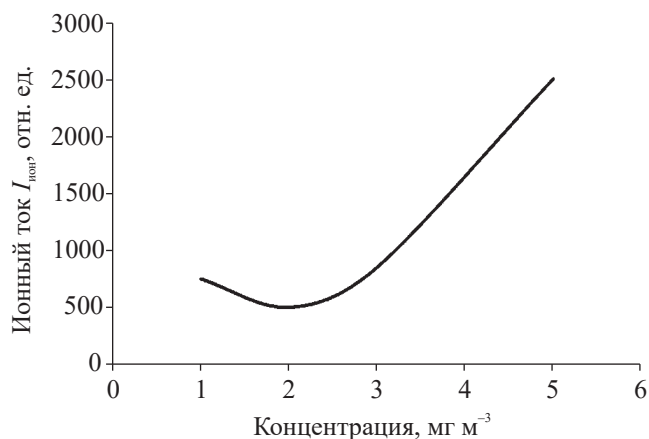


Рис. 8. График зависимости ионного тока от концентрации хлорацетона, полученных с помощью ИДД “Кербер-Т”.

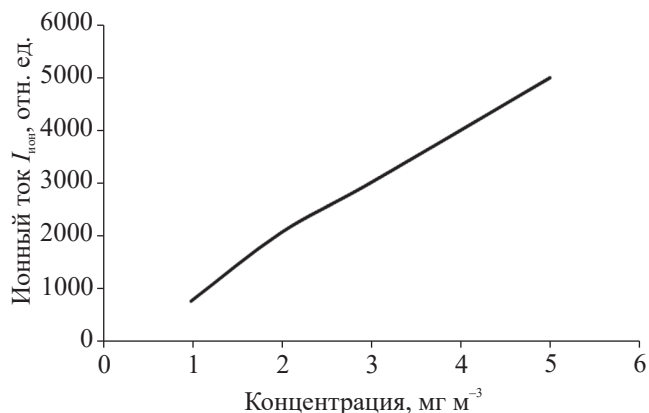


Рис. 9. График зависимости ионного тока от концентрации хлорацетона, полученных с помощью ГАС “Сегмент”.

держащих соединений, в том числе ионов хлороводорода HCl (рис. 10).

Спектры образцов сероуглерода CS₂ в отрицательной полярности, полученные с помощью ИДД “Кербер-Т” и ГАС “Сегмент”, представлены на рис. 11 и 12.

Отмечается, что сигнал с подвижностью $K_0(\text{CS}_2)_{\text{Cl}} = 2.41 \pm 0.05 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$ находится в области фоновых сигналов (рис. 11, 12). Пики с приведенными подвижностями $K_0(\text{CS}_2)_{\text{C}_2} = 2.15 \pm 0.030 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$ и $K_0(\text{CS}_2)_{\text{C}_3} = 2.07 \pm 0.030 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$ являются устойчивыми и зна-

чения ионного тока для них увеличиваются с увеличением концентрации (рис. 13, 14).

Особенностью распределения электронной плотности в молекуле сероуглерода является наличие двух ковалентных полярных связей углерод–сера, способных к присоединению отрицательно заряженных ионов кислорода. Это приводит к окислению сероуглерода и образованию углекислого газа и оксидов серы. Содержание углекислого газа в атмосферном воздухе в среднем составляет 0.04 об. %, и, соответственно, он входит в состав фоновых сигналов на

