


ISSN 2782-1900



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**



**ТОМ 3
ВЫПУСК**

**3
2022**

ИЗДАНИЕ
ЯРОСЛАВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ОТ ХИМИИ К ТЕХНОЛОГИИ ШАГ ЗА ШАГОМ

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Том 3
Выпуск 3**

Ярославль 2022

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

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор:	Д. Б. БЕРЕЗИН (д.х.н., профессор, г. Иваново)
Заместитель главного редактора:	И.Г. АБРАМОВ (д.х.н., профессор, г. Ярославль)
Ответственный секретарь:	О.С. ГОРЯЧЕВА (к.х.н, доцент, г. Ярославль)
Редакционная коллегия:	Т.Н. АНТОНОВА (д.х.н., профессор, г. Ярославль), Н.В. ДВОРЕЦКИЙ (д.х.н., доцент, г. Ярославль) А.А. ИЛЬИН (д.х.н., профессор, г. Ярославль) Е.А. ИНДЕЙКИН (к.х.н., профессор, г. Ярославль) М.К. ИСЛЯЙКИН (д.х.н., профессор, г. Иваново) А.Б. КАПРАНОВА (д.ф.-м.н., профессор, г. Ярославль), Е.Р. КОФАНОВ, (д.х.н., профессор, г. Ярославль) Е.В. КУДРИК (д.х.н., профессор, г. Иваново) Е.А. КУРГАНОВА (д.х.н., г. Ярославль) А.В. КУСТОВ (д.х.н., профессор, г. Иваново). В.Е. МАЙЗЛИШ (д.х.н., профессор, г. Иваново) П.Б. РАЗГОВОРОВ (д.т.н., профессор, г. Ярославль) Н.В. РУСАКОВА (д.х.н., с.н.с., г. Одесса, Украина) А.С. СЕМЕЙКИН (д.х.н., профессор, г. Иваново) С.М. САФАРМАМАДОВ (д.х.н., профессор, г. Душанбе, Таджикистан) А.В. ТАРАСОВ (д.х.н., профессор, г. Ярославль) С.И. ФИЛИМОНОВ (д.х.н., доцент, г. Ярославль) J. SNUPAREK (PhD, г. Пардубице, Чехия)
Редакторы:	М.А. Канакотина, Л.С. Кокина, В.Б. Доронина
Англ. перевод:	Л.А. Тюкина
Компьютерная вёрстка:	А.С. Фролов (к.х.н.)
Корректор:	О.А. Юрасова
Адрес редакции:	150023, Россия, г. Ярославль, Московский проспект, 88, Ярославский государственный технический университет
http:	chemintech.ru
ISSN	2782-1900
Зарегистрирован:	ЭЛ № ФС 77 – 80088; 31.12.2020
Периодичность:	4 раза в год
Форма:	цифровое издание
Подписка и распространение:	свободный доступ
Представитель редакции:	Абрамов Игорь Геннадьевич Телефон +7 (4852) 443547; abramovig@ystu.ru
Представитель технической поддержки:	Фролов Александр Сергеевич frolovas@ystu.ru

PUBLISHED BY
YAROSLAVL STATE TECHNICAL UNIVERSITY

**FROM CHEMISTRY
TOWARDS TECHNOLOGY
STEP-BY-STEP**

SCIENTIFIC AND TECHNICAL JOURNAL

Volume 3

Issue 3

Yaroslavl 2022

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

EDITORIAL OFFICE

Editor in chief: D.B. BEREZIN (Doctor of Chemical Sciences, Professor, Ivanovo)
Deputy Editor in Chief: I.G. ABRAMOV (Doctor of Chemical Sciences, Professor, Yaroslavl)
Executive Secretary: O.S. GORJACHEVA (Candidate of Chemical Sc., Associate Prof., Yaroslavl)

Editorial Team: T.N. ANTONOVA (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl),
N.V. DVORETSKY (Doctor of Chemical Sciences, Assoc. Prof., Yaroslavl)
A.A. ILYIN (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl)
E.A. INDEIKIN (Candidate of Chemical Sc., prof., Yaroslavl)
M.K. ISLYAIKIN (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo)
A.B. KAPRANOVA (Doctor of Physics and Mathematics, Prof., Yaroslavl),
E.R. KOFANOV, (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl)
E.A. KURGANOVA (Doctor of Chemical Sciences, Yaroslavl)
A.V. KUSTOV (Doctor of Chemical Sciences, Professor, Ivanovo).
V.E. MAIZLISH (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo)
P.B. RAZGOVOROV (Doctor of Technical Sciences, Prof., Yaroslavl)
N.V. RUSAKOVA (Doctor of Chemistry, Sen. Researcher, Odessa, Ukraine)
A.S. SEMEYKIN (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo)
S.M. SAFARFAMADOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Dushanbe,
Tajikistan)
A.V. TARASOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl)
S.I. FILIMONOV (Doctor of Chemical Sciences, Assoc. Prof., Yaroslavl)
J. SNUPAREK (PhD, Pardubice, Czech Republic)

Editors: M.A. KANAKOTINA,
L.S. KOKINA,
V.B. DORONINA
English translation: L.A. TYUKINA
Computer layout: A.S. FROLOV (Candidate of Chemical Sciences)
Proofreader: O.A. YURASOVA

Editorial office address: 150023, Yaroslavl, Moskovsky ave., 88
Yaroslavl State Technical University

http: chemintech.ru
ISSN 2782-1900
Registered: ЭИ № ФС 77 – 80088; 31.12.2020
Frequency: 4 issues a year
Form: online edition
Subscription and distribution: free access

Editorial Representative: Igor G. Abramov
+7 (4852) 443547
abramovig@ystu.ru

Technical Support Representative: Aleksandr S. Frolov
frolovas@ystu.ru



СОДЕРЖАНИЕ / TABLE OF CONTENTS

- 8 *И. Н. Павлов, О. Н. Гора*
Математическое планирование культивирования пропионовокислых бактерий
- Т. Е. Никифорова, Д. А. Вокурова, А. Р. Софронов*
- 17 Извлечение ионов меди сорбентом на основе льняного волокна, модифицированного L-аргинином
- С. В. Варваркин, М. Е. Соловьев, Н. П. Герасимова*
- 27 Квантово-химическое исследование реакции карбоксилирования 4-аминофенола, 4-ацетиламинофенола и их солей в синтезе 5-аминосалициловой кислоты
- Д. Б. Березин, Б. Д. Березин, П. Б. Разговоров*
- 34 Особенности кинетики деструкции производных порфина и фталоцианина в окислительных средах
- Л. А. Мохова, А. А. Соколов*
- 48 Синтез пиридин- и пиперидинсодержащих полициклических соединений на основе 2,6-динитрогалогенбензолов
- С. М. Сафармамадзода, Д. С. Курбонбеков, Д. А. Мубораккадамов*
- 58 Влияние температуры на устойчивость 2-этилимидазольных комплексов Au (III)
- В. К. Леонтьев, О. Н. Кораблева, Е. А. Гирба*
- 65 Применение выпаривания в процессе переработки геотермальных вод



СОДЕРЖАНИЕ / TABLE OF CONTENTS

- 70 *I. N. Pavlov, O. N. Gora*
Mathematical planning of propionic acid bacteria cultivation
- 78 *T. E. Nikiforova, D.A. Vokurova, A.R. Sofronov*
Extraction of copper ions by a sorbent based on flax fiber modified with L-arginine
- 87 *S. V. Varvarkin, M. E. Soloviev, N. P. Gerasimova*
Quantum-chemical study of the carboxylation reaction of 4-aminophenol, 4-acetylamino-phenol and their salts in the synthesis of 5-aminosalicylic acid
- 93 *D. B. Berezin, B. D. Berezin, P. B. Razgovorov*
Specific features of the kinetics of destructive degradation of porphine and phthalocyanine derivatives in oxidizing media
- 106 *L. A. Mokhova, A. A. Sokolov*
Synthesis of pyridine- and piperidine-containing polycyclic compounds based on 2,6-dinitrohalogenbenzenes
- 116 *S. M. Safarmamadzoda, D. S. Kurbonbekov, D. A. Muborakkadamov*
Influence of temperature on the stability of 2-ethylimidazole Au (III) complexes
- 123 *V. K. Leontiev, O. N. Korableva, E. A. Girba*
Application of evaporation in geothermal water processing



Научная статья

УДК 579.872.1:579.22

DOI: 10.52957/27821900_2022_03_08

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ПРОПИОНОВОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ

И. Н. Павлов, О. Н. Гора

Игорь Николаевич Павлов, канд. техн. наук, доцент; Оксана Николаевна Гора, аспирант

Бийский технологический институт (филиал) Алтайского государственного технического университета им. И.И. Ползунова, Бийск, Россия, rawlow-in@mail.ru; gorao@bk.ru

Ключевые слова:

пропионовокислые бактерии, *Propionibacterium freudenreichii*, культивирование, оптимизация процесса, питательная среда, метод Бокса-Уилсона, витамин B₁₂, полнофакторный эксперимент

Аннотация: На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных предложены условия и состав питательной среды для культивирования пропионовокислых бактерий. В качестве инокулята использован концентрат пропионовокислых бактерий, который содержит клетки селективных штаммов *Propionibacterium freudenreichii*. В составе питательной среды на постоянном уровне поддерживались концентрации: инокулята - 5% об., хлорида кобальта CoCl₂ в дозировке 20 мг/л, а также концентрация гидролизованного молока - 5% об. Варьируемыми в составе питательной среды являлось содержание: дрожжевого автолизата, аскорбиновой кислоты, сульфата аммония, лактозы. Полученную смесь культивировали в термостате 7 суток при температуре 30 °С при рН среды 7,0. Оптимизация процесса культивирования проводилась по методу Бокса - Уилсона. Методом математического планирования построен план полного факторного эксперимента ПФЭ 2ⁿ, что позволило оптимизировать питательную среду для культивирования пропионовокислых бактерий с наибольшим приростом биомассы бактерий и накоплением витамина B₁₂. Подобраны оптимальные условия культивирования для накопления биомассы *Propionibacterium freudenreichii*, при которых максимальное значение биомассы на 5 сутки культивирования составляет 60,5 г/л с высоким содержанием жизнеспособных клеток пробиотических бактерий 12×10¹² КОЕ/см³ и максимальным накоплением витамина B₁₂ на 5 сутки культивирование равным 108,1 мкг/мл.

Для цитирования:

Павлов И.Н., Гора О.Н. Математическое планирование культивирования пропионовокислых бактерий // От химии к технологиям шаг за шагом. 2022. Т. 3, вып. 3. С. 8-16. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Введение

Человеческий организм является биологической системой, жизнедеятельность которой тесно связана с окружающим миром. В результате воздействия антропогенных факторов - экологических условий, стрессов, неадекватного питания, применения антибиотиков, медикаментов, избыточного потребления углеводов происходит качественное



и количественное изменение состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. При этом нарушается нормальное пищеварение – пища переваривается частично, начинают развиваться патогенные и условно-патогенные бактерии и дрожжи рода *Candida* [1-3]. Для профилактики последствий нарушений пищеварения и развития сопутствующих заболеваний требуется разработка и расширение производства биологически активных добавок, в том числе на принципах биотехнологии. В частности, к таким продуктам относятся продукты, содержащие высокоактивные живые бактерии или произведенные ими продукты [4-6]. Разработаны технологии их производства в жидкой или сухой формах из микробных культур (бифидобактерий, лактобактерий, пропионовокислых бактерий и др.) [7, 8], которые имеют высокую активность [9, 10].

Особенно интересны в использовании пропионовокислые бактерии. Им присущи антимутагенные и иммуногенные действия, а также способность накапливать в процессе жизнедеятельности витамина В₁₂ [11]. Поэтому препараты, использующие в своей основе пропионовокислые бактерии, являются всегда востребованными. Перспективным является повышение уникальности выпуска данных препаратов, а также использование инноваций при производстве пропионовокислых бактерий с целью повышения свойств продуктов. В частности, для применения препаратов актуальным является решение задачи по обеспечению условий для увеличения сохранности, которые создаются, прежде всего, экономическими обстановкой на производстве. Особое внимание уделяется технологии получения препаратов в сухой форме.

Целью исследования является поиск оптимальных условий по соотношению компонентов питательной среды, используемой для развития пропионовокислых бактерий для создания условий по максимальному приросту биомассы культивируемых бактерий и производства в процессе их жизнедеятельности наибольшего количества витамина В₁₂. В качестве определяющих факторов, для решения поставленной задачи, рассмотрены: выбор питательной среды и определение соотношения компонентов, а также условия культивирования (температура, рН, концентрация).

Экспериментальная часть

Фактором повышения устойчивости при удалении влаги выступает, прежде всего, решение задачи оптимизации состава питательной среды для культивирования пропионовокислых бактерий. В качестве основного компонента питательной среды для культивирования пропионовокислых бактерий выбрана молочная сыворотка [12]. Применение сыворотки для культивирования пропионовокислых бактерий объясняется содержащимися в ней углеводами (лактозы и глюкозы), липидами и молочного жира, легкоусвояемого белка (казеина, альбумина и глобулина); витаминами группы В, аскорбиновой и пантотеновой кислот, токоферола, органическими кислотами (молочной и уксусной, лимонной и муравьиной), минеральными компонентами (фосфора и магния, кальция и хлора, цинка и натрия, калия и железа, йода, кобальта и молибдена), и аминокислотами.



Для развития пропионовокислых бактерий подобрана питательная среда, на основе которой проводилась отработка по соотношению компонентов для повышения накопления биомассы пропионовокислых бактерий. Компоненты, входящие в среду: молочная сыворотка, дрожжевой автолизат, гидролизованное молоко, аскорбиновая кислота, сульфат аммония, буфер, лактоза и хлорид кобальта. На постоянном уровне поддерживались концентрации: инокулята – 5% об., хлорида кобальта CoCl_2 в дозировке 20 мг/л, а также концентрация гидролизованного молока – 5% об. Инокулятом является концентрат пропионовокислых бактерий, содержащий клетки штаммов *Propionibacterium freudenreichii*, характеризующиеся повышенной температурой второго нагревания. Из работ других авторов известно, что инокулят для культивирования и накопления биомассы *Propionibacterium freudenreichii* является оптимальным и содержится в количестве 5% от объема в среде питания. Такое количество инокулята позволяет добиться оптимальный прирост биомассы и синтез витамина B_{12} , а также ведет к удешевлению конечного продукта. Из работ других авторов также известно, что оптимальная концентрация гидролизованного молока составляет 5% в объеме среды питания [13]. Температура 30 °С и продолжительность процесса 7 суток приняты на основе данных исследований других авторов для культивирования *Propionibacterium freudenreichii*. По проведенным предварительным испытаниям содержание хлорида кобальта CoCl_2 в дозировке 20 мг/л дает наибольшее значение по количеству витамина B_{12} и производит наименьшее угнетение бактерий при развитии [14]. Варьируемыми компонентами в среде питания принято содержание: дрожжевого автолизата, аскорбиновой кислоты, сульфата аммония, лактозы. Полученная смесь культивировалась в термостате 7 суток при температуре 30 °С при рН среды 7,0. Оптимизации условий культивирования пропионовокислых бактерий проводилась по методу Бокса – Уилсона с использованием математического планирования при построении полного факторного эксперимента ПФЭ 2^n , где n – количество варьируемых факторов [15].

Результатом обработки двухфакторного эксперимента является получение линейной модели:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n, \quad (1)$$

где $b_0, b_1, b_2, \dots, b_n$ – коэффициенты регрессии; x_1, x_2, \dots, x_n – значения варьируемых факторов в кодированном виде.

Коэффициенты регрессии уравнения рассчитывались по средним результатам N опытов, пользуясь соответствующими формулами [16]:

- свободный коэффициент уравнения:

$$b_0 = \frac{\sum_{u=1}^N \bar{y}_u}{N}, \quad (2)$$

- коэффициенты регрессии i -го фактора:

$$b_1 = \frac{\sum_{u=1}^N x_{iu}\bar{y}_u}{N}, \quad (3)$$



где x_{iu} – величина изменяемого значения в столбце таблицы планирования; \bar{y}_u – результат u -го эксперимента, среднее арифметическое значение; N – суммарное количество опытов; u – нумерация варианта эксперимента; i – номер фактора.

Значения коэффициентов влияют на процесс в том случае, если соблюдается неравенство

$$|b_i| > t \sqrt{S_b^2}, \quad (4)$$

где $\sqrt{S_b^2}$ – ошибка нахождения коэффициента; t – критерий Стьюдента, который определяется уровнем значимости и числом степеней свободы; S_b^2 – дисперсии воспроизводимости.

Для нахождения количества биомассы бактерий использовался метод взвешивания. По этому методу биомасса, полученная после выращивания бактерий, отделяется от жидкой фазы в центрифуге и направляется на взвешивание [17].

Нахождение содержащегося витамина B_{12} проводилось методом спектрофотометрическим. По методу клетки бактерий сначала отделяются, затем проводится их промывка для перехода кобаламинов с помощью гидролиза в водный раствор. После этого на гидролизат производится воздействие светом, в результате чего кобаламин преобразуется в оксикобаламин, и далее находится оптическая плотность при использовании длины волны света 530 нм. Полученное значение определяет количество кобаламина.

Результаты, их обсуждение

Выбор основного уровня варьируемых факторов проводился по результатам данных экспериментальных работ ряда авторов [13, 18]. Для выявления оптимальных условий развития пропионовокислых бактерий спланирован и реализован двухуровневый полнофакторный эксперимент ПФЭ 2^4 . Варьируемыми факторами приняты: X_1 – концентрация дрожжевого автолизата, %; X_2 – концентрация аскорбиновой кислоты, %; X_3 – содержание сульфата аммония, г/л; X_4 – содержание лактозы, г/л. Критерий оптимизации Y – биомасса пропионовокислых бактерий. Значения уровней факторов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Факторы и значения уровней

Уровни	Факторы			
	X_1	X_2	X_3	X_4
Основной	5,0	0,1	3,0	5,0
Интервал варьирования	0,5	0,05	0,3	0,5
Верхний	5,5	0,15	3,3	5,5
Нижний	4,5	0,095	2,7	4,5

Матрица планирования представлена в таблице 2. Согласно представленному плану готовились 16 сред, где исчерпаны все возможные комбинации изученных факторов на двух уровнях. Нарращивание биомассы проводилось до окончания экспоненциальной фазы в течение 5 суток, доза вносимого инокулята бактерий составляет 5%. В среду включён хлористый кобальт для повышения витаминсинтезирующей способности пропионовокислых бактерий в дозировке 20 мг/л. Опыты проводились в трех повторностях.

Таблица 2. Матрица планирования ПФЭ 2⁴

№ п/п	В натуральном виде				В кодированном виде			
	Дрожжевой автолизат, %	Аскорбиновая кислота, %	Сульфат аммония, г/л	Лактоза, г/л	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
1	4,5	0,95	3,3	4,5	-1	1	-1	-1
2	4,5	0,15	2,7	5,5	-1	-1	-1	1
3	4,5	0,95	2,7	5,5	-1	-1	1	1
4	4,5	0,15	3,3	4,5	-1	1	1	-1
5	5,5	0,95	2,7	5,5	1	-1	-1	1
6	5,5	0,15	3,3	4,5	1	1	-1	-1
7	5,5	0,95	3,3	4,5	1	1	1	-1
8	5,5	0,15	2,7	5,5	1	-1	1	1
9	4,5	0,95	2,7	4,5	-1	-1	-1	-1
10	4,5	0,15	3,3	5,5	-1	1	-1	1
11	4,5	0,95	3,3	5,5	-1	1	1	1
12	4,5	0,15	2,7	4,5	-1	-1	1	-1
13	5,5	0,95	3,3	5,5	1	1	-1	1
14	5,5	0,15	2,7	4,5	1	-1	-1	-1
15	5,5	0,95	2,7	4,5	1	-1	1	-1
16	5,5	0,15	3,3	5,5	1	1	1	1

Результаты экспериментов обрабатывали для получения уравнения линейной модели (1). Определение величин коэффициентов входящих в уравнение проводилось по средним результатам N опытов по уравнениям (2) и (3). По средним результатам 16 опытов получены коэффициенты:

$$b_0 = 43,4, b_1 = 1,2; b_2 = 1,36; b_3 = -0,10; b_4 = 1,11.$$

Знак (+) полученного коэффициента показывает, что при росте значения фактора будет увеличиваться величина биомассы бактерий, знак (-), наоборот, что происходит уменьшение параметра оптимизации, т.е. нарастания биомассы.

Значимость коэффициентов регрессии осуществлялась при использовании коэффициента Стьюдента по уравнению (4). Критерий Стьюдента $t = 2,04$, определенный при уровне значимости 0,05 и степени свободы:

$$f = (n - 1)N = (3 - 1)16 = 32,$$

где n – количество повторений каждого эксперимента; N – количество проведенных экспериментов.

Обработка экспериментальных и расчетных данных позволяет найти величину дисперсии воспроизводимости $S_b^2 = 0,102$. Значение коэффициента регрессии является влияющим на процесс согласно уравнению (4) при выполнении неравенства

$$|b_i| > 2,04 \cdot \sqrt{0,102} = 0,652. \quad (5)$$

В результате получено, что неравенство не выполняется для третьего значения коэффициента регрессии, поэтому третий фактор является незначимым в составе питательных сред на культивирование пропионовокислых бактерий.

Таким образом, уравнение регрессии с учетом значимых коэффициентов принимает вид

$$y = 43,4 + 1,2x_1 + 1,4x_2 + 1,1x_4.$$



Далее произведен расчет по программе крутого восхождения. Для процесса культивирования рассчитаны шесть новых питательных сред. При этом исходный уровень принимался за центр планирования. От исходного уровня рассчитывались шаги, при которых к значению предыдущего уровня, в зависимости от полученного знака критерия регрессии, добавляется значение шага или вычитается. По фактору, который имеет наибольшее влияние, последний шаг является равным его минимальному либо максимальному уровню. Таким образом, определены шесть составов сред восхождения. Поскольку третий фактор согласно полученному неравенству (5) не оказывает влияние на процесс, то уровень во всех составах оставалось равным исходному. В таблице 3 приведены результаты расчетов.

Таблица 3. Среды для реализации крутого восхождения

Среда №	X_1	X_2	X_3	X_4
1	5,28	0,17	3,0	5,28
2	5,56	0,23	3,0	5,56
3	5,84	0,30	3,0	5,84
4	6,12	0,36	3,0	6,12
5	6,40	0,43	3,0	6,40
6	6,67	0,49	3,0	6,67
Компоненты	Дрожжевой автолизат, %	Аскорбиновая кислота, %	Сульфат аммония, г/л	Лактоза, г/л
Основной уровень	5,0	0,1	3,0	5,0

В ходе проведения каждого опытов проводилось нахождение количества биомассы пропионовокислых бактерий и количество накапливаемого витамин В₁₂ в течение 7 суток. Результаты накопления биомассы по программе крутого восхождения представлены в виде графической зависимости на рис. 1.

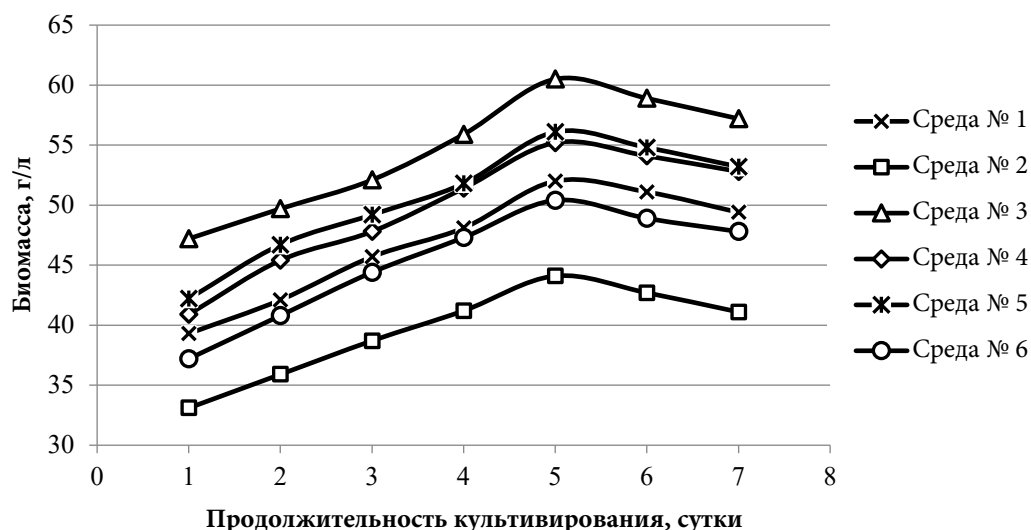


Рис. 1. Динамика накопления биомассы бактериями *Pr. freudenreichii* в зависимости от состава питательной среды по программе крутого восхождения

По результатам экспериментов показано, что наибольшее накопление биомассы бактерий происходит при культивировании на среде под номером 3 (см. табл. 3) с достижением максимального значения на 5-е сутки культивирования равное 60,5 г/л. Из



графика изменения накопления биомассы видно, что первые пять суток идет активное накопление биомассы, после чего наблюдается падение содержания бактерий в питательной среде. После пяти суток культивирования происходит истощение питательной среды по компонентам и их совместное действие не оказывает стимулирования для дальнейшего синтезирования бактерий.

Результаты по уровню содержания витамина B_{12} по программе крутого восхождения представлены в виде графической зависимости на рис. 2.

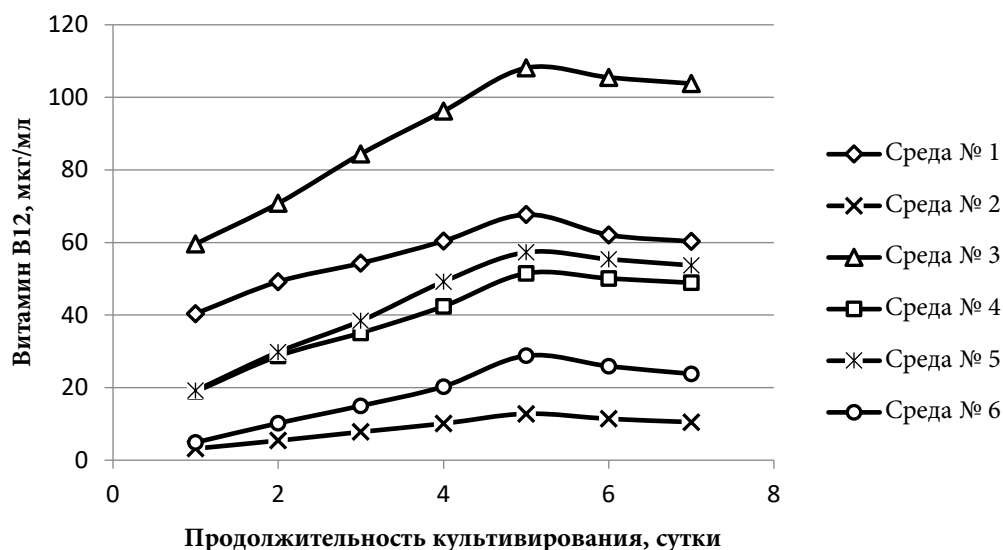


Рис. 2. Накопление витамина B_{12} в зависимости от состава питательной среды по программе крутого восхождения

Оптимальным составом для накопления витамина B_{12} также является среда под номером 3 (см. табл. 3). Максимальное значение витамина на 5-е сутки культивирования достигает 108,1 мкг/мл. Из графика изменения накопления витамина B_{12} видно, что первые пять суток идет активное накопление. Максимальный уровень витамина достигается на 5-е сутки, после чего наблюдается падение уровня накопления витамина в питательной среде. Ряд наиболее важных характеристик жидкой закваски приведен в таблице 4.

Таблица 4. Качественные характеристики жидкой закваски по результатам оптимизации

Показатели	Характеристики
Вкус и запах	Приятный кисломолочный привкус, специфический для данного продукта, без посторонних запахов
Консистенция	Однородная с умеренной вязкостью
Биомасса бактерий, г/л	60,5
Витамин B_{12} , мкг/мл	108,1
Количество пропионовокислых бактерий, КОЕ/см ³	12×10^{12}

Выводы

Методом математического планирования построен план полного факторного эксперимента ПФЭ 2ⁿ. По результатам решения задачи оптимизации определены оптимальный состав среды для питания и условия для развития пропионовокислых бактерий



Propionibacterium freudenreichii, позволяющие добиться наибольшего прироста биомассы бактерий с высоким титром жизнеспособных клеток и наибольшего содержания витамина В₁₂. Оптимальный состав среды: инокулят – 5% об.; молочная сыворотка – 5% об.; гидролизованное молоко – 5% об.; хлорид кобальта – 20 мг/л; дрожжевой автолизат – 5,84% об.; аскорбиновая кислота – 0,30% об.; сульфат аммония – 3,0 г/л; лактоза – 5,84 г/л. Подобраны оптимальные условия, при которых максимальный прирост пропионово-кислых бактерий достигается на 5-е сутки культивирования и составляет 60,5 г/л с высоким значением жизнеспособных клеток пробиотических бактерий 12×10^{12} КОЕ/см³. Накопление витамина В₁₂ достигается также на 5-е сутки культивирования и составляет 108,1 мкг/мл.

Список источников

1. Tang W.H.W., Hazen S.L., Kitai T. Gut microbiota in cardiovascular health and disease // *Circulation Research*. 2017. Vol. 120, no. 7. P. 1183-1196. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
2. Zoumpoulou G., Tsakalidou E., Papadimitriou K., Pot B. Dairy probiotics: beyond the role of promoting gut and immune health International // *Dairy Journal*. 2017. No. 67. P. 46-60. DOI: 10.1016/j.idairyj.2016.09.010.
3. Cousin F.J., Jan G., Mater D.D.G., Foligné B. Dairy propionibacteria as human probiotics: a review of recent evidence // *Dairy Science & Technology*. 2011. Vol. 91, no. 1. P. 1-26. DOI: 10.1051/dst/2010032.
4. Ammar E.M., Philippidis G.P. Fermentative production of propionic acid: prospects and limitations of microorganisms and substrates // *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2021. Vol. 105. P. 6199-6213. DOI: 10.1007/s00253-021-11499-1.
5. Piwożarek K., Lipińska E., Hać-Szymanczyk E., Kot A.M., Kictiszek M., Bonin, S. Use of *Propionibacterium freudenreichii* T82 strain for effective biosynthesis of propionic acid and trehalose in a medium with apple pomace extract and potato wastewater // *Molecules*. 2021. Vol. 26, no. 13. P. 3965.
6. Ammar E.M., Wang Z., Yang S.T. Metabolic engineering of *Propionibacterium freudenreichii* for n-propanol production // *Applied microbiology and biotechnology*. 2013. Vol. 97, no. 10. P. 4677-4690.
7. Орлова Т.Н., Функ И.А., Отт Е.Ф., Дорофеев Р.В. Пропионовокислые бактерии и их значение // *Сыроделие и маслоделие*. 2020. № 1. С. 28-29. DOI: 10.31515/2073-4018-2020-1-28-29.
8. Begunova A.V., Rozhkova I.V., Zvereva E.A., Glazunova O.A., Fedorova T.V. Lactic and propionic acid bacteria: the formation of a community for the production of functional products with bifidogenic and hyposensitive properties // *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2019. Vol. 55, no. 6. P. 660-669. DOI: 10.1134/S0003683819060048.
9. Исаева А.В. Пропионовокислые бактерии и их особенности // *Международный академический вестник*. 2018. № 3 (23). С. 64-66.
10. Ammar E.M., Jin Y., Wang Z., Yang S.-T. Metabolic engineering of *Propionibacterium freudenreichii*: effect of expressing phosphoenolpyruvate carboxylase on propionic acid production // *Applied Microbiology Biotechnology*. 2014. Vol. 98. P. 7761-7772. DOI: 10.1007/s00253-014-5836-y.
11. Piwożarek K., Lipińska E., Hać-Szymańczyk E., Kieliszek M. *Propionibacterium* spp. - source of propionic acid, vitamin B12, and other metabolites important for the industry // *Applied Microbiology Biotechnology*. 2018. Vol. 102. P. 515-538. DOI: 10.1017/s00253-017-8616-7.
12. Хамагаева И.С. Перспективы использования пробиотических микроорганизмов в современной биотехнологии // *Вестник ВСГУТУ*. 2014. № 5 (50). С. 111-116.
13. Хамагаева И.С. Биотехнология заквасок пропионовокислых бактерий. Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2006.
14. Гора О.Н., Павлов И.Н. Исследование некоторых основных факторов, определяющих получение сухих препаратов пропионовокислых бактерий // *Техника и технология пищевых производств*. 2011. № 4. С. 78-81.



15. **Адлер Ю.П.** Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Ю.П. Адлер, Е.В. Маркова, Ю.В. Грановский. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во «Наука», 1976.
16. **Грачев Ю.П.** Математические методы планирования экспериментов: Учебник для вузов по спец. «Технология микробиологических производств». М.: Пищевая промышленность, 1979.
17. Практикум по микробиологии: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / А.И. Нетрусов, М.А. Егорова, Л.М. Захарчук и др.; под. ред. А.И. Нетрусова. М.: Издат. центр «Академия», 2005. 608 с.
18. **Митьпова Н.В.** Разработка технологии концентрированной закваски на основе симбиоза пробиотических бактерий: автореф. дис. ... канд. техн. наук. Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2007.

Поступила в редакцию 21.06.2022

Одобрена после рецензирования 12.09.2022

Принята к опубликованию 12.09.2022



Научная статья

УДК 544.7

DOI: 10.52957/27821900_2022_03_17

ИЗВЛЕЧЕНИЕ ИОНОВ МЕДИ СОРБЕНТОМ НА ОСНОВЕ ЛЬНЯНОГО ВОЛОКНА, МОДИФИЦИРОВАННОГО L-АРГИНИНОМ

Т. Е. Никифорова, Д. А. Вокурова, А. Р. Софронов

Татьяна Евгеньевна Никифорова, д-р хим. наук, доцент; Дарья Андреевна Вокурова, магистрант; Артемий Романович Софронов, магистрант

Ивановский государственный химико-технологический университет, г. Иваново, Россия, tatianaenik@mail.ru, fresh-limon@mail.ru, artemijsofronov@gmail.com

Ключевые слова:

льняное волокно, модифицирование, L-аргинин, метaperиодат натрия, сорбция, ионы Си (II)

Аннотация: В данной работе исследован процесс извлечения ионов Си(II) из водных растворов целлюлозосодержащими сорбентами: нативным и модифицированным L-аргинином льняным волокном. Экспериментальные кинетические кривые сорбции ионов меди обработаны в рамках моделей псевдо-первого и псевдо-второго порядков. Высокий коэффициент корреляции (0,99) был получен в случае использования модели кинетики псевдо-второго порядка. Результаты обработки изотерм сорбции согласно модели Ленгмюра, свидетельствуют о применимости данной модели для описания процесса сорбции ионов меди сорбентами целлюлозной природы. В результате проведения двухступенчатого химического модифицирования через стадию окисления льняного волокна периодатом натрия и последующего модифицирования L-аргинином получен новый сорбент, который может быть использован для очистки водных растворов от ионов тяжелых металлов. Приведены СЭМ-изображения и элементный анализ исходного и модифицированного образцов льняного волокна. Изменения, произошедшие в льняном волокне в ходе модификации, подтверждают ИК-спектры. Полученный сорбент по своим сорбционным характеристикам значительно превосходит нативное льняное волокно, о чем свидетельствуют значения предельной сорбционной емкости.

Для цитирования:

Никифорова Т.Е., Вокурова Д.А., Софронов А.Р. Извлечение ионов меди сорбентом на основе льняного волокна, модифицированного L-аргинином // От химии к технологии шаг за шагом. 2022. Т. 3, вып. 3. С. 17-26. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Введение

В настоящее время важнейшим источником загрязнения окружающей среды являются ионы тяжелых металлов, содержащиеся в промышленных сточных водах предприятий различных отраслей промышленности, включая химическую, нефтехимическую, горнодобывающую и др. Тяжелые металлы способны накапливаться в окружающей



среде, поскольку, в отличие от органических загрязнителей, не разлагаются микроорганизмами. Высокое содержание тяжелых металлов в объектах экосистемы, таких как растения, водоемы, почва, способствуют их накоплению в питьевой воде, пищевом сырье и продукты питания, с которыми они попадают в организм человека, тем самым нанося серьезный вред здоровью.

Токсическое действие тяжелых металлов носит неспецифический характер, они способны соединяться с белками, нуклеотидами, коферментами, фосфолипидами, т.е. практически со всеми типами веществ, участвующими в метаболизме клеток [1, 2].

Поэтому необходимо разрабатывать эффективные методы очистки воды и водных растворов различной природы от ионов тяжелых металлов. Современные технологии удаления тяжелых металлов включают химическое осаждение, сорбцию и мембранную фильтрацию. Среди этих технологий сорбция является наиболее распространенным подходом для удаления ионов тяжелых металлов из растворов с высокой эффективностью и простотой эксплуатации [3].

В последние годы большой интерес представляет разработка сорбентов на основе многотоннажных побочных продуктов или отходов сельского хозяйства, текстильной и целлюлозно-бумажной промышленности. Основными преимуществами сорбции ионов тяжелых металлов с использованием биосорбентов по сравнению с традиционными методами очистки являются: более низкая стоимость, доступность, простота утилизации, эффективность очистки, возможность регенерации сорбентов и извлечения металла.

К числу достоинств сорбентов на основе отходов сельскохозяйственного производства можно отнести возобновляемость и безопасность – они являются экологически чистыми и биологически инертными по отношению к очищаемым средам [4]. Однако сорбенты в нативном состоянии, как правило, обладают недостаточно высокой сорбционной емкостью. Поэтому актуальным вопросом является модификация сорбентов на основе вторичного целлюлозосодержащего сырья [5-7].

Для увеличения сорбционной способности целлюлозосодержащих сорбентов их модифицируют различными способами, такими как химические, физические, физико-химические и биохимические [8]. Авторы работы [9] предложили способ удаления ионов тяжелых металлов из водных источников с использованием целлюлозы, модифицированной наночастицами серебра и цинка. Сорбент, полученный путем термической обработки рисовой лузги, проявляет высокие сорбционные свойства по отношению к ионам меди (II) и цинка (II) [10]. Древесная целлюлоза, модифицированная многоосновными карбоновыми кислотами и поливинилпирролидоном, способна эффективно извлекать ионы Cu^{2+} , Co^{2+} и Ni^{2+} из водных растворов [11]. Широкие возможности для разработки сорбентов открывает получение привитых сополимеров целлюлозы с различными мономерами [12].

В последние годы внимание исследователей привлекает льняное волокно, производимое как в нашей стране, так и за рубежом, и различные продукты его переработки. Для получения сорбентов можно использовать модифицированные отходы льняной муки [13], а также короткое льняное волокно, представляющее собой побочный продукт переработки льна. В его состав входят целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин, пектиновые вещества и др., содержащие различные функциональные группы, играющие важную роль в процессе адсорбции ионов тяжелых металлов. Отмечается, что электроотрицательность,



радиус гидратированного иона и взаимодействие ионов с функциональными группами (-COOH, -OH, -OCH₃) являются основными факторами, влияющими на процесс биосорбции, эффективность которой также сильно зависит от pH водного раствора, времени контакта, исходной концентрации металлов и концентрации биосорбента [14-16]. Было обнаружено, что эффективность необработанного льняного волокна как сорбента достигает, соответственно, 8,32; 13,35 и 7,12 мг/г [15], а также 9,9; 10,7 и 8,4 мг/г по ионам Cu²⁺, Pb²⁺ и Zn²⁺ [16]. Для повышения сорбционной емкости короткого льняного волокна его модифицируют различными способами [17, 18].

Целью данной работы является разработка нового целлюлозосодержащего сорбента на основе короткого льняного волокна путем его модифицирования.

Основная часть

Объекты исследования и используемые реактивы. В качестве объекта исследования было выбрано льняное волокно (ГОСТ 9394-76. Волокно льняное короткое. Технические условия), представляющее собой вторичный продукт переработки льняной промышленности следующего состава, %: целлюлоза (75–78), гемицеллюлоза (9,4–11,9), лигнин (3,8), пектиновые вещества (2,9–3,2), воскообразные вещества (2,7), азотсодержащие вещества в расчете на белки (1,9–2,1), минеральные вещества (1,3–2,8) [19].

Для очистки от примесей льняное волокно предварительно кипятили в 5%-ном водном растворе NaHCO₃ в течение 30 мин при модуле раствор/сорбент 20, промывали дистиллированной водой до pH=7 и высушивали до постоянного веса.

Реактивы марки «х.ч», используемые в экспериментах: NH₂C(NH₂)NH(CH₂)₃CH(NH₂)-COOH (L-аргинин), NaIO₄ (йоднокислый натрий), CuSO₄·5H₂O (медь (II) сернокислая).

Кинетика и изотермы сорбции. Кинетику сорбции ионов тяжелых металлов исследовали в статических условиях при периодическом перемешивании методом ограниченного объема раствора. Начальная концентрация ионов металлов составляла 1,5·10⁻⁴ моль/л. Через определенные промежутки времени раствор отделяли от сорбента фильтрованием и определяли в нем текущую концентрацию ионов металлов (C_τ) методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборе 210 VGP. Сорбционную емкость сорбента в каждый конкретный момент времени (q, мг/г) рассчитывали по формуле

$$q = \frac{(C_0 - C_\tau) \cdot V}{m}, \quad (1)$$

где C₀ – начальная концентрация ионов металла в растворе, мг/л; C_τ – концентрация ионов металла в момент времени τ, мг/л; m – масса навески сорбента, г; V – объем раствора, л.

При снятии изотермы сорбции в условиях установившегося равновесия в системе определяли равновесную концентрацию ионов металла в растворе и рассчитывали равновесную сорбционную емкость (A, моль/кг):

$$A = \frac{(C_0 - C)}{m} \cdot V, \quad (2)$$

где C₀ и C – начальная и равновесная концентрация ионов металла соответственно, моль/л; m – масса навески сорбента, кг; V – объем раствора, л.



Относительная погрешность экспериментов рассчитывалась на основании данных кинетических опытов, в которых каждая точка представляет собой среднее значение из двух параллельных опытов. Погрешность эксперимента не превышала 10%.

ИК–спектры нативного и модифицированного льняного волокна регистрировали при помощи ИК-спектрометра с преобразованием Фурье Avatar 360 FT-IR ESP в интервале $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Образцы для анализа готовили путем механического измельчения и последующего тщательного растирания сорбента в агатовой ступке со спектрально чистым KBr.

Модифицирование льняного волокна. С целью улучшения поглощательных свойств льняного волокна была проведена его химическая модификация L-аргинином. Разработанный способ включает окисление целлюлозы льна метапериодатом натрия с образованием диальдегидцеллюлозы и ее последующую обработку L-аргинином.

Окисление льняной целлюлозы натриевой солью йодной кислоты с образованием диальдегидцеллюлозы проводили следующим образом. Навеску льняного волокна помещали в колбу с притертой пробкой и заливали 0,1 н. водным раствором NaIO_4 ($\text{pH}\approx 2$) при модуле раствор/сорбент 15–50. Колбу тщательно встряхивали и помещали в темное место, периодически отбирали пробы для определения остаточной концентрации ионов IO_4^- в растворе. После окончания реакции окисления метапериодатом натрия нерастворимую фракцию отделяли декантацией от раствора, промывали последовательно 1–1,2 л воды с добавлением соляной кислоты ($\text{pH}=1$), 1–1,2 л смеси ацетон/вода и высушивали. Затем проводили модификацию полученной диальдегидцеллюлозы в льняном волокне L-аргинином. Для этого льноволокно, окисленное NaIO_4 , помещали в колбу с 1%-ным раствором L-аргинина при модуле 1:50 и выдерживали при температуре $40\text{--}45\text{ }^\circ\text{C}$ и $\text{pH}=7\text{--}10$ в течение 45–60 мин при непрерывном перемешивании реакционной смеси. После охлаждения продукты реакции промывали дистиллированной водой до нейтрального pH и высушивали.

Обсуждение результатов

Для определения параметров, характеризующих сорбционные свойства модифицированного льняного волокна, были получены кинетические кривые сорбции ионов Cu (II) . Результаты эксперимента представлены на рис. 1.

Согласно полученным данным, модифицированное льняное волокно, по сравнению с немодифицированным, значительно эффективнее извлекает ионы меди. Время достижения адсорбционного равновесия в гетерогенной системе «водный раствор сульфата меди – сорбент» составляет 15 минут.

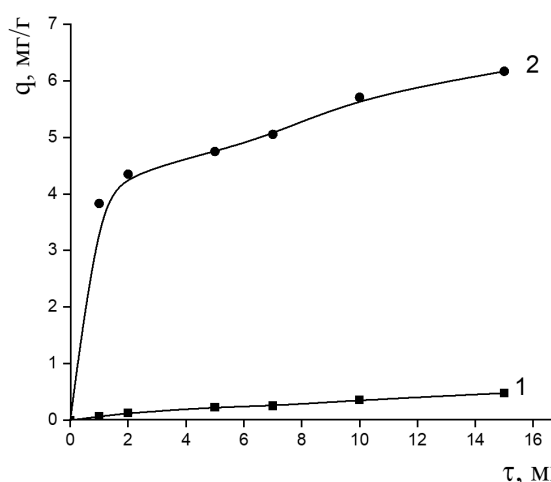


Рис. 1. Кинетика сорбции ионов Cu (II) из водных растворов льняным волокном: 1 – немодифицированным; 2 – модифицированным L-аргинином



Для определения порядка реакции экспериментальные данные были обработаны с использованием кинетических моделей псевдо-первого и псевдо-второго порядка методом наименьших квадратов с помощью программы OriginPro. Кинетические параметры сорбции ионов меди нативным и модифицированным L-аргинином льняным волокном из водных растворов, найденные в результате обработки кинетических кривых сорбции ионов Cu (II), представлены в табл. 1. Полученные данные для нативного и модифицированного льняного волокна показывают, что обработка моделью псевдо-второго порядка является наиболее корректной, коэффициенты корреляции при этом составляют 0,99.

Таблица 1. Кинетические параметры сорбции ионов меди нативным и модифицированным L-аргинином льняным волокном из водных растворов

Cu (II)	Модель псевдо-первого порядка			Модель псевдо-второго порядка		
	q_e , мг/г	k_1 , мг·мин/г	R^2	q_e , мг/г	k_1 , мг·мин/г	R^2
Нативное льняное волокно	0,74	0,24	0,95	0,736	1,03	0,99
Модифицированное льняное волокно	5,36	0,195	0,92	5,78	5,8	0,99

Для определения и сравнения максимальной сорбционной емкости (A_∞) образцов нативного и модифицированного льна были получены изотермы сорбции ионов Cu (II) из водного раствора (рис. 2).

Полученные экспериментальные данные можно описать уравнением изотермы адсорбции Ленгмюра:

$$A = \frac{A_\infty \cdot K \cdot C_e}{(1 + K \cdot C_e)}, \quad (3)$$

где A_∞ – предельная, или максимальная, сорбционная емкость полимера по данному металлу, моль/кг; K – концентрационная константа сорбционного равновесия, характеризующая интенсивность процесса сорбции, л/моль; C_e – равновесная концентрация сорбата, моль/л.