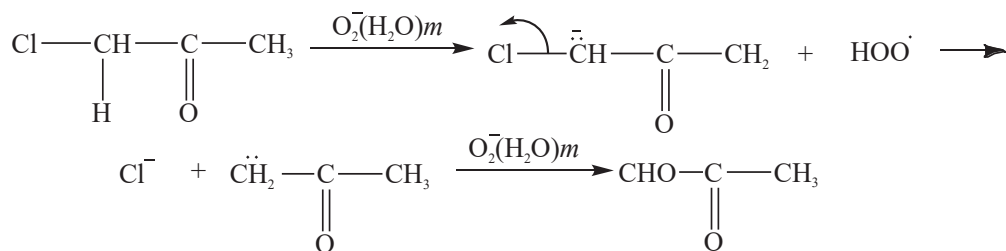


Схема 3

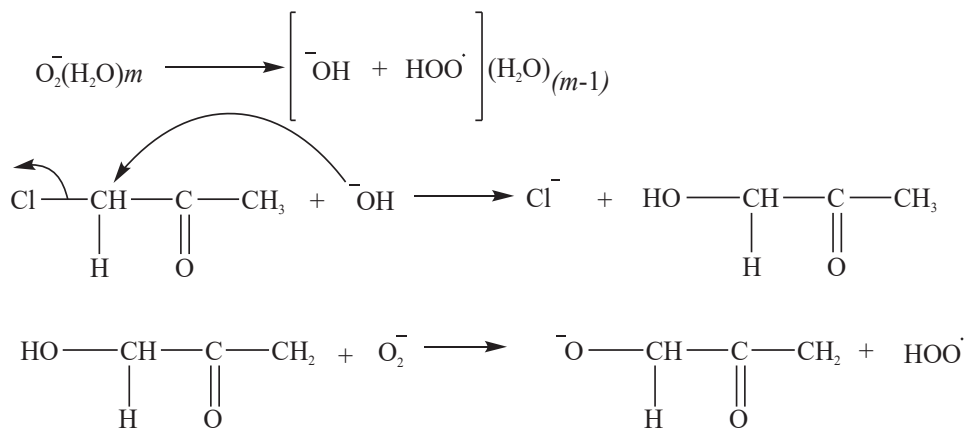


Схема 4

спектре ионной подвижности [12]. Показателем повышения содержания углекислого газа может служить увеличение ионного тока фонового сигнала, который соответствует подвижности $2.430 \pm 0.03 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$.

Приведенные подвижности $K_{02}(\text{CS}_2) = 2.15 \pm 0.030 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$ и $K_{03}(\text{CS}_2) = 2.07 \pm 0.030 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$ соответствуют значениям приведенной подвижности ионов диоксида и триоксида серы соответственно (рис. 15).

Возможные схемы образования ионов диоксида и триоксида серы представлены на схеме 5.

Сигналы достоверно не интерпретируются для концентраций паров меньше 10 мг м^{-3} , поэтому указанная концентрация является минимальным пределом обнаружения. На основании данных, полученных при детектировании бромциана, сероуглерода и хлорацетона, установлено, что для достоверной идентификации сигналов приведенной ионной подвижности и значений ионного тока, использующихся при формировании базы данных приборов ИДД “Кербер-Т” и ГАС “Сегмент”, рекомендованы концентрации не меньше чем: бромциана $C(\text{BrCN}) = 10 \text{ мг м}^{-3}$, хлорацетона $C(\text{C}_2\text{H}_5\text{ClO}) = 5 \text{ мг м}^{-3}$, сероуглерода $C(\text{CS}_2) = 100 \text{ мг м}^{-3}$. Данные значения выбраны исходя из наименьшей концентрации, необходимой для регистрации ионов вещества по ионному току, превышающему уровень шума.

Пределы и диапазоны обнаружения исследуемых веществ представлены в табл. 1. Предел обнаружения рассчитывали по уравнению, предложенному Кайзером [17]. Установлено, что предел обнаружения для всех исследуемых веществ несколько превышает предельно допустимую концентрацию рабочей зоны ($\text{ПДК}_{\text{р.з.}}$), согласно Методическим рекомендациям МР № 2510/13132-01-34 от 2001 г. Но учитывая, что в аварийных ситуациях происходит выброс, существенно превышающий ПДК, ГАС “Сегмент” может использоваться в качестве системы непрерывного контроля аварийно химически опасных веществ в случае нештатных ситуаций.