Линеаризация изотермы сорбции по уравнению (2) позволяет графически определить в уравнении Ленгмюра величины A_∞ и K из опытных данных по распределению исследуемого сорбата в гетерофазной системе водный раствор – сорбент.

$$\frac{C_e}{A} = \frac{C_e}{A_\infty} + \frac{1}{A_\infty \cdot K}. \quad (4)$$

Результаты обработки изотермы сорбции ионов меди по модели Ленгмюра методом наименьших квадратов представлены в табл. 2.

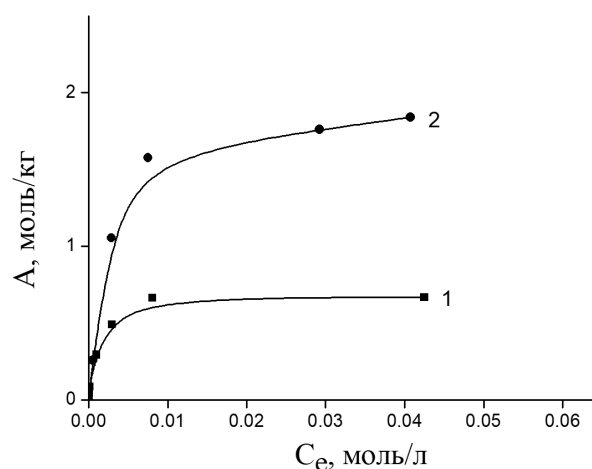


Рис. 2. Изотермы сорбции ионов Cu (II) льняным волокном: 1 – нативным; 2 – модифицированным L-аргинином

**Таблица 2.** Параметры обработки изотерм сорбции ионов Cu (II) по модели Ленгмюра

Сорбент	$1/A_{\infty}$	$1/A_{\infty} \cdot K$	Коэффициент корреляции	A_{∞} , моль/кг
Нативное льняное волокно	$1,462 \pm 1,6 \cdot 10^{-2}$	$1,3 \cdot 10^{-3} \pm 3 \cdot 10^{-4}$	0,99	0,83
Модифицированное льняное волокно	$0,515 \pm 0,9 \cdot 10^{-2}$	$1,3 \cdot 10^{-3} \pm 2 \cdot 10^{-4}$	0,99	1,84

Результаты, полученные при обработке изотермы сорбции с использованием модели адсорбции Ленгмюра, свидетельствуют, что предельная сорбционная емкость льняного волокна (A_{∞}) увеличивается для ионов Cu (II) с 0,83 до 1,84 моль/кг при обработке L-аргинином.

Исследование поверхности образцов исходного льняного волокна и льняного волокна, окисленного метапериодатом натрия, методом СЭМ при помощи сканирующего электронного микроскопа «VEGA3 SB» показало, что под воздействием модификации изменяется микрорельеф поверхностного слоя образцов (рис. 3, а, б).

Поверхность нативного льняного волокна (см. рис. 3, а), неоднородная, с большим количеством складок и включений, что связано с тем, что льняные волокна сформированы из элементарных волокон, скрепленных между собой лигнином, пектином и аморфными полимерами вторичной клеточной стенки. При окислении периодатом натрия нативного образца (см. рис. 3, б), наблюдается сглаживание структуры волокна и удаление с поверхности различных включений, что приводит к изменению поверхностного слоя. Поверхность сорбента становится более однородной, гладкой.

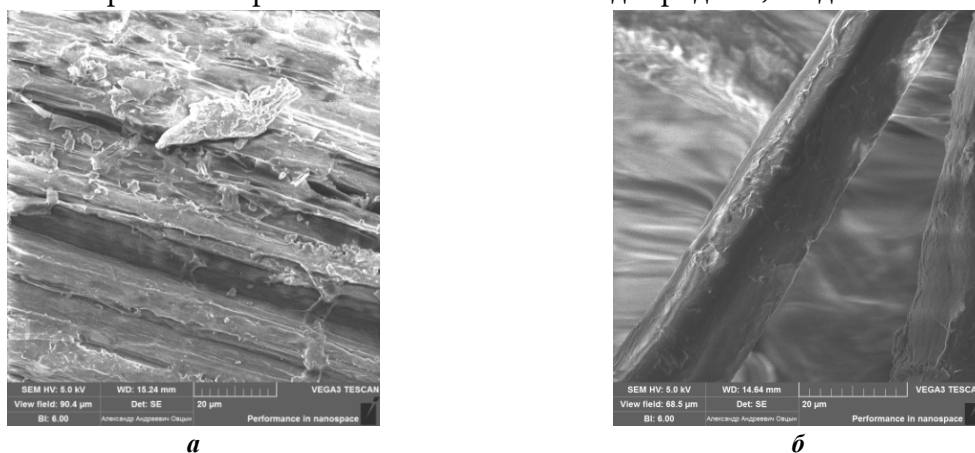


Рис. 3. СЭМ-изображения поверхности льняного волокна: а – нативное льняное волокно; б – льняное волокно, окисленное метапериодатом натрия

Элементный состав льняного волокна до и после окисления метапериодатом натрия, а также до и после сорбции ионов Cu (II) представлен на рис. 4 и 5 соответственно. Содержание кислорода в образце окисленного льняного волокна (см. рис. 4, б) заметно возрастает по сравнению с исходным образцом (см. рис. 4, а), при этом сорбция ионов меди окисленным образцом (см. рис. 5, б) практически отсутствует, в то время как на поверхности нативного волокна обнаружено 1,78% Cu. Это свидетельствует о получении в процессе метапериодатного окисления диальдегидцеллюлозы, не способной сорбировать ионы металлов.

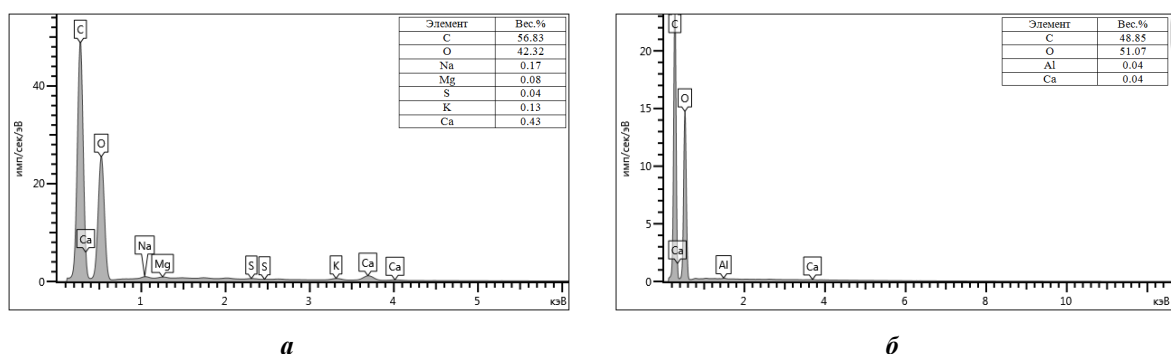


Рис. 4. Элементный анализ образцов льняного волокна: *а* – нативное льняное волокно; *б* – окисленное льняное волокно

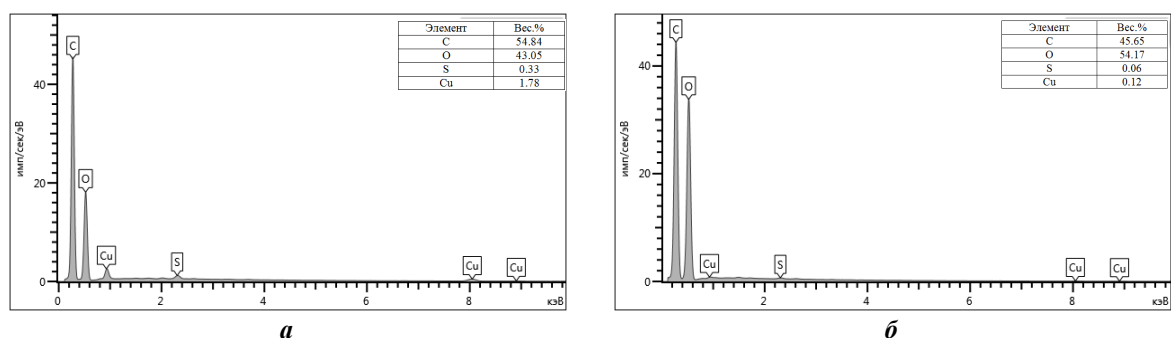


Рис. 5. Элементный анализ образцов льняного волокна после сорбции ионов меди (II): *а* – нативное льняное волокно; *б* – окисленное льняное волокно

Для подтверждения образования диальдегидцеллюлозы при обработке льняного волокна в растворе метапериодата натрия были сняты ИК-спектры льняного волокна исходного и окисленного в растворе NaIO_4 (рис. 6, спектры 1-2). Сравнение полученных ИК-спектров свидетельствует о том, что в процессе окисления в льняном волокне произошли заметные изменения. Так, в спектре льняного волокна, содержащего диальдегидцеллюлозу, наблюдается увеличение интенсивности и небольшой сдвиг полосы поглощения, отвечающей валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{O}$ в альдегидах и кислотах, по отношению к спектру исходного льняного волокна, из положения 1632 см^{-1} в положение 1638 см^{-1} . При этом в спектре окисленного образца исчез пик при 1739 см^{-1} , присутствовавший в спектре нативного льна, отвечающей валентным колебаниям карбонильной группы для карбоновых кислот. Таким образом, ИК-спектр окисленного льняного волокна указывает на появление в составе окисленного сорбента альдегидных групп.

ИК-спектр 3 на рис. 6 получен для льняного волокна, окисленного NaIO_4 и обработанного L-аргинином. Сравнение ИК-спектра окисленного льна со спектром льна, окисленного и обработанного L-аргинином, позволяет выявить следующие отличия. В спектре 3 льняного волокна, окисленного и модифицированного L-аргинином, отмечается сдвиг полосы поглощения по сравнению со спектром окисленного льняного волокна из положения 1638 см^{-1} в положение 1648 см^{-1} , который может быть обусловлен валентными колебаниями карбонильной группы для альдегидов и карбоновых кислот, а также деформационными колебаниями связи $\text{N}-\text{H}$ в амидах. Кроме того, в ИК-спектре льняного волокна, модифицированного L-аргинином, по сравнению с ИК-спектром окисленного



льна наблюдается существенный сдвиг полосы поглощения из положения 1280 см^{-1} в положение 1271 см^{-1} , где проявляются валентные колебания связи C–N в амидах.

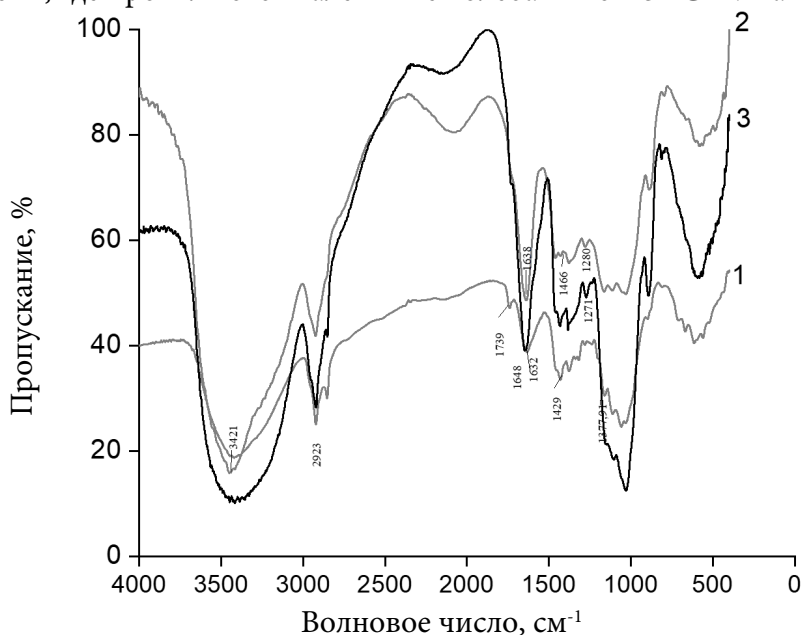


Рис. 6. ИК-спектры льняного волокна: 1 - нативное льняное волокно; 2 - окисленное льняное волокно; 3 - льняное волокно, окисленное и обработанное L-аргинином

Поэтому можно утверждать, что при модифицировании сорбента на его поверхности происходит закрепление L-аргинина. Взаимодействие аминокислоты L-аргинина с альдегидными группами целлюлозы льна осуществляется с образованием амидной связи и увеличением содержания карбоксильных групп в структуре волокон, что подтверждается данными ИК-спектров.

Выводы и рекомендации

Получен сорбент для очистки водных растворов от ионов тяжелых металлов химическим модифицированием льняного волокна и исследованы его сорбционные свойства по отношению к ионам Cu (II).

Показано, что модифицирование природного полисахаридного материала включало окисление льняного волокна метапериодатом натрия и последующую обработку образовавшейся диальдегидцеллюлозы L-аргинином. Это способствует созданию на поверхности полисахаридного материала в процессе модифицирования сорбционно-активных функциональных групп.

Модифицированное L-аргинином льняное волокно обладает хорошими равновесно-кинетическими характеристиками и может быть использовано в качестве сорбента для очистки водных растворов от ионов тяжелых металлов.

Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ИГХТУ (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-671).

Работа выполнена в рамках государственного задания на выполнение НИР. Тема № FZZW-2020-0010.



СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. **Vardhan K.H., Kumar P.S., Panda R.C.** A review on heavy metal pollution, toxicity and remedial measures: current trends and future perspectives // *J. Mol. Liq.* 2019. Vol. 290. 111197. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.111197.
2. **Lindholm-Lehto P.** Biosorption of heavy metals by lignocellulosic biomass and chemical analysis // *BioRes.* 2019. Vol. 14(2). P. 4952–4995. DOI: 10.15376/biores.14.2.Lindholm-Lehto.
3. **Yadav S., Yadav A., Bagotia N., Sharma A.K., Kumar S.** Adsorptive potential of modified plant-based adsorbents for sequestration of dyes and heavy metals from wastewater - A review // *Journal of Water Process Engineering.* 2021. Vol. 42. P. 102-148. DOI: 10.1016/j.jwpe.2021.102148
4. **Tursi A.** A review on biomass: importance, chemistry, classification, and conversion // *Biofuel Res. J.* 2019. Vol. 6, P. 962–979. DOI: 10.18331/BRJ2019.6.2.3.
5. **Joseph L., Jun B.-M., Flora J.R.V., Park C.M., Yoon Y.** Removal of heavy metals from water sources in the developing world using low-cost materials: a review // *Chemosphere.* 2019. Vol. 229. P. 142-159. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.04.198.
6. **Ravikumar L.** The Use of New Chemically Modified Cellulose for Heavy Metal Ion Adsorption and Antimicrobial Activities // *Journal of Water Resource and Protection.* 2015. № 7(06). C. 530-545. DOI: 10.4236/jwarp.2015.76042
7. **Nikiforova T.E., Kozlov V.A., Loginova V.A.** Peculiarities of the adsorption of heavy-metal ions from aqueous media by modified cellulose // *Adsorption Science & Technology.* 2014. Vol. 32, № 5. P. 389-402. DOI: 10.1260/0263-6174.32.5.389.
8. **Lindholm-Lehto P.** Biosorption of heavy metals by lignocellulosic biomass and chemical analysis // *BioRes.* 2019. Vol. 14(2). P. 4952–4995. DOI: 10.15376/biores.14.2.Lindholm-Lehto.
9. **Ali A., Mannan A., Hussain I., Hussain I.** Effective removal of metal ions from aqueous solution by silver and zinc nanoparticles functionalized cellulose: Isotherm, kinetics and statistical supposition of process // *Environmental Nanotechnology Monitoring & Management.* 2017. № 9. P.1-11. DOI: 10.1016/j.enmm.2017.11.003.
10. **Meretin R.N., Nikiforova T.E.** Investigation of the reactivity of the surface of a carbon-containing silicate sorbent of plant origin // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2021. Vol. 64, № 11. P. 147-155. DOI: 10.6060/ivkkt.20216411.6408
11. **Никифорова Т.Е., Вокурова Д.А.** Сорбция ионов тяжелых металлов целлюлозным сорбентом из водных растворов // *От химии к технологии шаг за шагом.* 2022. Т. 3, вып. 1. С. 8-20. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1>
12. **Kumar R., Sharma R.Kr., Singh A.P.** Cellulose based grafted biosorbents - Journey from lignocellulose biomass to toxic metal ions sorption applications - A review // *Journal of Molecular Liquids.* 2017. Vol. 232. P. 62-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2017.02.050>
13. **Podstawczyka D., Witek-Krowiak A., Dawieca A., Bhatnagar A.** Biosorption of copper(II) ions by flax meal: Empirical modeling and process optimization by response surface methodology (RSM) and artificial neural network (ANN) simulation // *Ecological Engineering.* 2015. Vol. 83. P. 364-379. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2015.07.004>
14. **Kajeiou M., Alem A., Mezghich S., Ahfi N.-D., Mignot M., Devouge-Boyer C., Pantet A.** Competitive and non-competitive zinc, copper and lead biosorption from aqueous solutions onto flax fibers // *Chemosphere.* 2020. Vol. 260. P. 127-505. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127505>
15. **Dey P., Mahapatra B.S., Juyal V.K., Pramanick B., Negi M.S., Paul J., Singh S.P.** Flax processing waste – A low-cost, potential biosorbent for treatment of heavy metal, dye and organic matter contaminated industrial wastewater // *Industrial Crops & Products.* 2021. Vol. 174. P. 114-195. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.114195>
16. **Abbar B., Alem A., Marcotte S., Pantet A., Ahfi N.-D., Bizet L., Duriatti D.** Experimental investigation on removal of heavy metals (Cu²⁺, Pb²⁺, and Zn²⁺) from aqueous solution by flax fibres // *Process Safety and Environmental Protection.* 2017. Vol. 109. P. 639–647. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psep.2017.05.012>.



17. **Никифорова Т.Е., Козлов В.А., Натарева С.В., Дубкова Е.А.** Влияние плазменного модифицирования на сорбционные свойства льняного волокна // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2014. Т.57, вып. 3. С. 91-97.
18. **Nikiforova T.E., Kozlov V.A., Odintsova O.I.** Regularities of Copper (II) and Nickel (II) Distribution in an Aqueous Solution - Modified Flax Fiber Heterophase System // *Russian Journal of General Chemistry*. 2017. Vol. 87, № 9. P. 2204-2211. DOI: 10.1134/S107036321709047X.
19. **Кричевский Г.Е.** Химическая технология текстильных материалов: учебник для вузов. В 3 т. Т. 1. Теоретические основы технологии. Волокна. Загрязнения. Подготовка текстильных материалов. М.: РосЗИТЛП, 2000. 436 с.

Поступила в редакцию 01.07.2022

Одобрена после рецензирования 12.09.2022

Принята к опубликованию 12.09.2022



Научная статья

УДК 547.587.11:547.525.3

DOI: 10.52957/27821900_2022_03_27

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ КАРБОКСИЛИРОВАНИЯ 4-АМИНОФЕНОЛА, 4-АЦЕТИЛАМИНОФЕНОЛА И ИХ СОЛЕЙ В СИНТЕЗЕ 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

С. В. Варваркин, М. Е. Соловьев, Н. П. Герасимова

Сергей Викторович Варваркин, магистрант; Михаил Евгеньевич Соловьев, д-р физ.-мат. наук, профессор;
Нина Петровна Герасимова, д-р хим. наук, профессор
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, sergey.varvarkin@mail.ru,
m.e.soloviev@gmail.com, gerasimovan2010@yandex.ru

Ключевые слова: карбоксилирование, 4-аминофенол, 4-ацетиламинофенол, 5-аминосалициловая кислота, месалазин, термодинамические функции, свободная энергия Гиббса

Аннотация. Квантово-химическим методом функционала плотности изучен механизм реакции получения 5-аминосалициловой кислоты путем карбоксилирования 4-аминофенола, 4-ацетиламинофенола и их натриевых солей при взаимодействии с углекислым газом. Вычислены изменения полной электронной энергии и свободной энергии Гиббса компонентов в результате реакции и проведено многомерное сканирование поверхности потенциальной энергии. В ходе сканирования исследовано изменение полной электронной энергии при различных расстояниях между атомом углерода в молекуле углекислого газа и атомом углерода в бензольном кольце, к которому происходит присоединение. Показано, что 4-аминофенол и 4-ацетиламинофенол не способны вступать в реакцию, так как это невыгодно с термодинамической точки зрения. В то же время, соли 4-аминофенола и 4-ацетиламинофенола уже способны вступать в реакцию. При этом разница между использованием 4-аминофенола и 4-ацетиламинофенола незначительна. Это позволяет использовать в качестве исходного соединения 4-ацетиламинофенол, более устойчивый к окислению и менее токсичный. Предложен механизм карбоксилирования соли 4-ацетиламинофенола на основе многомерного сканирования поверхностей потенциальной энергии реагирующих частиц. Для экспериментального подтверждения возможности данной реакции было проведено газофазное каталитическое карбоксилирование 4-ацетиламинофенолята натрия, полученного *in situ* из 4-ацетиламинофенола и карбоната натрия. Реакцию проводили при 190 °С в течение 2 часов под давлением углекислого газа 3 МПа без использования растворителя. Строение и чистота полученной при этом 5-аминосалициловой кислоты (выход 47%) подтверждены различными физико-химическими методами. Данный метод синтеза 5-аминосалициловой кислоты перспективен для промышленной реализации.

Для цитирования:

Варваркин С.В., Соловьев М.Е., Герасимова Н.П. Квантово-химическое исследование реакции карбоксилирования 4-аминофенола, 4-ацетиламинофенола и их солей в синтезе 5-аминосалициловой кислоты // От химии к технологии шаг за шагом. 2022. Т. 3, вып. 3. С. 27-33. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>



Введение

5-Аминосалициловая кислота (5-АСК) является структурным изомером 4-аминосалициловой кислоты (*пара*-аминосалициловой кислоты, ПАСК), отличающимся положением аминогруппы. ПАСК была первым синтетическим препаратом, нашедшим широкое практическое применение при лечении туберкулеза. Хотя первые сведения о синтезе ПАСК были опубликованы в 1902 году [1] и с тех пор открыты другие, более эффективные противотуберкулезные препараты, ПАСК и ее производные до настоящего времени сохраняют свое значение в качестве компонентов комбинированной химиотерапии туберкулеза.

В отличие от ПАСК, 5-АСК противотуберкулезной активностью не обладает. Она оказывает противовоспалительное действие, отчасти сходное с эффектом нестероидных противовоспалительных средств (салицилатов), а также иммуномодулирующее действие. Изначально 5-АСК была частью молекулы сульфосалазина, но затем стала использоваться в качестве самостоятельного лекарственного вещества – месалазина [2]. Месалазин является базовым препаратом для лечения воспалительных кишечных заболеваний, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, в лёгкой и средней стадии обострения и для профилактики их рецидивов [3-5]. Месалазин выпускается в виде желудочно-резистентных таблеток, суппозиторий, гранул модифицированного высвобождения и клизм [6]. 5-АСК входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в Российской Федерации под кодом А07ЕС. 5-АСК применяется также в промышленности при производстве азокрасителей, для создания комплексных хромовых красителей [7] и для получения светочувствительной бумаги.

Основными способами получения 5-аминосалициловой кислоты в настоящее время являются восстановление 5-фенилазосалициловой кислоты (5-ФАСК) и нитрование салициловой кислоты с последующим восстановлением нитросоединения до амина.

При получении 5-ФАСК используются анилин и салициловая кислота, а при ее восстановлении образуются 5-АСК и анилин. Хотя исходные соединения являются доступными и дешёвыми, а условия реакции относительно мягкими, использование в процессе токсичного анилина создает вредные условия труда и требует тщательной очистки целевого продукта, что значительно увеличивает его стоимость [8-10].

Заменой предыдущего способа в некоторых производствах стало нитрование с последующим восстановлением нитросоединения. Отсутствие токсичных продуктов и относительно мягкие условия сделали данный метод привлекательным для производителей. Однако азотная кислота, являющаяся сильным нитрующим агентом, делает процесс хотя и быстрым, но недостаточно селективным: наряду с 5-АСК получается и 3-аминосалициловая кислота. Её количество может достигать 20% от массы конечного продукта. Из-за схожих физических свойств изомеров их разделение является затруднительным, что повышает себестоимость производства [11-14].

Перспективным методом получения 5-АСК является карбоксилирование 4-аминофенола углекислым газом. Данный метод основан на реакции Кольбе-Шмидта, по которой в промышленности получают салициловую кислоту из фенола, ПАСК – из

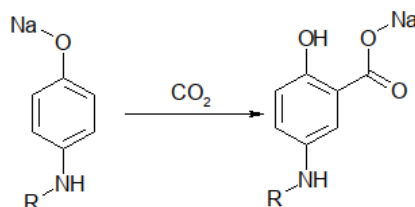


3-аминофенола [15] и т.д. Процесс протекает при повышенном давлении и температуре [16] в присутствии карбоната или гидрокарбоната калия или натрия в качестве дополнительных источников углекислого газа и катализаторов [17]. Для снижения температуры реакции проводятся разработки по использованию ферментов в данном процессе [18].

Получение 5-АСК методом карбоксилирования требует очень большого давления. Для хорошей диффузии углекислого газа в водный раствор 5-АСК требуется давление от 6 до 9 МПа [19]. Однако такие условия требуют применения очень дорогостоящего оборудования. В связи с развитием "Зелёной химии", а также для улучшения контакта углекислого газа с 4-аминофенолом целесообразно проведение процесса без участия растворителя. Сама по себе реакция карбоксилирования сухого исходного соединения довольно продолжительна, но при использовании в качестве катализатора оксидов кремния или алюминия процесс протекает относительно быстро и не требует очень высокого давления.

Однако, как известно, 4-аминофенол является токсичным и легкоокисляющимся соединением. Для решения этой проблемы в качестве исходного соединения можно использовать 4-ацетиламинофенол. Он гораздо менее токсичен, а аминогруппа в нем защищена от окисления легкоудаляемой ацетильной группой.

Таким образом, просматриваются новые возможности получения 5-аминосалициловой кислоты, потенциально обеспечивающие снижение себестоимости процесса и улучшение его экологических характеристик. В связи с этим целью настоящей работы явилось квантовохимическое исследование реакций карбоксилирования 4-ацетиламинофенолята натрия углекислым газом в сравнении с 4-аминофенолятом натрия (см. схему ниже).



R = H, COCH₃

Основная часть

Расчет полных электронных энергий и термодинамических функций участвующих в реакциях соединений производили квантово-химическим методом функционала плотности с гибридным функционалом DFT B3LYP/6-311G**, обеспечивающим достаточно высокую точность определения геометрии при относительно невысоких требованиях к компьютеру, с использованием программного комплекса ORCA [20-22]. При расчёте проводилась оптимизация исходных соединений и продуктов реакций, в результате чего были найдены конформации с минимальной потенциальной энергией. В данных конформациях рассчитывались полная электронная энергия соединения и свободная энергия Гиббса [23] в состоянии идеального газа при температуре 293,15 К. Результаты расчёта термодинамических функций в статье приведены в кДж/моль.

В таблице 1 приведены рассчитанные значения изменений полной электронной энергии и свободной энергии Гиббса при реакциях карбоксилирования углекислым



газом 4-аминофенола и 4-ацетиламинофенола, а также их натриевых солей. Согласно полученным результатам, как 4-аминофенол, так и 4-ацетиламинофенол не способен вступить в реакцию карбоксилирования углекислым газом. Однако при использовании их натриевых солей реакции становятся термодинамически выгодными. При этом разница в изменениях термодинамических функций для обоих реагентов несущественна.

Таблица 1. Изменения термодинамических функций при реакциях карбоксилирования в газовой среде

Реакция	ΔE , кДж/моль	ΔG , кДж/моль
Карбоксилирование 4-аминофенола	106,6	102,6
Карбоксилирование 4-ацетиламинофенола	92,18	90,29
Карбоксилирование 4-аминофенолята натрия	-33,84	-36,04
Карбоксилирование 4-ацетиламинофенолята натрия	-33,75	-34,12

Для исследования механизма реакций было проведено многомерное сканирование поверхностей потенциальной энергии реагирующих частиц на примере реакции карбоксилирования 4-ацетиламинофенолята натрия. Расчеты проводились методом условной оптимизации при различных значениях фиксированных расстояний между атомами углерода CO_2 и атомом углерода в бензольном кольце, по которому происходит присоединение. На рис. 1 приведена зависимость полной электронной энергии реакционного комплекса от рассматриваемой координаты реакции, а также конформации реагирующих частиц на различных этапах реакции.

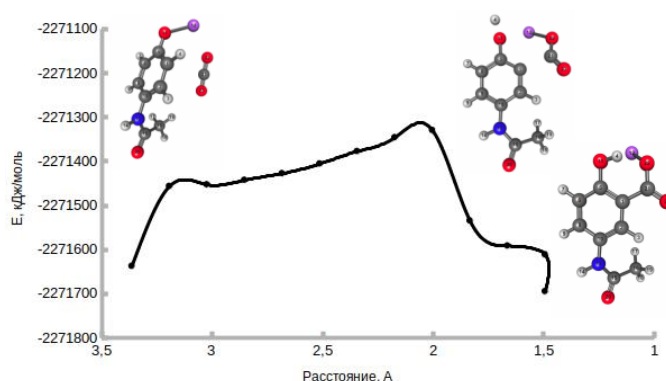
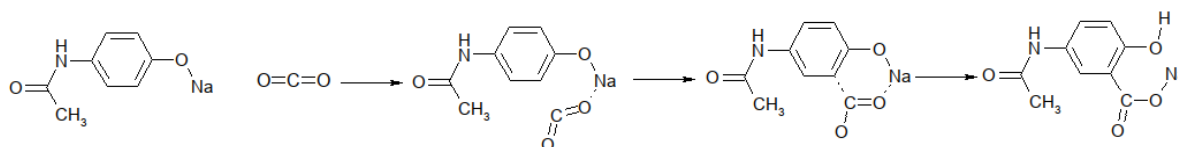


Рис. 1. График изменения энергии комплекса молекул 4-ацетиламинофенолята натрия и углекислого газа от расстояния между атомами углерода CO_2 и бензольного кольца

Как следует из проведенного анализа, при присоединении углерода из молекулы углекислого газа к атому углерода из бензольного кольца молекула 4-ацетиламинофенолята натрия изменяет свою структуру в максимуме энергии, после чего структура восстанавливается, образуется карбоксильная группа в качестве натриевой соли, а к кислороду гидроксигруппы присоединяется атом водорода от углерода из бензольного кольца.

На основании полученного расчета можно предложить следующий возможный механизм протекания реакций карбоксилирования натриевых солей 4-аминофенола и 4-ацетиламинофенола углекислым газом на примере натриевой соли 4-ацетиламинофенола:





Для экспериментального подтверждения возможности данной реакции был проведен пробный синтез 5-АСК по предлагаемой схеме. Выход целевого продукта составил 47%, его строение и чистота подтверждены различными физико-химическими методами. Данный способ синтеза 5-АСК отличается экологичностью и относительно невысокой себестоимостью процесса.

Методика эксперимента

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Silufol UV 254 в системе растворителей этилацетат-метанол-25%-ный раствор аммиака (80:25:3) с использованием йодной камеры и УФ-лампы для наблюдения результатов. Спектры ЯМР ^1H были записаны на спектрометре Varian UNITY plus с рабочей частотой 400 МГц. ИК-спектры были получены с помощью ИК-спектрометра PerkinElmer UATR Two. Температуру плавления измеряли на приборе для определения точки плавления Electrothermal 1102D Mel-Temp.

Методика синтеза 5-аминосалициловой кислоты.

В автоклав объемом 50 мл загружали 1,5 г (0,01 моль) 4-ацетиламинофенола, 1,7 г (0,016 моль) карбоната натрия, 0,78 г (0,013 моль) диоксида кремния, а затем вводили углекислый газ для проведения реакции карбоксилирования под давлением 3 МПа. Реакцию проводили при 190 °С в течение 2 часов, после чего реакционную массу охлаждали до 80 °С и добавляли 150 мл дистиллированной воды для растворения натриевой соли 5-АСК. Раствор обесцвечивали активированным углем, фильтрат подкисляли 20-30%-ным раствором соляной кислоты до pH = 4. После охлаждения выпавший осадок 5-АСК отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход: 0,7 г (47%). Т.пл. 280–282 °С [13]. Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.д.: 6,70 д (J=8,8, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,92 дд (J=8,8, J=2,9, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,24д (J=2,9, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 950 сл ($\text{OH}_{\text{деф}}$), 1135, 1192 сл ($\text{C}_{\text{аром}}\text{-OH}$), 1244, 1267 с ($\text{-OH}_{\text{вал}}$), 1315 с (C-N), 1450, 1489, 1580 с (C- $\text{C}_{\text{вал}}$), 1620 с ($\text{NH}_{2\text{деф}}$), 1650 с (C=O $_{\text{вал}}$), 2555, 2785 ($\text{-OH}_{\text{вал}}$), 3240 ($\text{OH}_{\text{вал}}$), 3438 ($\text{NH}_{\text{вал}}$).

Выводы

В результате проведенных квантовохимических расчетов обоснована возможность протекания реакции карбоксилирования натриевых солей 4-аминофенола и 4-ацетиламинофенола углекислым газом по методу Кольбе-Шмидта в процессе синтеза 5-аминосалициловой кислоты и предложен вероятный механизм реакции. Показано, что реакция возможна только при использовании солей фенолов, сами фенолы не способны вступать в эту реакцию. Получено экспериментальное подтверждение возможности протекания исследуемой реакции – успешно проведен синтез 5-аминосалициловой кислоты из 4-ацетиламинофенолята натрия и углекислого газа.

Список источников

1. Суербаев Х.А., Сейтенова Г.Ж., Канапиева Ф.М. Противотуберкулезное лекарственное средство ПАСК (п-аминосалициловая кислота) // Вестник КазНУ. Серия химическая. 2011. Т. 61, вып. 1. С. 71-75.



2. **Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А.** Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ // *Медицинский совет*. 2021. № 5. С. 113-123. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123.
3. **Berends S.E., Strik A.S., Lowenberg M., D'Haens G.R., Mathot R.A.A.** Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis // *Clinical Pharmacokinetics*. 2018. Vol. 58, no. 1. P. 15-37. DOI: 10.1007/s40262-018-0676-z.
4. **Саблин О.А., Черноусова В.В., А.Д. Комлев.** Месалазин-индуцированный пневмонит при лечении язвенного колита // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 2. С. 199-203. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200618.
5. **Klotz U.** The Pharmacological Profile and Clinical Use of Mesalazine (5-Aminosalicylic Acid) // *Arzneimittelforschung*. 2012. Vol. 62, no. 2. P. 53-58. DOI: 10.1055/s-0031-1299685.
6. BNF 76 (British national formulary). London: Pharm. Press, 2018. 1653 p.
7. **Михеев В.В., Миронов М.М., Абдуллина В.Х.** Химия красителей и крашения. Казань: Изд-во Казан. гос. технол. ун-та, 2009. 81 с.
8. **Harveer K., Jasmeen S.** Synthesis, characterization and radical scavenging activity of aromatic amine conjugates of 5-aminosalicylic acid // *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*. 2014. Vol. 28, no. 3. P. 475-480. DOI: 10.4314/bcse.v28i3.17.
9. **Basu Baul T.S., Manne R., Tiekink E.R.T.** Mono- and di-anionic coordination modes of arylazosalicylates in their bis(η^5 -cyclopentadienyl)titanium(IV) complexes: Syntheses and crystal structures // *Inorganica Chimica Acta*. 2019. Vol. 484. P. 469-480. DOI: 10.1016/j.ica.2018.09.076.
10. **Gusev V.Y., Baigacheva E.V., Gogolishvili V.O.** Azo Derivatives of Pyrocatechol, Resorcinol, and Salicylic Acid as Collectors for Sulfide Ore Flotation // *Russian Journal of Applied Chemistry*. 2019. Vol. 92, no. 12. P. 1734-1744. DOI: 10.1134/s1070427219120150.
11. **Sana S., Tasneem, Ali M.M., Rajanna K.C., Saiprakash P.K.** Efficient and Facile Method for the Nitration of Aromatic Compounds by Nitric Acid in Micellar Media // *Synthetic Communications*. 2009. Vol. 39, no. 16. P. 2949-2953. DOI: 10.1080/00397910802711318.
1. **Natarajan P., Chaudhary R., Rani N., Sakshi, Venugopalan P.** 3-(Ethoxycarbonyl)-1-(5-methyl-5-(nitrosooxy)hexyl)pyridin-1-ium cation: A green alternative to tert-butyl nitrite for synthesis of nitro-group-containing arenes and drugs at room temperature // *Tetrahedron Letters*. 2020. Vol. 61, no. 9. P. 151529. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.151529.
2. **Agharbaoui F.E., Hoyte A.C., Ferro S., Gitto R., Buemi M.R., Fuchs J.R., Kvaratskhelia M., Luca L.D.** Computational and synthetic approaches for developing Lavendustin B derivatives as allosteric inhibitors of HIV-1 integrase // *European Journal of Medical Chemistry*. 2016. Vol. 123. P. 673-683. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.07.0.
3. **Kalbasi R.J., Massah A.R., Zamani F., Javaherian Naghash H.** Fast and Efficient Nitration of Salicylic Acid and Some Other Aromatic Compounds over H_3PO_4/TiO_2-ZrO_2 Using Nitric Acid // *Chinese Journal of Chemistry*. 2010. Vol. 28, no. 3. P. 397-403. DOI: 10.1002/cjoc.201090086.
4. **Kirimura K., Gunji H., Wakayama R., Hattori T., Ishii Y.** Enzymatic Kolbe-Schmitt reaction to form salicylic acid from phenol: Enzymatic characterization and gene identification of a novel enzyme, Trichosporon moniliiforme salicylic acid decarboxylase // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. Vol. 394, no. 2. P. 279-284. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.154.
5. **Abe K., Nakada A., Matsumoto T., Uchijyo D., Mori H., Chang H.C.** Functional Group-Directed Photochemical Reactions of Aromatic Alcohols, Amines, and Thiols Triggered by Excited-State Hydrogen Detachment: Additive-free Oligomerization, Disulfidation, and C(sp²)-H Carboxylation with CO₂ // *Journal of Organic Chemistry*. 2021. Vol. 86, no. 1. P. 959-969. DOI: 10.1021/acs.joc.0c02456.
6. **Gu M., Yan X., Cheng Z.** Hybrid catalytic effects of K₂CO₃ on the synthesis of salicylic acid from carboxylation of phenol with CO₂ // *Research on Chemical Intermediates*. 2016. Vol. 42, no. 2. P. 391-406. DOI: 10.1007/s11164-015-2025-2.
7. **Ienaga S., Kosaka S., Honda Y., Ishii Y., Kirimura K.** p-Aminosalicylic Acid Production by Enzymatic Kolbe-Schmitt Reaction Using Salicylic Acid Decarboxylases Improved through Site-Directed Mutagenesis // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 2013. Vol. 86, no. 5. P. 628-634. DOI: 10.1246/bcsj.20130006.



8. **Lue H., Liu J., Xing C., Tan M., Gao F.** Synthesis of 5-Aminosalicylic Acid using Kolbe-Schmidt Reaction Under Supercritical Conditions // *Asian Journal of Chemistry*. 2011. Vol. 23, no. 9. P. 3819-3823.
9. **Neese F.** The ORCA program system // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2012. Vol. 2, no. 1. P. 73–78. DOI: 10.1002/wcms.81.
10. **Neese F., Wennmoths F., Hansen A., Becker U.** Efficient, approximate and parallel Hartree–Fock and hybrid DFT calculations. A “chain-of-spheres” algorithm for the Hartree–Fock exchange // *Chemical Physics*. 2008. Vol. 356, no. 1-3. P. 98–109. DOI: 10.1016/j.chemphys.2008.10.036.
11. **Овчинников К.Л., Старостин М.В., Ларионов Н.Н.** Квантово-химическое изучение региоселективности гетерореакции Дильса-Альдера α,β -непредельных тиокарбонильных соединений с несимметричными диенофилами // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т. 2, вып. 3. С. 56-60. DOI: 10.52957/27821900_2021_03_56. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-3>
12. **Levine I.N.** Physical Chemistry. 6th Ed. New York: McGrawHill, 2009. 989 p.

Поступила в редакцию 04.07.2022

Одобрена после рецензирования 12.09.2022

Принята к опубликованию 12.09.2022



Научная статья

УДК 547.979.733:544.42:544.653.2/.3:544.332

DOI: 10.52957/27821900_2022_03_34

ОСОБЕННОСТИ КИНЕТИКИ ДЕСТРУКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ПОРФИНА И ФТАЛОЦИАНИНА В ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДАХ¹

Д. Б. Березин^{1,2}, **Б. Д. Березин**, П. Б. Разговоров²

Дмитрий Борисович Березин, д-р хим. наук профессор; Борис Дмитриевич Березин, д-р хим. наук, профессор, Павел Борисович Разговоров, д-р техн. наук, профессор

¹Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия, berezin@isuct.ru

²Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, berezin@isuct.ru; razgovorovpb@ystu.ru

Ключевые слова:

тетрапиррольные макрогетероциклические соединения; порфирины; фталоцианины; окислительная деструкция, редокс-потенциалы

Аннотация. В работе представлен анализ собственных и литературных данных по вопросам химической, термической и электрохимической устойчивости некоторых ароматических макрогетероциклов (МГЦ) класса порфиринов (H_2P), а также их бензо- и аза-аналогов, установлены электронные и структурные факторы, определяющие скорость разрушения пигментов в присутствии окислителя. Значения окислительно-восстановительных потенциалов МГЦ порфиринового, а также тетрааза, тетрабензо-порфиринового и фталоцианинового типа коррелируют с температурами начала их термоокислительной деструкции и скоростями разложения в окислительных средах. Совместное бензо- и азазамещение в молекулах H_2P приводит к их дестабилизации по отношению к окислителям, при этом ситуация сильно зависит от природы окислителя (H_2O_2 , $S_2O_8^{2-}$ и NO_3^-), растворителя (H_2SO_4 , $HOAc$), а также природы металла в составе молекулы. Существенное влияние на устойчивость к действию окислителей оказывает полимерное состояние или пространственное искажение МГЦ. Показана идентичность механизмов реакции окисления безметалльных порфиринов и фталоцианинов перекисью водорода. В обоих случаях реакционным центром МГЦ являются N-H-связи – в мезо-положении (H_2Pc) или в координационной полости H_2N_4 молекулы (H_2P), а пигменты расщепляются до бесцветных продуктов.

Для цитирования:

Березин Д.Б., **Березин Б.Д.**, Разговоров П.Б. Особенности кинетики деструкции производных порфина и фталоцианина в окислительных средах // От химии к технологии шаг за шагом. 2022. Т. 3, вып. 3. С. 34-47. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Введение

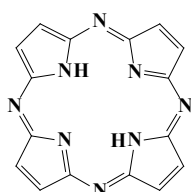
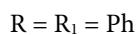
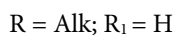
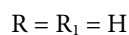
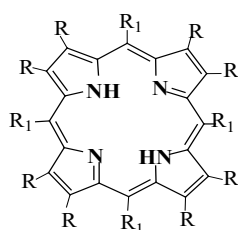
Устойчивость порфиринов (H_2P) и их комплексов в окислительно-восстановительных средах относится к числу практически важных вопросов. Это обстоятельство связано с тем, что природные порфирины, такие как хлорофилл в структуре зеленых

¹ Памяти моего отца и учителя, талантливого ученого и большого оптимиста, академика Российской академии естественных наук Бориса Дмитриевича Березина (1929-2012)

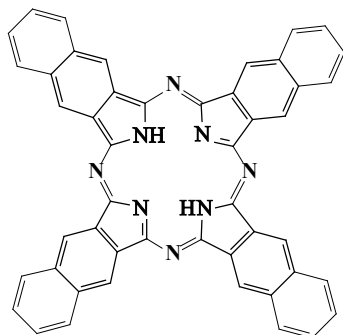
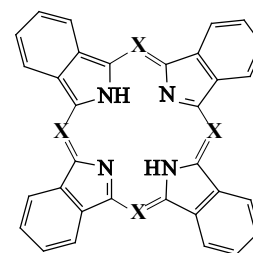
© Д. Б. Березин, **Б. Д. Березин**, П. Б. Разговоров, 2022



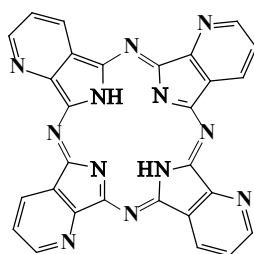
листьев, гем в составе гемоглобина, а также цитохромы, каталазы и пероксидазы в условиях их биогенеза и функционирования в живой клетке постоянно находятся в контакте с окислителями (O_2 , H_2O_2 , HO_2^- , NO_2^- , NO_3^- и др.) [1-4]. Синтетические H_2P и их металлокомплексы (MP), например, порфин (I) и его производные (соединения II-IV, X), а также бензо- и аза-аналоги (соединения V-IX), в частности, разнообразные фталоцианины (H_2Pc и MPc), используются как катализаторы реакций окисления органических соединений [5-10], фотосенсибилизаторы технического и биомедицинского назначения, применяются в процессах фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических и инфекционных заболеваний [11-21] и также постоянно контактируют с окислителями. В связи с особой важностью вопросы, связанные с устойчивостью H_2P и H_2Pc в окислительных средах, исследовались и обсуждались в ряде монографий, обзорных и оригинальных работ [2-5, 13, 14, 22].



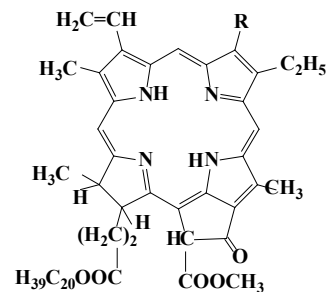
V.



VIII.



IX.



X.

Порфирины и фталоцианины имеют невысокие значения нормальных окислительно-восстановительных потенциалов [2, 23, 24], поэтому в окислительных средах оказываются термодинамически неустойчивыми системами [3-6, 22]. В результате они легко подвергаются химическим, фотохимическим и электрохимическим окислительно-восстановительным превращениям [25-29]. Легкость протекания этих превращений существенным образом зависит от целого ряда факторов, включая особенности структуры самого макрогетероцикла, донорно-акцепторные характеристики функциональных заместителей на периферии его молекулы, природу окислительной среды и т.д. [22, 26, 27]. Рассматриваемые структурно-зависимые процессы лежат в основе световой стадии фотосинтеза, функционирования гемоглобина и ферментов на основе H_2P [1, 4, 25].

В тех случаях, когда в порфинах отсутствуют функциональные группы, способные к редокс-процессам, скорость окисления их молекул может служить характеристикой их граничных молекулярных орбиталей. Величина энергетического зазора НВМО-ВЗМО



макроциклов с преимущественно плоской структурой (соединения I-III) и их комплексов с металлами, полученная из ЭСП, хорошо согласуется не только с результатами квантово-химических расчетов, но и с электрохимическими данными, представленными в таблице 1, согласно которым разница между первым потенциалом окисления и восстановления собственно порфиринов обычно составляет (2.25 ± 0.15) В [3].

Таблица 1. Потенциалы полувольт ($E_{1/2}$) окисления порфиринов, их аза- и бензоаналогов [24, 29]

Соединение	Растворитель	Электрод сравн.	$E_{1/2}^{Ox_1}$, В	$E_{1/2}^{Ox_2}$, В	ΔE^{Ox-Red} , В
H ₂ P, I	-	-	0.91	-	-
H ₂ (β -Et) ₈ P, II	DMF	SCE	0.96	1.19	2.30
Zn(β -Et) ₈ P	CH ₂ Cl ₂	SCE	0.63	1.02	2.24
H ₂ (β -Et) ₈ Chl	<i>n</i> -PrCN	-	0.64	1.18	-
H ₂ (<i>ms</i> -Ph) ₄ P, III	DMF	SCE	1.11	-	2.19
Zn(<i>ms</i> -Ph) ₄ P	DMF	SCE	0.86	1.04	2.21
H ₂ (<i>ms</i> -4-Tol) ₄ Chl	CH ₂ Cl ₂	SCE	0.74	0.98	-
H ₂ TAP, V	<i>o</i> -DCB	QRE (Fc/Fc)	0.82	-	2.52
H ₂ TACHl	<i>o</i> -DCB	QRE (Fc/Fc)	0.64	-	1.77
H ₂ Pc, VII	CH ₂ Cl ₂	SCE	0.93	1.14	1.71
H ₂ TBP, VI	DMSO	SCE	0.55	-	1.68
ZnTBP	DMF	SCE	0.38	-	1.86
Zn(β -Et) ₈ (<i>ms</i> -Ph) ₄ P	-	-	0.47	-	-
H(N-Me)(<i>ms</i> -4-Tol) ₄ P	CH ₂ Cl ₂	SCE	0.70	1.10	-

SCE и QRE (Fc/Fc) – насыщенный каломельный электрод и электрод на основе ферроцена, соответственно.

Большинство H₂P, как правило, подвергаются обратимому двухступенчатому электрохимическому окислению и восстановлению макроциклической системы [3, 23, 24]. Усредненные для преимущественно плоских β - (в частности, β -октаэтилпорфина или этиопорфина II) и мезо-замещенных порфиринов (например, мезо-тетрафенилпорфина III) потенциалы восстановления ($E_{1/2}$) составляют $-(1.3 \pm 0.3)$ В и $-(1.7 \pm 0.3)$ В, а окисления - $+(0.7 \pm 0.3)$ В и $+(1.1 \pm 0.3)$ В (см. табл. 1) [23]. В работе [28] приведена полная электрохимическая характеристика ряда продуктов аза- и бензоамещения порфиринов – лигандов фталоцианинов (H₂Pc, в частности, незамещенного соединения VII) и тетраазпорфиринов (H₂TAP, V) и обнаружено, что все эти соединения способны отдавать по два, а принимать до четырех электронов. Можно говорить о том, что расширение ароматической π -системы МГЦ, например, за счет тетрабензоили тетраафтазамещения в молекулах VI-IX, например, в ряду H₂TAP (V) – H₂Pc (VII) – H₂NPc (VIII, нафталоцианин) приводит к существенному снижению первого потенциала окисления. Такая тенденция к изменению величины $E_{1/2}^{Ox_1}$, а также слабый рост $E_{1/2}^{Red_1}$ наблюдается и в случае тетра-*трет*-бутилзамещенных соединений: H₂(β -*tert*-Bu)₄TAP (1.31; -0.74) – H₂(β -*tert*-Bu)₄Pc (0.95; -0.80) – H₂(β -*tert*-Bu)₄NPc (0.65; -0.89). Постепенное уменьшение потенциалов окисления происходит также в ряду: порфирины (0.9÷1.1) < порфиразины (0.7÷0.8) < тетрабензопорфирины (H₂TBP, 0.5÷0.7) [29] (см. табл. 1). Переход к металлокомплексам, в частности, к комплексным соединениям



H_2P с $Zn(II)$ (см. табл. 1), также заметно снижает потенциалы окисления МГЦ, обычно, на (0.25-0.30) В по первой ступени.

Значения окислительно-восстановительных потенциалов, макрогетероциклов порфиринового, тетрааза-, тетрабензо- и фталоцианинового типа коррелируют с их химической [10, 22, 27, 30-32] и термической [33-35] устойчивостью в окислительных средах (таблица 2). Так, по данным работы [27] константа скорости окисления лиганда этиопорфирина ($H_2(\beta-Alk)_8P$, II), алкилированного по всем восьми β -положениям молекулы, перекисью бензоила составляет всего $(3.05 \cdot 10^{-4}) \text{ c}^{-1}$. При этом величина $E_{1/2}$ лиганда H_2P зависит не только от типа ароматической молекулы и природы заместителей, но и от природы координированного металла и экстралигандов в составе комплекса. В работе [30] изучена кинетика окисления феофитина *a* (безметалльного хлорофилла *a*, соединение X) и его комплексов с $Cu(II)$, $Co(II)$, $Ni(II)$ и $Fe(II)$ в ледяной уксусной кислоте (НОАс) в присутствии нитрата калия. Было показано, что реакция окисления протекает мономолекулярно, независимо от концентрации нитрата, а введение металла в состав МГЦ катализирует процесс окисления феофитина.

Таблица 2. Кинетика окислительной деструкции перекисью водорода и нитратом калия азотистых макрогетероциклов [22, 30, 36]

Макрогетероцикл	Растворитель	Концентрация H_2O_2 , моль·л ⁻¹	Эффективная константа скорости $k_{эф}^{298}$, с ⁻¹ ·10 ³	Порядок реакции $n_{H_2O_2}$
H_2Pc , VII	17M H_2SO_4	0.12	1.77	1
	17M H_2SO_4	KNO_3 ($6.65 \cdot 10^{-4}$ моль·л ⁻¹)	оч. быстро	-
$ZnPc$	17M H_2SO_4	KNO_3 ($7.77 \cdot 10^{-3}$ моль·л ⁻¹)	0.30	-
H_2Chl , X	17.3M НОАс	KNO_3 ($6.83 \cdot 10^{-3}$ моль·л ⁻¹)	0.02	0
Хлорофилл (MgChl)	17.3M НОАс	KNO_3 ($6.83 \cdot 10^{-3}$ моль·л ⁻¹)	0.02	0
Полимерный фталоцианин* (H_2Pc) _{i=6-12}	17M H_2SO_4	0.281 KNO_3 ($4.91 \cdot 10^{-2}$ моль·л ⁻¹)	2.90 оч. быстро	1 -
		(NH_4) ₂ S ₂ O ₈ ($5.00 \cdot 10^{-2}$ моль·л ⁻¹)	4.70	1
H_2Pc , VII	17M H_2SO_4	(NH_4) ₂ S ₂ O ₈ ($5.00 \cdot 10^{-2}$ моль·л ⁻¹)	1.30	1
H_2TPyPA , IX	17M H_2SO_4	0.302	0.17	0.7

* Приведены первые константы скорости (*i* - максимально).

Совместное бензо- и аза-замещение в молекулах порфиринов приводит к их дестабилизации по отношению к окислителям [22, 27]. Вместе с тем, ситуация сильно зависит от природы конкретного окислителя, среды, природы металла в составе МР. Так, локализация реакционного центра окисления и механизмы процесса оказались для фталоцианина VII и его комплексов принципиально различными при проведении реакции в присутствии перекисей в нитробензоле [27] и в серной кислоте [30]. В серной кислоте местом локализации является единственный нацело протонированный мезо-атом азота. Более

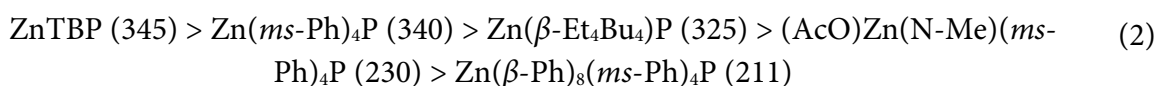
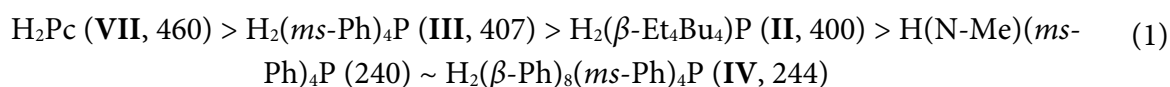


того, в связи с изменением среды в числе активных могут оказываться те МРс, которые были пассивными, и наоборот. В работе [31] изучена окислительная деструкция тетрабензопорфина (H_2TBP , тетрабензоконденсированного порфирина **VI**), а также его сульфо-, нитро-, amino- и других производных персульфатом калия в уксусной и серной кислотах. Все бензопорфирины оказались менее устойчивыми к окислению по сравнению с фталоцианином, за исключением $H_2TBP(SO_3H)_4$, который был стабильнее H_2Pc на порядок. Описанные факты согласуются с данными по потенциалам окисления соединений **VI** и **VII** (см. табл. 1).

Авторами [32] изучена кинетика окислительной деструкции π -электронодефицитного тетра-2,3-пиридинопорфираза (H_2TPyPA , **IX**, продукт дополнительного тетраазазамещения) и его комплексов перекисью водорода в 17M H_2SO_4 . Оказалось, что порядок реакции по H_2O_2 равен единице, а значение истинной константы (k_v , л·моль⁻¹·с⁻¹) изменяется от $1.72 \cdot 10^{-4}$ у H_2TPyPA до 0.126 у $PdTPyPA$, то есть эти соединения в 10-100 раз стабильнее по сравнению с соответствующими фталоцианинами [22].

В работе [27] показано, что скорости окисления этиопорфирина (**II**, $k = 3.05 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$), тетрабензопорфина (**VI**, $k = 15 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}$), тетраазапорфина (**V**, $k = 3.9 \cdot 10^{-6} \text{ c}^{-1}$) и фталоцианина (**VII**, $k = 2.43 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}$) перекисью бензоила соотносятся как $1 \div 500 \div 0.01 \div 80$ [27]. Таким образом, было показано, что тетрабензозамещение, приводящее к расширению ароматической π -системы H_2P и понижению потенциала окисления макрогетероцикла, резко понижает его резистентность по отношению к окислителям, тогда как электроноакцепторное тетрааза-замещение, наоборот, уменьшает скорости окисления. Комбинированный эффект тетрабензо- и тетраазазамещения во фталоцианине приводит к некоторому снижению устойчивости к окислителям по сравнению с H_2P .

Еще одним вариантом проведения окислительных процессов является деструкция МГЦ кислородом при повышенных температурах [29, 33-35]. Склонность рассматриваемых макрогетероциклов к термоокислительной деструкции в присутствии кислорода воздуха возрастает по мере снижения температуры начала процесса убыли массы (t_n , °C) в рядах лигандов (1) и их металлокомплексов (2) [29, 33].



Эти данные позволяют отметить снижение термоустойчивости МГЦ как в ряду лигандов, так и их цинковых комплексов по мере уменьшения ароматичности молекул и роста непланарности при переходе к сильно неплоским многократно замещенным соединениям, например, **IV**. Высокоароматичный H_2Pc (**VII**) и металлокомплекс цинка с H_2TBP (**VI**) в рассматриваемом случае наиболее термоустойчивы. При этом металлокомплексы всегда на 30-80 градусов менее стабильны к термоокислению по сравнению с лигандами, что согласуется с потенциалами их окисления, приведенными в таблице 1.

Проведенный анализ литературных данных позволяет сделать выводы о тенденциях изменения окислительной устойчивости порфиринов и их более ароматичных аза- и бензо-аналогов. В случае многочисленных H_2P , обладающей сильно неплоской



структурой макроцикла в силу многократного функционального замещения и других причин [37-40], ясность в этом вопросе отсутствует. Поэтому в настоящей работе приводятся и обсуждаются данные по окислению одного из наиболее пространственно искаженных порфиринов – додекафенилпорфина $\{H_2(\beta-Ph)_8(ms-Ph)_4P, IV\}$ и его преимущественно плоского аналога мезо-тетрафенилпорфина $\{H_2(ms-Ph)_4P, III\}$ перекисью водорода. Проводится анализ литературных данных по процессам окисления неплоских H_2P , а также возможных механизмов окислительных процессов.

Экспериментальная часть

Макрогетероциклы $H_2(ms-Ph)_4P$ (III) и $H_2(\beta-Ph)_8(ms-Ph)_4P$ (IV) синтезированы по известной методике [41]. Уксусная кислота и перекись водорода, использованные в работе, имели марку «ч». НОАс была подвергнута двукратному вымораживанию с последующим контролем содержания воды по методу Фишера.

Кинетику процесса окисления МГЦ III и IV перекисью водорода в среде ледяной НОАс контролировали спектрофотометрически по убыванию оптической плотности в полосе 724 нм электронного спектра поглощения (ЭСП). В качестве эталона сравнения был выбран мезо-тетрафенилпорфин $\{H_2(ms-Ph)_4P, III\}$.

В координатах $\lg \frac{A_0 - A_\infty}{A_t - A_\infty} - t$, где A_0 , A_t и A_∞ - оптическая плотность в начале, в

ходе и в конце опыта наблюдается характерная зависимость (рис. 1, слева), свидетельствующая о первом порядке реакции по порфирину. Эффективные константы скорости реакции окисления (3) представлены в таблице 3.

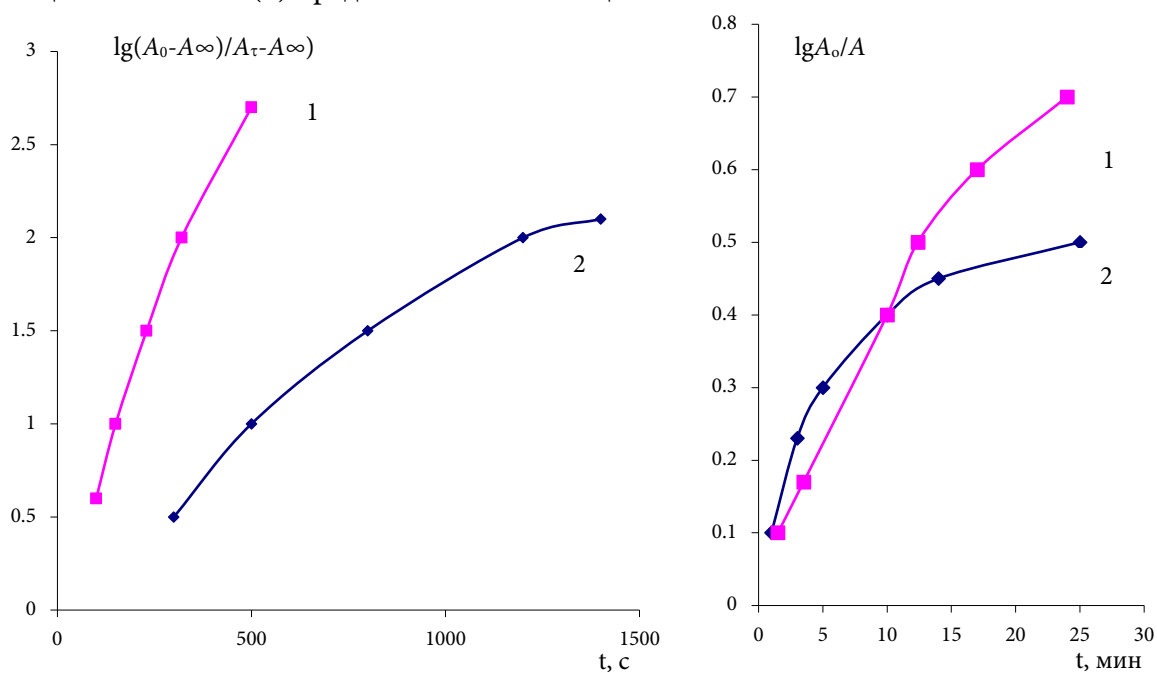


Рис. 1. Скорость реакции окисления додекафенилпорфина (IV, $C_{H_2P} = 10^{-5}$ моль·л⁻¹) перекисью водорода ($C_{H_2O_2} = 0.353$ моль·л⁻¹) в растворе ледяной НОАс (слева) и окисления полимерного фталоцианина $(H_2Pc)_i$ линейной структуры ($i = 12$) ($C_{H_2O_2} = 0.281$ м/л) в растворе 17М H_2SO_4 (справа) при 308 (1) и 298 (2) К



$$-\frac{dC_{H_2P}}{dt} = k_{эф} \cdot C_{H_2P} \quad (3)$$

На рис. 1 (справа) показана особенность кинетических зависимостей процесса окисления полимеров, то есть влияние полимерного состояния фталоцианина на его устойчивость [36].

Обсуждение результатов

Представляет интерес сравнить полученные и имеющиеся в литературе [2, 22, 27, 29-32] кинетические данные по окислительной деструкции тетрапиррольных и тетраизоиндольных макроциклов в растворах кислот и выяснить электронные и структурные факторы, которые определяют скорость разрушения ароматических макроциклов. Химическое, электрохимическое и фотохимическое окисление металлопорфиринов, металлофталоцианинов и их аналогов сопровождается окислением центрального атома металла, перераспределением спиновой плотности между центральным атомом металла и макроциклическим π -лигандом. В этом случае образуются катион-радикалы порфиринов [3, 23, 25], сильно осложняющие картину окислительных превращений соединений этого типа.

Рассмотрим возможные механизмы окисления на основе безметалльных макроциклов (лигандов) на основе H_2P (I), H_2Pc (VII) и их производных. Первые исследования были проведены на фталоцианине (VII) и его многочисленных комплексах (рис. 2) [22, 30]. В таблице 2 приведены кинетические данные по реакциям окисления азотистых макроциклов перекисью водорода, нитратом калия и персульфатом в кислых средах.

Значения стандартных окислительно-восстановительных потенциалов МГЦ VII (см. табл. 1) и его комплексов (от 0.342 В для $ZnPc$ до 0.725 В у $PtPc$) невелики, поэтому они легко реагируют с сильными окислителями [22]. Многие из них титруются в сернокислых растворах солями $Ce(IV)$. Лиганд VII быстро окисляется нитратом калия (см. табл. 2).

В работах [22, 30, 36] подробно обсуждался механизм реакции окисления фталоцианинов, схема которого схематично и в обобщенном виде может быть представлена как

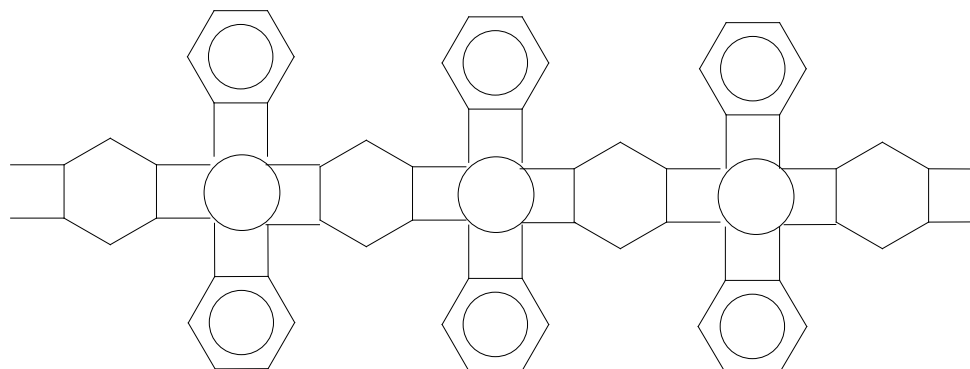
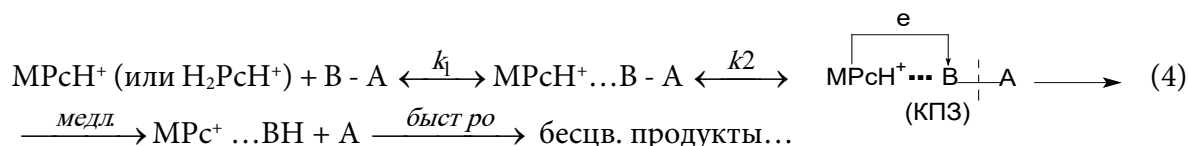


Рис. 2. Цепной полимерный фталоцианин на основе пиромеллитового тетранитрила



На первой стадии относительно быстро образуется Н-комплекс протонированного фталоцианина с основным центром (В:) окислителя В: - А. Окислителем может быть H_2O_2 , ONO_2^- , $^-\text{O}_3\text{S-O-O-SO}_3^-$ и другие частицы. На второй стадии H_2Pc передает протон, а затем электрон на разрыхляющую орбиталь окислителя с образованием комплекса с переносом заряда (КПЗ). Последний на лимитирующей стадии распадается на катион-радикал MPc^+ и фрагменты молекулы окислителя.

Введение в структуру VII пиридиновых остатков вместо бензольных ядер (H_2TpyPA , соед. VIII) сильно стабилизирует H_2Pc к окислителям (см. табл. 2). Причиной стабилизации VIII является снижение энергии ВЗМО макроциклического хромофора C_8N_8 вследствие сильного электроноакцепторного воздействия пиридиновых ядер. Этот электронный эффект затрудняет в процессе (4) образование КПЗ и его распад до катион-радикала H_2TpyPA^+ преимущественно за счет роста энергии активации. Кроме этой энергетической причины возможна еще кинетическая - связывание окислителя на четырех протонированных пиридиновых атомах азота, которое не может привести к окислению макроцикла. В целом константа скорости окисления VIII снижается по сравнению с VII больше, чем на порядок (см. табл. 2).

У собственно порфиринов из-за отсутствия таких уникальных реакционных центров локализации окислителя, которые есть у H_2Pc на периферии макроцикла (мезо-атомы азота), можно ожидать сильного понижения окислительной способности ароматического макроцикла. Существенно для порфиринов понижение энергии ВЗМО, которое приводит к росту потенциалов полуволны в процессах электрохимического окисления [23, 24, 29] (см. табл. 1).

Порфирины сильно уступают фталоцианинам в ароматичности [3, 29]. Поэтому они легче вступают в реакции присоединения реагентов по π -связям сопряженной системы (гидрирование, окислительное присоединение и др.) [3, 29]. По этой же причине окисление H_2P может сопровождаться присоединением элементов перекиси водорода (2OH) по различным положениям π -системы [3-6, 23]. Такое присоединение легче происходит в нейтральных растворителях и труднее в кислой среде. Обычно требуется повышенная электронная плотность на реакционных центрах, локализованных в мезо-положениях молекулы и по соседству с ними. У порфиразинов (V) и фталоцианинов (VII) мостиковые мезо-положения заняты атомами азота. По этой причине даже при высоких концентрациях H_2O_2 присоединение элементов перекиси водорода по π -связям не происходит. У молекул H_2P (соед. I-IV) возможно присоединение H_2O_2 , а также активных форм кислорода, например, синглетного $^1\text{O}_2$ [14, 15, 20, 42-44] по мезо- и соседнему с ним положениям. Однако эти вопросы недостаточно исследованы, поскольку реакции окисления органических соединений относятся к числу наиболее сложных, особенно если окисляются полифункциональные молекулы [26].

По сравнению с «классическим» порфирином III, имеющий преимущественно плоский макроцикл додекафенилпорфин IV относится к H_2P с сильно неплоской, пространственно искаженной структурой [29, 37]. Типичным для такого рода МГЦ является существенное батохромное смещение длинноволновой полосы в спектрах поглощения.



В отличие от H_2Pc и большинства H_2P додекафенилпорфин $\{H_2(\beta-Ph)_8(ms-Ph)_4P, IV\}$ не растворим ни в водной H_2SO_4 , ни в моногидрате. Он слабо растворяется в ледяной уксусной кислоте ($\lambda_1 = 724.0$ нм), дихлорметане ($\lambda_1 = 721.0$ нм), в $HCOOH$ ($\lambda_1 = 717.5$ нм), CF_3COOH ($\lambda_1 = 768$ нм), в смеси $HOAc-H_2SO_4$ ($\lambda_1 = 711.5$ нм), в ацетоне ($\lambda_1 = 736.0$ нм), в смеси ацетон- NH_3 ($\lambda_1 = 714.5$ раствор неустойчив. Для большинства перечисленных выше сред тетрафенилпорфин $\{H_2(ms-Ph)_4P, III\}$ демонстрирует величины λ_1 в области 640–655 нм, то есть на 75-100 нм гипсохромнее по сравнению с искаженным МГЦ **IV**.

Другим характерным признаком неплоских соединений класса H_2P , не содержащих выраженных электронодонорных или акцепторных заместителей, по сравнению с классическими порфиринами [4, 13, 29, 35, 37-41] является понижение потенциалов окисления ($E_{1/2}^{Oxi}$) по мере усиления непланарности и, практически, неизменность потенциалов восстановления ($E_{1/2}^{Redi}$). Это соответствует сближению граничных орбиталей (ВЗМО-НВМО) и согласуется с батохромным смещением длинноволновой Q_x полосы в ЭСП этих соединений. Такая закономерность наблюдается, например, для додеказамещенных порфиринов, например соединение **IV**, и их комплексов [29, 37], комплексов $Ni(II)$ с мезо-замещенными H_2P [39], у порфиринов и их комплексов {например, $Fe(III)$ и $Zn(II)$ } по мере последовательного β, β -гидрирования их π -систем [3, 38] и в меньшей степени у N -замещенных лигандов [29, 40]. Присутствие в молекуле H_2P (MP) заместителей различной электронной природы также приводит к характерным изменениям потенциалов. Если заместители находятся, например, в фенильных кольцах, то изменения потенциалов будут невелики (не более 0.1 В). Если же функциональная группа (как правило, электронный акцептор Cl, Br, NO_2) вступает непосредственно в β - или мезо- положение основного макроцикла, то это приводит к сильному положительному сдвигу редокс-потенциалов, который у неплоских H_2P может даже скомпенсировать снижение величины $E_{1/2}^{Oxi}$, вызванное искажением молекулы.

Подобно другим структурным типам порфиринов, неплоские H_2P и их комплексы могут достаточно легко окисляться кислородом воздуха в присутствии перекиси водорода, солей $Tl(III)$ или $Ce(IV)$, а также подвергаться восстановлению под действием квантов света и, например, аскорбиновой кислоты или гидразина [29, 37]. Комплексы рассматриваемого здесь додекафенилпорфина (**IV**) с большинством металлов предельно нестабильны в кислых средах и мгновенно диссоциируют до лигандов [29, 37], поэтому анализ их окислительной устойчивости к H_2O_2 и другим окислителям в этих условиях будет исключен из рассмотрения [30, 32, 36].

Из данных таблицы 3 следует, что соединение **IV** в растворах ледяной уксусной кислоты при высоких концентрациях H_2O_2 (0.35–0.45 М) окисляется со скоростью $k_{эф}^{298} = (1.9-6.4) \cdot 10^{-3} c^{-1}$, тогда как мезо-тетрафенилпорфин **III** при более высоких концентрациях H_2O_2 (0.66–0.79 М) со скоростью в несколько раз ниже ($k_{эф}^{298} = 1.4-2.1) \cdot 10^{-3} c^{-1}$. Уже в $1.29 \cdot 10^{-5}$ М растворе МГЦ **IV** в присутствии 0.449 М H_2O_2 в среде ледяной $HOAc$ реакция окисления при 298 К заканчивается за 10 минут. При окислении в рассматриваемых условиях порфириновые макроциклы расщепляются до бесцветных продуктов.

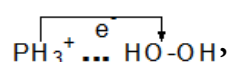


Таблица 3. Константы скорости реакции окисления $H_2(ms-Ph)_4P$ (III) и $H_2(\beta-Ph)_8(ms-Ph)_4P$ (IV) перекисью водорода в растворах НОАс

Соединение						
$H_2(ms-Ph)_4P$ (III, $C_{H_2P} = 2.0 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹)			$H_2(\beta-Ph)_8(ms-Ph)_4P$ (IV, $C_{H_2P} = 6.4 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹)			
$C_{H_2O_2}$, моль·л ⁻¹	T, К	$k_{эф} \cdot 10^{-3}$ с ⁻¹	$C_{H_2O_2}$, моль·л ⁻¹	T, К	$k_{эф} \cdot 10^{-3}$ с ⁻¹	
0.663	298	1.4±0.2	0.353	296	1.4±0.1	
	308	3.1±0.3		298	1.3±0.2	
0.750	298	2.0±0.3		308	6.4±0.2	
	308	3.2±0.2		318	13.8±1.1	
0.794	298	2.1±0.3		0.449	296	5.2±0.4
	308	3.5±0.3			298	6.4±0.3
			308		11.3±1.0	

Из данных таблицы 3 можно приближенно оценить порядок реакции окисления порфиринов III и IV по $C_{H_2O_2}$. У $H_2(ms-Ph)_4P$ он близок к единице, тогда как у сильно неплюского $H_2(\beta-Ph)_8(ms-Ph)_4P$ составляет значительно меньшую величину. Таким образом, макси-мальное фенилирование молекулы H_2P по периферии в случае соединения IV, приводящее к утяжелению молекулы, к возникновению низкоэнергетических колебательных состояний и к ожидаемой потере термической (см. ряды 1 и 2) или фотохимической [45] стабильности, неожиданно мало дестабилизирует молекулу IV в присутствии H_2O_2 . Между тем стерическое напряжение в макроцикле, создаваемое β - и мезо-фенильными кольцами молекулы IV, благоприятствует протеканию реакции окисления. По-видимому, причина заключается в более высокой основности соединения IV [46-48], которое, в отличие от МГЦ III, нацело протонируется в ледяной НОАс, что несколько снижает его способность к окислению.

Близость скоростей окисления перекисью водорода H_2Pc (см. табл. 2) в растворах H_2SO_4 ($1.77 \cdot 10^{-3}$) с⁻¹ и H_2P (фталоцианин и порфирины с неактивными функциональными группами C_6H_5 и др.) не оставляет сомнения в том, что в обоих случаях реакционный окислительно-восстановительный центр молекул – это их N-H⁺ связи. В первом случае они находятся в мезо-положении на периферии МГЦ, во втором – на центральных атомах азота реакционного центра $H_4N_4^{2+}$. У порфиринов на первой стадии, так же как и в случае H_2Pc (4), образуется Н-ассоциат $RH_4^{2+} \cdots H_2O_2$, который дает КПЗ на второй стадии:



а затем катион радикал $RH_2^{(+)} \cdots OH^-$ и OH^\cdot , которые в результате дальнейших превращений быстро образуют бесцветные продукты деструкции. Механизмы окислительной деструкции порфиринов с активными функциональными группами (циклопентанонное кольцо и винильная группа хлорофилла и его аналогов (соединение X), их лигандов; винильные группы протопорфиринов и гемов), по-видимому, намного сложнее, что следует из данных таблицы 2.

В большинстве работ по изучению процессов окисления анализ продуктов H_2P (MP) не проводился [3, 29]. Исключением является работа [49], в которой приводится пример окисления додеказамещенного аналога соединения IV $\{H_2[\beta, \beta-(CH_2)_4](ms-Ph)_4P\}$ и его фенил-замещенных производных нитритом натрия в трифторуксусной



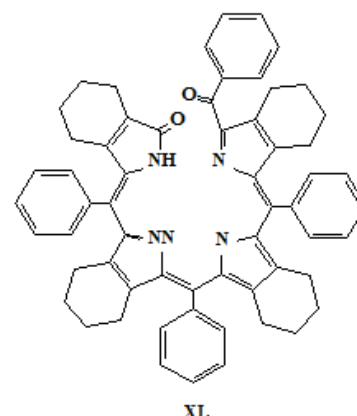
кислоте, селективными продуктами которого с выходом до 70% являются бензоил-билвердины (см. соединение **XI**).

Таким образом, в настоящей работе представлен анализ собственных и литературных данных по вопросам химической, термической и электрохимической устойчивости ароматических макрогетероциклов класса порфиринов, а также их бензо- и аза-аналогов, установлены электронные и структурные факторы, определяющие скорость разрушения ароматических макроциклов в присутствии окислителя. Показано, в частности, что значения окислительно-восстановительных потенциалов МГЦ порфиринового, а также тетрааза-, тетрабензо-порфиринового и фталоцианинового типа коррелируют с температурами начала их термоокислительной деструкции и скоростями разложения в окислительных средах. Совместное бензо- и аза-замещение в молекулах H_2P приводит к дестабилизации МГЦ по отношению к окислителям, при этом ситуация сильно зависит от природы окислителя (H_2O_2 , $S_2O_8^{2-}$ и NO_3^-), растворителя-среды (H_2SO_4 , $AcOH$), а также природы металла в составе МР. Существенное влияние оказывает полимерное состояние или пространственное искажение МГЦ. Показана идентичность механизмов реакции окисления безметалльных порфиринов и фталоцианинов перекисью водорода. В обоих случаях реакционным центром МГЦ являются N-H-связи – в мезо-положении (H_2Pc) или в координационной полости H_2N_4 молекулы, а пигменты расщепляются до бесцветных продуктов.

Работа выполнена с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ИГХТУ (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-671).

Список источников

1. Неорганическая биохимия / под ред. Г. Эйхгорна. М.: Мир, 1978. Т. 2. С. 5-113, 339-522.
2. Березин Б.Д., Ениколопан Н.С. Металлопорфирины. М.: Наука, 1988. 158 с.
3. Mashiko T., Dolphin D., Wilkinson G., Guillard R., McCleverty S.A. Porphyrins, hydroporphyrins, azaporphyrins, phthalocyanines, corroles, corrins and related macrocycles. Comprehensive coordination chemistry. Press: Oxford, 1987. Vol. 2. P. 813-898.
4. Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R. Handbook of porphyrin science. Singapore: World Scient. Publ., 2010-2016. Vol. 1-45.
5. Shelton R.A. Metalloporphyrins in catalytic oxidations. Marcel Dekker: New York, 1994. 390 p.
6. Тарасевич М.Р., Радюшкина К.А. Катализ и электрокатализ порфиринами. М.: Наука, 1982. 168 с.
7. Barona-Castaño J.C., Carmona-Vargas Ch.C., Brocksom T.J., De Oliveira K.T. Porphyrins as catalysts in scalable organic reactions // *Molecules*. 2016. Vol. 21, no. 3. P. 310. DOI: 10.3390/molecules21030310.
8. Gonsalves A.M.A.R., Pereira M.M., State of the art in the development of biomimetic oxidation catalysts // *J. of Molec. Catal. A: Chem.* 1996. Vol. 113, no. 1-2. P. 209-221. DOI: 10.1016/S1381-1169(96)00050-7.
9. Feng L., Wang K.-Yu., Joseph E., Zhou H.-K., Catalytic porphyrin framework compounds // *Trends in Chem.* 2020. Vol. 2, no. 6. P. 555-568. DOI: 10.1016/j.trechm.2020.01.003.
10. Simonova O.R., Zaitseva S.V., Koifman O.I. Oxidation kinetics of Zn-5,15 bis(ortho-methoxyphenyl)-2,3,7,8,12,13,17,18-octamethylporphyrin with organic peroxides in o-xylene // *Russ. J. Gen. Chem.* 2008. Vol. 78. P. 1260-1267. DOI: 10.1134/S1070363208060285.





11. Denis T.G.St., Huang Y.-Y., Hamblin M.R. Cyclic tetrapyrroles in photodynamic therapy: the chemistry of porphyrins and related compounds in medicine. Singapore: World Scient. Publ., 2013. Vol. 27. P. 255-301.
12. Giancola C., Caterino M., D'Aria F., Kustov A.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Starseva O.M., Berezin D.B., Pylina Y.I., Usacheva T., Amato J. Selective binding of a bioactive porphyrin-based photosensitizer to the G-quadruplex from the KRAS oncogene promoter // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. Vol. 145. P. 244-251. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.152.
13. Каримов Д.Р., Березин Д.Б., Томилова И.К. Корролы как ароматические аналоги корриноидов и витамина В₁₂: синтез, структурные особенности и свойства макрогетероциклов, перспективы химии материалов на их основе // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2020. Т. 1, вып. 1. P. 9-56. DOI: 10.52957/27821900_2020_01_9. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2020tom1no1>
14. Koifman O.I., Ageeva T.A., Beletskaya I.P. et al. Macroheterocyclic compounds - a key building block in new functional materials and molecular devices // *Macroheterocycles*. 2020. Vol. 13, no. 4. P. 311-467. DOI: 10.6060/mhc200814k.
15. Kustov A.V., Morshnev P.K., Kukushkina N.V. et al. Solvation, cancer cell photoinactivation and the interaction of chlorin photosensitizers with a potential passive carrier non-ionic surfactant Tween 80 // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 5294. DOI: 10.3390/ijms23105294.
16. Kustov A.V., Smirnova N.L., Berezin D.B., Berezin M.B. Blood porphyrins in binary mixtures of N,N-dimethylformamide with 1-octanol and chloroform: the energetic of solvation, solute-cosolvent interactions and model calculations // *J. Chem. Thermodyn.* 2015. Vol. 83. P. 104-109. DOI: 10.1016/j.jct.2014.12.013.
17. Kustov A.V., Smirnova N.L., Morshnev Ph.K. et al. Transurethral resection of non-muscle invasive bladder tumors combined with fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with chlorin e₆-type photosensitizers // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11, no.1. P. 233. DOI: 10.3390/jcm11010233.
18. Шухто О.В., Худяева И.С., Белых Д.В., Березин Д.Б. Агрегация гидрофобных хлоринов с фрагментами антимикробных препаратов в водных растворах этанола и Твин 80 // *Известия вузов. Химия и хим. технол.* 2021. Т. 64, вып. 11. С. 86-96. DOI: 10.6060/ivkkt.20216411.6500.
19. Berezin D.B., Makarov V.V., Znoyko S.A., Mayzlish V.E., Kustov A.V. Aggregation water soluble octaanionic phthalocyanines behavior and their photoinactivation antimicrobial effect in vitro // *Mend. Commun.* 2020. Vol. 30, no. 5. P. 621-623. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
20. Kustov A.V., Belykh D.V., Startseva O.M., Kruchin S.O., Venediktov E.A., Berezin D.B. New photosensitizers developed on a methylpheophorbide a platform for photodynamic therapy: Synthesis, singlet oxygen generation and modeling of passive membrane transport // *Pharmaceutica Analytica Acta*. 2016. Vol. 7, no. 5. P. 480-484. DOI: 10.4172/2153-2435.1000480.
21. Kustov A.V., Smirnova N.L., Berezin D.B., Berezin M.B. Thermodynamics of solution of proto- and mesoporphyrins in N,N-dimethylformamide // *J. Chem. Thermodyn.* 2015. Vol. 89. P. 123-126. DOI: 10.1016/j.jct.2015.05.016.
22. Berezin B.D. Coordination compounds of porphyrins and phthalocyanines. Wiley: Toronto, 1981. 286 p.
23. Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R. Electrochemistry of metalloporphyrins in non-aqueous media. The porphyrin handbook. Acad. Press: New York, 2000. Vol. 8. P. 1-114.
24. Kadish K.M., Royal G., Van Caemelbecke E., Gueletti L. Metalloporphyrins in non-aqueous media: database of redox potentials. The porphyrin handbook. Acad. Press: New York, 2000. Vol. 9. P. 1-219.
25. Сидоров А.Н., Маслов В.Г. Отрицательные ионы тетрапиррольных соединений // *Успехи химии*. 1975. Т. 44, вып. 4. С. 577-601.
26. Березин Б.Д., Березин Д.Б. Курс современной органической химии. М.: Высшая школа, 2003. С. 242-248.
27. Вульфсон С.В., Каляя О.Л., Лебедев О.Л., Лукьянец Е.А. Окислительно-восстановительные реакции фталоцианинов и родственных соединений. Кинетика и механизм взаимодействия фталоцианинов с перекисью бензоила // *Журн. орган. химии*. 1974. Т. 44, вып. 8. С. 1757-1763.
28. Li R., Zhang X., Zhu P., Ng D. K. P., Kobayashi N., Jiang J. Electron-donating or withdrawing nature of substituents revealed by the electrochemistry of metal-free phthalocyanines // *Inorg. Chem.* 2006. Vol. 45, no. 5. P. 2327-2334. DOI: 10.1021/ic051931k.
29. Березин Д.Б. Макроциклический эффект и структурная химия порфиринов. М.: Красанд, 2010. 424 с.



30. Березин Б.Д., Сенникова Г.В. Кинетика окислительной деструкции комплексов фталоцианина и феофитина // *Журн. физ. химии*. 1969. Т. 43, вып. 10. С. 2499-2504.
31. Потапова Т.И., Петрова Т.А., Лисова Н.Н., Березин Б.Д. Окислительная деструкция тетрабензопорфирина и его замещенных // *Известия вузов. Химия и хим. технол.* 1989. Т. 32, вып. 1. С. 42-45.
32. Акопов А.С., Быкова В.В., Березин Б.Д. Кинетика окислительной деструкции тетра-2,3-пиридинпорфирина и его комплексов в реакции с перекисью водорода // *Журн. орган. химии*. 1983. Т. 19, вып. 3. С. 581-585.
33. Антига Е.В., Баранников В.П., Березин М.Б., Вьюгин А.И. Физическая химия растворов макрогетероциклических соединений // *Сборник "Проблемы химии растворов и технологии жидкофазных материалов"*. Иваново: ИХР РАН, 2001. С. 217-248.
34. Pop S.-F., Ion R.-M., Corobea M.C., Raditoiu V. Spectral and thermal investigations of porphyrin and phthalocyanine nanomaterials // *J. Optoelectr. Adv. Mater.* 2011. Vol. 13, no. 7. P. 906-911.
35. Березин Д.Б., Каримов Д.Р., Баранников В.П., Семейкин А.С. Исследование термоустойчивости порфиринов с химически активной NH-связью и их ассоциатов с электронодонорными растворителями // *Журн. физ. химии*. 2011. Т. 85, вып. 12. С. 2325-2330. DOI: 10.1134/S0036024411120041.
36. Шорманова Л.П., Березин Б.Д. Окислительная деструкция полимерного фталоцианина и его комплексных соединений // *Высокомолек. соед.* 1970. Т. 12, вып. 3, С. 692-696.
37. Senge M.O., Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R. Highly substituted porphyrins. The porphyrin handbook. Acad. Press: New York, 2000. Vol. 1. P. 239-347.
38. Flitsch W. Hydrogenated porphyrin derivatives: hydroporphyrins // *Adv. Heterocycl. Chem.* 1988. Vol. 43. P. 73-126. DOI: 10.1016/S0065-2725(08)60253-6.
39. Veyrat M., Ramasseul R., Turowska-Tyrk I., Scheidt W.R., Autret M., Kadish K.M., Marchon J.-C. Nickel(II) and Zinc(II) meso-tetracyclohexylporphyrins. Structural and electronic effects induced by meso-cyclohexyl substitution in metalloporphyrins // *Inorg. Chem.* 1999. Vol. 38, no. 8. P. 1772-1779. DOI: 10.1021/ic981233i.
40. Березин Д.Б. N-замещенные порфириноиды: строение, спектроскопия, реакционная способность. LAMBERT Acad. Publ.: Saarbrücken, 2012. 56 с.
41. Березин Д.Б., Андрианов В.Г., Семейкин А.С. Проявление структурных особенностей молекул порфиринов в их ЭСП // *Опт. спектроскопия*. 1996. Т. 80, вып. 4. С. 618-626.
42. Кустов А.В., Березин Д.Б., Стрельников А.И., Лапочкина Н.П. Противоопухолевая и антимикробная фотодинамическая терапия: механизмы, мишени, клинико-лабораторные исследования. Практическое руководство / под ред. проф. А.К. Гагуа. М.: Ларго, 2020. 108 с.
43. Kustov A.V., Morshnev Ph.K., Kukushkina N.V., Krestyaninov M.A., Smirnova N.L., Berezin D.B., Kukurina G.N., Belykh D.V. The effect of molecular structure of chlorin photosensitizers on photo-bleaching of 1,3-diphenylisobenzofuran – the possible evidence of iodine reactive species formation // *Comptes Rendus Chimie*. 2022. Vol. 25. P. 97-102. DOI: 10.5802/crchim.158.
44. Венедиктов Е.А., Туликова Е.Ю., Рожкова Е.П., Белых Д.В., Худяева И.С., Березин Д.Б. Синтез, спектрально-люминесцентные и фотохимические свойства трикатионного производного хлорина е₆ с триметиламмонийными группами // *Макрогетероциклы*. 2017. Т. 10, вып. 3. С. 295-300. DOI: 10.6060/mhc170404v.
45. Березин Д.Б., Лихонина А.Е. Влияние среды на флуоресцентные характеристики, фото- и термоустойчивость собственно порфиринов различного строения // *Журн. общей химии*. 2018. Т. 88, вып. 10. С. 1651-1658. DOI: 10.1134/S0044460X18100116.
46. Takeda J., Ohya T., Sato M. A ferrochelate transition-state model. Rapid incorporation of copper (II) into nonplanar dodecaphenylporphyrin // *Inorg. Chem.* 1992. Vol. 31, no. 13. P. 2877-2880. DOI: 10.1021/ic00039a038.
47. Sazanovich I.V., Van Hoek A., Panarin A.Yu., Bolotin V.L., Semeykin A.S., Berezin D.B., Chirvony V.S. The photophysical and metal coordination properties of the N-CH₃ substituted porphyrins: H(NCH₃)TPP vs H(NCH₃)OEP // *J. Porph. Phthaloc.* 2005. Vol. 9, no. 1. P. 59-67. DOI: 10.1142/S1088424605000113.
48. Березин Д.Б. Роль энтропийного фактора в кинетике комплексообразования неплоских порфиринов с локализованным и делокализованным типом NH-связи // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022.



Т. 3, вып. 1. С. 48-57. DOI: 10.52957/27821900_2022_01_48. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1>

49. **Ongayi O., Fronczek F.R., Vicente M.G.H.** Benzoylbiliverdins from chemical oxidation of dodeca-substituted porphyrins // *Chem. Comm.* 2003. Vol. 9, no. 18. P. 2298-2299. DOI: 10.1039/B306586C.

Поступила в редакцию 29.08.2022

Одобрена после рецензирования 12.09.2022

Принята к опубликованию 12.09.2022



Научная статья

УДК 547.822.5

DOI: 10.52957/27821900_2022_03_48

СИНТЕЗ ПИРИДИН- И ПИПЕРИДИНСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 2,6-ДИНИТРОГАЛОГЕНБЕНЗОЛОВ

Л. А. Мохова¹, А. А. Соколов²

Любовь Андреевна Мохова, студент; Александр Андреевич Соколов, канд. хим. наук, старший научный сотрудник

¹Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия

²Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, morose@mail.ru

Ключевые слова:

4-хлор-3-нитробензойная кислота, соли N-(2,6-динитроарил)-пиридиния, N-(2,6-динитроарил)-пиперидины, нитрование, кватернизация пиридина

Аннотация. Исследовано нитрование 4-хлор-3-нитробензойной кислоты. Субстрат является сильно дезактивированным для реакций S_EAr , и требуются жесткие условия для их проведения (безводный KNO_3 в концентрированной H_2SO_4 при 165 °С в течение 10 часов). Разработаны методики превращения 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты и её сложного эфира в новые полициклические системы, содержащие пиридиновый или пиперидиновый фрагменты в реакциях кватернизации и восстановления.

Для цитирования:

Мохова Л.А., Соколов А.А. Синтез пиридин- и пиперидинсодержащих полициклических соединений на основе 2,6-динитрогалогенбензолов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, вып. 3. С. 48-57. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Введение

2,6-Динитрогалогенбензолы являются ценными продуктами органического синтеза, так как находят применение в получении биологически активных веществ [1-13].

При этом для формирования таких соединений 2,6-динитрогалогенбензолы вводят в реакцию с гетероциклическими фрагментами или превращают в часть конденсированной гетероциклической системы. Известно, что азотсодержащие гетероциклы считаются одними из наиболее значимых структурных компонентов лекарственных препаратов [14-15] и двумя самыми распространенными являются пиперидин и пиридин [16-17].