Предел обнаружений для объектов исследования на ИДД “Кербер-Т” не определялся, поскольку работа ГАС “Сегмент” и ИДД “Кербер-Т” основана на одном и том же принципе СИП, и ИДД “Кербер-Т” использовался в качестве прибора сравнения. Кроме того, ИДД “Кербер-Т” в основном используется для досмотра

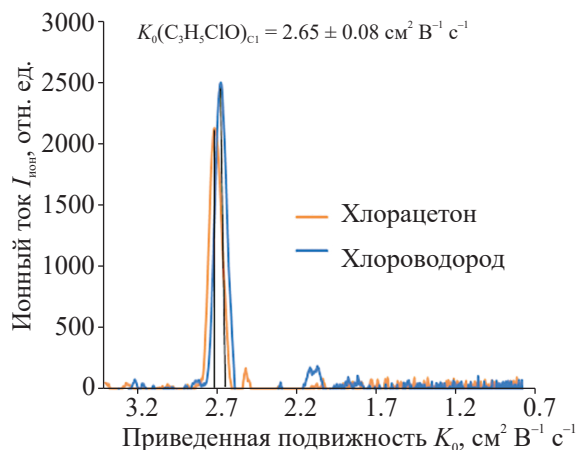


Рис. 10. Спектры ионной подвижности хлорацетона и хлороводорода, полученные с помощью ГАС “Сегмент” в отрицательной полярности.

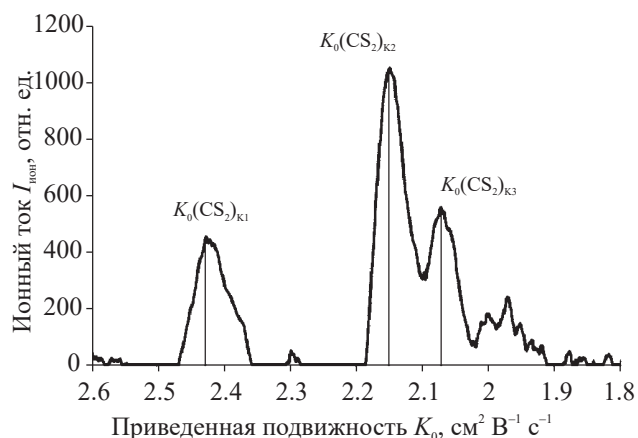


Рис. 11. Спектр ионной подвижности сероуглерода концентрации 75 мг м^{-3} , полученный с помощью ИДД “Кербер-Т” в отрицательной полярности. Значения приведенной подвижности, $\text{см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$: $K_0(\text{CS}_2)_{\text{K1}} = 2.41 \pm 0.05$, $K_0(\text{CS}_2)_{\text{K2}} = 2.15 \pm 0.03$ и $K_0(\text{CS}_2)_{\text{K3}} = 2.07 \pm 0.03$.

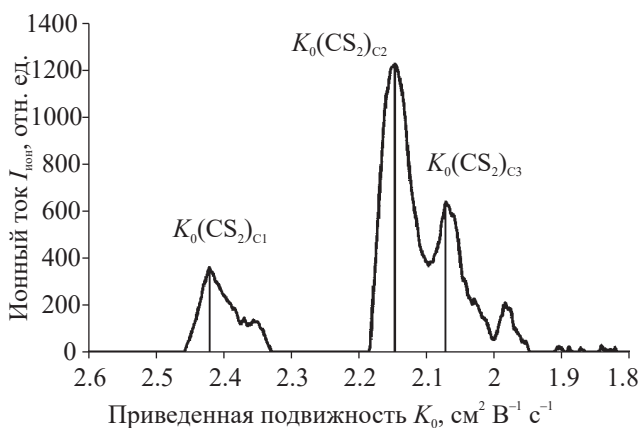


Рис. 12. Спектр ионной подвижности сероуглерода концентрации 75 мг м^{-3} , полученный с помощью ГАС “Сегмент” в отрицательной полярности. Значения приведенной подвижности, $\text{см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$: $K_0(\text{CS}_2)_{\text{C1}} = 2.41 \pm 0.05$, $K_0(\text{CS}_2)_{\text{C2}} = 2.15 \pm 0.03$ и $K_0(\text{CS}_2)_{\text{C3}} = 2.07 \pm 0.03$.