В то же время синтез 2,6-динитрогалогенбензолов затруднен, так как обычный способ получения нитрогалогенаренов через нитрование является неподходящим из-за *мета*-ориентирующего эффекта NO_2 -группы, что приводит к изомерным 2,4-динитроаренам. Это сильно увеличивает стоимость подобных веществ и препятствует производству широкого круга полезных соединений на их основе.

Для избегания вышеназванной проблемы требуется блокировать четвертое положение ароматического кольца. Подходящей группой для этого по ряду причин является

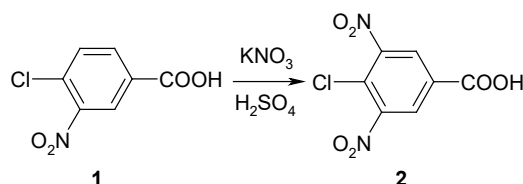


карбоксильная: 1) в 4-галоген-3-нитробензойной кислоте она ориентирует вступление второй NO_2 -группы в требуемое положение, 2) она способна к химической трансформации с получением производных карбоновых кислот (например, сложных эфиров) и 3) способна отщепляться при декарбоксилировании.

Целью данной работы является разработка методик превращения 4-хлор-3-нитробензойной кислоты в 2,6-динитрогалогенарены, с последующим введением в них азотсодержащего гетероциклического фрагмента.

Основная часть

На первом этапе работы была проведена отработка методики нитрования 4-хлор-3-нитробензойной кислоты (**1**). Учитывая дезактивирующий эффект NO_2 - и COOH -групп, использовали безводный нитрат калия в концентрированной серной кислоте:



Первоначально нитрование проводили при $120\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 5 часов при соотношении субстрат: нитрующий агент = 1 к 1.2. После синтеза реакцию охлаждали и выливали в лёд. Выпавший желтоватый осадок отфильтровывали под вакуумом, промывая водой, и сушили в сушильном шкафу. Из сухого остатка отбирали пробу и анализировали соотношение исходного **1** к продукту реакции – 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоте (**2**) с помощью интегрирования сигналов в ^1H ЯМР-спектрах. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Конверсия 4-хлор-3-нитробензойной кислоты (**1**) в 4-хлор-3,5-динитробензойную кислоту (**2**) при нитровании нитратом калия в серной кислоте

№ опыта	Температура, $^\circ\text{C}$	Время реакции, ч	Соотношение 1 к 2
1	120	5	3
2	140	5	1.6
3	140	8	0.38
4	130	10	0.27
5	140	10	0.20
6	150	10	0.15
7	160	10	0.04
8	165	10	0.01
9	170	7 ^a	-

^a - реакционная масса приобрела черный цвет, поэтому опыт прекратили.

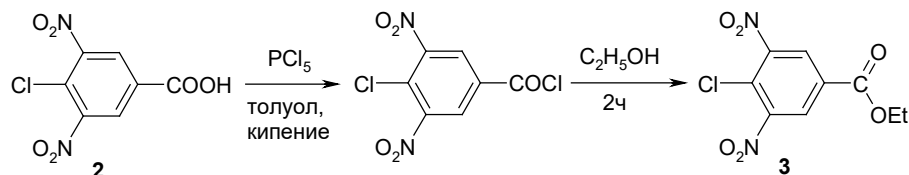
При этом большая часть субстрата оставалась непрореагировавшей (опыт 1). Это свидетельствовало о низкой реакционной способности кислоты **1** в реакциях $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$. Поэтому для получения целевого продукта было проведено варьирование температуры и времени процесса нитрования.

Оказалось, что минимальное содержание исходного соединения наблюдалось при нитровании в течение 10 часов при температуре $165\text{ }^\circ\text{C}$ и двукратном избытке KNO_3 (опыт 8). Выход продукта составил 68%. Такое невысокое количество, по-



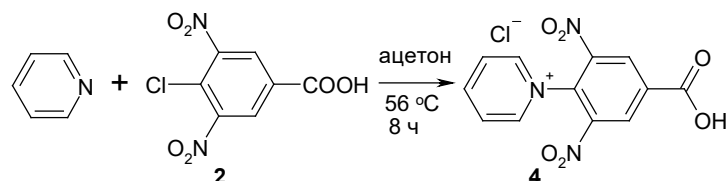
видимому, вызвано деструктивными окислительными процессами в среде горячей серной кислоты. Дальнейшее повышение температуры синтеза приводило к почернению и осмолению реакционной массы (опыт 9).

Далее была проведена функционализация 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты (**2**) в реакции нуклеофильного замещения у ацильного атома углерода с целью получить сложный эфир **3**:



Для этого вначале превращали субстрат в хлорангидрид действием пятихлористого фосфора. Полученный продукт не выделяли, а прямо в колбу к нему добавляли обезвоженный этанол и перемешивали 2 часа, после чего упаривали избыток спирта. При охлаждении происходила кристаллизация целевого этил 4-хлор-3,5-динитробензоата (**3**) с выходом 82%.

Далее были поставлены опыты по формированию из **2** и **3** четвертичных солей пиридиния в реакции кватернизации пиридина:



В случае кислоты **2** процесс вели в растворе обезвоженного ацетона при нагревании и перемешивании. По мере протекания реакции в колбе появлялись частицы нерастворимой в ацетоне соли пиридиния **4**. После 8 часов раствор охлаждали и отфильтровывали выпавший осадок желтого цвета, промывали свежим ацетоном и сушили в шкафу. Выход хлорид N-(4-карбокси-2,6-динитрофенил)пиридиния составил 80%. ^1H ЯМР-спектр продукта представлен на рис. 1.

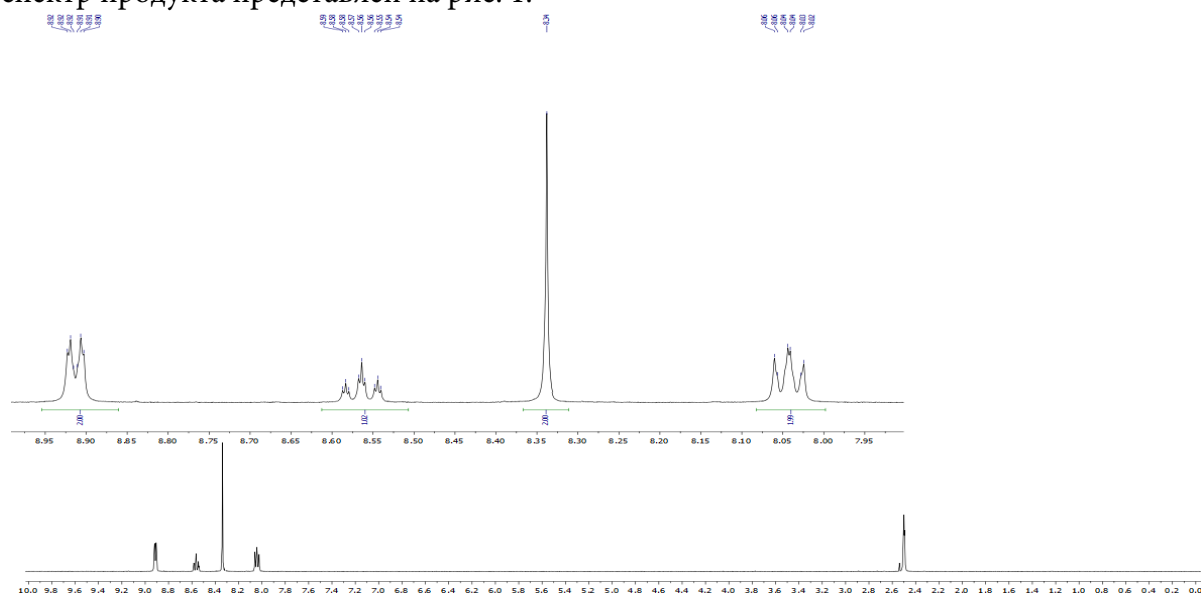
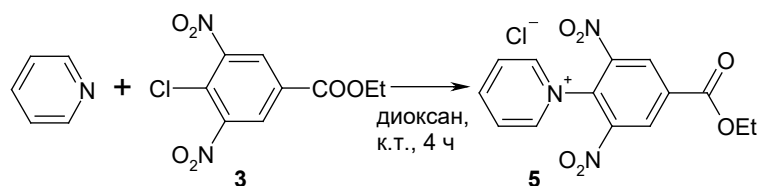


Рис. 1. ^1H ЯМР-спектр хлорида N-(4-карбокси-2,6-динитрофенил)пиридиния (Bruker DRX400, SF=400 МГц, растворитель и внутренний стандарт DMSO- d_6)



На нём было 5 сигналов: 4 в области ароматики от протонов фенильного и пиридинового фрагмента и один синглет в области очень высоких частот при 11.14 м.д. от атома водорода COOH-группы. Все пики были сдвинуты в область слабого поля относительно бензола вследствие сильного электроноакцепторного эффекта функциональных групп и эндоциклического атома азота, несущего полный формальный положительный заряд. Вследствие его действия на α -углероды их протоны были сильно дезэкранированы и давали дублет триплетов при 8.91 м.д. В несколько более низких частотах располагался триплет триплетов от водорода при γ -углероде пиридиниевого фрагмента. При 8.34 м.д. наблюдался синглет от двух эквивалентных атомов водорода бензольного кольца, имеющих в *орто*- и *пара*-положении NO₂ и в *орто*-положении COOH-группу. Наконец в самом сильном поле из всех сигналов выходил пик в виде триплета дублетов от водородов β -углеродов пиридина (8.04 м.д.).

Проведение реакции кватернизации пиридина с этил 4-хлор-3,5-динитробензоатом в ацетоне при нагревании приводило к смеси трудноразделимых продуктов. При осуществлении процесса при комнатной температуре также не удалось выделить целевое соединение в чистом виде. Только смена растворителя на диоксан позволила получить хлорид N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния (5):



Для вещества был записан ¹H ЯМР-спектр (рис. 2), в котором в отличие от соединения 4 отсутствовал пик от протона карбоксильной группы. При этом отмечалась аномалия – количество сигналов от протонов бензольного кольца и этильной группы было удвоенным, при этом интенсивность двух наборов была одинаковая, но второй смещен относительно первого: для пиков фенильного фрагмента и CH₂-алкильной цепи смещение составляло 0.3 м.д., для CH₃-алкильной цепи - 0.15 м.д.

Такое необычное увеличение числа пиков возможно вызвано образованием двух пространственных изомеров хлорида N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния (5), отличающихся взаимным расположением пиридинового и бензольного фрагмента относительно друг друга. При этом вращение их вокруг простой связи заторможено вследствие наличия двух нитрогрупп, что может способствовать закреплению молекул в определенной конформации.

Для подтверждения полученной структуры хлорида N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния был снят его масс-спектр с ионизацией электронным ударом. Можно отметить очень низкую интенсивность пика молекулярного иона (*m/z* 318), что свидетельствует о низкой устойчивости четвертичной соли при жесткой ионизации. При этом происходило отщепление от молекулярного иона пиридинового фрагмента с *m/z* 79, являющимся базовым пиком. Полученный катион с *m/z* 239 претерпевал потерю алкильной цепи, и при отрыве C₂H₅ образовался радикал динитробензойной кислоты с *m/z* 211. Остальные осколочные ионы имели малую интенсивность.

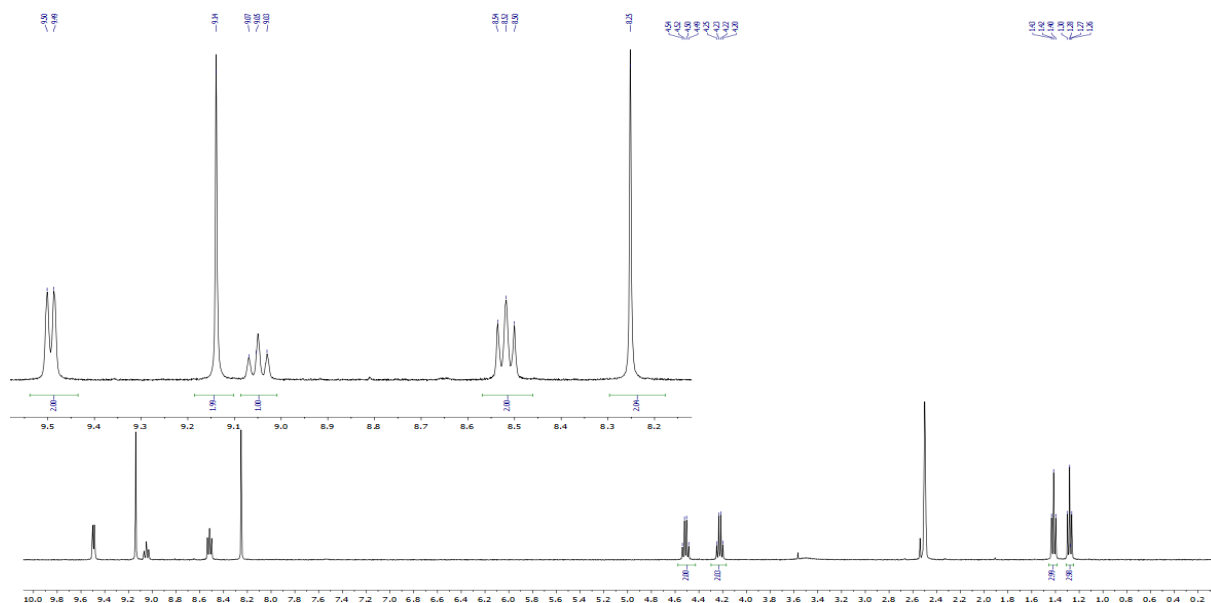
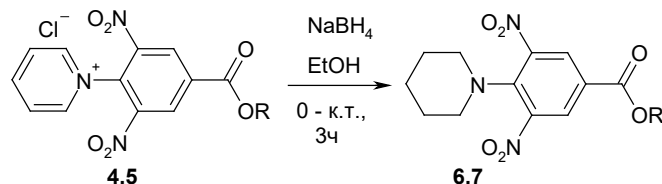


Рис. 2. ^1H ЯМР-спектр хлорида N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния (Bruker DRX400, SF=400 МГц, растворитель и внутренний стандарт $\text{DMSO-}d_6$)

Важно отметить, что обе соли пиридиния **4** и **5** не описаны в литературе (поиск велся по базе данных Reaxus), то есть были синтезированы впервые в данной работе.

Далее для получения производных пиперидина было предложено провести восстановление пиридинового цикла в веществах **4** и **5**. Это было осуществлено боргидридом натрия в спирте:



где в **4,6** R=H, **5,7** R=Et

Реакцию вели в этаноле при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение одного часа, а затем при комнатной температуре в течение ещё двух часов. Был взят четырехкратный избыток NaBH_4 . Это позволило синтезировать вещества **6** и **7** с выходом 77 и 72%.

Соединения были охарактеризованы с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии. На протонном спектре 3,5-динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензойной кислоты наблюдались 4 сигнала (рис. 3). Два пика в виде мультиплетов при 1.55 м.д. с интегральной интенсивностью 6 и при 2.98 м.д. с интегральной интенсивностью 4 принадлежали атомам водорода пиперидинового фрагмента. Сигнал при 2.98 м.д. очевидно давали атомы водорода при двух α -углеродах цикла, смещенных относительно других в область более высоких частот из-за индуктивного эффекта эндоциклического атома азота. В ароматической области спектра наблюдался один синглет при 8.40 м.д. от двух водородов бензола. Атом H карбоксильной групп выходил в самом слабом поле при 13.70 м.д.

В ^1H ЯМР -спектре этил-3,5-динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензоата (**7**) (рис. 4) в отличие от соединения **6** присутствовали два дополнительных пика от этильной группы: триплет при 1.32 м.д. и квартет при 4.34 м.д. Сигналы финильного фрагмента и гетероцикла имели примерно такие же значения химических сдвигов.



Оба вещества **6** и **7** описаны только в одной статье [18], а их ЯМР-спектры записаны впервые.

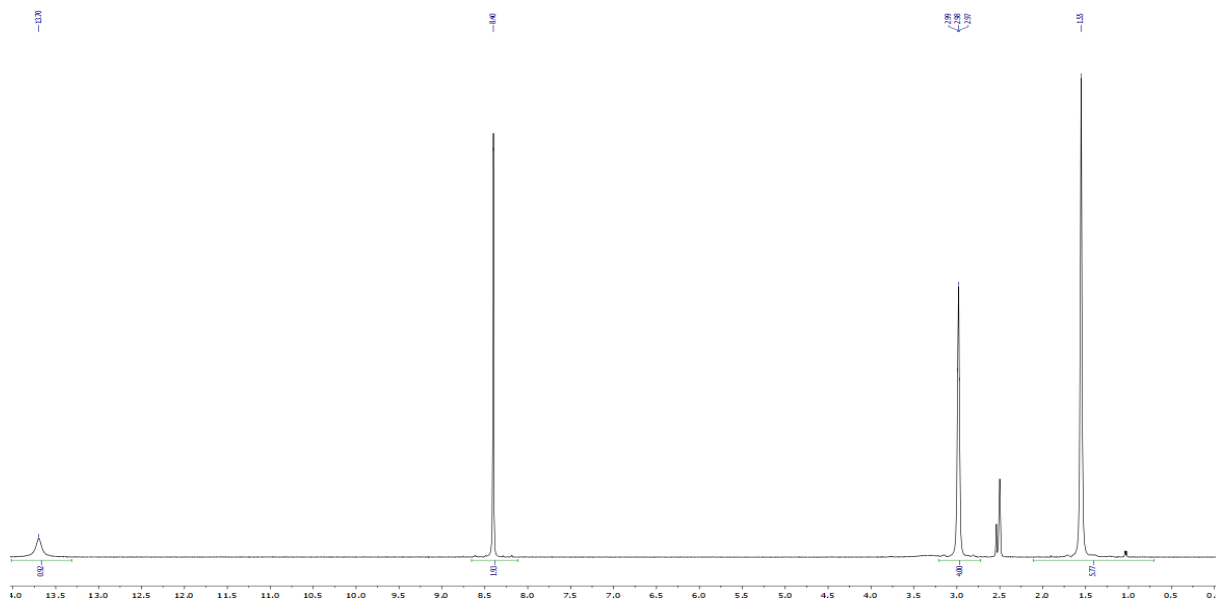


Рис. 3. ^1H ЯМР-спектр 3,5-динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензойной кислоты (Bruker DRX400, SF=400 МГц, растворитель и внутренний стандарт $\text{DMSO-}d_6$)

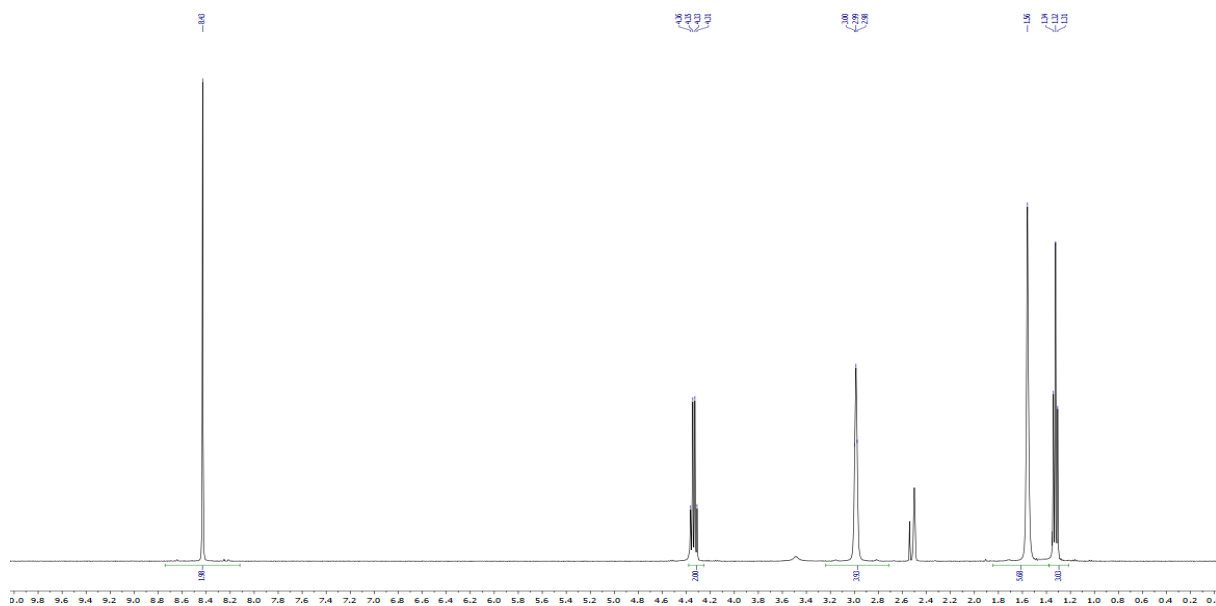


Рис. 4. ^1H ЯМР-спектр этил 3,5-динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензоата (Bruker DRX400, SF=400 МГц, растворитель и внутренний стандарт $\text{DMSO-}d_6$)

В результате проведенного исследования были отработаны методики, во-первых, получения 2,6-динитрогалогенбензолов, содержащих карбоксильную или сложноэфирную группу, во-вторых, синтеза на основе 2,6-динитрогалогенбензолов полифункциональных молекул, содержащих пиридиновый или пиперидиновый фрагмент.

Синтезированные в результате работы *N*-(2,6-динитрофенил)пиперидины и соли *N*-(2,6-динитрофенил)пиридиния интересны в качестве субстратов для возможной внутримолекулярной восстановительной гетероциклизации с формированием



1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазолов или пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов, обладающих высокой биологической активностью.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе Poly Therm A со скоростью нагревания 3 °С/мин и не корректировали. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» для растворов ДМСО-*d*₆. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ¹H ЯМР (δ 2.50 м.д.). Масс-спектры были записаны на приборе FINNIGAN MAT. INCOS 50, энергия электронного потока 70 эВ.

Методика синтеза соединения 2

В трехгорлую колбу вносили 4.00 г (19.85 ммоль) 4-хлор-3-нитробензойной кислоты и приливали 15 мл концентрированной H₂SO₄. Растворяли субстрат при перемешивании и нагревании до 80 °С. После этого прикапывали раствор 4.01 г (39.66 ммоль) нитрата калия в 15 мл концентрированной H₂SO₄ в течение 10 мин. По окончании внесения реактанта нагревали колбу до 165 °С и перемешивали раствор в течение 10 часов. Затем охлаждали до комнатной температуры и выливали реакционную массу в лёд. Отфильтровывали выпавший осадок под вакуумом, промывая большим количеством воды до рН=7. Сушили в шкафу при 70 °С.

4-хлор-3,5-динитробензойная кислота (2). Выход 3.35 г. (68%). *T*_{пл.} = 159–162 °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ, м.д.: 8.76 с (2H, H², H⁶), 13.98 с (COOH).

Методика этерификации 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты

В трехгорлую колбу вносили 10.04 г (40.73 ммоль) 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты и приливали 50 мл толуола. Нагревали до растворения при перемешивании и присыпали порциями 8.90 г (42.77 ммоль) пятихлористый фосфор (PCl₅). После окончания выделения газа (HCl), нагревали раствор до кипения и упаривали до ~10 мл. Затем приливали в колбу 20 мл абсолютного этанола. Перемешивали полученный раствор 2 часа. Отфильтровывали выпавший осадок под вакуумом, промывая абсолютным спиртом. Сушили в шкафу при 70 °С.

Этил 4-хлор-3,5-динитробензоат (3). Выход 9.20 г. (82%). *T*_{пл.} = 81–83 °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ, м.д.: 1.36 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 4.40 кв (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 8.81 с (2H, H², H⁶).

Методика получения четвертичных солей пиридиния из 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты и её сложного эфира

В трехгорлую колбу вносили 2.00 г (8.11 ммоль) 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты, приливали 10 мл ацетона и 1.3 мл (16.2 ммоль) пиридина. Нагревали при перемешивании реакционную массу до 56 °С, реакцию вели в течение 8 часов. Охлаждали раствор до комнатной температуры и отфильтровывали выпавший осадок под вакуумом, промывая обезвоженным ацетоном. Сушили в шкафу при 70 °С.



Хлорид N-(4-карбокси-2,6-динитрофенил)пиридиния (4). Выход 2.13 г. (80%). $T_{\text{пл}} = 174.5\text{--}178.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ , м.д.: 8.04 тд (2H, H³, H⁵, J 6.6, 1.6 Гц), 8.34 с (2H, H³, H⁵), 8.56 тт (1H, H⁴, J 7.8, 1.6 Гц), 8.91 дт (2H, H², H⁶, J 5.0, 1.6 Гц), 11.14 с (COOH).

В трехгорлую колбу вносили 2.00 г (7.3 ммоль) этил 4-хлор-3,5-динитробензоата, приливали 10 мл диоксана. После растворения субстрата приливали 0.8 мл (9.9 ммоль) пиридина и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Отфильтровывали выпавший осадок под вакуумом, промывая обезвоженным ацетоном. Сушили в шкафу при 70 $^{\circ}\text{C}$.

Хлорид N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния (5). Выход 2.03 г. (79 %). $T_{\text{пл}} = 215.5\text{--}219.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ , м.д.: 1.28 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.42 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 4.22 кв (2H, CH₂, J 7.1 Гц), 4.52 кв (2H, CH₂, J 7.1 Гц), 8.25 с (2H, 2H, H³, H⁵), 8.52 т (2H, H³, H⁵, J 7.8), 9.05 т (1H, H⁴, J 7.8 Гц), 9.14 с (2H, H³, H⁵), 9.49 д (2H, H², H⁶, J 5.6 Гц).

Методика восстановления четвертичных солей пиридиния

Хлорид N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния или хлорид N-(4-карбокси-2,6-динитрофенил)пиридиния (24 ммоль) растворяли в 20 мл C₂H₅OH, затем порциями добавляли 3,65 г боргидрида натрия (96 ммоль) при 0 $^{\circ}\text{C}$. Смесь продолжали перемешивать при 0 $^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, затем добавляли 5 мл воды. Смесь экстрагировали CHCl₃ (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Остаток очищали перекристаллизацией в изопропиловом спирте с получением целевых продуктов.

3,5-Динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензойная кислота (6). Выход 77%. $T_{\text{пл}} = 226\text{--}228.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ , мд: 1.55 м (6H, пиперидин), 2.98 м (4H, пиперидин), 8.40 с (2H, H^{2,6}), 13.70 с (1H, COOH).

Этил 3,5-динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензоат (7). Выход 72%. $T_{\text{пл}} = 88\text{--}92.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ , м.д.: 1.32 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.56 м (6H, пиперидин), 2.99 м (4H, пиперидин), 4.34 кв (2H, CH₂, J 7.1 Гц), 8.43 с (2H, H^{2,6}).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук № МК-3459.2022.1.3.

Список источников

1. Rehman A., Hussain M., Rehman Z., Ali S., Rauf A., Nasim F.H., Helliwell M. Self-assembled pentagonal bipyramidal and skew trapezoidal organotin(IV) complexes of substituted benzoic acids: Their antibacterial, antifungal, cytotoxic, insecticidal and urease inhibition activities // *Inorg. Chim. Acta*. 2011. Vol. 370. P. 27-35. DOI: 10.1016/j.ica.2011.01.007. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020169311000144>
2. Gautam N., Goyal K., Saini O., Kumar A., Gautam D.C. Synthesis and biological activity of substituted 3-fluoro/3-trifluoromethyl 10H-phenothiazines, its ribofuranosides and sulfones // *J. Fluor. Chem*. 2011. Vol. 132. P. 420-426. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2011.04.012. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022113911001230>



3. Remes C., Paun A., Zarafu I., Tudose M., Caproiu M.T., Ionita G., Bleotu C., Matei L., Ionita P. Chemical and biological evaluation of some new antipyrene derivatives with particular properties // *Bioorg. Chem.* 2012. Vol. 41-42. P. 6-12. DOI: 10.1016/j.bioorg.2011.12.003. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045206811001064>
4. Jangid D.K., Guleria A., Gautam D.C., Yadav H., Mathur M., Swami A.K. Antimicrobial studies, synthesis and characterization of novel 1-nitro-10H-phenothiazine bearing sulfone/nucleoside moieties // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* 2019. Vol. 38. P. 533-549. DOI: 10.1080/15257770.2019.1576879. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15257770.2019.1576879>
5. Al-Hiari M., Qaisi A.M., El-Abadelah M.M., Voelter W. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Substituted 3-(Aryl)- and 3-(Heteroaryl)indoles // *Monatshefte für Chemie.* 2006. Vol. 137. P. 243-248. DOI: 10.1007/s00706-005-0424-6. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00706-005-0424-6>
6. Gautam N., Gupta S., Ajmera N., Gautam D.C. Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of 10H-Phenothiazines, Their Sulfones and Ribofuranosides // *J. Heterocycl. Chem.* 2012. Vol. 49. P. 710-715. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.771>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jhet.771>
7. Zhang B., Pang L., Nautiyal M., Graef S.D., Gadakh B., Lescrinier E., Rozenski J., Strelkov S.V., Weeks S.D., Aerschot A.V. Synthesis and Biological Evaluation of 1,3-Dideazapurine-Like 7-Amino-5-HydroxymethylBenzimidazole Ribonucleoside Analogues as Aminoacyl-tRNA Synthetase Inhibitors // *Molecules.* 2020. Vol. 25. P. 1-24. DOI: 10.3390/molecules25204751. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/20/4751>
8. Sykes B.M., Atwell G.J., Hogg A., Wilson W.R., O'Connor C.J., Denny W.A. N-Substituted 2-(2,6-Dinitrophenylamino)propanamides: Novel Prodrugs That Release a Primary Amine via Nitroreduction and Intramolecular Cyclization // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42. P. 346-355. DOI: 10.1021/jm960783s. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm960783s>
9. Baguley T.D., Nairn A.C., Lombroso P.J., Ellman J.A. Synthesis of benzopentathiepin analogs and their evaluation as inhibitors of the phosphatase STEP // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25. P. 1044-1046. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.01.020. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X15000323>
10. Molteni V., He X., Nabakka J., Yang K., Kreuzsch A., Gordon P., Bursulaya B., Warner I., Shin T., Biorac T., Ryder N.S., Goldberg R., Doughtyc J., He Y. Identification of novel potent bicyclic peptide deformylase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14. P. 1477-1481. DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.01.014. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X04000502>
11. Kojima T., Mochizuki M., Takai T., Hoashi Y., Morimoto S., Seto M., Nakamura M., Kobayashi K., Sako Y., Tanaka M., Kanzaki N., Kosugi Y., Yano T., Aso K. Discovery of 1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles as novel class of corticotropin releasing factor 1 receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem.* 2018. Vol. 26. P. 2229-2250. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.01.020. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X17323374>
12. Mochizuki M., Kori M., Kobayashi K., Yano T., Sako Y., Tanaka M., Kanzaki N., Gyorkos A.C., Corrette C.P., Cho S.Y., Pratt S.A., Aso K. Design and synthesis of benzimidazoles as novel corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonists // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59(6). P. 2551-2566. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01715. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.5b01715>
13. Zheng Z., Bhatia P., Daanen J., Kolasa T., Patel M., Latshaw S., Kouhen O.F.E., Chang R., Uchic M.E., Miller L., Nakane M., Lehto S.G., Honore M.P., Moreland R.B., Brioni J.D., Stewart A.O. Structure-Activity Relationship of Triazafluorenone Derivatives as Potent and Selective mGluR1 Antagonists // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 7374-7388. DOI: 10.1021/jm0504407. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm0504407>
14. Filimonov S.I., Makarova E.S., Chirkova J.V., Kabanova M.V. Diastereomeric composition of the reaction of the formation of hexahydro-5h-chromeno[4,3-*d*]pyrimidin-5-ones // *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step.* 2022. Vol. 3, iss. 1. P. 131-138. DOI: 10.52957/27821900_2022_01_131. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1>
15. Kotov A.D., Kunichkina A.S., Peoskurina I.K. Transformation of 5-halogen-3-aryl-2,1-benzisooxazoles into quinazolines // *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step.* 2022. Vol. 2, iss. 4. P. 81-84. DOI: 10.52957/27821900_2021_04_81. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-4>



16. **Begunov R.S., Sokolov A.A.** One-pot Reduction and Halogenation of N-(2,4-dinitrophenyl)piperidine // *From chemistry towards technology. Step-by-step*. 2022. Vol. 3, iss. 2. P. 92-97. DOI: 10.52957/27821900_2022_02_92. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no2>
17. **Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T.** Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57, iss. 24. P. 10257-10274. DOI: 10.1021/jm501100b. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm501100b>
18. **Van Duin H.** The separation and identification of normal aliphatic alcohols // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 1954. Vol. 73. P. 68-77. DOI: 10.1002/recl.19540730111. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/recl.19540730111>.

Поступила в редакцию 01.09.2022

Одобрена после рецензирования 19.09.2022

Принята к опубликованию 19.09.2022



Научная статья

УДК 541.49:546.593

DOI: 10.52957/27821900_2022_03_58

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА УСТОЙЧИВОСТЬ 2-ЭТИЛИМИДАЗОЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ АУ (III)

С. М. Сафармамадзода, Д. С. Курбонбеков, Д. А. Мубораккадамов

Сафармамад Муборакшо Сафармамадзода, д-р хим. наук, профессор; Джамолидин Сарад-бекович Курбонбеков, соискатель; Даврон Ахмаджонович Мубораккадамов, канд. хим. наук, ассистент Таджикский национальный университет, Душанбе, Республика Таджикистан, sash65@mail.ru; Kurbonbekov1993@mail.ru; m.i.davron@mail.ru

Ключевые слова:

потенциометрия, ступенчатое комплексообразование, золото (III), 2-этилимидазол, констант устойчивости, температурный фактор

Аннотация: Методом потенциометрического титрования исследован процесс комплексообразования золота (III) с 2-этилимидазолом в интервале температур 278–328 К. Уменьшение потенциала системы $Au/[AuCl_4]^-$ в процессе титрования при всех изученных температурах свидетельствует об уменьшении равновесной концентрации $[AuCl_4]^-$ и связывании их в комплексы. Нелинейность зависимости E от lgC_1 является характерным для систем, в которых протекает ступенчатое комплексообразование. Рассчитаны общие константы устойчивости комплексов состава $[Au(2-ЭИ)Cl_3]$ и $[Au(2-ЭИ)_2Cl_2]Cl$ (при 298 К $lg\beta_1 = 6,14 \pm 0,06$; $lg\beta_2 = 13,18 \pm 0,08$). При увеличении температуры устойчивость комплексов возрастает. Температурный фактор в большей степени влияет на устойчивость бизамещенного комплекса (при возрастании температуры на 50 °С устойчивость бизамещенного комплекса увеличивается на 2,69 лог. ед., в том же интервале температур устойчивость монозамещенного комплекса возрастает на 1,32 лог. ед.).

Для цитирования:

Сафармамадзода С.М., Курбонбеков Д.С., Мубораккадамов Д.А. Влияние температуры на устойчивость 2-этилимидазольных комплексов Ау (III) // От химии к технологии шаг за шагом. 2022. Т. 3, вып. 3. С. 58-64. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Введение

Данные о химии соединений золота в растворах обзорно приведены в работе [1]. На основании литературных и собственных данных авторы показали, что стандартный потенциал системы Au^{3+}/Au равен $(1,0 \pm 0,003)$ В. Показано, что при повышении рН протекает процесс гидролиза по реакции $AuCl_3 + H_2O \leftrightarrow [AuCl_3OH]^- + H^+$. Об устойчивости димеркаптидных комплексов Ау(III) в растворе с использованием системы $Au/[AuCl_4]^-$ сообщают авторы работы [2]. При разных концентрациях $[AuCl_4]^-$ и $[Cl]^-$ экспериментально найден стандартный потенциал системы Au^{3+}/Au и установлено, что величина E^0 изменяется в пределах 1,013–1,041 В. С помощью рН-метрического



титрование авторы работы [3] при 298 К изучали замещение хлорид ионов в составе $[\text{AuCl}_4]^-$ на OH^- в водном растворе. Константы равновесия образующихся комплексных частиц оказались следующими: $\lg\beta_1 = 7,87$; $\lg\beta_2 = 14,79$; $\lg\beta_3 = 20,92$ и $\lg\beta_4 = 25,98$. О замещении хлорид ионов на аммиак этилендиамин (en) и диэтиламин (dien) при 298 К в составе $[\text{AuCl}_4]^-$ спектрофотометрическим и потенциометрическим методом сообщают авторы работы [4]. Показано, что для равновесия $\text{AuCl}_4^- + \text{NH}_3 = \text{AuCl}_3(\text{NH}_3) + \text{Cl}^-$ величина константа равновесия составляет $\lg\beta_1 = 6,73 \pm 0,09$, а стандартный потенциал системы $(\text{Au}(\text{NH}_3)_4^{3+}/\text{Au}^0) = 0,52$ В. Константы равновесия замещения AuCl_4^- на этилендиамин составляют $\lg\beta_1 = 16,2$ и $\lg\beta_2 = 27,7$ а для диэтиламина $\lg\beta_3 = 22,7$. Авторами работы [5] спектрофотометрическим методом в кислом растворе исследовано равновесие замещения Cl^- в составе $[\text{AuCl}_4]^-$ на пиридин (py), 2,2-дипиридил (bipy) и 1,10-фенантролин (phen). С учетом констант протонирования аминов для равновесия $\text{AuCl}_4^- + \text{L} = \text{AuLCl}_i^{3-i} + (4-i)\text{Cl}^-$ константы равновесия составляют: $\lg\beta_1 = 3,3(\text{py})$, $8,2(\text{bipy})$, $9,5(\text{phen})$.

Метод потенциометрического титрование на сегодняшний день остаётся одним из востребованных при определениях состава и констант устойчивости комплексных соединений при разных температурах [6-9]. В работе [10] установлен состав, рассчитаны термодинамические характеристики 1-фурфурилиденамино-1,3,4-триазольных комплексов золота (III) при 278–318 К. Установлено, что с возрастанием температуры устойчивость комплексов уменьшается. Повышение температуры сказывается и на количестве образующих комплексных частиц. В области температур 288–308 К удаётся определить устойчивость трёх комплексных частиц, а при 318 К только двух. В работе [11] исследовано комплексообразование $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ с 2-метилимидазолом при различных температурах с использованием системы $\text{Au}/[\text{AuCl}_4]^-$. Исследовано влияние гидролиза золота на электродный потенциал системы $\text{Au}/[\text{AuCl}_4]^-$. Показано, что при взаимодействии $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ с 2-метилимидазолом получают три комплексные частицы, образование которых протекает с выделением тепла. Авторами работ [10, 12] потенциометрическим методом установлено, что золото (III) с триазолом и бензтриазолом образует четыре комплексные частицы, устойчивость которых с увеличением температуры уменьшается. В работе [13] приводятся данные об обратимости системы $\text{Au}/[\text{AuCl}_4]^-$, константе ионизации 2-этилимидазола и комплексообразовании $[\text{AuCl}_4]^-$ с 2-этилимидазолом при 298 К. Установлено, что комплексообразование протекает по общему уравнению



при этом удаётся определить состав и общие константы образования трёх комплексных частиц.

Анализ и обобщение литературных источников показали, что, несмотря на отдельные экспериментальные данные, в целом комплексообразование золота (III) с амидными лигандами в широком интервале температур остаётся малоизученной областью координационной химии. Учитывая указанные пробелы, нами поставлена задача исследовать в широком диапазоне температуры комплексообразование золота (III) с 2-этилимидазолом, установить состав, устойчивость, термодинамические характеристики и другие параметры образующихся комплексных частиц в растворе.



Основная часть

На рис. 1 приведены экспериментальные зависимости E от $\lg C_L$, которые получены в результате потенциометрического титрования. Уменьшение потенциала системы при всех изученных температурах свидетельствует об уменьшении равновесной концентрации $[\text{AuCl}_4]^-$ и связывании их в комплексы.

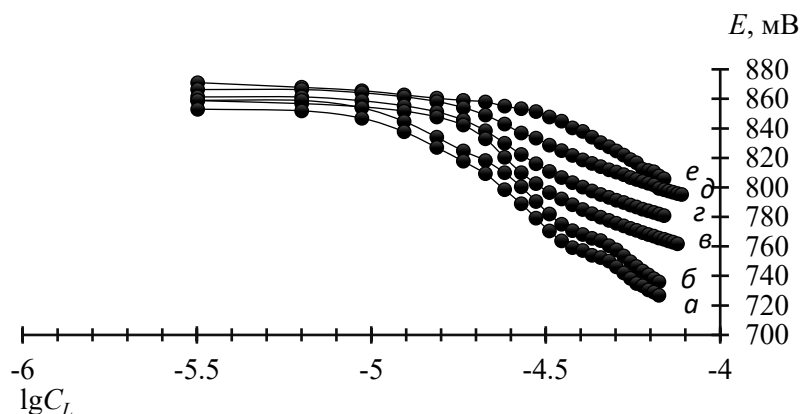


Рис. 1. Зависимость E от $\lg C_L$ для системы $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ с 2-этилимидазол при 278–328 К: а – 278 К; б – 288 К; в – 298 К; г – 308 К; д – 318 К; е – 328 К

Нелинейность зависимости E от $\lg C_L$ является характерным для систем, в которых протекает ступенчатое комплексообразование.

В качестве примера в таблице 1 приведены данные по изменению потенциала системы $\text{Au}/[\text{AuCl}_4]^-$ при потенциометрическом титровании $[\text{AuCl}_4]^-$ 2-этилимидазолом, равновесные концентрации исходных веществ и продуктов реакции при 298 К, рассчитанные программой KEV.

Таблица 1. Данные по изменению потенциала системы $\text{Au}/[\text{AuCl}_4]^-$ при потенциометрическом титровании $[\text{AuCl}_4]^-$ 2-этилимидазолом, равновесные концентрации исходных веществ и продуктов реакции при 298 К, рассчитанные программой KEV. $C_{2\text{-ЭИ}} = 4 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $C_{[\text{AuCl}_4]^-} = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л

E , экс.	E , теор.	$[\text{AuCl}_4]^- \cdot 10^{10}$ моль/л	$[2\text{-ЭИ}] \cdot 10^8$ моль/л	$[\text{Au}(2\text{-ЭИ})\text{Cl}_3] \cdot 10^8$ моль/л	$[\text{Au}(2\text{-ЭИ})_2\text{Cl}_2]^+ \cdot 10^7$ моль/л
870,1	869,5	-	-	-	-
868,0	867,4	84228,0	7,90229	91,6085	5,81114
867,0	865,6	67670,2	14,9802	139,522	16,7777
865,4	863,4	52406,7	22,4253	161,753	29,1180
862,0	860,7	38335,1	31,4746	166,067	41,9582
857,9	857,2	25656,7	44,0445	155,532	54,9901
852,4	852,6	14990,4	63,7275	131,482	67,2614
845,1	846,2	7027,14	100,219	96,9298	77,9799
836,7	837,8	2643,56	170,739	62,1225	85,1442
829,0	829,7	1031,14	278,430	39,5146	88,3174
822,8	823,2	481,691	409,862	27,1727	89,4010
817,6	817,7	254,769	564,405	19,7909	89,6661
813,5	813,6	156,143	720,263	15,4789	89,4960
809,9	809,9	102,061	889,654	12,4970	89,2482
806,9	806,9	71,3639	1061,17	10,4229	88,7863



E, экс.	E, теор.	[AuCl ₄] ⁻ ·10 ¹⁰ моль/л	[2-ЭИ]·10 ⁸ моль/л	[Au(2-ЭИ)Cl ₃]·10 ⁸ моль/л	[Au(2-ЭИ) ₂ Cl ₂] ⁺ ·10 ⁷ моль/л
804,4	804,2	52,2633	1237,01	8,89811	88,3579
802,0	801,9	39,9623	1410,85	7,75991	87,8840
799,9	799,8	31,2564	1589,83	6,83936	87,2848
798,1	797,9	25,2416	1763,83	6,12774	86,7620
796,4	796,2	20,5747	1947,64	5,51527	86,2279
794,8	794,6	17,1426	2126,94	5,01831	85,6810
793,4	793,2	14,5492	2301,22	4,60813	85,1246
792,0	791,9	12,3975	2484,70	4,23971	84,5636
790,8	790,6	10,7479	2661,19	3,93663	84,0956
789,7	789,5	9,41734	2833,28	3,67236	83,5233
788,6	788,4	8,26328	3014,25	3,42814	82,9489
787,6	787,4	7,34665	3187,53	3,22307	82,4703

Для определения состава и устойчивости образующихся комплексных частиц в программу KEV вводились данные потенциометрического титрования, концентрация [AuCl₄]⁻ и 2-этилимидазола в каждой точке титрования, реакция протонирования 2-этилимидазола. В модели были учтены следующие равновесия:



Следует отметить, что обработка данных потенциометрического титрования в интервале температур 278–328 К по программе KEV даёт удовлетворительные результаты для образования двух комплексных форм по реакциям (2) и (3). Результаты расчета общих констант устойчивости приведены в таблице 2. Достоверность определения констант доказана удовлетворительным совпадением экспериментально найденных значений потенциалов с теоретическими (см. табл.1).

Таблица 2. Величины общих констант устойчивости 2-этилимидазольных комплексов золота (III)

T, К	$\lg\beta_{1[\text{AuLCl}_3]}$	$\lg\beta_{2[\text{AuL}_2\text{Cl}_2]^+}$
278	5,88±0,08	12,24±0,09
288	6,05±0,07	12,76±0,08
298	6,14±0,06	13,18±0,08
308	6,55±0,07	13,86±0,06
318	6,88±0,08	14,41±0,05
328	7,20±0,09	14,93±0,06

Из данных таблицы видно, что при увеличении температуры устойчивость комплексов возрастает. Температурный фактор в большей степени влияет на устойчивость бизамещённого комплекса. Так при возрастании температуры на 50 °С устойчивость бизамещённого комплекса увеличивается на 2,69 лог. ед., в том же интервале температур устойчивость монозамещённого комплекса возрастает на 1,32 лог. ед.



Пересчёт общих констант на ступенчатые показывает, что во всем изученном интервале температур устойчивость бизамещенного комплекса больше, чем монозамещенного (при 298 К $\lg K_1 = 6,14$; $\lg K_2 = 7,04$), что не совсем соответствует теории ступенчатого комплексообразования. Большую устойчивость бизамещенного комплекса по сравнению с монозамещённым можно объяснить тем, что хлоридные лиганды, находящиеся в $[\text{Au}(2\text{-ЭИ})\text{Cl}_3]$ в *транс*-положении к молекуле 2-этилимидазола, легче замещаются последующей молекулой 2-этилимидазола.

Найденные общие константы устойчивости при разных температурах были использованы для определения термодинамических функций образования комплексов методом температурного коэффициента. Из уравнения

$$\lg \beta_i^0 = \frac{-\Delta H}{2,3R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{2,3R}$$

графическим методом определяли величины ΔH и ΔS (рис. 2), энергию Гиббса рассчитывали по уравнению $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$.

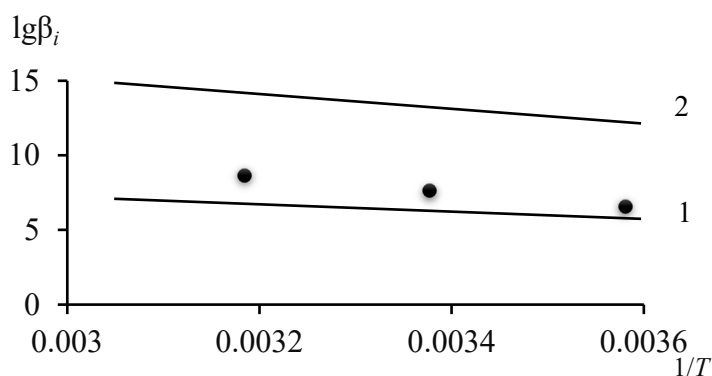


Рис. 2. Зависимость $\lg \beta_i$ от $1/T$ для комплексов $[\text{Au}(2\text{-ЭИ})\text{Cl}_3]^0$ (1) и $[\text{Au}(2\text{-ЭИ})_2\text{Cl}_2]^+$ (2)

В таблице 3 проведены величины термодинамических функций реакций образования комплексов золота (III) с 2-этилимидазолом.

Таблица 3. Величины термодинамических функций реакций комплексообразования золота (III) с 2-этилимидазолом

Реакция образования комплексов	ΔH , кДж/моль	ΔS , Дж/(моль·К)	ΔG , кДж/моль
$[\text{AuCl}_4]^- + (2\text{ЭИ}) \leftrightarrow [\text{Au}(2\text{ЭИ})\text{Cl}_3]^0 + \text{Cl}^-$	$38,66 \pm 0,75$	$233,3 \pm 4,78$	$-30,87 \pm 0,38$
$[\text{AuCl}_4]^- + 2(2\text{ЭИ}) \leftrightarrow [\text{Au}(2\text{ЭИ})_2\text{Cl}_2]^+ + 2\text{Cl}^-$	$94,96 \pm 1,33$	$574,1 \pm 2,63$	$-76,15 \pm 0,17$

Из данных таблицы 3 видно, что образование обеих комплексных форм протекает с выделением энергии. Такое изменение теплосодержания системы отрицательно сказывается на самопроизвольном протекании реакции комплексообразования. Направление и самопроизвольность реакции образования 2-этилимидазольных комплексов обеспечивается положительным изменением ΔS .

На рис. 3 в качестве примера проведены диаграммы распределения моно- и бизамещенного комплекса золота (III) в зависимости от концентрации 2-этилимидазолом при 308 К.

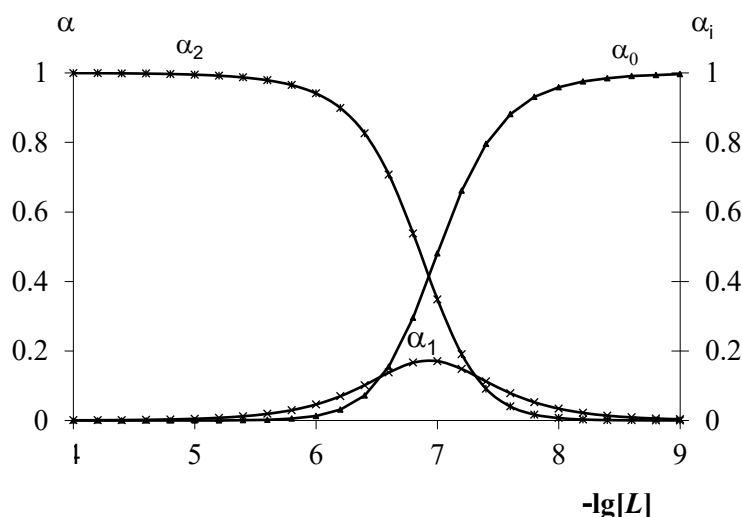


Рис. 3. Кривые распределения 2-этилимидазольных комплексов золота (III) при 308 К, где α_0 – $[\text{AuCl}_4^-]$; α_1 – $[\text{Au}(\text{2ЭИ})\text{Cl}_3]$; α_2 – $[\text{Au}(\text{2ЭИ})_2\text{Cl}_2]$

Анализ зависимости функции распределения от температуры показал, что с возрастанием температуры выход комплексных форм увеличивается.

Экспериментальная часть

В качестве исходных соединений использовали 2-этилимидазол (2-ЭИ) и $\text{H}[\text{AuCl}_4]$. Раствор $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ готовили согласно методике, предложенной в [14]. Начальная концентрация $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ была равной $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, концентрация 2-этилимидазола составила $4 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Для исследования взаимодействия $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ с 2-этилимидазолом был использован гальванический элемент с переносом: $\text{Au}/[\text{AuCl}_4^-] \parallel \text{Ag}, \text{AgCl}/\text{Cl}^-$. Потенциометрическое титрование проводили на рН-метре МИ-150 из полумикробюретки вместимостью 5 мл с ценой деления 0,01 мВ. В работе использовали слабокислый раствор $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ (рН = 5) и водный раствор 2-этилимидазола (рН = 8,73). Концентрация хлорид-ионов составляла 1 моль/л и поддерживалась добавлением в раствор KCl . Ионную силу создавали путем добавления в раствор перхлората натрия ($I = 0,05$ моль/л). Потенциометрическое титрование проводили 4-5 раз при каждой температуре. Потенциал системы устанавливался в течение 10–15 мин. Температуру в ячейке поддерживали постоянной при помощи водяного термостата ($\pm 0,1$ °С). Равновесные концентрации $[\text{AuCl}_4^-]$, 2-этилимидазола, образующихся комплексов и их константы устойчивости были определены по программе KEV [15].

Список источников

1. Пищевцкий Б.И., Белеванцев В.И., Земсков С.В. Новые данные по химии соединений золота в растворах // *Известия Сибирского отделения АН СССР*. 1976. № 4(2). С. 24-45.
2. Чуйко Т.В., Тулюпа Ф.М., Аришкевич А.М. Об устойчивости димеркаптидных комплексов золота // *Журнал неорганической химии*. 1977. Т. 22, № 6. С. 1602-1606.
3. Мионов И.В., Цвелодуб Л.Д. Хлорогидроксокомплексы золота (III) в водных щелочных растворах // *Журнал неорганической химии*. 2000. Т. 45, № 4. С. 706-711.



4. **Миронов И.В., Цвелодуб Л.Д.** Равновесия замещения Cl⁻ на аммиак, этилендиамин, диэтилентриамин в комплексе AuCl₄⁻ в водном растворе // *Журнал неорганической химии*. 2000. Т. 45, № 3. С. 425-430.
5. **Миронов И.В., Цвелодуб Л.Д.** Равновесия замещения Cl⁻ на пиридин, 2,2-дипиридил, 1,10-фенантролин в AuCl₄⁻ в водном растворе // *Журнал неорганической химии*. 2001. Т. 46, № 1. С. 154-159.
6. **Сафармамадов С.М., Мирзохонов Д.Ч., Мабаткадамзода К.С.** Комплексообразование кадмия (II) с 2-метилимидазолом в водных и водно-спиртовых растворах // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2020. Т. 63(10). С. 36-45. DOI: 10.6060/ivkkt.20206310.6201
7. **Содатдинова А.С., Абдурахмонов Б.Ф.** Термодинамика комплексообразования Ag(I) с 1-метил-2-меркаптоимидазолом // *Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук*. 2020. № 4. С. 302-310. DOI: 10.51884/2413-452X_2020_4_302
8. **Содатдинова А.С., Сафармамадзода С.М.** Комплексные соединения серебра с 1-метил-2-меркаптоимидазолом: устойчивость, термодинамические свойства, практическое приложение // *Известия НАН Таджикистана. Отделение физико-математических, химических, геологических и технических наук*. 2021. № 1(182). С. 90-99.
9. **Содатдинова А.С., Сафармамадов С.М., Абдурахмонов Б.Ф.** Комплексные соединения серебра с 1-метил-2-меркаптоимидазолом // *Вестник Таджикского национального университета. Серия естественные науки*. 2020. № 4. С. 198-207. DOI: 10.51884/2413-452X_2020_4_198
10. **Сафармамадов С.М., Мубораккадамов Д.А., Мабаткадамова К.С.** Комплексообразование золота (III) с 1-фурфурлиденамино-1,3,4-триазол при 288—318 К // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2017. Т. 60(5). С. 37-43. DOI: 10.6060/tcct.2017605.5439
11. **Бахроми Д., Сафармамадзода С.М., Фрицкий И.О., Мубораккадамов Д.А.** Комплексообразование H[AuCl₄] с 2-метилимидазолом // *Журнал неорганической химии*. 2021. Т. 66, № 6. С. 721-728. DOI: 10.31857/S0044457X21060040
12. **Сафармамадов С.М., Мубораккадамов Д.А., Мабаткадамова К.С.** Комплексообразование Au (III) с бензтриазолом при 288 К // *Материалы республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ*. Душанбе, 2018. С. 649.
13. **Сафармамадзода С.М., Курбонбеков Дж.С., Мубораккадамов Д.А., Содатдинова А.С.** Взаимодействие H[AuCl₄] с 2-этилимидазолом при 298 К // *Вестник ТНУ. Серия естественные науки*. 2022. № 3. С. 168-176.
14. **Мубораккадамов Д.А.** Комплексообразование золота (III) с триазолами: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Душанбе, 2019. 26 с.
15. **Mehkov A.N., Gamov G.A.** KEV: a free software for calculating the equilibrium composition and determining the equilibrium constant using UV-Vis and potentiometric data // *Talanta*. 2019. Vol. 198. P. 200. DOI: 10.1016/j.talanta.2019.01.107. Corpus ID: 80623938.

Поступила в редакцию 02.09.2022

Одобрена после рецензирования 19.09.2022

Принята к опубликованию 19.09.2022



Научная статья

УДК 66.021.1:54.051

DOI: 10.52957/27821900_2022_03_65

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫПАРИВАНИЯ В ПРОЦЕССЕ ПЕРЕРАБОТКИ ГЕОТЕРМАЛЬНЫХ ВОД

В. К. Леонтьев, О. Н. Кораблева, Е. А. Гирба

Валерий Константинович Леонтьев, канд. техн. наук, доцент, **Ольга Николаевна Кораблева**, канд. хим. наук, доцент, **Евгений Анатольевич Гирба**, канд. техн. наук, доцент, Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, leontievvk@ystu.ru, korablevaon@yandex.ru, girbaea@ystu.ru

Ключевые слова:
геотермальные воды, комплексная переработка, выпарной аппарат, интенсификация процесса

Аннотация. Представлена принципиальная блок-схема предприятия по переработке геотермальных вод. Разработаны новые конструкции выпарных аппаратов, используемых для концентрирования геотермальных вод. Интенсификация теплообмена осуществляется за счет удаления кристаллов в гидроциклоне и пульсации потока в трубном пространстве подогревателя.

Для цитирования:

Леонтьев В.К., Кораблева О.Н., Гирба Е.А. Применение выпаривания в процессе переработки геотермальных вод // От химии к технологии шаг за шагом. 2022. Т. 3, вып. 3. С. 65-69. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Введение

В настоящее время подземные геотермальные воды добываются и используются для различных целей:

- В качестве горячих теплоносителей для обогрева зданий и сооружений. Использование геотермальных вод для отопления и горячего водоснабжения позволяет избавиться от загрязнения атмосферы дымовыми газами. С экономической точки зрения использование тепла геотермальных вод конкурентоспособно с некоторыми традиционными видами топлива: мазут, каменный уголь и др.

- Получение полезных компонентов, которые могут использоваться в медицинской, химической и пищевой промышленности.

- Экономия природной воды питьевого качества за счет вторичного использования геотермальных вод.

Рентабельность использования геотермальных вод зависит от многих факторов: производительности добываемых вод, их температуры, глубины скважин, способов утилизации отработанных вод, концентрации полезных компонентов, технологии извлечения этих веществ из геотермальных вод.



Большая роль принадлежит выбору процессов и методов извлечения химических соединений из гидротермального теплоносителя различных месторождений. Вопросам эксплуатации геотермальных месторождений с учетом проблем утилизации отработанных геотермальных растворов и возможностью улучшения состояния окружающей среды посвящены работы [1-3].

Основная часть

В последние годы уделяется повышенное внимание природным минерализованным водам как перспективному источнику многих ценных химических продуктов [4]. Задача использования минерализованных геотермальных вод, добываемых в России, приобретает большое значение в связи не только с возможностью значительного уменьшения объемов сбрасываемых на поверхность пластовых вод, что способствует улучшению состояния окружающей среды, но и для переработки минерального сырья, более углубленному и комплексному использованию минерально-сырьевых ресурсов [2].

По предоставленным данным по составу пластовых вод скважины Медягинской можно сделать вывод о высоком содержании в них ценных химических элементов. Химические соединения: хлориды калия, магния, натрия, кальция, магния; бромид калия и йодид калия; реактивный бром и йод; соединения лития являются перспективными для получения важнейших продуктов промышленного производства. Массовые доли этих веществ достаточно высоки, поэтому актуальность промышленной переработки геотермальных вод не вызывает сомнения. В таблице 1 представлен состав геотермальных вод скважины Медягинская.

Таблица 1. Состав геотермальных вод скважины Медягинская

№	Состав геотермальных вод	Содержание, кг/м	
		Старооскольский водоносный горизонт 1224-1399 м	Средне-верхнекембрийский ВК, 2158-2190 м
1	Хлорид натрия, NaCl	186,3	196,4
2	Хлорид магния, MgCl ₂	14,6	16,1
3	Хлорид кальция, CaCl ₂	36,63	52,25
4	Хлорид калия, KCl	0,764	1,34
5	Хлорид лития, LiCl	0,037	0,059
6	Хлорид рубидия, RbCl	0,00082	0,0013
7	Хлорид цезия, CsCl	0,00012	<0,0006
8	Хлорид стронция, SrCl ₂	0,58	0,95
9	Сульфат кальция, CaSO ₄	1,49	0,51
10	Бромид калия, KBr	0,99	1,35
11	Йодид калия, KI	0,0056	0,0038
12	Кремниевая кислота, H ₂ SiO ₄	0,005	0,03
13	Бикарбонат кальция, Ca(HCO ₃) ₂	0,083	0,105
14	Железо, Fe ²⁺ /Fe ³⁺	0,048/0,007	0,128/ -
15	Борная кислота, HBO ₂	0,032	0,038



На основании разработанной сотрудниками ОАО «НПЦ «НЕДРА» технологической схемы по переработке минерально-сырьевых ресурсов [1] нами предложена блок-схема этого предприятия [5], которая представлена на рис. 1.

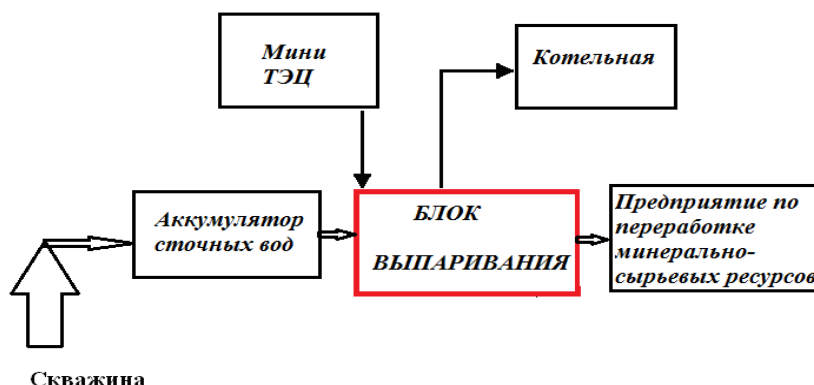


Рис. 1. Принципиальная блок-схема предприятия по переработке геотермальных вод

Представленная схема по переработке геотермальных вод рассчитана на производительность 5 м³/ч, поэтому использование их в таком количестве практически не оказывает влияния на запасы месторождения и сроки их применения. Разработанная схема не предусматривает вредные стоки и выбросы в атмосферу.

Одним из основных этапов переработки геотермальных вод является концентрирование солевых многокомпонентных растворов до перенасыщения основного компонента, например хлористого натрия, с последующим извлечением из концентрированного рассола других минеральных компонентов. Процесс выпаривания проводят в выпарных аппаратах специальной конструкции для кристаллизующихся растворов, поскольку высокое содержание минеральных солей в геотермальных водах приводит к образованию кристаллического осадка (выпадению кристаллов хлорида натрия, кальция и др. элементов) на внутренней поверхности трубок подогревателя. Это приводит к быстрому зарастанию и забивке трубок теплообменника кристаллизующейся солью, что, в свою очередь, снижает эффективность выпаривания. В результате аппарат приходится промывать, а промывную воду упаривать, затрачивая на это дополнительную энергию.

В результате работы по комплексной переработке геотермальных вод нами была разработана конструкция выпарного аппарата для кристаллизующихся растворов [6, 7]. Схема выпарного аппарата представлена на рис. 2.

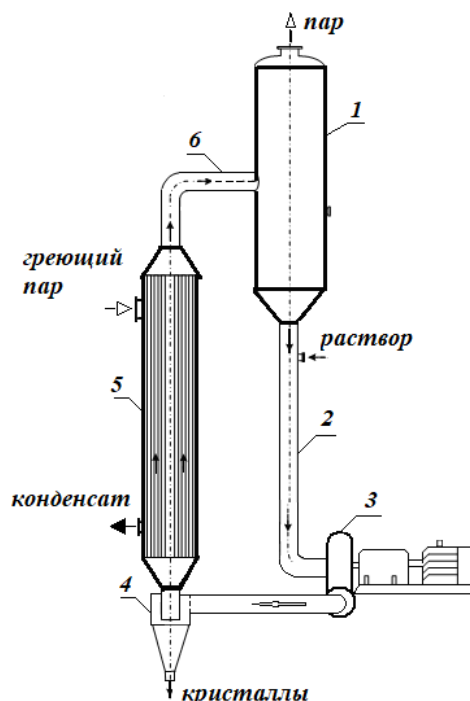


Рис. 2. Выпарной аппарат для кристаллизующихся растворов: 1 – сепаратор; 2 – циркуляционная труба; 3 – насос; 4 – гидроциклон; 5 – кипяtilьные трубы подогревателя выпарного аппарата; 6 – труба вскипания



Выпарной аппарат работает следующим образом. Поступающий раствор (геотермальные воды) подается в циркуляционную трубу при температуре 65 °С. Затем раствор насосом 3 подается через гидроциклон 4 в кипяtilьные трубы 5, где кипит за счет обогрева греющим паром, поступающим из мини ТЭЦ. Парожидкостная смесь поступает в трубу вскипания 6 и затем в сепаратор, где происходит отделение вторичного пара от жидкости и образовавшихся кристаллов. При прохождении циркулирующего раствора через гидроциклон за счет действия центробежной силы частицы твердой фазы отбрасываются к стенке аппарата и нисходящим спиральным потоком перемещаются в нижнюю конусную часть гидроциклона к разгрузочному отверстию. За счет отделения кристаллов от циркулирующего раствора в предложенном выпарном аппарате для кристаллизующихся растворов в значительной степени снижается зарастание и забивка трубок кристаллизующейся солью. Вследствие этого возрастает и длительное время сохраняется интенсивность работы выпарного аппарата и его производительность, увеличивается межпромывочный период и эксплуатационная надежность [8].

Для интенсификации процесса теплообменных и массообменных процессов широко используются такие технические приемы, как пульсация потока, обтекание шероховатой стенки, использование насадки и т.д. [9]. Для интенсификации процесса выпаривания большой интерес представляют пульсационные устройства. В современной технике для сообщения потока жидкости пульсаций используют различные пульсационные устройства, действие которых приводит к повышению турбулизации и диспергированию потока, что способствует значительному увеличению коэффициента теплоотдачи [5, 6]. Широкое применение пульсаторов обусловлено простотой конструкции аппарата и высокой удельной производительностью, кроме того, периодические пульсации потока не вызывают заметного увеличения гидравлического сопротивления. Для повышения эффективности процесса выпаривания нами была предложена новая конструкция выпарного аппарата с пульсационным движением раствора по трубам подогревателя (рис. 3) [10].

Принцип действия представленного выпарного аналогичен принципу действия выпарного аппарата для кристаллизующихся растворов. Но дополнительно к нижней части греющей камеры присоединено пульсирующее устройство мембранного типа. Для создания пульсации раствора в кипяtilьных трубках используется гибкая мембрана 7, которая приводится в возвратно-поступательное движение с помощью пульсатора – поршневого насоса. Амплитуда колебаний составляет 10–25 мм.

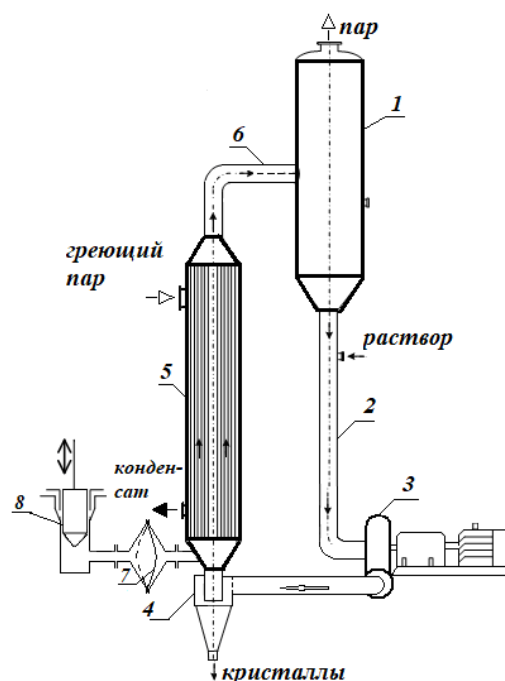


Рис. 3. Схема выпарного аппарата с пульсационным движением раствора по трубам: 1 – сепаратор; 2 – циркуляционная труба; 3 – насос; 4 – гидроциклон; 5 – кипяtilьные трубы подогревателя выпарного аппарата; 6 – труба вскипания; 7 – гибкая мембрана, 8 – поршневой насос



Таким образом, в предлагаемом выпарном аппарате с пульсирующим устройством мембранного типа для кристаллизующихся растворов за счет увеличения турбулизации потока в значительной степени снижается зарастание и забивка трубок кристаллизующейся солью. Вследствие чего повышаются и длительное время сохраняются интенсивность работы выпарного аппарата и его производительность, увеличивается межпромысловый период и эксплуатационная надежность аппарата.

Для сравнения оценки эффективности предложенных конструкций выпарных аппаратов использовали известные зависимости для определения коэффициента теплоотдачи при пульсации потока в кипятильных трубах. Расчеты показали, что коэффициент теплоотдачи в выпарном аппарате с пульсацией потока выше коэффициента теплоотдачи в гладкой трубе кипятильника выпарного аппарата больше на 20–40%.

Выводы

Процесс выпаривания является одним из важнейших в процессе переработки геотермальных вод. Для проведения этого процесса разработаны конструкции высокоэффективных выпарных аппаратов. При одинаковом гидравлическом сопротивлении теплоотдача в выпарных аппаратах предложенных конструкций на 20–40% больше по сравнению с традиционными выпарными аппаратами.

Список источников

1. Оценка прогнозных ресурсов теплоэнергетических и промышленных подземных вод Центрального и Северо-Западного федеральных округов РФ с целью их комплексного использования: отчет о результатах работ по объекту / Росгеолфонд; отв. исполнитель Е.П. Кудрявцев. М., 2012. Инв. № 515405.
2. Горбач В.А. Проблемы утилизации отработанных геотермальных растворов // *Георесурсы*. 2014. № 3(58). С. 44-48. DOI <http://dx.doi.org/10.18599/grs.58.3.9>.
3. Коган Б.И. Редкие металлы. Состояние и перспективы. М.: Наука, 1976. С. 356.
4. Леонтьев В.К., Кораблева О.Н., Бурцева В.М. Технологические процессы получения различных видов продукции из геотермальных вод // *Полифункциональные химические материалы и технологии: материалы Международной научной конференции 21-22 мая 2015 г.* Томск: Издат. дом ТГУ, 2015. Т. 2. С. 75-78.
5. Леонтьев В.К., Кораблева О.Н., Барзыкина Д.А. Применение процесса выпаривания для концентрирования геотермальных вод // *Инновационно-технологическое развитие науки: сборник статей Международной научно-практической конференции 5 апреля 2017 г., Волгоград. В 3 ч. Ч. 3.* Уфа: АЭТЕРНА, 2017. С. 29.
6. Патент № 161443 РФ Выпарной аппарат для кристаллизующихся растворов / Бурцева В.М., Леонтьев В.К., Кораблева О.Н. Опубл. 20.04.2016. Бюл. № 11.
7. Leont'ev V.K., Korableva O.N., Soboleva L.M. Crystallizing Evaporator // *Chemical and Petroleum Engineering*. 2019. Vol. 54(9-10). P. 708-710. DOI: 10.1007/s10556-019-00537-5. URL: <https://doi.org/10.1007/s10556-019-00537-5>
8. Леонтьев В.К., Кораблева О.Н. Интенсификация процесса выпаривания // *Вестник ТГТУ*. 2020. Т. 26, № 1. С. 85-90. DOI: 10.17277/vestnik.2020.01.pp.085-090.
9. Леонтьев В.К., Кораблева О.Н., Гирба Е.А. Использование газожидкостных аппаратов в промышленности // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т. 2, вып. 2. С. 76-80. DOI: 10.52957/27821900_2021_02_76. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-2>
10. Патент № 169693 РФ. Выпарной аппарат / Леонтьев В.К., Гирба Е.А., Кораблева О.Н., Барзыкина Д.А. Опубл. 28.03.2017. Бюл. № 10.

Поступила в редакцию 07.09.2022

Одобрена после рецензирования 19.09.2022

Принята к опубликованию 19.09.2022



MATHEMATICAL PLANNING OF PROPIONIC ACID BACTERIA CULTIVATION

I. N. Pavlov, O. N. Gora

Igor N. Pavlov, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor; Oksana N. Gora, Postgraduate student Biysk Institute of Technology (branch) of Altai State Technical University named after I.I. Polzunov, Biysk, Russia, pawlow-in@mail.ru; gorao@bk.ru

Keywords:

propionic acid bacteria, *Propionibacterium freudenreichii*, cultivation, process optimisation, nutrient medium, Box-Wilson method, vitamin B₁₂, full-factor experiment

Abstract: Based on our own research results and analysis of literature data we have proposed conditions and composition of nutrient media for the cultivation of *Propionibacterium freudenreichii*. As an inoculum we used propionic acid bacteria concentrate, which contains cells of selective strains of *Propionibacterium freudenreichii*. In the nutrient medium we kept the following concentrations constant: inoculum - 5% vol, cobalt chloride CoCl₂ at a dose of 20 mg/l, and hydrolysed milk concentration - 5% vol. The contents of yeast autolysate, ascorbic acid, ammonium sulphate and lactose were varied in the composition of the nutrient medium. We cultivated the resulting mixture in a thermostat for 7 days at 30 °C and a pH of 7.0. The cultivation process was optimized by the Box-Wilson method. Using the method of mathematical planning we designed a full factor experiment FFE 2ⁿ, which allowed us to optimize the nutrient medium for propionic acid bacteria with the highest increase in bacterial biomass and accumulation of vitamin B₁₂. We found optimal cultivation conditions for the *Propionibacterium freudenreichii* biomass accumulation, where the maximum biomass value at day 5 of cultivation was 60.5 g/l with high viable probiotic bacteria cell content of 12×10¹² CFU/cm³ and maximum vitamin B₁₂ accumulation at day 5 of cultivation equal to 108.1 µg/ml.

For citation:

Pavlov, I.N. & Gora, O.N. (2022) Mathematical planning of propionic acid bacteria cultivation, *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*. 3(3), pp. 70-77 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Introduction

The human body is a biological system that is closely related to its environment. As a result of anthropogenic factors - environmental conditions, stress, inadequate nutrition, use of antibiotics, medications, excessive consumption of carbohydrates - the composition of the gastrointestinal tract microflora changes qualitatively and quantitatively. In this case, normal metabolic function is disturbed - food is partially digested, pathogenic and opportunistic bacteria and *Candida* yeasts begin to develop [1-3]. To prevent the consequences of digestive disorders and the development of related diseases, the development and expansion of dietary



supplements, including those based on the principles of biotechnology, are required. In particular, such products include products containing highly active live bacteria or products produced by them [4-6]. Technologies have been developed for their production in liquid or dry forms from microbial cultures (bifidobacteria, lactobacilli, propionic acid bacteria, etc.) [7, 8], which have high activity [9, 10].

Propionic acid bacteria are particularly interesting. They are inherently antimutogenic and immunogenic, as well as the ability to accumulate vitamin B₁₂ during their life activity [11]. Therefore, preparations based on propionic acid bacteria are always in demand. A prospective approach is to increase the uniqueness of the production of these preparations and to use innovations in propionic acid bacteria production in order to improve the properties of the products. Particularly relevant to the application of preparations is the challenge of ensuring conditions for increased preservation, which are primarily created by the economic environment of the production facility. Particular attention is paid to the technology of obtaining preparations as dry products.

The aim of the study is to find the optimum ratio of nutrient media used for the development of propionic acid bacteria to create conditions for maximum growth of biomass of cultured bacteria and the production of the largest amount of vitamin B₁₂ during their life activity. The determining factors for the solution of this problem are: the choice of nutrient medium and the determination of the ratio of the components, as well as the cultivation conditions (temperature, pH, concentration).

Experimental part

A factor for increasing stability when removing moisture is primarily the problem of optimizing the composition of the nutrient medium for the cultivation of propionic acid bacteria. Milk serum was chosen as the main component of the nutrient medium for the cultivation of propionic acid bacteria [12]. The use of serum for the cultivation of propionate bacteria is explained by the containing of carbohydrates (lactose and glucose), lipids and milk fat, digestible protein (casein, albumin and globulin), B vitamins, ascorbic and pantothenic acids, tocopherol, organic acids (lactic and acetic, citric and formic), mineral components (phosphorus and magnesium, calcium and chlorine, zinc and sodium, potassium and iron, iodine, cobalt and molybdenum), and amino acids.

We selected a nutrient medium for the development of propionic acid bacteria, on the basis of which we tested the ratio of components to increase the accumulation of propionic acid bacteria biomass. The components included in the medium were whey, yeast autolysate, hydrolysed milk, ascorbic acid, ammonium sulphate, buffer, lactose and cobalt chloride. We kept the concentrations of: inoculum - 5% vol., CoCl₂ cobalt chloride at a dose of 20 mg/l, and hydrolysed milk concentration - 5% vol. The inoculum is a propionic acid bacteria concentrate containing cells of *Propionibacterium freudenreichii* strains characterized by an increased second heating temperature. By other issues the *Propionibacterium freudenreichii* inoculum for cultivation and biomass accumulation is optimal and is contained in an amount of 5% of the volume in the nutrient medium. This amount of inoculum allows optimal biomass growth and vitamin



B₁₂ synthesis and leads to a cheaper final product. It is also known that the optimum concentration of hydrolysed milk is 5% in the volume of the nutrient medium [13]. We took the temperature of 30 °C and the process duration of 7 days in accordance with the studies of other authors on the cultivation of *Propionibacterium freudenreichii*. According to preliminary tests, cobalt chloride CoCl₂ at a dose of 20 mg/l gives the highest value of vitamin B₁₂ and produces the least suppression of bacteria during growth [14]. We took the contents of: yeast autolysate, ascorbic acid, ammonium sulphate and lactose as variable components in the nutrient medium. We cultured the obtained mixture in a thermostat for 7 days at 30 °C with a pH of 7.0. We optimized the cultivation conditions of propionic acid bacteria by the method of Box-Wilson, using mathematical planning in the construction of a complete factor experiment FFE 2ⁿ, where *n* - the number of varying factors [15].

The result of the two-factor experiment is a linear model:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n, \quad (1)$$

where *b*₀, *b*₁, *b*₂, ..., *b*_{*n*} - are the regression coefficients; *x*₁, *x*₂, ..., *x*_{*n*} - are the values of the varying factors in coded form.

We calculated the equation regression coefficients by the average results of *N* experiments, using the corresponding formulas [16]:

- free coefficient of the equation:

$$b_0 = \frac{\sum_{u=1}^N \bar{y}_u}{N}, \quad (2)$$

- regression coefficients of the *i*-th factor:

$$b_1 = \frac{\sum_{u=1}^N x_{iu}\bar{y}_u}{N}, \quad (3)$$

where *x*_{*iu*} - is the value of the variable value in the column of the planning table; \bar{y}_u - is the result of the *u*-th experiment, the arithmetic mean value; *N* - is the total number of experiments; *u* - is the numbering of the experiment variant; *i* - is the number of the factor.

The values of the coefficients affect the process if the inequality is met

$$|b_i| > t \sqrt{S_b^2}, \quad (4)$$

where $\sqrt{S_b^2}$ - is the error of finding the coefficient; *t* - is the Student's test, which is determined by the level of significance and the number of degrees of freedom; *S*_{*b*}² - is the variance of reproducibility.

To find the amount of bacterial biomass, we used the weighing method. According to this method, the biomass obtained after bacterial cultivation was separated from the liquid phase in a centrifuge and sent for weighing [17].

We define the vitamin B₁₂ content by the spectrophotometric method. According to the method, the bacterial cells are first separated and then washed to transfer the cobalamin using hydrolysis into an aqueous solution. The hydrolysate is then exposed to light, which converts the cobalamin to oxycobalamin, and then the optical density is determined using a light wavelength of 530 nm. The value obtained determines the amount of cobalamin.



Results and Discussion

We selected the main level of varying factors based on the results of experimental researches by a number of authors [13, 18]. To identify the optimal conditions for propionic acid bacteria development, we planned and implemented a two-level full-factor FFE experiment 2^4 . We considered the following as variable factors: X_1 - yeast autolysate concentration, %; X_2 - ascorbic acid concentration, %; X_3 - ammonium sulphate content, g/l; X_4 - lactose content, g/l. Optimisation criterion Y is the biomass of propionate bacteria. Table 1 shows the values of the factor levels.

Table 1. Factors and values of levels

Levels	Factors			
	X_1	X_2	X_3	X_4
Main	5.0	0.1	3.0	5.0
Variation interval	0.5	0.05	0.3	0.5
Upper	5.5	0.15	3.3	5.5
Lower	4.5	0.095	2.7	4.5

Table 2 shows the planning matrix. According to the plan shown, we prepared 16 media where we presented all possible combinations of the factors studied at two levels. We conducted biomass build-up until the end of the exponential phase for 5 days, the dose of bacterial inoculum introduced being 5%. We included cobalt chloride in the medium to enhance the vitamin-synthesising capacity of propionic acid bacteria at a dose of 20 mg/l. We conducted the experiments in three iterations.

Table 2. FFE planning matrix 2^4

№ item n/a	By the natural state				By the coded state			
	Yeast autolysate,	Ascorbic acid, %	Ammonium sulphate, g/l	Lactose, g/l	X_1	X_2	X_3	X_4
1	4.5	0.95	3.3	4.5	-1	1	-1	-1
2	4.5	0.15	2.7	5.5	-1	-1	-1	1
3	4.5	0.95	2.7	5.5	-1	-1	1	1
4	4.5	0.15	3.3	4.5	-1	1	1	-1
5	5.5	0.95	2.7	5.5	1	-1	-1	1
6	5.5	0.15	3.3	4.5	1	1	-1	-1
7	5.5	0.95	3.3	4.5	1	1	1	-1
8	5.5	0.15	2.7	5.5	1	-1	1	1
9	4.5	0.95	2.7	4.5	-1	-1	-1	-1
10	4.5	0.15	3.3	5.5	-1	1	-1	1
11	4.5	0.95	3.3	5.5	-1	1	1	1
12	4.5	0.15	2.7	4.5	-1	-1	1	-1
13	5.5	0.95	3.3	5.5	1	1	-1	1
14	5.5	0.15	2.7	4.5	1	-1	-1	-1
15	5.5	0.95	2.7	4.5	1	-1	1	-1
16	5.5	0.15	3.3	5.5	1	1	1	1

We processed the experimental results to obtain a linear model equation (1). Determination of values of coefficients included in the equation was done according to average results of N



experiments according to equations (2) and (3). From the average results of the 16 experiments, we obtained the coefficients:

$$b_0 = 43,4, b_1 = 1,2; b_2 = 1,36; b_3 = -0,10; b_4 = 1,11.$$

The symbol (+) of the coefficient shows that the value of the factor will increase, the sign of (-), on the contrary, that there is a decrease in the optimization parameter, i.e. the increase in biomass.

Significance of the regression coefficients was conducted using Student's test coefficient according to equation (4). Student's $t = 2,04$, test determined at a significance level of 0.05 and degrees of freedom:

$$f = (n - 1)N = (3 - 1)16 = 32,$$

where n - is the number of iterations of each experiment; N - is the number of experiments conducted.

The processing of experimental and calculated data allows us to find the value of reproducibility variance $S_b^2 = 0.102$. The value of the regression coefficient is an influence on the process according to equation (4) if the inequality is fulfilled

$$|b_i| > 2,04 \cdot \sqrt{0,102} = 0,652. \quad (5)$$

As a result, we determined that the inequality is not fulfilled for the third value of the regression coefficient, so that the third factor is insignificant in the composition of the nutrient media for propionic acid bacteria.

The regression equation therefore takes the form of

$$y = 43,4 + 1,2x_1 + 1,4x_2 + 1,1x_4.$$

Next, we did the calculation according to the steep ascent programme. For the cultivation process, we calculated six new nutrient media. We used the baseline as the planning centre. From the baseline we calculated steps where the value of the step is added to or subtracted from the value of the previous level, depending on the resulting sign of the regression criterion. For the factor that has the greatest influence, the last step is equal to its minimum or maximum level. Thus, we defined six compositions of the ascending media. Since the third factor according to the obtained inequality (5) has no influence on the process, the level in all compositions remained equal to the initial one. Table 3 shows the results of the calculations.

Table 3. Media for realising a steep ascent

Medium No.	X_1	X_2	X_3	X_4
1	5.28	0.17	3.0	5.28
2	5.56	0.23	3.0	5.56
3	5.84	0.30	3.0	5.84
4	6.12	0.36	3.0	6.12
5	6.40	0.43	3.0	6.40
6	6.67	0.49	3.0	6.67
Components	Yeast autolysate, %	Ascorbic acid, %	Ammonium sulphate, g/l	Lactose, g/l
Main level	5.0	0.1	3.0	5.0



In each of the experiments we conducted calculations of the amount of propionic acid bacteria biomass and the amount of accumulated vitamin B₁₂ within 7 days. Fig. 1 presents the results of biomass accumulation from the steep ascent programme presented as a graphical dependence.

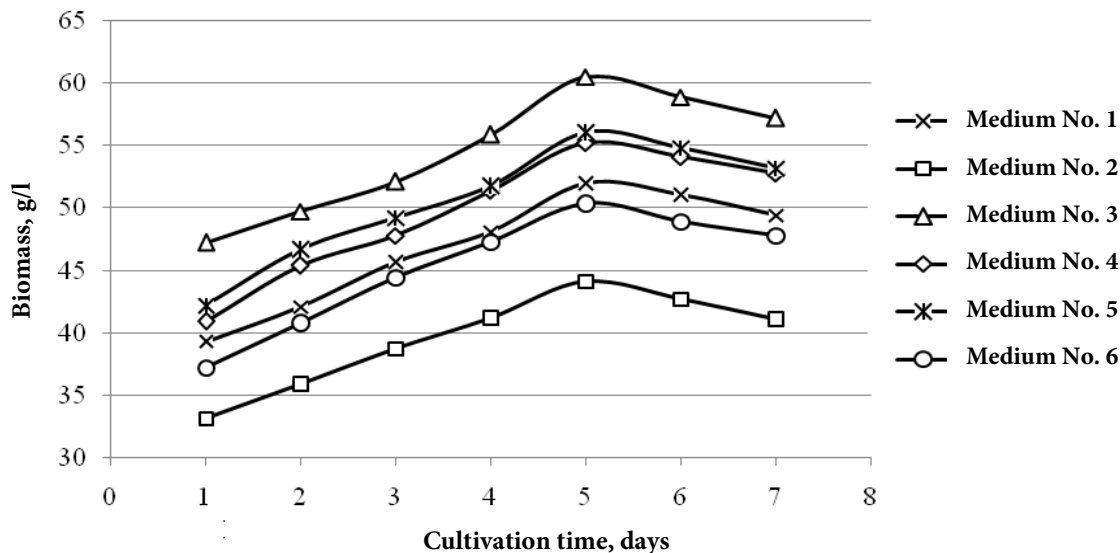


Fig. 1. Dynamics of biomass accumulation by *Pr. freudenreichii* bacteria as a function of nutrient medium composition in a steep ascent programme

Experimental results show that the greatest accumulation of bacterial biomass occurs in cultivation on medium number 3 (see Table 3), reaching a maximum value of 60.5 g/l on the 5th day of cultivation. The graph of changes in biomass accumulation shows that there is an active accumulation of biomass for the first five days, after which a drop in the bacterial content in the nutrient medium is observed. After five days of cultivation the nutrient medium is depleted of components and their combined effect has no stimulus for further bacterial synthesis.

Fig. 2 presents the results for vitamin B₁₂ levels from the steep ascent programme in the form of a graphical dependence.

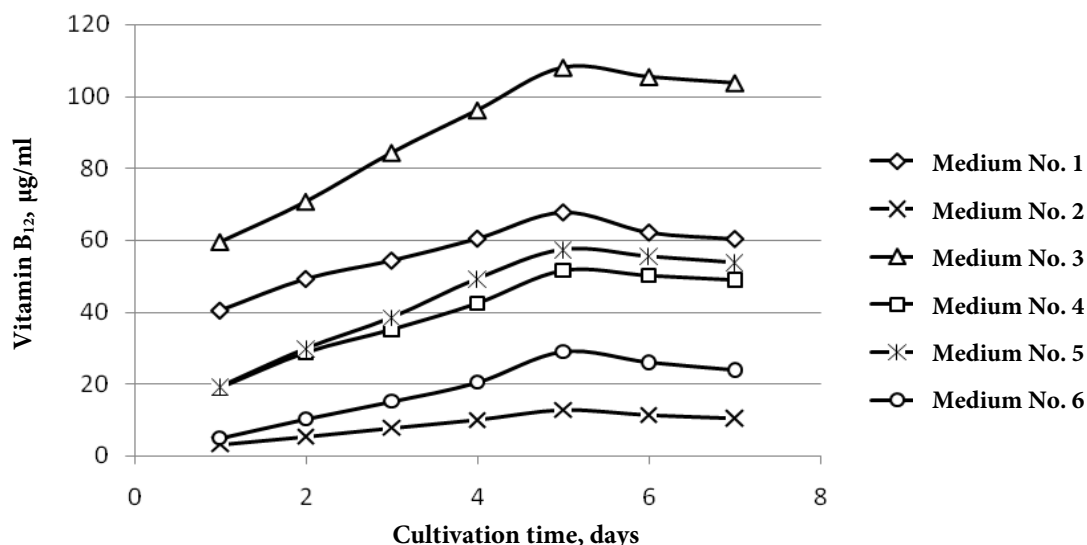


Fig. 2. Vitamin B₁₂ accumulation as a function of nutrient medium composition on a steep ascent programme



The optimum medium for vitamin B₁₂ accumulation is also medium number 3 (see Table 3). The maximum value of vitamin on the 5th day of cultivation reaches 108.1 µg/ml. From the graph of changes in vitamin B₁₂ accumulation, it can be seen that the first five days there is an active accumulation. The maximum level of vitamin is reached on the 5th day, after which there is a drop in the level of vitamin accumulation in the nutrient medium. Table 4 shows a number of the most important characteristics of liquid starter.

Table 4. Qualitative data for liquid starter based on the results of optimisation

Indicators	Qualitative data
Taste and smell	A pleasant sour-milk flavour, specific to the product, with no extraneous odours
Consistency	Homogeneous with moderate viscosity
Bacteria biomass, g/l	60.5
Vitamin B ₁₂ , µg/ml	108.1
Number of propionic acid bacteria, CFU/cm ³	12×10 ¹²

Conclusions

Using the method of mathematical planning we constructed a plan of full factor experiment FFE 2ⁿ. Based on the results of the optimization problem, we determined the optimum composition of the medium and conditions for the development of *Propionibacterium freudenreichii* to achieve the highest growth of bacterial biomass with a high titer of viable cells and the highest content of vitamin B₁₂. Optimal medium composition is: inoculum - 5% vol.; whey - 5% vol.; hydrolysed milk - 5% vol.; cobalt chloride - 20 mg/l; yeast autolysate - 5.84% vol.; ascorbic acid - 0.30% vol.; ammonium sulphate - 3.0 g/l; lactose - 5.84 g/l. We selected optimum conditions under which the maximum growth of propionic acid bacteria is reached on the 5th day of cultivation and is 60.5 g/l with a high value of viable probiotic bacteria cells of 12×10¹² CFU/cm³. The accumulation of vitamin B₁₂ is also reached at day 5 of cultivation and amounts to 108.1 µg/ml.

References

1. Tang, W.H.W., Hazen, S.L. & Kitai, T. (2017) Gut microbiota in cardiovascular health and disease, *Circulation Research*, 120(7), pp. 1183-1196. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
2. Zoumpoulou, G., Tsakalidou, E., Papadimitriou, K. & Pot, B. (2017) Dairy probiotics: beyond the role of promoting gut and immune health International, *Dairy Journal*, (8), pp. 46-60. DOI: 10.1016/j.idairyj.2016.09.010.
3. Cousin, F.J., Jan, G., Mater, D.D.G. & Foligné, B. (2011) Dairy propionibacteria as human probiotics: a review of recent evidence, *Dairy Science & Technology*, 91(1), pp. 1-26. DOI: 10.1051/dst/2010032.
4. Ammar, E.M. & Philippidis, G.P. (2021) Fermentative production of propionic acid: prospects and limitations of microorganisms and substrates, *Applied Microbiology and Biotechnology*, (105), pp. 6199-6213. DOI: 10.1007/s00253-021-11499-1.
5. Piwozarek, K., Lipinska, E., Hac-Szymanczic, E., Kot, A.M., Kictiszek, M. & Bonin, S. (2021) Use of *Propionibacterium freudenreichii* T82 strain for effective biosynthesis of propionic acid and trehalose in a medium with apple pomace extract and potato wastewater, *Molecules*, 26(13), pp. 3965.
6. Ammar, E.M., Wang, Z. & Yang, S.T. (2013) Metabolic engineering of *Propionibacterium freudenreichii* for n-propanol production, *Applied microbiology and biotechnology*, 97(10), pp. 4677-4690.