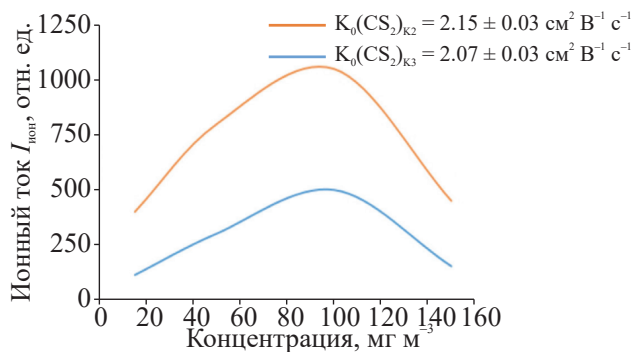


Рис. 13. Графики зависимости ионного тока от концентрации для приведенных подвижностей сероуглерода, полученных с помощью ИДД “Кербер-Т”.

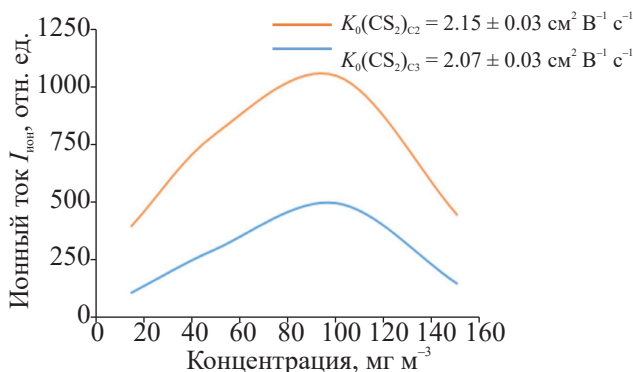


Рис. 14. Графики зависимости ионного тока от концентрации для приведенных подвижностей сероуглерода, полученных с помощью ГАС “Сегмент”.

при детектировании наркотических и взрывчатых веществ.

Смещение сигнала приведенной подвижности хлорацетона зависит от относительной влажности в области зоны дрейфа. Уровень относительной влажности в дрейфовой камере задается осушающим картриджем с молекуляр-

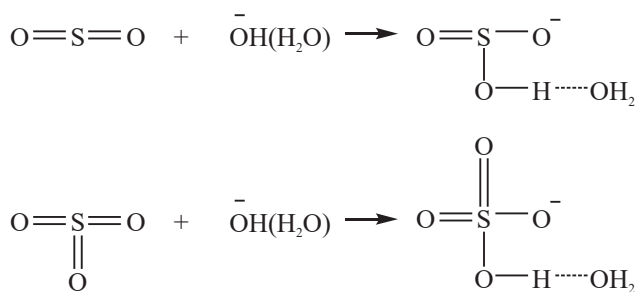


Схема 5

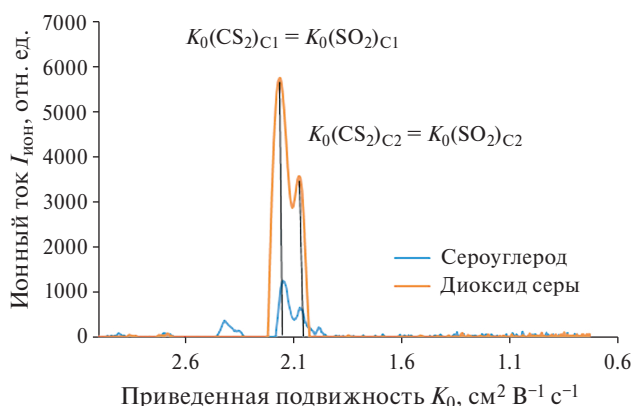


Рис. 15. Спектры ионной подвижности сероуглерода и диоксида серы, полученные с использованием ГАС “Сегмент” в отрицательной полярности. Величины приведенной ионной подвижности сероуглерода и диоксида серы полностью идентичны: $K_{01} = 2.15 \pm 0.03 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$, $K_{02} = 2.07 \pm 0.03 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$.