7. **Orlova, T.N., Funk, I.A., Ott, E.F. & Dorofeev, R.V.** (2020) Propionic acid bacteria and their impact, *Syrodeliye i maslodeliye*, (1), pp. 28-29. DOI: 10.31515/2073-4018-2020-1-28-29 (in Russian).
8. **Begunova, A.V., Rozhkova, I.V., Zvereva, E.A., Glazunova, O.A. & Fedorova, T.V.** (2019) Lactic and propionic acid bacteria: the formation of a community for the production of functional products with bifidogenic and hyposensitive properties, *Applied Biochemistry and Microbiology*, 55(6), pp. 660-669. DOI: 10.1134/S0003683819060048.
9. **Isaeva, A.V.** (2018) Propionic acid bacteria and their specific features, *Mezhdunarodnyy akademicheskiy vestnik*, 3(23), pp. 64-66 (in Russian).
10. **Ammar, E.M., Jin, Y., Wang, Z. & Yang, S.-T.** (2014) Metabolic engineering of *Propionibacterium freudenreichii*: effect of expressing phosphoenolpyruvate carboxylase on propionic acid production, *Applied Microbiology Biotechnology*, (98), pp. 7761-7772. DOI: 10.1007/s00253-014-5836-y.
11. **Piwozarek, K., Lipińska, E., Hać-Szymańczuk, E. & Kieliszek, M.** (2018) *Propionibacterium* spp. - source of propionic acid, vitamin B12, and other metabolites important for the industry, *Applied Microbiology Biotechnology*, (102), pp. 515-538. DOI: 10.1017/s00253-017-8616-7.
12. **Khamagaeva, I.S.** (2014) Prospects for the use of probiotic microorganisms for modern biotechnology, *Vestnik VSGUTU*, 5(50), pp. 111-116 (in Russian)
13. **Khamagaeva, I.S.** (2006) *Biotechnology of propionate bacteria starters*. Ulan-Ude: Izd-vo VSGTU (in Russian).
14. **Gora, O.N. & Pavlov, I.N.** (2011) Study of some basic factors determining the production of dry preparations of propionic acid bacteria, *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv*, (4), pp. 78-81 (in Russian).
15. **Adler, Y.P., Markova, E.V. & Granovsky, Y.V.** (1976) *Planning experiments by searching optimal conditions*. 2nd edition, revised and extended. M.: Izd-vo «Nauka» (in Russian).
16. **Grachev, Y.P.** (1979) *Mathematical methods of planning experiments*: Textbook for Higher Education Institutions in Microbiological Production Technology. M.: Pishchevaya promyshlennost (in Russian).
17. **Netrusov, A.I., Egorova, M.A. & Zakharchuk, L.M.** (2005) *Microbiology Practice*: Textbook for students of higher educational institutions. M.: Izdatelskiy tsentr «Akademiya» (in Russian).
18. **Mitypova, N.V.** (2007) *Development of concentrated starter technology based on probiotic bacteria symbiosis*: Abstract of Ph. Candidate of Technical Sciences. Ulan-Ude: Izd-vo VSGTU (in Russian).

Received 21.06.2022

Approved 12.09.2022

Accepted 12.09.2022



EXTRACTION OF COPPER IONS BY A SORBENT BASED ON FLAX FIBER MODIFIED WITH L-ARGININE

T. E. Nikiforova, D.A. Vokurova, A.R. Sofronov

Tatiana E. Nikiforova, Doctor of Chemistry, Associate Professor; Daria A. Vokurova, Master's student; Artemiy R. Sofronov, Master's student

Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russia, tatianaenik@mail.ru, freshlimon@mail.ru, artemijsofronov@gmail.com

Keywords:

flax fibre, modification, L-arginine, sodium metaperiodate, sorption, Cu(II) ions

Abstract. This paper studies the process of Cu(II) ions extraction from aqueous solutions by cellulose-containing sorbents: native and modified by L-arginine flax fiber. We processed the experimental kinetic curves of copper ion sorption by pseudo-first and pseudo-second order models and obtain a high correlation coefficient (0.99) when used a pseudo-second order kinetics model. The results of the treatment of the sorption isotherms according to the Langmuir model indicate the model capability for the description of the process of copper ions sorption by cellulose sorbents. As a result of two-stage chemical modification through the oxidation stage of linen fibre with sodium periodate and subsequent modification with L-arginine, we obtain a new sorbent, which can be used to purify aqueous solutions from heavy metal ions. The paper also presents SEM images and elemental analysis of original and modified flax fibre samples. The infrared spectra confirms the changes occurred in the linen fibre during modification. The obtained sorbent significantly surpasses the native linen fibre in its sorption characteristics, as evidenced by the values of the ultimate sorption capacity.

For citation:

Nikiforova, T.E., Vokurova, D.A. & Sofronov, A.R. (2022) Extraction of copper ions by a sorbent based on flax fiber modified with L-arginine, *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 3(3), pp. 78-86 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Introduction

Nowadays, heavy metal ions contained in wastewater of various industries, including the chemical, petrochemical, mining and other industries are the main source of environmental pollution. Heavy metals are able to accumulate in the environment because, unlike organic pollutants, they are not degradable by microorganisms. High levels of heavy metals in ecosystem objects, such as plants, water bodies, soil, contribute to their accumulation in drinking water, food raw materials and food with which they get into the human body, thereby causing serious health problems.



The toxic effect of heavy metals is non-specific; they are capable of combining with proteins, nucleotides, coenzymes, phospholipids, i.e. with almost all types of substances involved in cell metabolism [1, 2].

Therefore, it is necessary to develop effective methods to purify water and aqueous solutions from heavy metal ions. Modern heavy metal removal technologies include chemical precipitation, sorption and membrane filtration. Sorption is the most common approach for removing heavy metal ions from solutions with high efficiency and ease of operation [3].

In recent years there has been great interest in developing sorbents based on multi-tonnage by-products or waste products from the agricultural, textile and pulp and paper industries. The main advantages of heavy metal ion sorption using biosorbents over traditional treatment methods are: lower cost, availability, easy disposal, treatment efficiency, possibility of sorbent regeneration and metal recovery.

The advantages of sorbents based on agricultural waste include renewability and safety. They are environmentally friendly and biologically inert towards the media to be cleaned [4]. However, sorbents in their native state generally do not have a high enough sorption capacity. The modification of sorbents based on recycled cellulose-containing raw materials is therefore a topical issue [5-7].

The cellulose-containing sorbents are modified in various ways, such as chemical, physical, physico-chemical and biochemical in order to increase their sorption capacity [8]. The authors of [9] proposed a method of removing heavy metal ions from water sources using cellulose modified with silver and zinc nanoparticles. The sorbent obtained by heat treatment of rice husk exhibits high sorption properties towards copper (II) and zinc (II) ions [10]. Wood pulp modified with multibasic carboxylic acids and polyvinylpyrrolidone is capable of efficiently extracting Cu^{2+} , Co^{2+} and Ni^{2+} ions from aqueous solutions [11]. The production of grafted copolymers of cellulose with various monomers offers great opportunities for the development of sorbents [12].

In recent years, flax fibre, produced both in our country and abroad, and its various processing products have attracted the attention of researchers. Modified waste flax meal [13] as well as short flax fibre, which is a by-product of flax processing, can be used to produce sorbents. It contains pulp, hemicellulose, lignin, pectin, etc. containing various functional groups playing an important role in the adsorption of heavy metal ions. However, electronegativity, the radius of the hydrated ion and the interaction of ions with functional groups ($-\text{COH}$, $-\text{ON}$, $-\text{OCH}_3$) are the main factors affecting the biosorption process, which efficiency strongly depends on the pH of the aqueous solution, contact time, initial metal concentration and concentration of the biosorbent [14-16]. The effectiveness of untreated linen fibre as a sorbent was revealed to reach 8.32; 13.35 and 7.12 mg/g [15], and 9.9; 10.7 and 8.4 mg/g for Cu^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+} ions, respectively [16]. To increase the sorption capacity of short flax fibres, they are modified in various ways [17, 18].

The aim of this study is to develop a new cellulose-containing sorbent based on short flax fibre by modifying it.



Main body

Research objects and reagents. The object of the study was flax fibre (GOST 9394-76. Flax fiber short. Technical conditions), which is a by product of flax industry processing of the following composition, %: pulp (75–78), hemicellulose (9.4–11.9), lignin (3.8), pectin substances (2.9–3.2), waxy substances (2.7), nitrogenous substances per protein (1.9–2.1), mineral substances (1.3–2.8) [19].

To remove the impurities, the flax fibre was pre-boiled in a 5% aqueous NaHCO_3 solution for 30 min at solution/sorbent modulus 20, washed with distilled water to $\text{pH} = 7$ and dried to a constant weight.

We used CP reagents: $\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ (L-arginine), NaIO_4 (sodium iodide), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (copper (II) sulphate).

Kinetics and sorption isotherms. The kinetics of the sorption of heavy metal ions was studied under static conditions and periodic stirring using the limited solution volume method. The initial concentration of metal ions was $1.5 \cdot 10^{-4}$ mol/l. At certain intervals the solution was separated from the sorbent by filtration and the current concentration of metal ions (C_τ) was detected by atomic absorption spectroscopy by 210 VGP. The sorption capacity of the sorbent at particular time (q , mg/g) was calculated according to the formula

$$q = \frac{(C_0 - C_\tau) \cdot V}{m} \quad (1)$$

where C_0 is the initial concentration of metal ions in the solution, mg/l; C_τ is the concentration of metal ions at time τ , mg/l; m is the weight of the sorbent sample, g; V is the volume of solution, l.

When sorption isotherms were taken in steady-state equilibrium conditions in the system, the equilibrium concentration of metal ions in solution was determined and the equilibrium sorption capacity (A , mol/kg) was calculated:

$$A = \frac{(C_0 - C) \cdot V}{m} \quad (2)$$

where C_0 and C are the initial and equilibrium concentration of metal ions, respectively, mol/l; m is the mass of the sorbent sample, kg; V is the volume of solution, l.

The relative error of the experiments was calculated by the data of the kinetic experiments, which point of it represents the average of two parallel experiments. The error of the experiment did not exceed 10%.

IR spectra of native and modified flax fibres were recorded by Avatar 360 FT-IR ESP in the range $400\text{--}4000 \text{ cm}^{-1}$. Samples for analysis were prepared by mechanically grinding and then thoroughly contusing the sorbent in an agate mortar with spectrally pure KBr.

Flax fibre modifying. In order to increase the absorption properties of the flax fibre, it was chemically modified with L-arginine. The developed method includes the oxidation of flax pulp with sodium metaperiodate to form dialdehyde cellulose and its subsequent treatment with L-arginine.



The oxidation of flax cellulose with sodium salt of iodine acid to form dialdehyde cellulose was carried out as follows. A sample of linen fibres was placed in a flask with a lapped plug and poured with 0.1 N aqueous NaIO_4 solution ($\text{pH} \approx 2$) at a solute/sorbent modulus of 15–50. The flask was shaken thoroughly and placed in a dark place, and samples were taken periodically to detect the residual concentration of IO_4^- ions in the solution. After completing the oxidation reaction with sodium metaperiodate the insoluble fraction was separated by decantation from the solution, washed successively with 1-1.2 L water with hydrochloric acid ($\text{pH} = 1$), 1-1.2 L acetone/water mixture and dried. The resulting dialdehyde cellulose in flax fibre was then modified with L-arginine. For this purpose, the NaIO_4 -oxidised flax fiber was placed in a flask with a 1% solution of L-arginine at modulo 1:50 and incubated at 40–45 °C and $\text{pH} = 7-10$ for 45-60 min with continuous stirring of the reaction mixture. After refrigeration, the reaction products were washed with distilled water to neutral pH and dried.

Results and Discussion

We obtained the kinetic curves of Cu (II) ions sorption in order to determine the parameters characterising the sorption properties of the modified linen fibre. Fig. 1 shows the experimental results.

According to the data obtained, the modified linen fibre is significantly more efficient at extracting copper ions than the unmodified one. The time for reaching adsorption equilibrium in the heterogeneous system "aqueous copper sulphate solution - sorbent" is 15 minutes.

The experimental data were processed using pseudo-first and pseudo-second kinetic models using the least squares method using OriginPro software. Kinetic parameters of copper ions sorption by native and modified by L-arginine flax fiber from aqueous solutions found as a result of processing of kinetic curves of Cu (II) ions sorption are presented in Table 1. The data obtained for native and modified flax fibres show that the treatment with a pseudo-second-order model is the most correct, with correlation coefficients of 0.99.

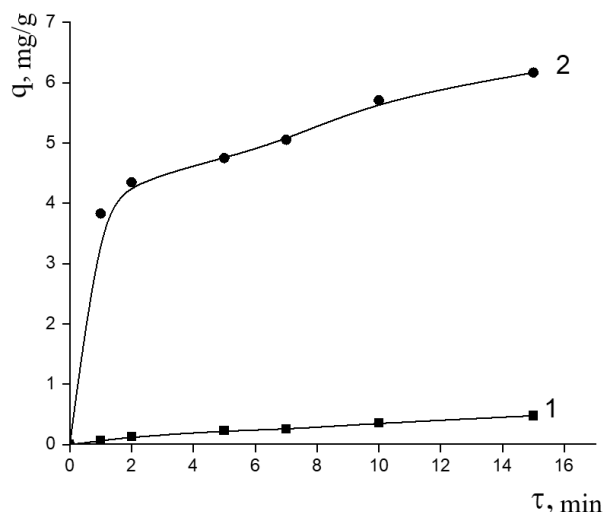


Fig. 1. Kinetics of Cu (II) ions sorption from aqueous solutions by flax fibre: 1 - unmodified; 2 - modified by L-arginine

Table 1. Kinetic parameters of copper ions sorption by native and modified by L-arginine flax fiber from aqueous solutions

Cu (II)	Pseudo-first-order model			Pseudo-second-order model		
	q_e , mg/g	k_1 , mg·min/g	R^2	q_e , mg/g	k_1 , mg·min/g	R^2
Native flax fibre	0.74	0.24	0.95	0.736	1.03	0.99
Modified flax fibre	5.36	0.195	0.92	5.78	5.8	0.99



To determine and compare maximum sorption capacity (A_{∞}) of native and modified flax samples, isotherms of Cu(II) ions sorption from aqueous solution were obtained (Fig. 2).

The experimental data obtained can be described by the Langmuir adsorption isotherm equation:

$$A = \frac{A_{\infty} \cdot K \cdot C_e}{(1 + K \cdot C_e)}, \quad (3)$$

where A_{∞} is the limiting, or maximum, sorption capacity of the polymer for a given

metal, mol/kg; K is the concentration constant of sorption equilibrium, characterizing the intensity of the sorption process, l/mol; C_e is the equilibrium concentration of the sorbate, mol/l.

Linearisation of the sorption isotherm by equation (2) makes it possible to determine graphically in the Langmuir equation the values A_{∞} and K from the experimental data on the distribution of the sorbate under study in the heterophase aqueous solution-sorbent system.

$$\frac{C_e}{A} = \frac{C_e}{A_{\infty}} + \frac{1}{A_{\infty} \cdot K}. \quad (4)$$

The results of the isotherm of copper ion sorption using the Langmuir least-squares model are shown in Table 2.

Table 2. Treatment parameters for isotherms of Cu(II) ion sorption using the Langmuir model

Sorbent	$1/A_{\infty}$	$1/A_{\infty} \cdot K$	Correlation coefficient	A_{∞} , mol/kg
Native flax fibre	$1,462 \pm 1,6 \cdot 10^{-2}$	$1,3 \cdot 10^{-3} \pm 3 \cdot 10^{-4}$	0.99	0.83
Modified flax fibre	$0,515 \pm 0,9 \cdot 10^{-2}$	$1,3 \cdot 10^{-3} \pm 2 \cdot 10^{-4}$	0.99	1.84

The results obtained by treating the sorption isotherm using the Langmuir adsorption model indicate that the ultimate sorption capacity of flax fibre (A_{∞}) increases for Cu (II) ions from 0.83 to 1.84 mol/kg when treated with L-arginine.

The examination of samples surface of raw flax fibre and flax fibre oxidised with sodium metaperiodate by scanning electron microscope (SEM) "VEGA3 SB" shows, that under the influence of modification the micro relief of surface layer of samples changes (Fig. 3, *a, b*).

The surface of native flax fibre (see Fig. 3, *a*), is heterogeneous, with many folds and inclusions, due to the fact that flax fibres are formed from elementary fibres bonded together by lignin, pectin and amorphous polymers of the secondary cell wall. When native sample is oxidised by sodium periodate (see Fig. 3, *b*), the fibre structure is smoothed and various inclusions are removed from the surface, resulting in a change in the surface layer. The surface of the sorbent becomes more homogeneous and smooth.

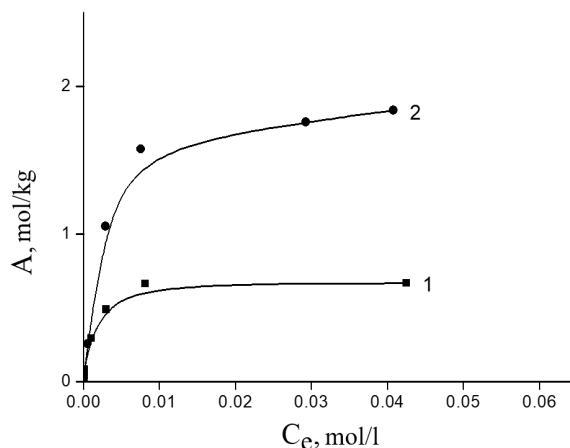


Fig. 2. Isotherms of Cu (II) ion sorption by flax fibre: 1 - native; 2 - modified by L-arginine

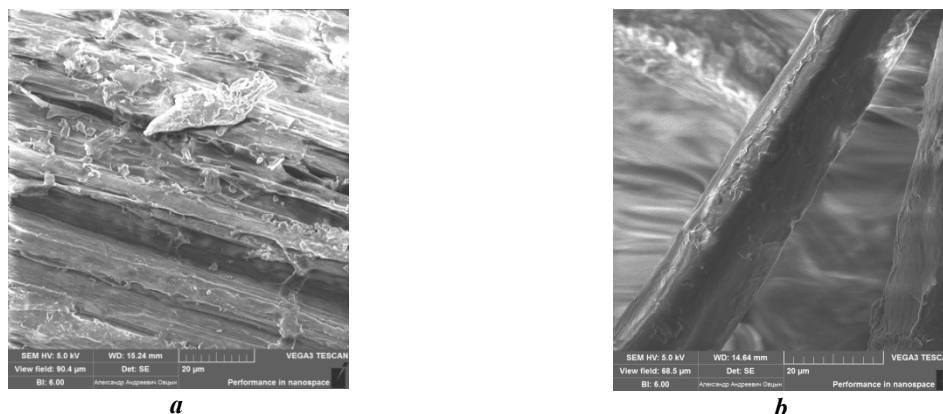


Fig. 3. SEM images of flax fibre surface: *a* - native flax fibre; *b* - flax fibre oxidised with sodium metaperiodate

The elemental composition of the flax fibre before and after oxidation with sodium metaperiodate and before and after sorption of Cu (II) ions is shown in Fig. 4 and 5, respectively. The content of oxygen in the sample of oxidized flax fibre (see Fig. 4, *b*) increases noticeably in comparison with the original sample (see Fig. 4, *a*), while the sorption of Cu ions by the oxidized sample (see Fig. 5, *b*) is almost absent, whereas 1.78 % Cu is detected on the surface of the native fibre. This indicates the presence of the meta-periodic oxidation process of dialdehyde cellulose that is not capable to sorb metal ions.

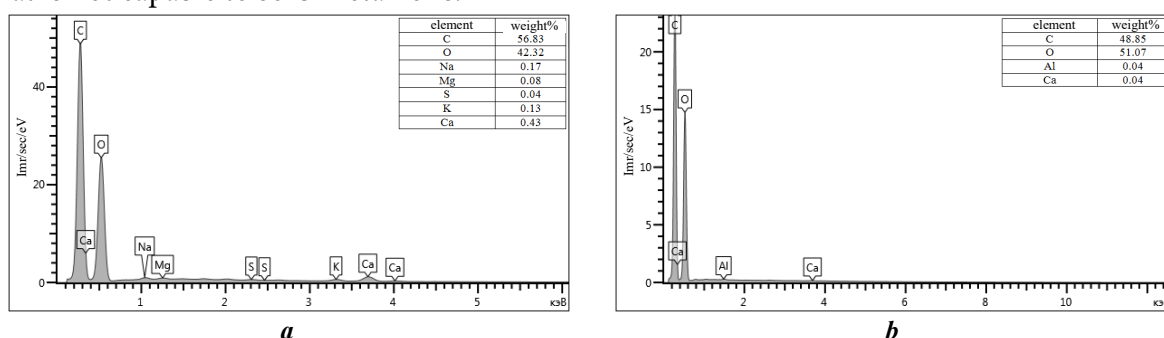


Fig. 4. Elemental analysis of flax fibre samples: *a* - native flax fibre; *b* - flax fibre oxidised

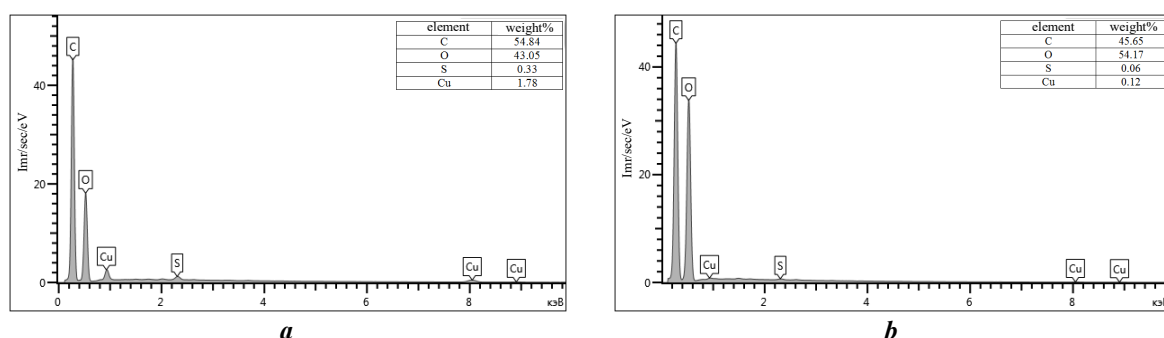


Fig. 5. Elemental analysis of flax fibre samples after sorption of copper (II) ions: *a* - native flax fibre; *b* - flax fibre oxidised

To confirm the formation of dialdehyde cellulose when treating flax fibre in sodium metaperiodate solution, IR spectra were taken of raw and oxidised flax fibre in NaIO_4 solution (Fig. 6, spectra 1-2). A comparison of the IR spectra shows the marked changes during flax fibre oxidation process. Thus, in the spectrum of flax fibre containing dialdehyde-cellulose, an increase in intensity and a slight shift of the absorption band corresponding to the valent vibrations of the $\text{C}=\text{O}$ bond in aldehydes and acids is observed in comparison with the spectrum of



the original flax fibre from the position 1632 cm^{-1} to 1638 cm^{-1} . In the spectrum of the oxidised sample the peak at 1739 cm^{-1} , which was present in the spectrum of native flax and corresponds to the valent vibrations of the carbonyl group for carboxylic acids, has disappeared. Thus, the IR spectrum of the oxidised flax fibre indicates the appearance of aldehyde groups in the oxidized sorbent.

IR spectrum 3 in Fig. 6 is obtained for flax fibre oxidised with NaIO_4 and treated with L-arginine. A comparison of the IR spectrum of oxidised flax with that of oxidised and L-arginine-treated flax reveals the following differences. In the spectrum of flax fiber 3, oxidised and modified with L-arginine, a shift of absorption band as compared with the spectrum of oxidised flax fiber from position 1638 cm^{-1} to position 1648 cm^{-1} is observed, which may be due to valent vibrations of carbonyl group for aldehydes and carboxylic acids as well as strain vibrations of N-H bond in amides. In addition, a significant shift of the absorption band from the 1280 cm^{-1} position to the 1271 cm^{-1} position, where valence vibrations of the C-N bond in amides are present, is observed in the IR spectrum of flax fiber modified with L-arginine compared to the IR spectrum of oxidized flax fiber.

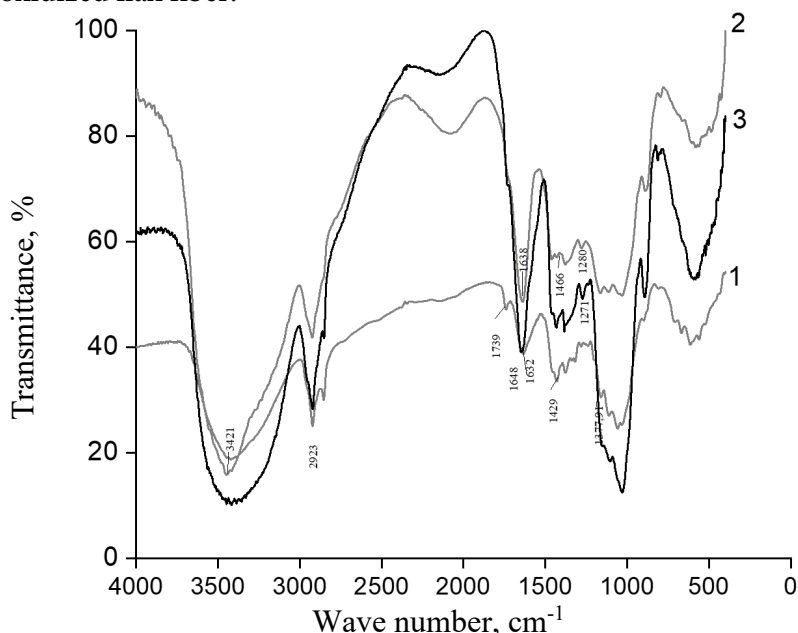


Fig. 6. IR spectra of flax fibre: 1 - native flax fibre; 2 - oxidised flax fibre; 3 - flax fibre oxidised and treated with L-arginine

Thus, when the sorbent is modified, L-arginine is fixed on its surface. The interaction of the amino acid L-arginine with aldehyde groups of flax pulp is carried out with the formation of an amide bond and an increase in the content of carboxyl groups in the fibre structure, which is confirmed by infrared spectra.

Conclusions

Thus, we obtain the sorbent for purifying aqueous solutions from heavy metal ions by chemical modification of flax fibre and study its sorption properties towards Cu(II) ions.

By the study, the modification of the natural polysaccharide material involves oxidation of flax fibre with sodium metaperiodate and subsequent treatment of the resulting dialdehyde



cellulose with L-arginine. It is providing the creation of sorption-active functional groups on the surface of the polysaccharide material during the modification process.

L-arginine-modified flax fibre has good equilibrium-kinetic characteristics and can be used as a sorbent for the purification of aqueous solutions from heavy metal ions.

This work was supported by Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russia Centre for the Collective Use of Scientific Equipment (the Russian Ministry of Education and Science, Agreement No. 075-15-2021-671).

The work was carried out within the framework of the state research assignment. Theme № FZZW-2020-0010.

References

1. **Vardhan, K.H., Kumar, P.S. & Panda, R.C.** (2019) A review on heavy metal pollution, toxicity and remedial measures: current trends and future perspectives, *J. Mol. Liq.*, 290, 111197. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.111197.
2. **Lindholm-Lehto, P.** (2019) Biosorption of heavy metals by lignocellulosic biomass and chemical analysis, *BioRes.*, 14(2), pp. 4952–4995. DOI: 10.15376/biores.14.2.Lindholm-Lehto.
3. **Yadav, S., Yadav, A., Bagotia, N., Sharma, A.K. & Kumar, S.** (2021) Adsorptive potential of modified plant-based adsorbents for sequestration of dyes and heavy metals from wastewater - A review, *Journal of Water Process Engineering*, 42, pp. 102-148. DOI: 10.1016/j.jwpe.2021.102148.
4. **Tursi, A.** (2019) A review on biomass: importance, chemistry, classification, and conversion, *Biofuel Res. J.*, 6, pp. 962–979. DOI: 10.18331/BRJ2019.6.2.3.
5. **Joseph, L., Jun, B.-M., Flora, J.R.V., Park, C.M. & Yoon, Y.** (2019) Removal of heavy metals from water sources in the developing world using low-cost materials: a review, *Chemosphere*, 229, pp. 142-159. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.04.198.
6. **Ravikumar, L.** (2015) The Use of New Chemically Modified Cellulose for Heavy Metal Ion Adsorption and Antimicrobial Activities, *Journal of Water Resource and Protection*, 7(06), pp. 530-545. DOI: 10.4236/jwarp.2015.76042.
7. **Nikiforova, T.E., Kozlov, V.A. & Loginova, V.A.** (2014) Peculiarities of the adsorption of heavy-metal ions from aqueous media by modified cellulose, *Adsorption Science & Technology*, 32(5), pp. 389-402. DOI: 10.1260/0263-6174.32.5.389.
8. **Lindholm-Lehto, P.** (2019) Biosorption of heavy metals by lignocellulosic biomass and chemical analysis, *BioRes.*, 14(2), pp. 4952–4995. DOI: 10.15376/biores.14.2.Lindholm-Lehto.
9. **Ali, A., Mannan, A., Hussain, I. & Hussain, I.** (2017) Effective removal of metal ions from aqueous solution by silver and zinc nanoparticles functionalized cellulose: Isotherm, kinetics and statistical supposition of process, *Environmental Nanotechnology Monitoring & Management*, (9), pp. 1-11. DOI: 10.1016/j.enmm.2017.11.003.
10. **Meretin, R.N. & Nikiforova, T.E.** (2021) Investigation of the reactivity of the surface of a carbon-containing silicate sorbent of plant origin, *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*, 64(11), pp. 147-155. DOI: 10.6060/ivkkt.20216411.6408.
11. **Nikiforova, T.E., Vokurova, D.A.** (2022) Sorption of heavy metal ions by cellulose sorbent from aqueous solutions, *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 3(1), pp. 8-20 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1> (accessed 10.08.2022)
12. **Kumar, R., Sharma, R.Kr. & Singh, A.P.** (2017) Cellulose based grafted biosorbents - Journey from lignocellulose biomass to toxic metal ions sorption applications - A review, *Journal of Molecular Liquids*, 232, pp. 62-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2017.02.050>.
13. **Podstawczyka, D., Witek-Krowiak, A., Dawieca, A. & Bhatnagar, A.** (2015) Biosorption of copper(II) ions by flax meal: Empirical modeling and process optimization by response surface methodology (RSM) and artificial neural network (ANN) simulation, *Ecological Engineering*, 83, pp. 364-379 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2015.07.004>



14. **Kajeiou, M., Alem, A., Mezghich, S., Ahfir, N.-D., Mignot, M., Devouge-Boyer, C. & Pantet, A.** (2020) Competitive and non-competitive zinc, copper and lead biosorption from aqueous solutions onto flax fibers, *Chemosphere*, 260, pp. 127-505. [online]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127505>
15. **Dey, P., Mahapatra, B.S., Juyal, V.K., Pramanick, B., Negi, M.S., Paul, J., Singh, S.P.** (2021) Flax processing waste – A low-cost, potential biosorbent for treatment of heavy metal, dye and organic matter contaminated industrial wastewater, *Industrial Crops & Products*, 174, pp. 114-195. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.114195>.
16. **Abbar, B., Alem, A., Marcotte, S., Pantet, A., Ahfi, N.-D., Bizet, L. & Duriatti, D.** (2017) Experimental investigation on removal of heavy metals (Cu^{2+} , Pb^{2+} , and Zn^{2+}) from aqueous solution by flax fibres, *Process Safety and Environmental Protection*, 109, pp. 639–647. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psep.2017.05.012>.
17. **Nikiforova, T.E., Kozlov, V.A., Natareev, S.V. & Dubkova, E.A.** (2014) Effect of plasma modification on sorption properties of flax fiber, *Izv. vuzov. Himiya i him. tekhnologiya*, 57(3), pp. 91-97 (in Russian).
18. **Nikiforova, T.E., Kozlov, V.A. & Odintsova, O.I.** (2017) Regularities of Copper (II) and Nickel (II) Distribution in an Aqueous Solution – Modified Flax Fiber Heterophase System, *Russian Journal of General Chemistry*, 87(9), pp. 2204-2211. DOI: 10.1134/S107036321709047X.
19. **Krichevsky, G.E.** *Chemical technology of textile materials: textbook for universities. In 3 vol. V. 1. Theoretical bases of technology. Fibers. Contaminants. Preparation of textile materials.* M.: RosZITLP, 2000 (in Russian).

Received 01.07.2022

Approved 12.09.2022

Accepted 12.09.2022



Scientific article

UDC 547.587.11:547.525.3

DOI: 10.52957/27821900_2022_03_87

QUANTUM-CHEMICAL STUDY OF THE CARBOXYLATION REACTION OF 4-AMINOPHENOL, 4-ACETYLAMINOPHENOL AND THEIR SALTS IN THE SYNTHESIS OF 5-AMINOSALICYLIC ACID

S. V. Varvarkin, M. E. Soloviev, N. P. Gerasimova

Sergey V. Varvarkin, Master's student; **Mikhail E. Solovyov**, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor; **Nina P. Gerasimova**, Doctor of Chemical Sciences, Professor
Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, sergey.varvarkin@mail.ru, m.e.soloviev@gmail.com, gerasimovan2010@yandex.ru

Keywords: carboxylation, 4-aminophenol, 4-acetylaminophenol, 5-aminosalicylic acid, mesalazine, thermodynamic functions, Gibbs free energy

Abstract. We studied the reaction mechanism of 5-aminosalicylic acid by carboxylation of 4-aminophenol, 4-acetylaminophenol and their sodium salts by interaction with carbon dioxide using the quantum density functional method. We calculated the changes in total electron energy and Gibbs free energy of the components as a result of the reaction and performed a multidimensional scan of the potential energy surface. The scan analyzed the change of total electron energy at different distances between the carbon atom in the carbon dioxide molecule and the carbon atom in the benzene ring to which the bonding takes place. We have shown that 4-aminophenol and 4-acetylaminophenol are not able to react as it is thermodynamically unfavourable. At the same time, the salts of 4-aminophenol and 4-acetylaminophenol are ready to reaction. The difference between using 4-aminophenol and 4-acetylaminophenol is not significant. This makes it possible to use 4-acetylaminophenol, which is more resistant to oxidation and less toxic, as a starting compound. We proposed a mechanism for the carboxylation of 4-acetylaminophenol salt based on a multidimensional scan of the potential energy surfaces of the reacting particles. In order to experimentally confirm the feasibility of this reaction we conducted a gas-phase catalytic carboxylation of sodium 4-acetylaminophenolate prepared in situ from 4-acetylaminophenol and sodium carbonate. We conducted the reaction at 190 °C for 2 hours at 3 MPa carbon dioxide pressure without using a solvent. The structure and purity of the 5-aminosalicylic acid obtained (47% yield) have been validated by various physico-chemical methods. This method for the synthesis of 5-aminosalicylic acid is prospective for industrial implementation.

For citation:

Varvarkin, S.V., Soloviev, M.E. & Gerasimova, N.P. (2022) Quantum-chemical study of the carboxylation reaction of 4-aminophenol, 4-acetylaminophenol and their salts in the synthesis of 5-aminosalicylic acid, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(3), pp. 87-92 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Introduction

5-Aminosalicylic acid (5-ASA) is the structural isomer of 4-aminosalicylic acid (*para*-aminosalicylic acid, PASA), differing by the position of the amino group. PASA was the first



synthetic drug to find widespread practical use in the treatment of tuberculosis. Although the first information on the synthesis of PASA was published in 1902 [1] and there were discovered more effective anti-tuberculosis drugs, PASA and its derivatives still retain their importance as components of combined tuberculosis chemotherapy up today.

Unlike PASA, 5-ASA does not have anti-tuberculosis activity. It has an anti-inflammatory effect, partly similar to that of non-steroidal anti-inflammatory drugs (salicylates), as well as an immunomodulatory effect. Original 5-ASA was part of the sulphosalazine molecule, but later it was used as a stand-alone drug, mesalazine [2]. Mesalazine is the basic treatment for inflammatory intestinal diseases, such as non-specific ulcerative colitis and Crohn's disease, in the mild to medium acute stage and for the prevention of relapse (3-5). Mesalazine is produced as gastric-resistant tablets, suppositories, modified-release pellets and enemas [6]. 5-ASA is included in the list of vital and essential medicines for medical use in the Russian Federation under code A07EC. 5-ASA is also used in industry in the production of azo dyes, for the creation of complex chromium dyes [7] and for the production of light-sensitive paper.

The main current methods of producing 5-aminosalicylic acid are the reduction of 5-phenylazosalicylic acid (5-PHASA) and the nitration of salicylic acid followed by the reduction of the nitro compound to an amine.

Aniline and salicylic acid are used to produce 5-PHASA, and its reduction produces 5-ASA and aniline. Although the initial compounds are readily available and cheap and the reaction conditions are relatively mild, the use of toxic aniline in the process creates hazardous working conditions and requires careful purification of the target product, which significantly increases its cost [8-10].

Nitration followed by reduction of the nitro compound has replaced the previous method in some industries. The total absence of toxic products and the relatively mild conditions have made this method attractive for the producers. However, nitric acid, which is a strong nitrating agent, makes the process, although fast, insufficiently selective: in addition to 5-ASA, 3-aminosalicylic acid is also obtained. It can be as much as 20% of the mass of the final product. Because of the similar physical properties of the isomers it is difficult to separate them, which increases production costs [11-14].

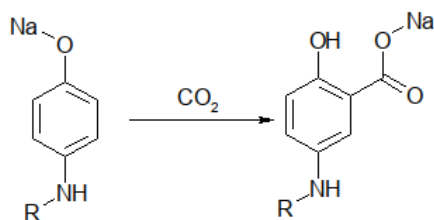
The carboxylation of 4-aminophenol with carbon dioxide is a prospective method for the production of 5-ASA. This method is based on the Kolbe-Schmidt reaction, which is used in industry to produce salicylic acid from phenol, PASA from 3-aminophenol [15], etc. The process takes place at increased pressure and temperature [16] in the presence of potassium or sodium carbonate or hydrocarbonate as additional carbon dioxide sources and catalysts [17]. In order to lower the reaction temperature, studies have been conducted on the use of enzymes during the process [18].

Obtaining 5-ASA by carboxylation requires very high pressure level. A pressure of 6 to 9 MPa is required for good diffusion of carbon dioxide into an aqueous solution of 5-ASA [19]. However, such conditions require very expensive equipment. Due to the development of Green Chemistry and in order to improve the carbon dioxide contact with 4-aminophenol, it is advisable to conduct the process without solvent. The carboxylation reaction itself of a dry starting compound is quite long, but if silicon or aluminium oxides are used as a catalyst, the process is relatively fast and does not require very high pressure.



However, 4-aminophenol is known to be toxic and easily oxidized. In order to solve this problem, 4-acetylaminophenol can be used as a starting compound. It is much less toxic and its amino group is protected from oxidation by an easily removable acetyl group.

In this way, we see new possibilities for the production of 5-aminosalicylic acid, potentially providing lower process costs and better environmental performance. Therefore the aim of the present paper was to quantum-chemically investigate the carboxylation reactions of sodium 4-acetylaminophenolate with carbon dioxide in comparison with sodium 4-aminophenolate (see scheme below).



R = H, COCH₃

Main body

We calculated the total electron energies and thermodynamic functions of the compounds involved in the reactions using the quantum-chemical density functional method with the hybrid DFT B3LYP/6-311G**, which provides a sufficiently high accuracy of geometry determination at relatively low computer requirements, using the ORCA software package [20-22]. By the calculation the initial compounds and reaction products were optimized and the conformations with the lowest potential energy were found as a result. In these conformations the total electronic energy of the compound and the Gibbs free energy [23] in the ideal gas state at 293.15 K were calculated. The results of the thermodynamic function calculations in the paper are given in kJ/mol.

Table 1 shows the calculated values of changes in total electron energy and Gibbs free energy in the carbon dioxide carboxylation reactions of 4-aminophenol and 4-acetylaminophenol as well as their sodium salts. According to the results obtained, both 4-aminophenol and 4-acetylaminophenol are unable to react with carbon dioxide in the carboxylation reaction. However, when their sodium salts are used the reactions become thermodynamically favourable. In this case the difference in the changes of the thermodynamic functions for both reagents is insignificant.

Table 1. Changes in thermodynamic functions for carboxylation reactions under gaseous conditions

Reaction	ΔE , kJ/mol	ΔG , kJ/mol
Carboxylation of 4-aminophenol	106.6	102.6
Carboxylation of 4-acetylaminophenol	92.18	90.29
Carboxylation of sodium 4-aminophenolate	-33.84	-36.04
Carboxylation of sodium 4-acetylaminophenolate	-33.75	-34.12

In order to study the reaction mechanism a multidimensional scanning of the potential energy surfaces of the reacting particles was conducted using the reaction of carboxylation of



sodium 4-acetylaminophenolate as an example. We have calculated various fixed distances between the CO₂ carbon atom and the carbon atom in the benzene ring where the bonding takes place by the conditional optimization method. Fig. 1 shows the dependence of the total electron energy of the reaction complex on the considered reaction coordinate, as well as the conformation of the reacting particles at different stages of the reaction.

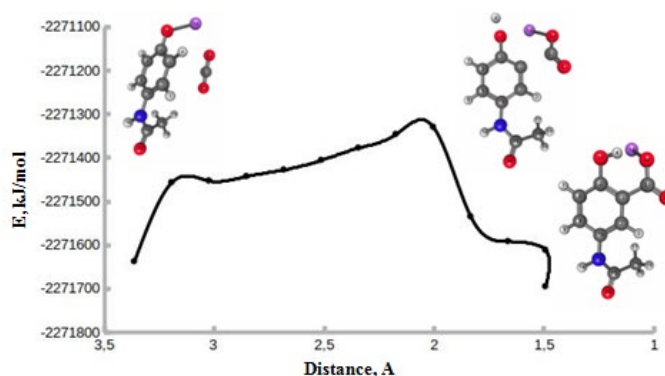
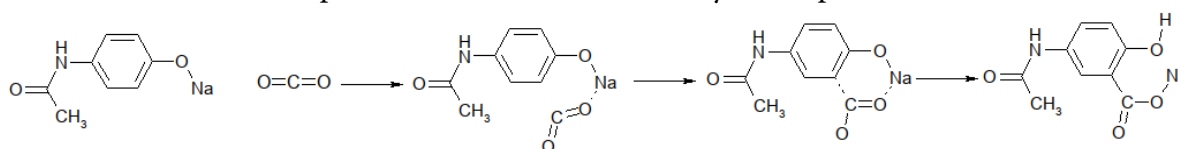


Fig. 1. Diagram of the energy variation of the complex of sodium 4-acetylaminophenolate and carbon dioxide molecules as a function of the distance between the carbon atoms of CO₂ and the benzene ring

As the analysis shows, when carbon from a carbon dioxide molecule is bonded to a carbon atom from the benzene ring, the sodium 4-acetylaminophenolate molecule changes its structure at the energy maximum, after which the structure is reduced, a carboxyl group is formed as a sodium salt and the hydrogen atom from the carbon from the benzene ring is bonded to the hydroxyl group oxygen.

Based on this calculation we can present the following possible mechanism for the carboxylation reactions of the sodium salts of 4-aminophenol and 4-acetylaminophenol with carbon dioxide on the example of the sodium salt of 4-acetylaminophenol:



In order to experimentally check the feasibility of this reaction, a trial synthesis of 5-ASA was conducted according to the proposed scheme. The yield of the desired product was 47% and its structure and purity were confirmed by various physical and chemical methods. This method of 5-ASA synthesis is notable for its environmental friendliness and relatively low cost of the process.

Methodology of the experiment

We conducted thin layer chromatography (TLC) on Silufol UV 254 plates in a solvent system ethyl acetate-methanol-25% ammonia solution (80:25:3), using an iodine camera and a UV light to observe the results. The ¹H NMR spectra were recorded on a Varian UNITY plus spectrometer with an operating frequency of 400 MHz. IR spectra were obtained with a PerkinElmer UATR Two IR spectrometer. We measured the melting point on an Electrothermal 1102D Mel-Temp melting point tester.



Methodology for the synthesis of 5-aminosalicylic acid

In a 50 ml autoclave we added 1.5 g (0.01 mol) of 4-acetylaminophenol, 1.7 g (0.016 mol) of sodium carbonate, 0.78 g (0.013 mol) of silicon dioxide and then injected carbon dioxide to perform the carboxylation reaction at 3 MPa. We conducted the reaction at 190 °C for 2 hours, after which we cooled the reaction mass to 80 °C and added 150 ml of distilled water to dissolve the sodium salt of 5-ASA. We purified the solution with activated carbon, the filtrate was acidified with 20-30% hydrochloric acid solution to pH = 4. After cooling down we filtered off the precipitate of 5-ASA, washed with water and dried. The yield: 0,7 g (47%). T.melt. 280–282 °C [13]. Spectrum ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 6,70 d (J=8,8, 1H, H_{arom}), 6,92 dd (J=8,8, J=2,9, 1H, H_{arom}), 7,24d (J=2,9, 1H, H_{arom}). IR-spectrum, ν , cm^{-1} : 950 sl (OH_{def}), 1135, 1192 sl ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-OH}$), 1244, 1267 s (-OH_{val}), 1315 s (C-N), 1450, 1489, 1580 s (C- C_{val}), 1620 s ($\text{NH}_{2\text{def}}$), 1650 s (C=O $_{\text{val}}$), 2555, 2785 (-OH_{val}), 3240 (OH_{val}), 3438 (NH_{val}).

Results and Discussion

As a result of the quantum-chemical calculations the possibility of carboxylation of sodium salts of 4-aminophenol and 4-acetylaminophenol by carbon dioxide by the Kolbe-Schmidt method in the synthesis of 5-aminosalicylic acid has been substantiated and a probable reaction mechanism has been described. We demonstrated that the reaction is only possible with phenol salts, the phenols themselves are not able to enter into reaction. Experimental confirmation of the possibility of the reaction under study was obtained – the synthesis of 5-aminosalicylic acid from sodium 4-acetylaminophenolate and carbon dioxide was successfully performed.

References

1. Suerbaev, H.A., Seytenova, G.J. & Kanapieva, F.M. (2011) Anti-tuberculosis drug PASK (p-aminosalicylic acid), *Vestnik KazNU. Seriya himicheskaya*, 61(1), pp. 71-75 (in Russian).
2. Knyazev, O.V., Kagrananova, A.V. & Lishchinskaya, A.A. (2021) Evaluation of the therapy effectiveness of ulcerative colitis of moderate severity with mesalazine MMH, *Medicinskij sovet*, 5, pp. 113-123. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123 (in Russian).
3. Berends, S.E., Strik, A.S., Lowenberg, M., D'Haens, G.R., & Mathot, R.A.A. (2018) Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis, *Clinical Pharmacokinetics*, 58(1), pp. 15-37. DOI: 10.1007/s40262-018-0676-z.
4. Sablin, O.A., Chernousova, V.V. & Komlev, A.D. (2021) Mesalazine-induced pneumonitis for the treatment of ulcerative colitis, *Terapevticheskij arhiv*, 93(2), pp. 199-203. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200618 (in Russian).
5. Klotz, U. (2012) The Pharmacological Profile and Clinical Use of Mesalazine (5-Aminosalicylic Acid), *Arzneimittelforschung*, 6(2), pp. 53-58. DOI: 10.1055/s-0031-1299685.
6. *BNF 76 (British national formulary)* (2018) London: Pharm. Press.
7. Mikheev, V.V., Mironov, M.M. & Abdullina, V.H. (2009) *Chemistry of colorants and coating*. Kazan': Izdatel'stvo Kazan. gos. teckhnol. universiteta (in Russian).
8. Harveer, K. & Jasmineen, S. (2014) Synthesis, characterization and radical scavenging activity of aromatic amine conjugates of 5-aminosalicylic acid, *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 28(3), pp. 475-480. DOI: 10.4314/bcse.v28i3.17.