ными ситами. Поэтому при работе с хлорсодержащими соединениями необходимо тщательно следить за состоянием молекулярных сит. Детектирование сероуглерода можно однозначно провести по присутствию на спектре одновременно двух сигналов с приведенными подвижностями $K_0(\text{CS}_2) = 2.15$ и $2.07 \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$, и это может служить надежным фильтром для ложноположительных срабатываний прибора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены спектры ионной подвижности при различных концентрациях паров бромциана, сероуглерода, хлорацетона. Все исследованные вещества группы АХОВ могут быть детектированы спектрометрами ионной подвижности при концентрациях на уровне от 1 мг м^{-3} .

Исследование соединений на ГАС “Сегмент” при различных концентрациях показало, что подвижность сигналов сохраняется со среднеквадратичным отклонением не более 0.032, однако ионный ток сигналов возрастает в 2–3 раза, по сравнению с ИДД “Кербер-Т”. Это связано с особенностью конструкции воздухозаборного тракта.

Полученные данные могут иметь практическое значение при проведении мероприятий по предотвращению террористических актов, для контроля воздуха рабочей зоны на производстве и иных ситуациях при возникновении угрозы жизни и здоровью людей.

Таблица 1. Пределы и диапазоны обнаружения образцов на ГАС “Сегмент”

Вещество	Предел обнаружения, мг м ⁻³	Диапазон обнаружения, мг м ⁻³	ПДК _{р.з.} [19], мг м ⁻³
Бромциан	2.00	7.5–100	0.1 ^a
Хлорацетон	0.4	1–5	0.1 ^a
Сероуглерод	14.00	50–500	0.03

^a Приведены среднесуточные ПДК в атмосферном воздухе населенных пунктов в связи с отсутствием максимальных разовых ПДК.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность генеральному директору ООО “Модус” Андрею Гавриловичу Сазонову и заместителю генерального директора ООО “Модус” Алексею Олеговичу Шабле за помощь в проведении исследования и предоставлении приборной базы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смолин Ю.М., Кобцев Б.Н., Новоселов Н.П. // Вестник ТГТУ. 2009. Т. 15. № 3. С. 620–628.
2. Hernandez-Mesa M., Ropartz D., Garcia-Campana A.M., Rogniaux H., Dervilly-Pinel G., Le Bizec B. // *Molecules*. 2019. V. 30. № 11. P. 2185–2195. <https://doi.org/10.3390/molecules24152706>
3. Tabrizchi M., Maki Abadi E., Parchami R., Fadaei E. // *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2022. V. 33. № 7. P. 1148–1160. <https://doi.org/10.1021/jasms.2c00010>
4. Li J., Li L., Gao W., Shi Sh., Yu J., Tang K. // *Anal. Chem.* 2022. V. 94. № 16. P. 6363–6370. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c00805>
5. Жалкиев В.Т., Енин В.Г. // Общество и право. 2006. № 2 (12). С. 141–145.
6. Krylova N., Krylov E., Eiceman G.A., Stone J.A. // *J. Phys. Chem.* 2003. V. 107. № 19. P. 3648–3654. <http://dx.doi.org/10.1021/jp0221136>
7. Лобачева Г.К., Кайргалиев Д.В. // Вестник ВолГУ. Сер. 10. 2015. № 47. С. 59–68. <http://dx.doi.org/10.15688/jvolsu.10.2015.4.9>
8. Kanu A.B., Hill H.H. Jr., Gribb M.M., Walters R.N. // *J. Environ. Monit.* 2007. V. 9. № 1. P. 51–60. <https://doi.org/10.1039/b610493b>
9. Пушкин И.А., Валуев Н.П. // Научные и образовательные проблемы гражданской защиты. 2010. № 4. С. 53–57.
10. Eiceman G.A., Karpas Z., Hill H.H. Jr. *Ion Mobility Spectrometry*, 3rd ed. Raton B. (Ed.). Taylor & Francis: Boca Raton, FL, USA, 2013, p. 444.
11. Буряков И.А. // Журн. аналит. химии. 2011. Т. 66. № 8. С. 788–809. <https://doi.org/10.1134/S1061934811080077>
12. The portable ion mobility spectrometry (IMS). Chemical agent detectors. Market survey report. National Urban Security Technology Laboratory for the U.S. Department of Homeland Security, Science and Technology Directorate. Washington, DC, 2013. 20 p.
13. Травень В.Ф., Щекотихин А.Е. Практикум по органической химии: учебное пособие. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. С. 210.
14. Allers M., Schaefer Ch., Ahrens A., Schlottmann F., Hitzemann M., Kobelt T., Zimmermann S., Hetzer R. // *Anal. Chem.* 2022. V. 94. P. 1211–1220. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c04397>
15. Семиохин И.А. Физическая химия. М.: МГУ, 2001. 272 с.
16. Александрова Д.А., Меламед Т.Б., Баберкина Е.П., Фенин А.А., Осина Е.С., Коваленко А.Е., Якушин Р.В., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В., Зыкова Д.И. // Тонкие химические технологии. 2021. Т. 16. № 6. С. 512–525. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-512-525>
17. Франке З. Химия отравляющих веществ. Пер. с нем. М.: Химия. 1973. 437 с.
18. Гармаш А.В., Сорокина Н.М. Метрологические основы аналитической химии: учеб. пособие по курсу “Аналитическая химия”. Шеховцова Т.Н. (ред.). М.: МГУ, 2017. 52 с.
19. Организация медико-санитарного обеспечения при террористических актах с использованием опасных химических и отравляющих веществ: Методические рекомендации МР № 2510/13132-01-34: утв. М-во здравоохранения РФ, Гл. сан. врачом 27.10.2001 г. / Всероссийский центр медицины катастроф “Защита” Федерального медико-биологического агентства, Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.: ВЦМК “Защита”. 2003. 35 с.

DETECTION OF CHEMICALLY HAZARDOUS SUBSTANCES BY ION MOBILITY SPECTROMETRY

**D. A. Aleksandrova^a, E. P. Baberkina^a, R. V. Yakushin^a, E. S. Osinova^a, T. B. Melamed^a,
L. A. Luzenina^{a, #}, G. V. Tsaplin^a, V. V. Belyakov^b, Yu. R. Shaltayeva^b, A. V. Golovin^c**

^a*D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 125047 Moscow, Russian Federation*

^b*National Research Nuclear University MEPhI, 115409 Moscow, Russian Federation*

^c*The Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences,
119071 Moscow, Russian Federation*

[#]*E-mail: kittenlid@mail.ru*

A comparison of chemical detectors based on ion mobility spectrometry used by rapid response services for the rapid detection and identification of a wide range of chemically hazardous substances has been carried out. The physical foundations of the registration method, the method of mathematical processing of spectra and determination of the ionic mobility of substances are presented. A procedure for the preparation of test samples of vapors of volatile organic compounds in a wide range of concentrations has been developed. To identify the compounds, domestic devices were used – the Kerber-T ion drift detector and the Segment stationary automatic gas detector. Their comparison in sensitivity and detection range in the identification of compounds was carried out. The research was conducted on a set of substances standardized to ensure safety in terrorist attacks. As a result of the work, ion mobility spectra for bromocyanum, carbon disulfide, and chloroacetone were obtained. The values of ionic mobility were determined, the dependences of the spectra of these compounds on the concentration in the air were investigated, as well as the limits of detection of substances. Possible mechanisms for the formation of the observed ion mobility spectra are proposed in accordance with the ionization characteristics of bromocyanate, carbon disulfide, and chloroacetone. Schemes of possible formation of monomeric and dimeric ions of compounds are shown. The generalized results of experimental studies, the peculiarities of the identification of compounds, taking into account the type of spectra, concentrations of substances and measurement conditions, are obtained.

Keywords: ion mobility spectrometry, cyanogen bromide, carbon disulfide, chloroacetone, ionization