9. **Basu Baul, T.S., Manne, R. & Tiekink, E.R.T.** (2019) Mono- and di-anionic coordination modes of arylazosalicylates in their bis(η^5 -cyclopentadienyl)titanium(IV) complexes: Syntheses and crystal structures, *Inorganica Chimica Acta*, 484, pp. 469-480. DOI: 10.1016/j.ica.2018.09.076.
10. **Gusev, V.Y., Baigacheva, E.V. & Gogolishvili, V.O.** (2019) Azo Derivatives of Pyrocatechol, Resorcinol, and Salicylic Acid as Collectors for Sulfide Ore Flotation, *Russian Journal of Applied Chemistry*, 92(12), pp. 1734-1744. DOI: 10.1134/s1070427219120150.
11. **Sana, S., Tasneem, Ali M.M., Rajanna, K.C. & Saiprakash, P.K.** (2009) Efficient and Facile Method for the Nitration of Aromatic Compounds by Nitric Acid in Micellar Media, *Synthetic Communications*, 39(16), pp. 2949-2953. DOI: 10.1080/00397910802711318.
12. **Natarajan, P., Chaudhary, R., Rani, N., Sakshi & Venugopalan, P.** (2020) 3-(Ethoxycarbonyl)-1-(5-methyl-5-(nitrosooxy)hexyl)pyridin-1-ium cation: A green alternative to tert-butyl nitrite for synthesis of nitro-group-containing arenes and drugs at room temperature, *Tetrahedron Letters*, 61(3), p. 151529. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.151529.
13. **Agharbaoui, F.E., Hoyte, A.C., Ferro, S., Gitto, R., Buemi, M.R., Fuchs, J.R., Kvaratskhelia, M. & Luca, L.D.** (2016) Computational and synthetic approaches for developing Lavendustin B derivatives as allosteric inhibitors of HIV-1 integrase, *European Journal of Medical Chemistry*, 123, pp. 673-683. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.07.0.
14. **Kalbasi, R.J., Massah, A.R., Zamani, F. & Javaherian Naghash, H.** (2010) Fast and Efficient Nitration of Salicylic Acid and Some Other Aromatic Compounds over H_3PO_4/TiO_2-ZrO_2 Using Nitric Acid, *Chinese Journal of Chemistry*, 28(3), pp. 397-403. DOI: 10.1002/cjoc.201090086.
15. **Kirimura, K., Gunji, H., Wakayama, R., Hattori, T. & Ishii, Y.** (2010) Enzymatic Kolbe-Schmitt reaction to form salicylic acid from phenol: Enzymatic characterization and gene identification of a novel enzyme, Trichosporon moniliiforme salicylic acid decarboxylase, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 394(2), pp. 279-284. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.154.
16. **Abe, K., Nakada, A., Matsumoto, T., Uchijyo, D., Mori, H. & Chang, H.C.** (2021) Functional Group-Directed Photochemical Reactions of Aromatic Alcohols, Amines, and Thiols Triggered by Excited-State Hydrogen Detachment: Additive-free Oligomerization, Disulfidation, and C(sp²)-H Carboxylation with CO₂, *Journal of Organic Chemistry*, 86(1), pp. 959-969. DOI: 10.1021/acs.joc.0c02456.
17. **Gu, M., Yan, X. & Cheng, Z.** (2016) Hybrid catalytic effects of K₂CO₃ on the synthesis of salicylic acid from carboxylation of phenol with CO₂, *Research on Chemical Intermediates*, 42(2), pp. 391-406. DOI: 10.1007/s11164-015-2025-2.
18. **Ienaga, S., Kosaka, S., Honda, Y., Ishii, Y. & Kirimura, K.** (2013) p-Aminosalicylic Acid Production by Enzymatic Kolbe-Schmitt Reaction Using Salicylic Acid Decarboxylases Improved through Site-Directed Mutagenesis, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 86(5), pp. 628-634. DOI: 10.1246/bcsj.20130006.
19. **Lue, H., Liu, J., Xing, C., Tan, M. & Gao, F.** (2011) Synthesis of 5-Aminosalicylic Acid using Kolbe-Schmidt Reaction Under Supercritical Conditions, *Asian Journal of Chemistry*, 23(9), pp. 3819-3823.
20. **Neese, F.** (2012) The ORCA program system, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2(1), pp. 73-78. DOI: 10.1002/wcms.81.
21. **Neese, F., Wennmohs, F., Hansen, A. & Becker, U.** (2008) Efficient, approximate and parallel Hartree-Fock and hybrid DFT calculations. A "chain-of-spheres" algorithm for the Hartree-Fock exchange, *Chemical Physics*, 356(1-3), pp. 98-109. DOI: 10.1016/j.chemphys.2008.10.036.
22. **Ovchinnikov, K.L., Starostin, M.V. & Larionov, N.N.** (2021) Quantum-chemical study of the regioselectivity of the Diels-Alder heteroreaction of α,β -unsaturated thiocarbonyl compounds with Unsymmetrical dienophiles, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 2(3), pp. 56-60. DOI: 10.52957/27821900_2021_03_56 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-3>
23. **Levine, I.N.** (2009) *Physical Chemistry. 6th Ed.* New York: McGrawHill.

Received 04.07.2022

Approved 12.09.2022

Accepted 12.09.2022



Scientific article

UDC 547.979.733:544.42:544.653.2/.3:544.332

DOI: 10.52957/27821900_2022_03_93

SPECIFIC FEATURES OF THE KINETICS OF DESTRUCTIVE DEGRADATION OF PORPHINE AND PHTHALOCYANINE DERIVATIVES IN OXIDISING MEDIA¹

D. B. Berezin^{1,2}, **B. D. Berezin**, P. B. Razgovorov²

Dmitry B. Berezin, Doctor of Chemistry, Professor; Boris D. Berezin, Doctor of Chemistry, Professor, Pavel B. Razgovorov, Doctor of Technical Sciences, Professor

¹Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russia, berezin@isuct.ru; razgovorovpb@ystu.ru

²Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, berezin@isuct.ru; razgovorovpb@ystu.ru

Keywords: tetrapyrrole macroheterocyclic compounds; porphyrins; phthalocyanines; oxidative degradation, redox potentials

Abstract. The paper presents the analysis on chemical, thermal and electrochemical stability of some aromatic macroheterocycles (MHC) of porphyrin (H₂P) class as well as their benzo- and aza-analogues, establishes electronic and structural factors determining the rate of pigment destruction in the presence of oxidant. The values of redox potentials of porphyrin-, tetraaz-, tetrabenzo-porphyrin- and phthalocyanine-type MHCs correlate with the temperatures at which their thermo-oxidative degradation starts and the decomposition rates in oxidizing media. The combined benzo- and azamer substitution in H₂P molecules leads to their destabilisation with respect to oxidants, the situation depending strongly on the nature of the oxidant (H₂O₂, S₂O₈²⁻ and NO₃⁻), the solvent (H₂SO₄, HOAc) as well as the nature of the metal in the molecule. The polymer state or spatial distortion of the MHC has a significant influence on the resistance to oxidising agents. The reaction mechanisms of oxidation of label-free porphyrins and phthalocyanines by hydrogen peroxide are shown to be identical. In both cases, the reaction centres of MHCs are N-H-bonds, either in the meso-position (H₂Ps) or in the coordination cavity of the H₂N₄ molecule (H₂P), and the pigments are cleaved to colourless products.

For citation:

Berezin, D.B., **Berezin, B.D.** & Razgovorov, P.B. (2022) Specific features of the kinetics of destructive degradation of porphine and phthalocyanine derivatives in oxidizing media, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(3), pp. 93-105. [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Introduction

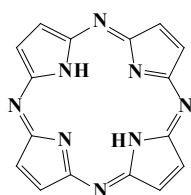
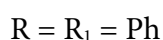
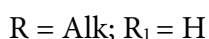
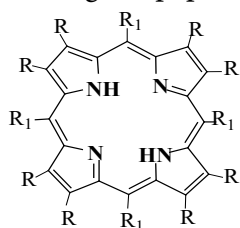
The stability of porphyrins (H₂P) and their complexes in redox environments is among the practically important issues. This fact is related to the fact that natural porphyrins, such as

¹ In memory of my father and teacher, a talented scientist and great optimist, academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Boris Dmitrievich Berezin (1929-2012)

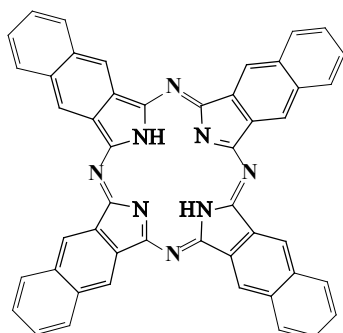
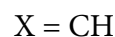
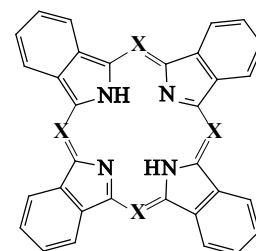
© D. B. Berezin, **B. D. Berezin**, P. B. Razgovorov, 2022



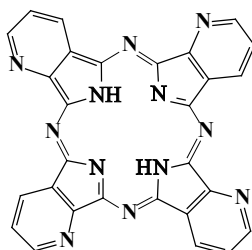
chlorophyll in the structure of green leaves, haem in haemoglobin as well as cytochromes, catalases and peroxidases, are constantly in contact with oxidants (O_2 , H_2O_2 , HO_2^- , NO_2^- , NO_3^- etc.) under conditions of their biogenesis and functioning in a living cell [1-4]. Synthetic H_2P s and their metal complexes (MPs) such as porphin (I) and its derivatives (compounds II-IV, X), as well as benzo- and aza-analogs (compounds V-IX), in particular, various phthalocyanines (H_2Pc and MPc), are used as catalysts in oxidation reactions of organic compounds [5-10], photosensitizers for technical and biomedical applications, are used in photodynamic therapy (PDT) for cancer and infectious diseases [11-21] and are also constantly in contact with oxidants. Because of their particular importance, issues related to the stability of H_2P and H_2Pc in oxidizing environments have been investigated and discussed in a number of monographs, reviews and original papers [2-5, 13, 14, 22].



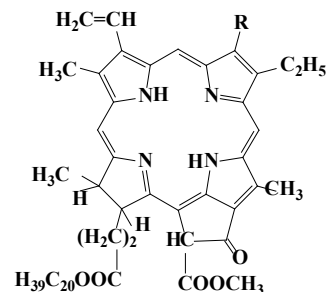
V.



VIII.



IX.



X.

Porphyrins and phthalocyanines have low values of normal redox potentials [2, 23, 24], therefore they are thermodynamically unstable systems in oxidizing environments [3-6, 22]. As a result, they are easily subjected to chemical, photochemical and electrochemical redox transformations [25-29]. The ease of occurrence of these transformations essentially depends on a number of factors, including features of the structure of the macroheterocycle itself, donor-acceptor characteristics of the functional substituents on the periphery of its molecule, the nature of the oxidizing environment, etc. [22, 26, 27]. The structure-dependent processes under study are the basis of the light stage of photosynthesis, the functioning of haemoglobin and H_2P -based enzymes [1, 4, 25].

When porphyrins lack functional groups capable of redox processes, the oxidation rate of their molecules can serve as a characteristic of their boundary molecular orbitals. The magnitude of the energy gap NVMO-VZMO macrocycles with predominantly planar structure



(compounds I-III) and their complexes with metals obtained from the ESP, consistent not only with the results of quantum-chemical calculations, but also with electrochemical data presented in Table 1, according to which the difference between the first potential oxidation and reduction of porphyrins proper is usually (2.25 ± 0.15) V [3].

Table 1. Half-wave potentials ($E_{1/2}$) of the oxidation of porphyrins, their aza- and benzo-analogues [24, 29]

Compound	Solvent	Comparison electrode	$E_{1/2}^{\text{Ox1}}$, B	$E_{1/2}^{\text{Ox2}}$, B	$\Delta E^{\text{Ox-Red}}$, B
H ₂ P, I	-	-	0.91	-	-
H ₂ (β -Et) ₈ P, II	DMF	SCE	0.96	1.19	2.30
Zn(β -Et) ₈ P	CH ₂ Cl ₂	SCE	0.63	1.02	2.24
H ₂ (β -Et) ₈ Chl	<i>n</i> -PrCN	-	0.64	1.18	-
H ₂ (<i>ms</i> -Ph) ₄ P, III	DMF	SCE	1.11	-	2.19
Zn(<i>ms</i> -Ph) ₄ P	DMF	SCE	0.86	1.04	2.21
H ₂ (<i>ms</i> -4-Tol) ₄ Chl	CH ₂ Cl ₂	SCE	0.74	0.98	-
H ₂ TAP, V	<i>o</i> -DCB	QRE (Fc/Fc)	0.82	-	2.52
H ₂ TACHl	<i>o</i> -DCB	QRE (Fc/Fc)	0.64	-	1.77
H ₂ Pc, VII	CH ₂ Cl ₂	SCE	0.93	1.14	1.71
H ₂ TBP, VI	DMSO	SCE	0.55	-	1.68
ZnTBP	DMF	SCE	0.38	-	1.86
Zn(β -Et) ₈ (<i>ms</i> -Ph) ₄ P	-	-	0.47	-	-
H(N-Me)(<i>ms</i> -4-Tol) ₄ P	CH ₂ Cl ₂	SCE	0.70	1.10	-

SCE and QRE (Fc/Fc) are saturated calomel electrode and ferrocene electrode, respectively.

Most H₂P_s generally undergo a reversible two-step electrochemical oxidation and reduction of the macrocyclic system [3, 23, 24]. The reduction potentials β ($E_{1/2}$) averaged for predominantly planar - (in particular β -octaethylporphyrin or ethioporphyrin II) and *meso*-substituted porphyrins (for example *meso*-tetraphenylporphyrin III) are $-(1.3 \pm 0.3)$ V and $-(1.7 \pm 0.3)$ V, and oxidation potentials $+(0.7 \pm 0.3)$ V and $+(1.1 \pm 0.3)$ V (see Table 1) [23]. In [28] full electrochemical characterization of a number of aza- and benz-substitution products of porphyrins - phthalocyanine ligands (H₂Pc, in particular, unsubstituted compound VII) and tetraazaporphyrins (H₂TAP, V) is given and it is found that all these compounds are able to give two, and take up to four electrons. It can be said that expansion of the aromatic π -system of MHC, e.g. due to tetrabenzo- or tetranaphtho-substitution in molecules VI-IX, for example in the series H₂TAP (V) - H₂Pc (VII) - H₂NPc (VIII, naphthalocyanine) results in a significant decrease of the first oxidation potential. This tendency to change the value of $E_{1/2}^{\text{Ox1}}$, so as slightly increase $E_{1/2}^{\text{Red1}}$ in the case of tetra-*tert*-butyl-substituted compounds: H₂(β -*tert*-Bu)₄TAP (1.31; -0.74) - H₂(β -*tert*-Bu)₄Pc (0.95; -0.80) - H₂(β -*tert*-Bu)₄NPc (0.65; -0.89). A gradual decrease of the oxidation potentials also occurs in the series: porphyrins (0.9÷1.1) < porphyrazines (0.7÷0.8) < tetrabenzoporphyrins (H₂TBP, 0.5÷0.7) [29] (see Table 1). Conversion to metal complexes, in particular to complex compounds of H₂P with Zn(II) (see Table 1), also markedly reduces the oxidation potentials of MHC, usually by (0.25-0.30) B at the first step.



The values of redox potentials of porphyrin-, tetraaz-, tetrabenzo-porphyrin- and phthalocyanine-type MHCs correlate with the temperatures at which their thermo-oxidative degradation starts and the decomposition rates in oxidizing media. Thus, according to the data of [27], the oxidation rate constant for the ethioporphyrin ligand ($H_2(\beta\text{-Alk})_8 P$, **II**) alkylated at all eight β -positions of the molecule is only $(3.05 \cdot 10^{-4}) \text{ c}^{-1}$ with benzoyl peroxide. The $E_{1/2}$ value of the H_2P ligand depends not only on the type of the aromatic molecule and the nature of the substituents, but also on the nature of the coordinated metal and the extraligands in the complex. In [30] the kinetics of oxidation of pheophytin*a* (label-free chlorophyll *a*, compound **X**) and its complexes with Cu(II), Co(II), Ni(II) and Fe(II) in ice-cold acetic acid (HOAc) in the presence of potassium nitrate was studied. The oxidation reaction proceeds monomolecularly, regardless of the nitrate concentration, and the introduction of the metal into the MHC catalyses the pheophytin oxidation process.

Table 2. Kinetics of oxidative degradation by hydrogen peroxide and potassium nitrate of nitrogenous macroheterocycles [22, 30, 36]

Macroheterocycle	Solvent	Concentration H_2O_2 , $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$	effective rate constant $k_{\text{ef}}^{298}, \text{c}^{-1} \cdot 10^3$	Reaction order $n_{H_2O_2}$
H_2Pc , VII	17M H_2SO_4	0.12	1.77	1
	17M H_2SO_4	KNO_3 ($6.65 \cdot 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$)	very rapidly	-
ZnPc	17M H_2SO_4	KNO_3 ($7.77 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$)	0.30	-
H_2Chl , X	17.3M HOAc	KNO_3 ($6.83 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$)	0.02	0
Chlorophyll (MgChl)	17.3M HOAc	KNO_3 ($6.83 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$)	0.02	0
Polymer phthalocyanine* (H_2Pc) _{<i>i</i>=6-12}	17M H_2SO_4	0.281 KNO_3 ($4.91 \cdot 10^{-2} \text{ mol l}^{-1}$)	2.90 very rapidly	1 -
		(NH_4) ₂ S_2O_8 ($5.00 \cdot 10^{-2} \text{ mol l}^{-1}$)	4.70	1
H_2Pc , VII	17M H_2SO_4	(NH_4) ₂ S_2O_8 ($5.00 \cdot 10^{-2} \text{ mol l}^{-1}$)	1.30	1
H_2TPyPA , IX	17M H_2SO_4	0.302	0.17	0.7

* The first rate constants are given (*i* is maximum).

The combined benzo- and aza-substitution in porphyrin molecules leads to their destabilization towards oxidants [22, 27]. However, the situation strongly depends on the nature of the specific oxidant, the environment, and the nature of the metal in the MR composition. Thus, the localization of the oxidation reaction centre and the mechanisms of the process proved to be fundamentally different for phthalocyanine **VII** and its complexes when reacted in the presence of peroxides in nitrobenzene [27] and in sulphuric acid [30]. In sulphuric acid, the localization site is a single target protonated *meso*-nitrogen atom. Moreover, due to changes in the environment, those MRs that were passive may end up among the active ones, and vice versa. In [31] oxidative degradation of tetrabenzoporphine (H_2TBP , tetrabenzocondensedporphyrin **VI**), as well as its sulfo-, nitro-, amino- and other derivatives by potassium persulfate in acetic and

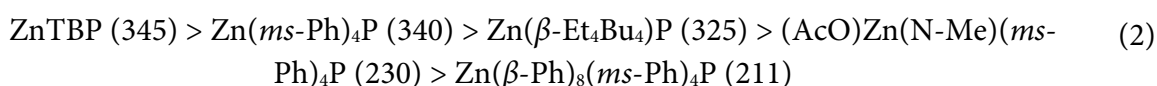
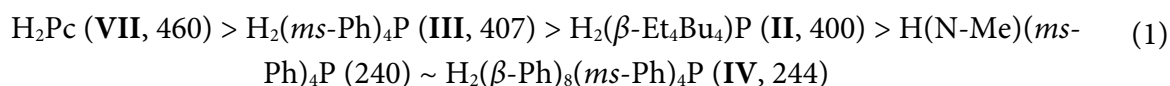


sulfuric acids was studied. All benzoporphyrins were less oxidation stable than phthalocyanine except $H_2TBP(SO_3H)_4$, which was an order of magnitude more stable than H_2Pc . These facts are in agreement with the data on the oxidation potentials of compounds **VI** and **VII** (see Table 1).

The authors [32] studied the kinetics of oxidative degradation of π -electron-deficient tetra-2,3-pyridinoporphyrazine (H_2TRura , **IX**, a product of additional tetraazazamination) and its complexes with hydrogen peroxide in 17M H_2SO_4 . The order of reaction on H_2O_2 is unity, and value of true constant (k_v , $l\cdot mol^{-1}\cdot s^{-1}$) varies from $1.72\cdot 10^{-4}$ at H_2TPyPA to 0.126 at $PdTPyPA$, that is these compounds are 10-100 times more stable in comparison with appropriate phthalocyanines [22].

The paper [27] shows that the oxidation rate of ethioporphyrin (**II**, $k = 3.05\cdot 10^{-4} s^{-1}$), tetra-benzoporphine (**VI**, $k = 15\cdot 10^{-2} s^{-1}$), tetraazaporphine (**V**, $k = 3.9\cdot 10^{-6} s^{-1}$) and phthalocyanine (**VII**, $k = 2.43\cdot 10^{-2} s^{-1}$) benzoyl peroxide correlate as $1 \div 500 \div 0.01 \div 80$ [27]. Thus, tetra-benzosubstitution leading to an expansion of the aromatic π -system of H_2P and a lowering of the oxidation potential of the macroheterocycle dramatically decreases its resistance to oxidizing agents, whereas the electron acceptor tetraase substitution, on the contrary, decreases the oxidation rates. The combined effect of tetrabenzo- and tetrasubstitution in phthalocyanine leads to a slightly lower oxidant resistance compared to H_2P .

Another option for conducting oxidative processes is the degradation of MHCs by oxygen at elevated temperatures [29, 33-35]. The tendency of the macroheterocycles under study to thermo-oxidative degradation in the presence of air oxygen increases with the decrease of the initial temperature of mass loss process (t_n , °C) in the series of ligands (1) and their metal complexes (2) [29, 33].



These data allow us to note a decrease in the thermal stability of MHCs both in the series of ligands and their zinc complexes as the aromaticity of the molecules decreases and the non-planarity increases in the transition to strongly nonplanar multiply substituted compounds, e.g. **IV**. The highly aromatic H_2Pc (**VII**) and the zinc metal complex with H_2TBP (**VI**) are the most thermostable in the case under study. The metal complexes are always 30-80 degrees less stable to thermal oxidation than the ligands, which is consistent with their oxidation potentials shown in Table 1.

The analysis of the literature allows to define the trends in the oxidative stability of porphyrins and their more aromatic aza- and benzo-analogues. In case of numerous H_2Ps , which have a highly loose macrocycle structure due to multiple functional substitution and other reasons [37-40], there is no clarity on this issue. Therefore, this paper presents and discusses the oxidation of one of the most spatially distorted porphyrins, dodecaphenylporphine $\{H_2(\beta-Ph)_8(ms-Ph)_4P, \text{IV}\}$ and its predominantly flat analogue *meso*-tetraphenylporphine $\{H_2(ms-Ph)_4P, \text{III}\}$ by hydrogen peroxide. An analysis of the literature on the oxidation processes of non-planar H_2P as well as possible mechanisms of oxidation processes is carried out.



Experimental part

Macroheterocycles $H_2(ms-Ph)_4P$ (III) и $H_2(\beta-Ph)_8(ms-Ph)_4P$ (IV) are synthesised according to the methodology [41]. The acetic acid and hydrogen peroxide were labelled 'p'. HOAc was subjected to double freezing followed by Fischer water content control.

The kinetics of the oxidation of MHC III and IV with hydrogen peroxide in ice-cold HOAc medium was monitored spectrophotometrically by decreasing the optical density in the 724 nm band of the electron absorption spectrum (EAS). The benchmark of comparison was chosen as *meso*-tetraphenylporphine $\{H_2(ms-Ph)_4P, III\}$.

In the coordinates $\lg \frac{A_0 - A_\infty}{A_\tau - A_\infty} - t$, where A_0 , A_τ and A_∞ are the optical densities at the beginning, during and at the end of the experiment a characteristic dependence is observed (Fig. 1, left), indicating the first order of the porphyrin reaction. The effective rate constants of the oxidation reaction (3) are shown in Table 3.

$$-\frac{dC_{H_2P}}{dt} = k_{eff} \cdot C_{H_2P} \quad (3)$$

Fig. 1 (right) shows a feature of the kinetic dependence of the polymer oxidation process, i.e. the effect of the polymer state of the phthalocyanine on its stability [36].

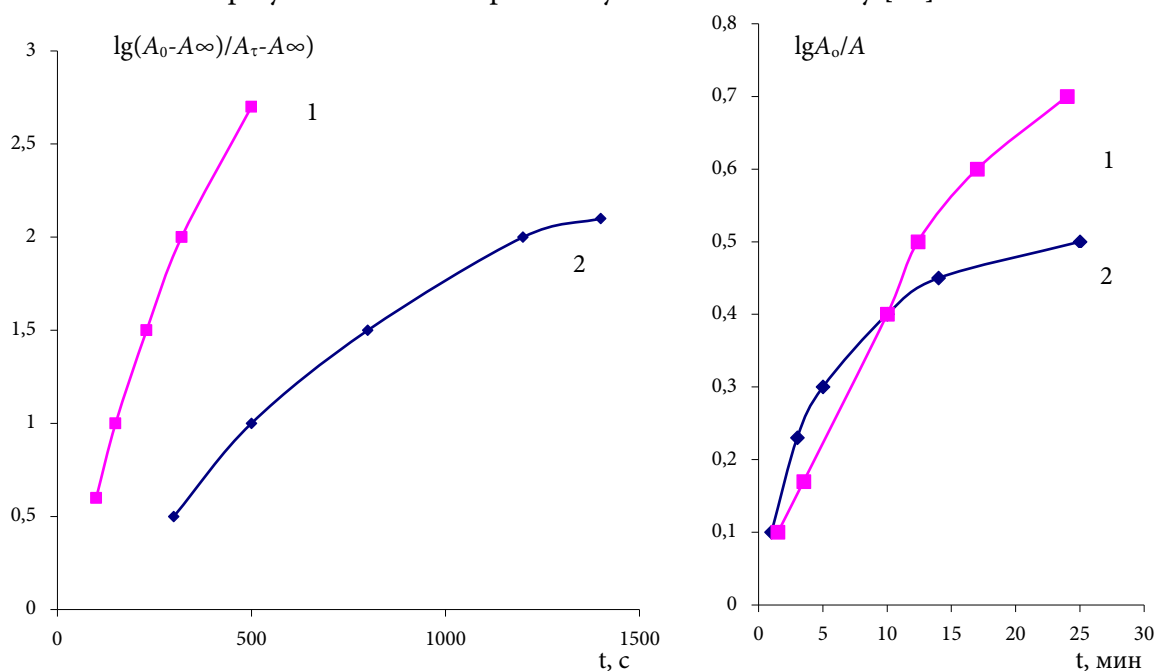


Fig. 1. Oxidation reaction rate of dodecaphenylporphine (IV, $C_{H_2P} = 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) hydrogen peroxide ($C_{H_2O_2} = 0.353 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) in a solution of ice-cold HOAc (left) and oxidation of polymer phthalocyanine (H_2Pc)_i linear structure ($i = 12$) ($C_{H_2O_2} = 0.281 \text{ m/l}$) in solution 17M H_2SO_4 (right) at 308 (1) и 298 (2) K

Results and Discussion

We compare the kinetic data on the oxidative degradation of tetrapyrrole and tetraisoindolemacrocycles in acid solutions obtained and available [2, 22, 27, 29-32] and clarify the



electronic and structural factors determining the rate of aromatic macrocycle destruction. Chemical, electrochemical and photochemical oxidation of metalloporphyrins, metallophthalocyanines and their analogues is accompanied by oxidation of the central metal atom, redistribution of spin density between the central metal atom and the macrocyclic π -ligand. In this case, cationic radicals of porphyrins are formed [3, 23, 25], which greatly complicate the picture of oxidative transformations of compounds of this type.

We consider possible oxidation mechanisms based on label-free macrocycles (ligands) based on H_2P (I), H_2Pc (VII) and their derivatives. The first studies were conducted on phthalocyanine (VII) and its numerous complexes (Fig. 2) [22, 30]. Table 2 shows the kinetic data for the oxidation reactions of nitrogenous macrocycles with hydrogen peroxide, potassium nitrate and persulfate in acidic media.

The values of standard redox potentials of MHC VII (see Table 1) and its complexes (from 0.342 V for $ZnPc$ to 0.725 V for $PtPc$) are small, so they react easily with strong oxidants [22]. Many of them are titrated in sulphuric acid solutions with salts of $Ce(IV)$. Ligand VII is rapidly oxidised by potassium nitrate (see Table 2).

In [22, 30, 36] the reaction mechanism of the oxidation of phthalocyanines was discussed in detail, the scheme of which can be schematically and in generalised form represented as

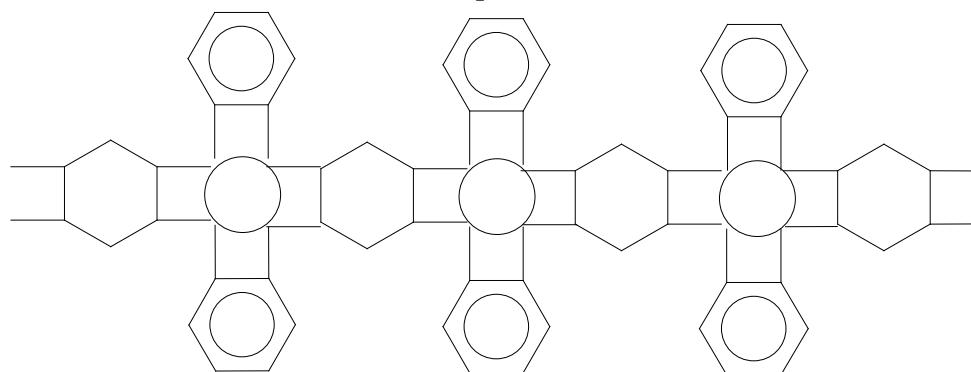
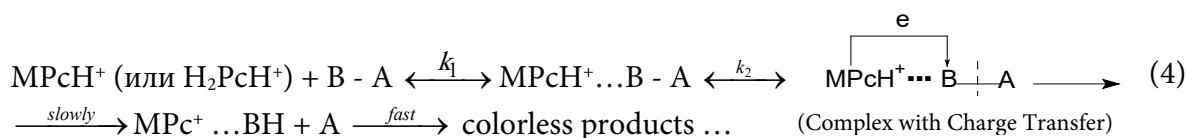


Fig. 2. Chain polymer phthalocyanine based on pyromellitic tetranitrile

At the first stage, a H-complex of protonated phthalocyanine with the main centre (B:) of the oxidant $B: - A$ is formed relatively rapidly. The oxidising agent can be H_2O_2 , ONO_2^- , $^-\text{O}_3\text{S-O-O-SO}_3^-$ and others. In the second stage, H_2Ps transfers a proton and then an electron to the opening orbital of the oxidant to form a charge transfer complex (CDC). The latter decomposes in the limiting stage into the radical cation MRs^+ and fragments of the oxidant molecule.

The introduction of pyridine residues instead of benzene nuclei into structure VII (H_2TRuPA , compound VIII) strongly stabilises H_2Ps towards oxidants (see Table 2). The reason for the stabilisation of VIII is the decrease of the VZMO energy of the macrocyclic chromophore C_8N_8 due to the strong electron acceptor effect of the pyridine nuclei. This electronic effect in process (4) hinders the formation of KPZ and its decomposition to the radical cation H_2TRuPA^+ mainly by increasing the activation energy. Besides this energetic reason, a kinetic one is also possible - oxidant binding at the four protonated pyridine nitrogen atoms, which



cannot lead to oxidation of the macrocycle. In general, the oxidation rate constant of **VIII** is reduced by more than an order of magnitude in compare to **VII** (see Table 2).

We expect a strong decrease of the oxidative capacity of the aromatic macrocycles for porphyrins due to the absence of such unique reaction centres of oxidant localisation as H_2Ps have in the periphery of the macrocycle (*meso*-nitrogen atoms). Significant decrease of the VZMO energy for porphyrins leads to an increase of half-wave potentials in electrochemical oxidation processes [23, 24, 29] (see Table 1).

Aromaticity of porphyrins is larger than the same for phthalocyanines in [3, 29]. Therefore, they are more reactive by π via π -bonding of the conjugated system (hydrogenation, oxidative addition, etc.) [3, 29]. For the same reason, the oxidation of H_2P can be accompanied by the addition of hydrogen peroxide ($2OH$) elements at various π -system positions [3-6, 23]. This addition occurs more easily in neutral solvents and more difficult in acidic environments. Increased electron density at reaction centres localised at and near the *meso*-positions of the molecule is usually required. The bridging *meso*-positions are occupied by nitrogen atoms in porphyrazines (**V**) and phthalocyanines (**VII**). For this reason, even at high concentrations of H_2O_2 , hydrogen peroxide elements are not attached via π -bonds. H_2P molecules (compounds **I-IV**) attach H_2O_2 as reactive oxygen species, e.g. singlet 1O_2 [14, 15, 20, 42-44] is at *meso*- and adjacent positions. However, these issues have not been sufficiently investigated since the oxidation reactions of organic compounds are among the most complex, especially when polyfunctional molecules are oxidised [26].

In compare with the ordinary porphyrin **III**, dodecaphenylporphyrin **IV** has a predominantly planar macrocycle and belongs to H_2P with a strongly non-planar, spatially distorted structure [29, 37]. A significant bathochromic shift of the long wavelength band in the absorption spectra is typical of this kind of MHC.

In compare with H_2Pc and the most of H_2P dodecaphenylporphyrin $\{H_2(\beta-Ph)_8(ms-Ph)_4P, \text{IV}\}$ is not soluble nor in H_2SO_4 , nor in monohydrate. It is slightly soluble in ice-cold acetic acid ($\lambda_1 = 724.0$ nm), dichloromethane ($\lambda_1 = 721.0$ nm), in $HCOOH$ ($\lambda_1 = 717.5$ nm), CF_3COOH ($\lambda_1 = 768$ nm), in mixture of $HOAc-H_2SO_4$ ($\lambda_1 = 711.5$ nm), in acetone ($\lambda_1 = 736.0$ nm), but in mixture of acetone- NH_3 ($\lambda_1 = 714.5$ the solution is not stable. For most of the above media tetraphenylporphyrin $\{H_2(ms-Ph)_4P, \text{III}\}$ exhibits values of λ_1 in the 640-655 nm, i.e. 75-100 nm hypsochromic as compared with distorted MHC **IV**.

Another characteristic feature of nonplanar H_2P compounds, not containing distinct electron-donor or acceptor substituents, in comparison with classical porphyrins [4, 13, 29, 35, 37-41] is a decrease of oxidation potentials ($E_{1/2}^{Ox_i}$) with increasing nonplanarity and, practically, invariability of reduction potentials ($E_{1/2}^{Red_i}$). It corresponds to the convergence of the boundary orbitals (VZMO-NVMO) and is consistent with the bathochromic shift of the long wavelength Q_x band in the ESP of these compounds. For example, this kind of regularity is observed for predeconverted porphyrins such as compound **IV** and their complexes [29, 37], Ni(II) complexes with *meso*substituted H_2P [39], in porphyrins and their complexes {e.g. Fe(III) and Zn(II)} as their β, β -hydrogenation of π -systems is sequential [3, 38] and to a lesser extent in N-substituted ligands [29, 40]. The presence of substituents of different electronic nature in the H_2P molecule (MP) also leads to characteristic changes in potentials. For example, if the



substituents are in the phenyl rings, the changes in potentials will be small (no more than 0.1 V). If the functional group (usually the electron acceptor of Cl, Br, NO₂) enters directly into the β - or *meso*-position of the main macrocycle, this leads to a strong positive shift of redox potentials, which in non-flat H₂P can compensate the decrease of value $E_{1/2}^{Ox_i}$ caused by distortion of the molecule.

Like other structural types of porphyrins, non-planar H₂P and their complexes can be easily oxidised by air oxygen in the presence of hydrogen peroxide, salts of Tl(III) or Ce(IV) and undergo reduction by light quanta and ascorbic acid or hydrazine [29, 37]. Complexes of the dodecaphenylporphine (IV) under study are extremely unstable with the most metals in acidic media and dissociate immediately to ligands [29, 37], therefore we excluded the analysis of their oxidative stability to H₂O₂ and other oxidants in these conditions [30, 32, 36].

By Table 3, compound IV in ice-cold acetic acid solutions at high concentrations of H₂O₂ (0.35-0.45 M) is oxidized at a rate $k_{ef}^{298} = (1.9-6.4) \cdot 10^{-3} s^{-1}$, whereas *meso*-tetraphenylporphine III at higher concentrations of H₂O₂ (0.66-0.79 M) at a rate several times lower ($k_{ef}^{298} = 1.4-2.1) \cdot 10^{-3} s^{-1}$). Already at a $1.29 \cdot 10^{-5}$ M solution of MHC IV in the presence of 0.449 M H₂O₂ in ice-cold HOAc medium the oxidation reaction at 298 K ends in 10 minutes. In these conditions the porphyrin macrocycles under study decompose to colourless products.

Table 3. Oxidation reaction rate constants H₂(*ms*-Ph)₄P (III) и H₂(β -Ph)₈(*ms*-Ph)₄P (IV) hydrogen peroxide in NOAS solutions

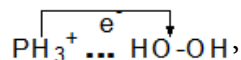
Compound						
H ₂ (<i>ms</i> -Ph) ₄ P (III, C _{H₂P} = 2.0 · 10 ⁻⁶ mol · l ⁻¹)			H ₂ (β -Ph) ₈ (<i>ms</i> -Ph) ₄ P (IV, C _{H₂P} = 6.4 · 10 ⁻⁶ mol · l ⁻¹)			
C _{H₂O₂} , mol · l ⁻¹	T, K	k _{ef} · 10 ⁻³ c ⁻¹	C _{H₂O₂} , mol · l ⁻¹	T, K	k _{ef} · 10 ⁻³ c ⁻¹	
0.663	298	1.4 ± 0.2	0.353	296	1.4 ± 0.1	
	308	3.1 ± 0.3		298	1.3 ± 0.2	
0.750	298	2.0 ± 0.3		308	6.4 ± 0.2	
	308	3.2 ± 0.2		318	13.8 ± 1.1	
0.794	298	2.1 ± 0.3		0.449	296	5.2 ± 0.4
	308	3.5 ± 0.3			298	6.4 ± 0.3
			308		11.3 ± 1.0	

By Table 3 it is possible to approximate the order of the oxidation reaction of porphyrins III and IV by C_{H₂O₂}. For H₂(*ms*-Ph)₄P it is close to one, whereas in the strongly non-flat H₂(β -Ph)₈(*ms*-Ph)₄P is a significantly lower value. Thus, the maximal peripheral phenylation of the H₂P molecule in case of compound IV leads to weighting of the molecule, to the appearance of low-energy vibrational states and to the expected loss of thermal (see series 1 and 2) or photochemical [45] stability, surprisingly little destabilizes the IV molecule in the presence of H₂O₂. Meanwhile, the steric tension in the macrocycle created by the β - and *meso*-phenyl rings of the IV molecule favours the oxidation reaction. The reason seems to be the higher basicity of compound IV [46-48], which, unlike MHC III, is target protonated in ice cold HOAc, slightly reducing its oxidation capacity.

The similarity of hydrogen peroxide oxidation rates of H₂Ps (see Table 2) in H₂SO₄ solutions ($1.77 \cdot 10^{-3}$) s⁻¹ and H₂P (phthalocyanines and porphyrins with inactive functional groups C₆H₅, etc.) confirms the reaction redox centre of molecules is in their N-H⁺ bonds for both cases.

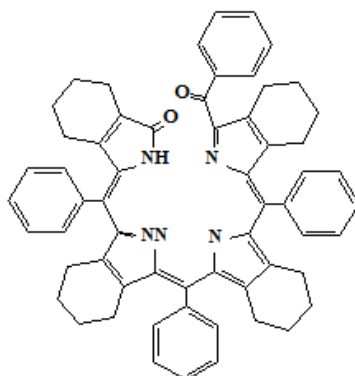


In the first case, they are in the *meso*-position at the periphery of the MHC, while in the second, they are at the central nitrogen atoms of the reaction centre $H_4N_4^{2+}$. At the first step, as in the case of H_2Ps (4), the H-associate $PH_4^{2+} \dots H_2O_2$ is formed in porphyrins, which causes KPZ in the second step:



and then the cation radical $PH_2^{(+)} \dots OH\cdot$ and $OH\cdot$ through further transformations quickly form colourless degradation products. The mechanisms of oxidative degradation of porphyrins with active functional groups (cyclopentanone ring and vinyl group of chlorophyll and its analogues (compound X), their ligands; vinyl groups of protoporphyrins and hemes) are more intricate, as follows from data in Table 2.

Most studies on oxidation processes have not analysed H_2P (MP) products [3, 29]. An exception is the work [49], which gives an example of oxidation of the predeco-substituted analogue of compound IV $\{H_2[\beta, \beta-(CH_2)_4](ms-Ph)_4P\}$ and its phenyl-substituted derivatives with sodium nitrite in trifluoroacetic acid, with benzoyl-biliverdines (compound XI) as a selective product of 70% yield.



XI.

Thus, the paper presents the analysis on chemical, thermal and electrochemical stability of some aromatic macroheterocycles of porphyrin class as well as their benzo- and aza-analogues, establishes electronic and structural factors determining the rate of pigment destruction in the presence of oxidant. The values of redox potentials of porphyrin-, tetraaz-, tetrabenzo-porphyrin- and phthalocyanine-type MHCs correlate with the temperatures at which their thermo-oxidative degradation starts and the decomposition rates in oxidizing media. The combined benzo- and azamer substitution in H_2P molecules leads to their destabilisation with respect to oxidants, the situation depending strongly on the nature of the oxidant (H_2O_2 , $S_2O_8^{2-}$ and NO_3^-), the solvent (H_2SO_4 , HOAc) as well as the nature of the metal in the molecule. The polymer state or spatial distortion of the MHC has a significant influence on the resistance to oxidising agents. The reaction mechanisms of oxidation of label-free porphyrins and phthalocyanines by hydrogen peroxide are shown to be identical. In both cases, the reaction centres of MHCs are N-H⁺ bonds, either in the *meso*-position (H_2Ps) or in the coordination cavity of the H_2N_4 molecule and the pigments are cleaved to colourless products.

This work was supported by Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russia Centre for the Collective Use of Scientific Equipment (the Russian Ministry of Education and Science, Agreement No. 075-15-2021-671)



References

1. (1978) *Inorganic biochemistry* edited by G. Eichhorn. M.: Mir, pp. 5-113, 339-522 (in Russian).
2. **Berezin, B.D. & Enikolopyan, N.S.** (1988) *Metalloporphyrins*. M.: Nauka (in Russian).
3. **Mashiko, T., Dolphin, D., Wilkinson, G., Guillard, R., McCleverty, S.A. & Permagon.** (1987) *Porphyrins, hydroporphyrins, azaporphyrins, phthalocyanines, corroles, corrins and related macrocycles. Comprehensive coordination chemistry*. Press: Oxford, 2, pp. 813-898.
4. **Kadish, K.M., Smith, K.M. & Guillard, R.** (2010-2016) *Handbook of porphyrin science*. Singapore: World Scient. Publ., V. 1-45.
5. **Shelton, R.A.** (1994) *Metalloporphyrins in catalytic oxidations*. Marcel Dekker: New York.
6. **Tarasevich, M.R. & Radiushkina, K.A.** (1982) *Catalysis and electrocatalysis by porphyrins*. M.: Nauka (in Russian).
7. **Barona-Castaño, J.C., Carmona-Vargas, Ch.C., Brocksom, T.J. & De Oliveira, K.T.** (2016) Porphyrins as catalysts in scalable organic reactions, *Molecules*, 21(3), pp. 310. DOI: 10.3390/molecules21030310.
8. **Gonsalves, A.M.A.R. & Pereira, M.M.** (1996) State of the art in the development of biomimetic oxidation catalysts, *J. of Molec. Catal. A: Chem.*, 113(1-2), pp. 209-221. DOI: 10.1016/S1381-1169(96)00050-7.
9. **Feng, L., Wang, K.-Yu., Joseph, E. & Zhou, H.-K.** (2020) Catalytic porphyrin framework compounds, *Trends in Chem.*, 2(6), pp. 555-568. DOI: 10.1016/j.trechm.2020.01.003.
10. **Simonova, O.R., Zaitseva, S.V. & Koifman, O.I.** (2008) Oxidation kinetics of Zn-5,15 bis(*ortho*-methoxyphenyl)-2,3,7,8,12,13,17,18-octamethylporphyrin with organic peroxides in *o*-xylene, *Russ. J. Gen. Chem.*, (78), pp. 1260-1267. DOI: 10.1134/S1070363208060285.
11. **Denis, T.G.St., Huang, Y.-Y. & Hamblin, M.R.** (2013) *Cyclic tetrapyrroles in photodynamic therapy: the chemistry of porphyrins and related compounds in medicine*. Singapore: World Scient. Publ., 27, pp. 255-301.
12. **Giancola, C., Caterino, M., D'Aria, F., Kustov, A.V., Belykh, D.V., Khudyaeva, I.S., Starseva, O.M., Berezin, D.B., Pylina, Y.I., Usacheva, T. & Amato, J.** (2020) Selective binding of a bioactive porphyrin-based photosensitizer to the G-quadruplex from the KRAS oncogene promoter, *Int. J. Biol. Macromol.*, (145), pp. 244-251. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.152.
13. **Karimov, D.R., Berezin, D.B. & Tomilova, I.K.** (2020) Corroles as aromatic analogues of corrinoids and vitamin B₁₂: synthesis, structural features and properties of macroheterocycles, prospects for chemistry of materials based on them, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 1(1), pp. 9-56. DOI: 10.52957/27821900_2020_01_9 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2020tom1no1> (in Russian).
14. **Koifman, O.I., Ageeva, T.A., Beletskaya, I.P. et al.** (2020) Macroheterocyclic compounds - a key building block in new functional materials and molecular devices, *Macroheterocycles*, 13(4), pp. 311-467. DOI: 10.6060/mhc200814k.
15. **Kustov, A.V., Morshnev, P.K., Kukushkina, N.V. et al.** (2022) Solvation, cancer cell photoinactivation and the interaction of chlorin photosensitizers with a potential passive carrier non-ionic surfactant Tween 80, *Int. J. Mol. Sci.*, (23), pp. 5294. DOI: 10.3390/ijms23105294.
16. **Kustov, A.V., Smirnova, N.L., Berezin, D.B. & Berezin, M.B.** (2015) Blood porphyrins in binary mixtures of N,N-dimethylformamide with 1-octanol and chloroform: the energetic of salvation, solute-cosolvent interactions and model calculations, *J. Chem. Thermodyn.*, (83), pp. 104-109. DOI: 10.1016/j.jct.2014.12.013.
17. **Kustov, A.V., Smirnova, N.L., Morshnev Ph.K. et al.** (2022) Transurethral resection of non-muscle invasive bladder tumors combined with fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with chlorin e₆-type photosensitizers, *J. Clin. Med.*, 11(1), pp. 233. DOI: 10.3390/jcm11010233.
18. **Shukhto, O.V., Khudyaeva, I.S., Belykh, D.V. & Berezin, D.B.** (2021) Aggregation of hydrophobic chlorines with antimicrobial fragments in aqueous solutions of ethanol and Tween 80, *Izvestiya vuzov. Khimiya i khim. tekhnol.*, 64(11), pp. 86-96. DOI: 10.6060/ivkkt.20216411.6500 (in Russian).
19. **Berezin, D.B., Makarov, V.V., Znoyko, S.A., Mayzlish, V.E. & Kustov, A.V.** (2020) Aggregation water soluble octaanionic phthalocyanines behavior and their photoinactivation antimicrobial effect in vitro, *Mend. Commun.*, 30(5), pp. 621-623. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
20. **Kustov, A.V., Belykh, D.V., Startseva, O.M., Kruchin, S.O., Venediktov, E.A. & Berezin, D.B.** (2016) New photosensitizers developed on a methylpheophorbide_a platform for photodynamic therapy: Synthesis, singlet



- oxygen generation and modeling of passive membrane transport, *Pharmaceutica Analytica Acta*, 7(5), pp. 480-484. DOI: 10.4172/2153-2435.1000480.
21. **Kustov, A.V., Smirnova, N.L., Berezin, D.B. & Berezin, M.B.** (2015) Thermodynamics of solution of proto- and mesoporphyrins in N,N-dimethylformamide, *J. Chem. Thermodyn.*, (89), pp. 123-126. DOI: 10.1016/j.jct.2015.05.016.
 22. **Berezin, B.D.** (1981) *Coordination compounds of porphyrins and phthalocyanines*. Wiley: Toronto.
 23. **Kadish, K.M., Smith, K.M. & Guillard R.** (2000) *Electrochemistry of metalloporphyrins in non-aqueous media*. The porphyrin handbook. Acad. Press: New York, (8), pp. 1-114.
 24. **Kadish, K.M., Royal, G., Van Caemelbecke, E. & Gueletti, L.** (2000) *Metalloporphyrins in non-aqueous media: database of redox potentials*. The porphyrin handbook. Acad. Press: New York, 9, pp. 1-219.
 25. **Sidorov, A.N. & Maslov, V.G.** (1975) Negative ions of tetrapyrrole compounds, *Uspekhi khimii*, 44(4), pp. 577-601 (in Russian).
 26. **Berezin, B.D. & Berezin, D.B.** (2003) *A course in modern organic chemistry*. M.: Vysshaya shkola, pp. 242-248 (in Russian).
 27. **Wolfson, S.V., Kalia, O.L., Lebedev, O.L. & Lukyanets, E.A.** (1974) Redox reactions of phthalocyanines and related compounds. Kinetics and mechanism of interaction of phthalocyanines with benzoyl peroxide *Zhurn. org. khimii*, 44(8), pp. 1757-1763 (in Russian).
 28. **Li, R., Zhang, X., Zhu, P., Ng, D.K.P., Kobayashi, N. & Jiang, J.** (2006) Electron-donating or withdrawing nature of substituents revealed by the electrochemistry of metal-free phthalocyanines, *Inorg. Chem.*, 45(5), pp. 2327-2334. DOI: 10.1021/ic051931k.
 29. **Berezin, D.B.** (2010) *Macrocyclic effect and structural chemistry of porphyrins*. M.: Krasand (in Russian).
 30. **Berezin, B.D. & Sennikova, G.V.** (1969) Kinetics of oxidative degradation of phthalocyanine and pheophytin complexes, *Zhurn. fiz. khimii*, 43(10), pp. 2499-2504 (in Russian).
 31. **Potapova, T.I., Petrova, T.A., Lisova, N.N. & Berezin, B.D.** (1989) Oxidative degradation of tetrabenzoporphyrin and its substitutes, *Izvestiya vuzov. Khimiya i khim. tekhnol.*, 32(1), pp. 42-45 (in Russian).
 32. **Akopov, A.S., Bykova, V.V. & Berezin, B.D.** (1983) Kinetics of oxidative degradation of tetra-2,3-pyridinoporphyrazine and its complexes in reaction with hydrogen peroxide, *Sbornik "Problemy khimii rastvorov i tekhnologii zhidkofaznykh materialov"*, 19(3), pp. 581-585 (in Russian).
 33. **Antina, E.V., Barannikov, V.P., Berezin, M.B. & Vjugin, A.I.** (2001) Physical Chemistry of Solutions of Macroheterocyclic Compounds, *Sbornik "Problemy khimii rastvorov i tekhnologii zhidkofaznykh materialov"*. Ivanovo: IKhR RAS, pp. 217-248 (in Russian).
 34. **Pop, S.-F., Ion, R.-M., Corobea, M.C. & Raditoiu, V.** (2011) Spectral and thermal investigations of porphyrin and phthalocyaninenanomaterials, *J. Optoelectr. Adv. Mater.*, 13(7), pp. 906-911.
 35. **Berezin, D.B., Karimov, D.R., Barannikov, V.P. & Semeykin, A.S.** (2011) Investigation of the thermal stability of porphyrins with chemically active NH-bonding and their associates with electron-donating solvents, *Zhurn. fiz. khimii*, 85(12), pp. 2325-2330. DOI: 10.1134/S0036024411120041 (in Russian).
 36. **Shormanova, L.P. & Berezin, B.D.** (1970) Oxidative degradation of polymeric phthalocyanine and its complex compounds, *Visokomolekulyarnie soedineniya*, 12(3), pp. 692-696 (in Russian).
 37. **Senge, M.O., Kadish, K.M., Smith, K.M. & Guillard, R.** (2000) *Highly substituted porphyrins. The porphyrin handbook*. Acad. Press: New York, (1), pp. 239-347.
 38. **Flitsch, W.** (1988) Hydrogenated porphyrin derivatives: hydroporphyrins, *Adv. Heterocycl. Chem.*, (43), pp. 73-126. DOI: 10.1016/S0065-2725(08)60253-6.
 39. **Veyrat, M., Ramasseul, R., Turowska-Tyrk, I., Scheidt, W.R., Autret, M., Kadish, K.M. & Marchon, J.-C.** (1999) Nickel(II) and Zinc(II) meso-tetracyclohexylporphyrins. Structural and electronic effects induced by meso-cyclohexyl substitution in metalloporphyrins, *Inorg. Chem.*, 38(8), pp. 1772-1779. DOI: 10.1021/ic981233i.
 40. **Berezin, D.B.** (2012) *N-substituted porphyrinoids: structure, spectroscopy, reactivity*. LAMBERT Acad. Publ.: Saarbrücken (in Russian).
 41. **Berezin, D.B., Andrianov, V.G. & Semeykin, A.S.** (1996) Manifestation of structural features of porphyrin molecules in their ESP, *Opt. spektroskopiya*, 80(4), pp. 618-626 (in Russian).



42. **Kustov, A.V., Berezin, D.B., Strelnikov, A.I. & Lapochkina, N.P.** (2020) *Antitumor and antimicrobial photodynamic therapy: mechanisms, targets, clinical and laboratory studies*. Practical guide. M.: Largo (in Russian).
43. **Kustov, A.V., Morshnev, Ph.K., Kukushkina, N.V., Krestyaninov, M.A., Smirnova, N.L., Berezin, D.B., Kokurina, G.N. & Belykh, D.V.** (2022) The effect of molecular structure of chlorin photosensitizers on photo-bleaching of 1,3-diphenylisobenzofurane – the possible evidence of iodine reactive species formation, *Comptes Rendus Chimie*, (25), pp. 97-102. DOI: 10.5802/crchim.158.
44. **Venediktov, E.A., Tulikova, E.Yu., Rozhkova, E.P., Belykh, D.V., Khudyaeva, I.S. & Berezin, D.B.** (2017) Synthesis, spectral-luminescent and photochemical properties of the tricationic chlorine derivative e_6 with trimethylammonium groups, *Makrogeterotsikly*, 10(3), pp. 295-300. DOI: 10.6060/mhc170404v (in Russian).
45. **Berezin, D.B. & Likhonina, A.E.** (2018) Influence of the medium on the fluorescence characteristics, photo- and heat stability of porphyrins of different structure proper, *Zhurn. obshchey khimii*, 88(10), pp. 1651-1658. DOI: 10.1134/S0044460X18100116 (in Russian).
46. **Takeda, J., Ohya, T. & Sato, M.** (1992) A ferrochelate transition-state model. Rapid incorporation of copper (II) into nonplanardodecaphenylporphyrin, *Inorg. Chem.*, 31(13), pp. 2877-2880. DOI: 10.1021/ic00039a038.
47. **Sazanovich, I.V., Van, Hoek A., Panarin, A.Yu., Bolotin, V.L., Semeykin, A.S., Berezin, D.B. & Chirvony, V.S.** (2005) The photophysical and metal coordination properties of the N-CH₃ substituted porphyrins: H(NCH₃)TPP vs H(NCH₃)OEP, *J. Porph. Phthaloc.*, 9(1), pp. 59-67. DOI: 10.1142/S1088424605000113.
48. **Berezin, D.B.** (2022) The role of the entropic factor in the complexation kinetics of nonplanarporphyrins with localized and delocalized type of NH-bonding, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(1), pp. 48-57. DOI: 10.52957/27821900_2022_01_48 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1> (in Russian).
49. **Ongayi, O., Fronczek, F.R. & Vicente, M.G.H.** (2003) Benzoylbiliverdins from chemical oxidation of dodeca-substituted porphyrins, *Chem. Comm.*, 9(18), pp. 2298-2299. DOI: 10.1039/B306586C.

Received 29.08.2022

Approved 12.09.2022

Accepted 12.09.2022



SYNTHESIS OF PYRIDINE- AND PIPERIDINE-CONTAINING POLYCYCLIC COMPOUNDS BASED ON 2,6-DINITROHALOGENBENZENES

L. A. Mokhova¹, A. A. Sokolov²

Lyubov A. Mokhova, Student; Aleksandr A. Sokolov, Candidate of Chemical Science, Senior Researcher

¹Yaroslavl State University named after P.G. Demidov, Yaroslavl, Russia

²Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, morose@mail.ru

Keywords:

4-chloro-3-nitrobenzoic acid,
N-(2,6-dinitroaryl)pyridinium salts,
N-(2,6-dinitroaryl)piperidines,
nitration, pyridine quaternisation

Abstract. This article deals with the study of the nitration of 4-chloro-3-nitrobenzoic acid. The substrate is highly deactivated for S_EAr reactions and therefore strict conditions are required (anhydrous KNO_3 in concentrated H_2SO_4 at 165 °C for 10 hours). We have developed methods for the transformation of 4-chloro-3,5-dinitrobenzoic acid and its ester into new polycyclic systems containing pyridine or piperidine fragments by quaternization and reduction reactions.

For citation:

Mokhova, L.A. & Sokolov, A.A. (2022) Synthesis of pyridine- and piperidine-containing polycyclic compounds based on 2,6-dinitrohalogenbenzenes, *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 3(3), pp. 106-115 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Introduction

2,6-Dinitrohalogenbenzenes are valuable products of organic synthesis as they are used in the preparation of biologically active substances [1-13].

In order to form these compounds, 2,6-dinitrohalogenbenzenes are reacted with heterocyclic fragments or transformed into part of a condensed heterocyclic system. Nitrogen-containing heterocycles are the most important structural components of drugs [14, 15] and piperidine and pyridine are two most common ones [16, 17].

At the same time the synthesis of 2,6-dinitrohalogenbenzenes is difficult because the conventional way of synthesizing nitrohalogenarenes via nitration is unsuitable because of the *meta*-orienting effect of the NO_2 group, which leads to isomeric 2,4-dinitroarenes. It increases the cost of substances and prevents the production of a wide range of useful compounds based on them.

In order to avoid the mentioned problem, it is necessary to block the fourth position of the aroma ring. The carboxylic group is suitable due to several reasons: 1) in 4-halogen-3-nitrobenzoic acid, it orients the entry of the second NO_2 -group to the desired position, 2) it is able

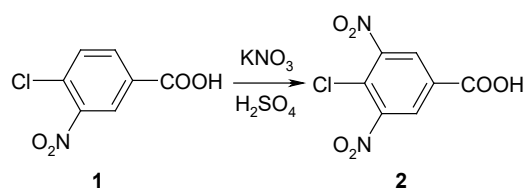


to undergo chemical transformation to form carboxylic acid derivatives (e.g. esters) and 3) it can be detached during decarboxylation.

The aim of this paper is to develop methods for the transformation of 4-chloro-3-nitrobenzoic acid into 2,6-dinitrohalogenarenes, followed by the introduction of a nitrogen-containing heterocyclic fragment into them.

Main body

At the first stage of our research we tested the methodology for the nitration of 4-chloro-3-nitrobenzoic acid (**1**). We considered the deactivating effect of the NO₂- and COOH-groups and used anhydrous potassium nitrate on concentrated sulphuric acid:



Initially we performed the nitration at 120 °C for 5 h at a ratio of substrate to nitrating agent = 1 to 1.2. After the synthesis we cooled the reaction mass and poured it into ice. We filtered off the yellowish precipitation under vacuum, washed it with water and dried in the desiccator. We sampled from the dry residue and analyzed the ratio of the starting **1** to the reaction product 4-chloro-3,5-dinitrobenzoic acid (**2**) by integrating the signals in the ¹H NMR spectra. The results are presented in Table 1.

Table 1. The conversion of 4-chloro-3-nitrobenzoic acid (**1**) to 4-chloro-3,5-dinitrobenzoic acid (**2**) by nitration with potassium nitrate in sulphuric acid

No. of experiment	Temperature, °C	Reaction time, h	Ratio 1 to 2
1	120	5	3
2	140	5	1.6
3	140	8	0.38
4	130	10	0.27
5	140	10	0.20
6	150	10	0.15
7	160	10	0.04
8	165	10	0.01
9	170	7 ^a	-

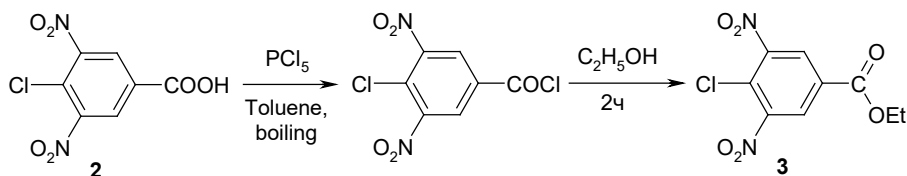
^athe reaction mass turned black, so we stopped the experiment.

However, a large part of the substrate remained unreacted (experiment 1). This indicated the low reactivity of acid **1** in S_EAr reactions. Therefore, we changed the temperature and time of the nitration process in order to obtain the desired product.

We found that the minimum content of the initial compound was observed during the nitration process for 10 hours at 165 °C and a twofold excess of KNO₃ (experiment 8). The product yield was 68%. This low amount of product seems to be caused by destructive oxidation processes in a hot sulphuric acid. A further increase of the temperature of synthesis led to blackening and resinification of the reaction mass (experiment 9).

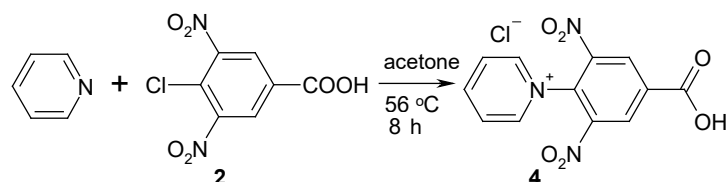


We then functionalised 4-chloro-3,5-dinitrobenzoic acid (**2**) in a nucleophilic substitution reaction at the acyl carbon atom to give ester **3**:



For this purpose we first converted the substrate to chlorohydrate by the action of phosphorus pentachloride. We did not isolate the product, but added dehydrated ethanol directly to the flask and stirred for 2 hours, after which we evaporated the excess alcohol. When cooled, the desired ethyl 4-chloro-3,5-dinitrobenzoate (**3**) crystallised in 82% yield.

Following this we conducted experiments on the formation of quaternary pyridinium salts from **2** and **3** by the pyridine quaternisation reaction:



The process in the case of acid **2** we conducted in a solution of dehydrated acetone under heating and stirring. As the reaction proceeded, particles of the acetone insoluble pyridinium salt **4** appeared in the flask. We cooled the solution after 8 hours and filtered off the yellow precipitate, washed with fresh acetone and dried in the fume cupboard. The yield of N-(4-carboxy-2,6-dinitrophenyl)pyridinium chloride was 80%. The ^1H NMR spectrum of the product is shown in the Fig. 1.

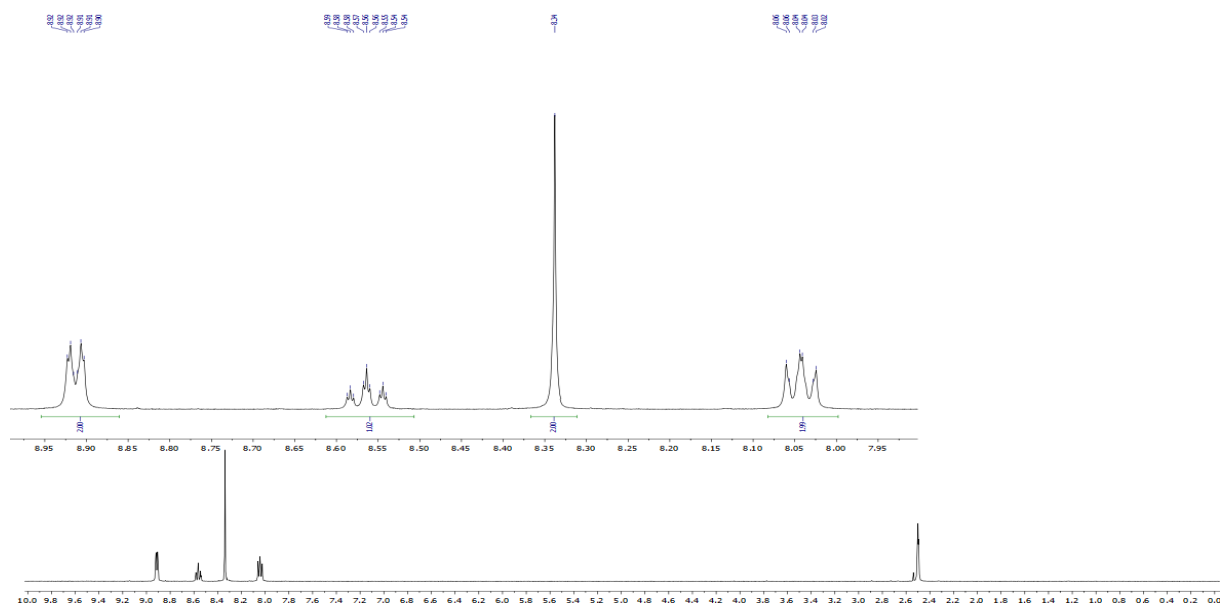
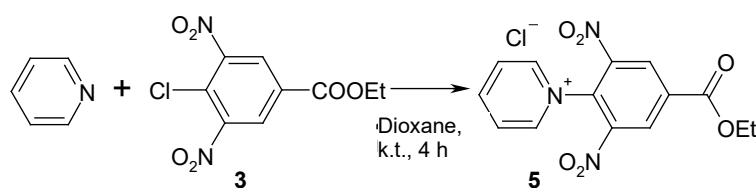


Fig. 1. ^1H NMR spectrum of N-(4-carboxy-2,6-dinitrophenyl)pyridinium chloride (Bruker DRX400, SF=400 MHz, solvent and internal standard $\text{DMSO}-d_6$)



The spectrum had 5 signals: 4 in the aromatic region from protons of the phenyl and pyridine fragment and one singlet in the very high frequency region at 11.14 m.p. from the hydrogen atom of the COOH group. All peaks shifted to the weak field region towards benzene due to the strong electron acceptor effect of the functional groups and the endocyclic nitrogen atom carrying the full formal positive charge. Due to its effect on α -carbons, their protons were strongly de-screened and gave doublet of triplets at 8.91 ppm. At slightly lower frequencies the triplet of triplets from hydrogen at the γ -carbon of the pyridinium fragment was located. At 8.34 ppm we observed a singlet from two equivalent hydrogen atoms of the benzene ring having an NO₂ at the *ortho*- and *para*-position and a COOH-group at the *ortho*-position. Finally, the strongest field of all signals yielded a peak as a triplet of doublets from the hydrogen β -carbons of pyridine (8.04 ppm).

The quaternisation reaction of pyridine with ethyl 4-chloro-3,5-dinitrobenzoate in acetone under heating resulted as a mixture of hardly separable products. When the process was conducted at room temperature, we were also unable to isolate the desired compound in its pure form. Only a change of solvent to dioxane resulted in N-(4-ethoxycarbonyl-2,6-dinitrophenyl)pyridinium chloride (5):



For the compound a ¹H NMR spectrum was recorded (Fig. 2), where in contrast to compound 4 a peak from the proton of the carboxylic group was absent. We observed an anomaly - the number of signals from protons of the benzene ring and ethyl group was doubled, while the intensity of the two sets was the same, but the second set was shifted relative to the first: the shift was 0.3 ppm for the peaks of the phenyl fragment and CH₂-alkyl chain and 0.15 ppm for the CH₃-alkyl chain.

This unusual increase in the number of peaks is probably due to the formation of two spatial isomers of N-(4-ethoxycarbonyl-2,6-dinitrophenyl)pyridinium chloride (5), which differ by the mutual arrangement of the pyridine and benzene fragments with respect to each other. Their rotation around a simple bond is inhibited by the presence of two nitro groups, which can help anchor the molecules in a particular conformation.

To confirm the resulting structure of N-(4-ethoxycarbonyl-2,6-dinitrophenyl)pyridinium chloride we obtained its mass spectrum with electron impact ionization. We observed a very low intensity of the molecular ion peak (*m/z* 318), indicating a low stability of the quaternary salt during hard ionization. The pyridine fragment with *m/z* 79, the reference peak, was detached from the molecular ion. The resulting cation with *m/z* 239 lost the alkyl chain and a dinitrobenzoic acid radical with *m/z* 211 was formed when the C₂H₅ was broken off. The remaining fragmentation ions were of low intensity.



Both substances **6** and **7** have only been described in one paper [18] and their NMR spectra have been recorded for the first time.

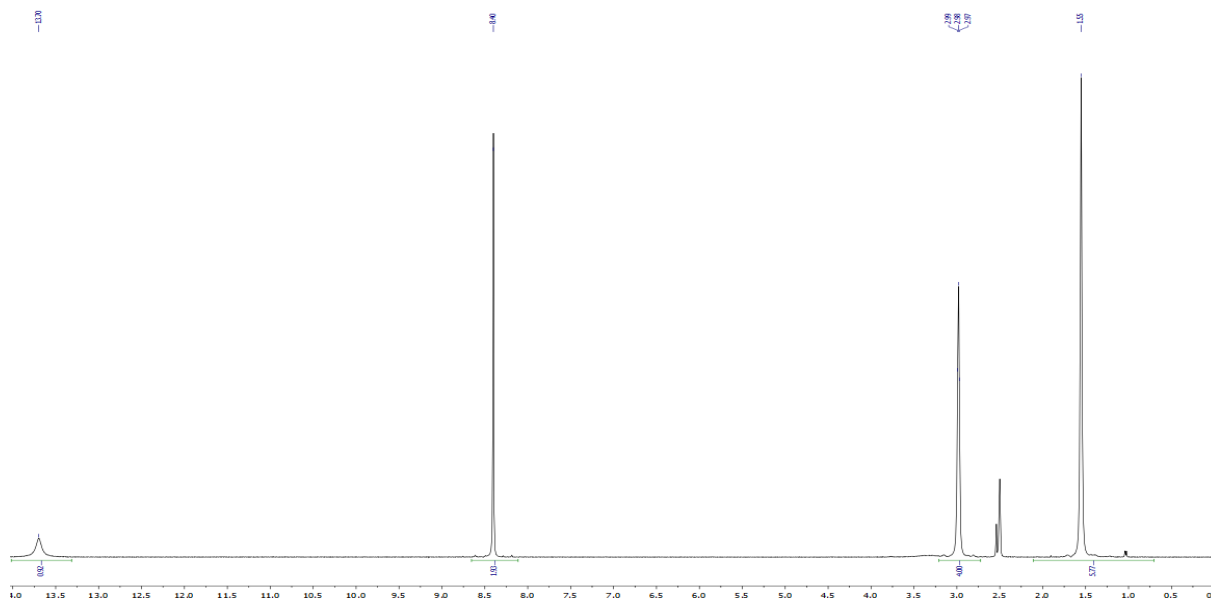


Fig. 3. ^1H NMR spectrum of 3,5-dinitro-4-(piperidine-1-yl)benzoic acid (Bruker DRX400, SF=400 MHz, solvent and internal standard $\text{DMSO-}d_6$)

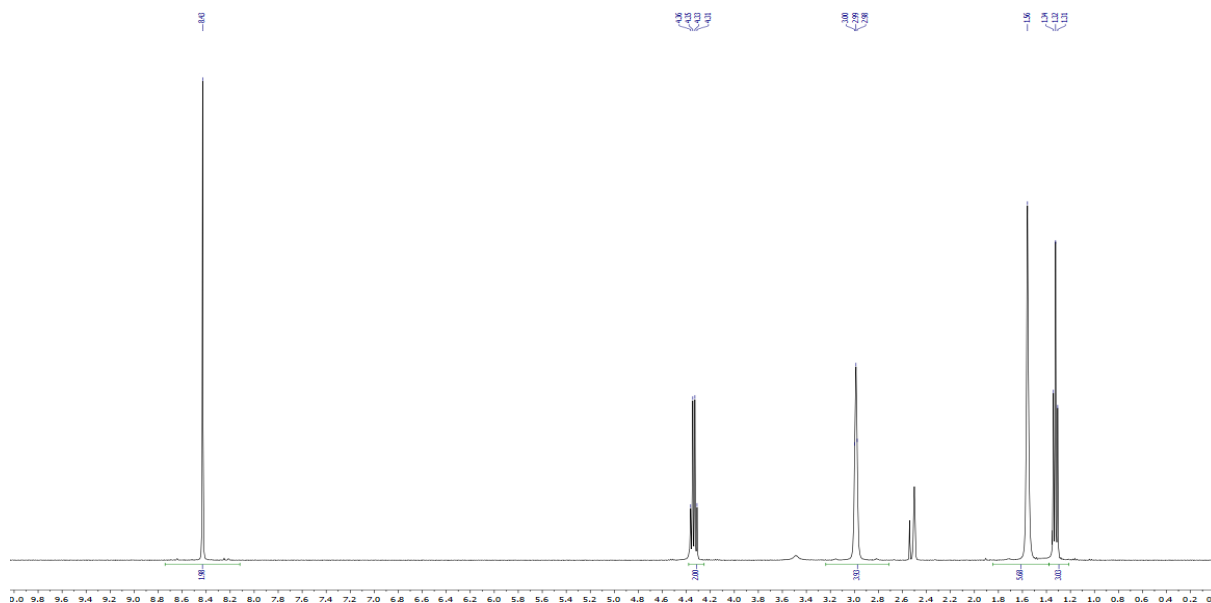


Fig. 4. ^1H NMR spectrum of ethyl 3,5-dinitro-4-(piperidine-1-yl)benzoate (Bruker DRX400, SF=400 MHz, solvent and internal standard $\text{DMSO-}d_6$)

As a result of the conducted research we worked out methods, firstly, to prepare 2,6-dinitrohalogenbenzenes, containing carboxylic or ester groups, secondly, to synthesize polyfunctional molecules, containing pyridine or piperidine fragment, on the basis of 2,6-dinitrohalogenbenzenes.

The N-(2,6-dinitrophenyl)piperidines and N-(2,6-dinitrophenyl)pyridinium salts synthesized in this study are interesting as substrates for a possible intramolecular reductive heterocyclization to form 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazoles or pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles with high biological activity.



Experimental part

We determined the melting points on a PolyTherm A device at a heating rate of 3 °C/min and did not adjust. NMR spectra were recorded on a Bruker DRX-400 for DMSO-*d*₆ solutions. The remaining solvent proton signals in ¹H NMR (δ 2.50 ppm) were used as the reference for the chemical shift counts. Mass spectra were recorded on a FINNIGAN MAT instrument. INCOS 50, electron flux energy 70 eV.

Method for the synthesis of compound 2

In a three-neck flask 4.00 g (19.85 mmol) of 4-chloro-3-nitrobenzoic acid was added and 15 mL of concentrated H₂SO₄ was poured. The substrate was dissolved by stirring and heating to 80 °C. Afterwards a solution of 4.01 g (39.66 mmol) of potassium nitrate in 15 mL of concentrated H₂SO₄ was added for 10 min. At the end of the addition of the reactant, the flask was heated to 165 °C and the solution stirred for 10 hours. Then the reaction mixture was cooled down to room temperature and poured into ice. The precipitate was filtered off under vacuum and washed with plenty of water to pH = 7. The precipitate was dried in the fume cupboard at 70 °C.

4-chloro-3,5-dinitrobenzoic acid (2). The yield is 3.35 g (68%). *T*_{melt} = 159–162 °C. Spectrum ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ, ppm.: 8.76 s (2H, H², H⁶), 13.98 s (COOH).

Method for the esterification of 4-chloro-3,5-dinitrobenzoic acid

In a three-necked flask 10.04 g (40.73 mmol) of 4-chloro-3,5-dinitrobenzoic acid was added and 50 mL toluene was added. It was heated until dissolved under stirring and 8.90 g (42.77 mmol) phosphorus pentachloride (PCl₅) was added in portions. After the gas (HCl) release was finished, the solution was heated to boiling and evaporated to ~10 mL. Then 20 mL of absolute ethanol was added to the flask. The resulting solution was stirred for 2 hours. The precipitate was filtered off under vacuum and washed with absolute alcohol. The precipitate was dried in the fume cupboard at 70 °C.

Ethyl 4-chloro-3,5-dinitrobenzoate (3). The yield is 9.20 g (82%). *T*_{melt} = 81–83 °C. Spectrum ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ, ppm: 1.36 t (3H, CH₃, *J* 7.1 Hz), 4.40 qu (2H, CH₂, *J* 7.1 Hz), 8.81 s (2H, H², H⁶).

Method for the preparation of quaternary pyridinium salts from 4-chloro-3,5-dinitrobenzoic acid and its ester

In a three-necked flask 2.00 g (8.11 mmol) of 4-chloro-3,5-dinitrobenzoic acid was added, 10 mL acetone and 1.3 mL (16.2 mmol) pyridine were added. The reaction mass was heated under stirring to 56 °C and the reaction was conducted for 8 hours. The solution was cooled down to room temperature and the precipitate was filtered off under vacuum and washed with dehydrated acetone. The precipitate was dried in the fume cupboard at 70 °C.

N-(4-carboxy-2,6-dinitrophenyl)pyridinium chloride (4). The yield is 2.13 g (80%). *T*_{melt} = 174.5–178.5 °C. Spectrum ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ, ppm: 8.04 td (2H, H³, H⁵, *J* 6.6, 1.6 Hz), 8.34 s (2H, H³, H⁵), 8.56 tt (1H, H⁴, *J* 7.8, 1.6 Hz), 8.91 dt (2H, H², H⁶, *J* 5.0, 1.6 Hz), 11.14 s (COOH).



In a three-necked flask 2.00 g (7.3 mmol) of ethyl 4-chloro-3,5-dinitrobenzoate was added and 10 mL of dioxane was added. After dissolution of the substrate, 0.8 mL (9.9 mmol) of pyridine was added and stirred for 4 hours at room temperature. The precipitate was filtered off under vacuum and washed with absolute alcohol. The precipitate was dried in the fume cupboard at 70 °C.

N-(4-ethoxycarbonyl-2,6-dinitrophenyl)pyridinium chloride (5). The yield is 2.03 g (79%). $T_{\text{melt}} = 215.5\text{--}219.5$ °C. Spectrum ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ , ppm: 1.28 t (3H, CH₃, J 7.1 Hz), 1.42 t (3H, CH₃, J 7.1 Hz), 4.22 qu (2H, CH₂, J 7.1 Hz), 4.52 qu (2H, CH₂, J 7.1 Hz), 8.25 s (2H, 2H, H³, H⁵), 8.52 t (2H, H³, H⁵, J 7.8), 9.05 t (1H, H⁴, J 7.8 Hz), 9.14 s (2H, H³, H⁵), 9.49 d (2H, H², H⁶, J 5.6 Hz).

Method for the reduction of the quaternary salts of pyridinium

N-(4-ethoxycarbonyl-2,6-dinitrophenyl)pyridinium chloride or N-(4-carboxy-2,6-dinitrophenyl)pyridinium chloride (24 mmol) was dissolved in 20 ml C₂H₅ON, then 3.65 g sodium borohydride (96 mmol) was added in portions at 0 °C. The mixture was continued to stir at 0 °C for 1 h and then at room temperature for 2 h. The solvent was evaporated at reduced pressure, then 5 ml water was added. The mixture was extracted with CHCl₃ (3×10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and evaporated. The remaining product was purified by recrystallisation in isopropyl alcohol to obtain the desired products.

3,5-Dinitro-4-(piperidine-1-yl)benzoic acid (6). The yield is 77%. $T_{\text{melt}} = 226\text{--}228.5$ °C. Spectrum ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ , ppm: 1.55 m (6H, piperidine), 2.98 m (4H, piperidine), 8.40 s (2H, H^{2,6}), 13.70 s (1H, COOH).

Ethyl 3,5-dinitro-4-(piperidine-1-yl)benzoate (7). The yield is 72%. $T_{\text{melt}} = 88\text{--}92.5$ °C. Spectrum ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ , ppm: 1.32 t (3H, CH₃, J 7.1 Hz), 1.56 m (6H, piperidine), 2.99 m (4H, piperidine), 4.34 qu (2H, CH₂, J 7.1 Hz), 8.43 s (2H, H^{2,6}).

This work was carried out with the financial support of grant No MK-3459.2022.1.3 from the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists - candidates of science.

References

1. **Rehman, A., Hussain, M., Rehman, Z., Ali, S., Rauf, A., Nasim, F.H. & Helliwell, M.** (2011) Self-assembled pentagonal bipyramidal and skew trapezoidal organotin(IV) complexes of substituted benzoic acids: Their antibacterial, antifungal, cytotoxic, insecticidal and urease inhibition activities, *Inorg. Chim. Acta*, 370, pp. 27-35. DOI: 10.1016/j.ica.2011.01.007 [online]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020169311000144>
2. **Gautam, N., Goyal, K., Saini, O., Kumar, A. & Gautam, D.C.** (2011) Synthesis and biological activity of substituted 3-fluoro/3-trifluoromethyl 10H-phenothiazines, its ribofuranosides and sulfones, *J. Fluor. Chem.*, 132, pp. 420-426. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2011.04.012 [online]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022113911001230>
3. **Remes, C., Paun, A., Zarafu, I., Tudose, M., Caproiu, M.T., Ionita, G., Bleotu, C., Matei, L. & Ionita, P.** (2012) Chemical and biological evaluation of some new antipyrene derivatives with particular properties, *Bioorg. Chem.*, 41-42, pp. 6-12. DOI: 10.1016/j.bioorg.2011.12.003 [online]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045206811001064?via%3Dihub>



4. **Jangid, D.K., Guleria, A., Gautam, D.C., Yadav, H., Mathur, M. & Swami, A.K.** (2019) Antimicrobial studies, synthesis and characterization of novel 1-nitro-10H-phenothiazine bearing sulfone/nucleoside moieties, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 38, pp. 533-549. DOI: 10.1080/15257770.2019.1576879 [online]. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15257770.2019.1576879>
5. **Al-Hiari, M., Qaisi, A.M., El-Abadelah, M.M. & Voelter, W.** (2006) Synthesis and Antibacterial Activity of Some Substituted 3-(Aryl)- and 3-(Heteroaryl)indoles, *Monatshefte für Chemie*, 137, pp. 243-248. DOI: 10.1007/s00706-005-0424-6 [online]. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00706-005-0424-6>
6. **Gautam, N., Gupta, S., Ajmera, N. & Gautam, D.C.** (2012) Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of 10H-Phenothiazines, Their Sulfones and Ribofuranosides, *J. Heterocycl. Chem.*, 49, pp. 710-715. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.771> [online]. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jhet.771>
7. **Zhang, B., Pang, L., Nautiyal, M., Graef, S.D., Gadakh, B., Lescrinier, E., Rozenski, J., Strelkov, S.V., Weeks, S.D. & Aerschot, A.V.** (2020) Synthesis and Biological Evaluation of 1,3-Dideazapurine-Like 7-Amino-5-HydroxymethylBenzimidazole Ribonucleoside Analogues as Aminoacyl-tRNA Synthetase Inhibitors, *Molecules*, 25, pp. 1-24. DOI: 10.3390/molecules25204751 [online]. Available at: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/20/4751>
8. **Sykes, B.M., Atwell, G.J., Hogg, A., Wilson, W.R., O'Connor, C.J. & Denny, W.A.** (1999) N-Substituted 2-(2,6-Dinitrophenylamino)propanamides: Novel Prodrugs That Release a Primary Amine via Nitroreduction and Intramolecular Cyclization, *J. Med. Chem.*, 42, pp. 346-355. DOI: 10.1021/jm960783s [online]. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm960783s>
9. **Baguley, T.D., Nairn, A.C., Lombroso, P.J. & Ellman, J.A.** (2015) Synthesis of benzopentathiepin analogs and their evaluation as inhibitors of the phosphatase STEP, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, pp. 1044-1046. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.01.020 [online]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X15000323?via%3Dihub>
10. **Molteni, V., He, X., Nabakka, J., Yang, K., Kreusch, A., Gordon, P., Bursulaya, B., Warner, I., Shin, T., Biorac, T., Ryder, N.S., Goldberg, R., Doughtyc, J. & He, Y.** (2004) Identification of novel potent bicyclic peptide deformylase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, pp. 1477-1481. DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.01.014 [online]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X04000502?via%3Dihub>
11. **Kojima, T., Mochizuki, M., Takai, T., Hoashi, Y., Morimoto, S., Seto, M., Nakamura, M., Kobayashi, K., Sako, Y., Tanaka, M., Kanzaki, N., Kosugi, Y., Yano, T. & Aso, K.** (2018) Discovery of 1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles as novel class of corticotropin releasing factor 1 receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem.*, 26, pp. 2229-2250. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.01.020 [online]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X17323374?via%3Dihub>
12. **Mochizuki, M., Kori, M., Kobayashi, K., Yano, T., Sako, Y., Tanaka, M., Kanzaki, N., Gyorkos, A.C., Corrette, C.P., Cho, S.Y., Pratt, S.A. & Aso, K.** (2016) Design and synthesis of benzimidazoles as novel corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonists, *J. Med. Chem.*, 59(6), pp. 2551-2566. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01715 [online]. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.5b01715>
13. **Zheng, Z., Bhatia, P., Daanen, J., Kolasa, T., Patel, M., Latshaw, S., Kouhen, O.F.E., Chang, R., Uchic, M.E., Miller, L., Nakane, M., Lehto, S.G., Honore, M.P., Moreland, R.B., Brioni, J.D. & Stewart, A.O.** (2005) Structure-Activity Relationship of Triazafluorenone Derivatives as Potent and Selective mGluR1 Antagonists, *J. Med. Chem.*, 48, pp. 7374-7388. DOI: 10.1021/jm0504407 [online]. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm0504407>
14. **Filimonov, S.I., Makarova, E.S., Chirkova, J.V. & Kabanova, M.V.** (2022) Diastereomeric composition of the reaction of the formation of hexahydro-5h-chromeno[4,3-*d*]pyrimidin-5-ones, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(1), pp. 131-138. DOI: 10.52957/27821900_2022_01_131 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1>.
15. **Kotov, A.D., Kunichkina, A.S. & Peoskurina, I.K.** (2022) Transformation of 5-halogen-3-aryl-2,1-benzisoxazoles into quinazolines, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 2(4), pp. 81-84. DOI: 10.52957/27821900_2021_04_81 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-4>
16. **Begunov, R.S. & Sokolov, A.A.** (2022) One-pot Reduction and Halogenation of N-(2,4-dinitrophenyl)piperidine, *From chemistry towards technology. Step-by-step*, 3(2), pp. 92-97. DOI: 10.52957/27821900_2022_02_92 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no2>.



17. **Vitaku, E., Smith, D.T., Njardarson, J.T.** (2014) Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals, *J. Med. Chem.*, 57(24), pp. 10257-10274. DOI: 10.1021/jm501100b [online]. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm501100b>
18. **Van Duin, H.** (1954) The separation and identification of normal aliphatic alcohols, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas.*, 73, pp. 68-77. DOI: 10.1002/recl.19540730111 [online]. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/recl.19540730111>.

Received 01.09.2022

Approved 19.09.2022

Accepted 19.09.2022



INFLUENCE OF TEMPERATURE ON THE STABILITY OF 2-ETHYLIMIDAZOLE AU (III) COMPLEXES

S. M. Safarmamadzoda, D. S. Kurbonbekov, D. A. Muborakkadamov

Safarmamad M. Safarmamadzoda, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Jamolidin S. Kurbonbekov, Co-researcher; Davron A. Muborakkadamov, Candidate of Chemical Sciences, Assistant Tajik National University, Dushanbe, Republic of Tajikistan, sash65@mail.ru; Kurbonbekov1993@mail.ru; m.i.davron@mail.ru

Keywords:

potentiometry, step complexation, gold (III), 2-ethylimidazole, stability constant, temperature factor

Abstract. This article deals with the complexation of gold (III) with 2-ethylimidazole at a temperature range of 278-328 K by potentiometric titration. The reduction of the Au/[AuCl₄]⁻ system potential during the titration process at all temperatures under study indicates a reduction of the equilibrium concentration of [AuCl₄]⁻ and their coupling into complexes. The non-linearity of the dependence of E on lgC_L is characteristic for the systems in which stepwise complexation occurs. We calculated the common stability constants of the complexes [Au(2-EI)Cl₃] and [Au(2-EI)₂Cl₂]Cl (at 298 K lgβ₁ = 6.14±0.06; lgβ₂ = 13.18±0.08). The stability of the complexes grows with increasing of temperature. The temperature factor affects the stability of the bisubstituted complex to a greater extent (at a rise in temperature by 50 °C the stability of the bisubstituted complex increases by 2.69 log units, at the same temperature interval the stability of the monosubstituted complex increases by 1.32 log units).

For citation:

Safarmamadzoda, S.M., Kurbonbekov, D.S. & Muborakkadamov, D.A. (2022) Influence of temperature on the stability of 2-ethylimidazole Au (III) complexes, *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 3(3), pp. 116-122 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Introduction

In this paper we reviewed data on the chemistry of gold compounds in solutions [1]. Based on the authors' own and literature data, the authors showed that the standard potential of the Au³⁺/Au system is (1.0±0.003) V. It was shown that the hydrolysis process of AuCl₃ + H₂O ↔ [AuCl₃OH]⁻ + H⁺ proceeds when the pH is increased. The stability of dimercaptide Au(III) complexes in solution using the Au/[AuCl₄]⁻ system is reported by the authors of [2]. We experimentally determined the standard potential of Au³⁺/Au system at different concentrations of [AuCl₄]⁻ and [Cl]⁻ and found that the value of E⁰ varies in the range 1.013-1.041 V. Using pH-metric titration the authors of [3] studied the substitution of chloride ions in [AuCl₄]⁻ by OH⁻ in aqueous solution at 298 K. The equilibrium constants of the complex particles are as follows: lgβ₁ = 7.87; lgβ₂ = 14.79; lgβ₃ = 20.92 and lgβ₄ = 25.98. The replacement of chloride ions by ethylenediamine (en) and diethylamine (dien) ammonia at 298 K in [AuCl₄]⁻



spectrophotometrically and potentiometrically was reported by the authors of [4]. For the equilibrium $\text{AuCl}_4^- + \text{NH}_3 = \text{AuCl}_3(\text{NH}_3) + \text{Cl}^-$ the equilibrium constant is $\lg\beta_1 = (6.73 \pm 0.09)$ V and the standard potential of the system $(\text{Au}(\text{NH}_3)_4^{3+}/\text{Au}^0) = 0.52$ V. The equilibrium constants for the substitution of AuCl_4^- for ethylenediamine are $\lg\beta_1 = 16.2$ and $\lg\beta_2 = 27.7$ and for diethylamine $\lg\beta_3 = 22.7$. The authors of [5] studied the Cl^- substitution equilibrium of $[\text{AuCl}_4]^-$ into pyridine (py), 2,2-dipyridyl (bipy) and 1,10-phenanthroline (phen) by the spectrophotometric method in acidic solution. Considering the protonation constants of amines for the equilibrium $\text{AuCl}_4^- + \text{L} = \text{AuLCl}_i^{3-i} + (4-i)\text{Cl}^-$ the equilibrium constants are: $\lg\beta_1 = 3.3(\text{py})$, $8.2(\text{bipy})$, $9.5(\text{phen})$.

The potentiometric titration method is still one of the most frequently used methods for determining the composition and stability constants of complex compounds at different temperatures [6-9]. In [10] composition and thermodynamic characteristics of 1-furfurylidenamino-1,3,4-triazole complexes of gold (III) at 278–318 K have been calculated. It was found that the stability of the complexes reduces with increasing temperature. An increase of temperature also affects the number of forming complex particles. We can determine the stability of three complex particles at the temperature range 288–308 K and only two at 318 K. In [11] the complexation of $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ with 2-methylimidazole at different temperatures using $\text{Au}/[\text{AuCl}_4]^-$ system was studied. In this work the authors studied the effect of gold hydrolysis on the electrode potential of the $\text{Au}/[\text{AuCl}_4]^-$ system. It was shown that the interaction of $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ with 2-methylimidazole produces three complex particles proceeds with the emission of heat. By potentiometric method the authors of [10, 12] found that gold (III) with triazole and benztriazole forms four complex particles which stability decreases with increasing temperature. The authors of [13] present data on reversibility of $\text{Au}/[\text{AuCl}_4]^-$ system, ionization constant of 2-ethylimidazole and complexation of $[\text{AuCl}_4]^-$ with 2-ethylimidazole at 298 K. Complexing proceeds as follows by the general equation



the composition and total formation constants of the three complex particles can be determined.

Analysis and review of the literature showed that, despite some experimental data, in general, the complexing of gold (III) with amide ligands in a wide temperature range is still an understudied area of coordination chemistry. Taking into account these gaps, we set the task to study the complexing of gold (III) with 2-ethylimidazole in a wide temperature range, to determine the composition, stability, thermodynamic characteristics and other parameters of the complex particles formed in solution.

Main body

Fig. 1 shows the experimental dependences of E on $\lg C_L$, which are results of potentiometric titration. The reduction of the $\text{Au}/[\text{AuCl}_4]^-$ system potential during the titration process at all temperatures under study indicates a reduction of the equilibrium concentration of $[\text{AuCl}_4]^-$ and their coupling into complexes.

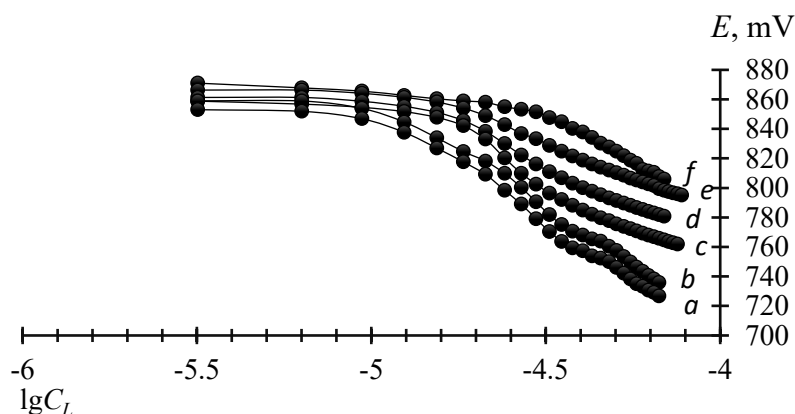


Fig. 1. Dependence of E on $\lg C_L$ for system $H[AuCl_4]$ with 2-ethylimidazole at 278–328 K: a – 278 K; b – 288 K; c – 298 K; d – 308 K; e – 318 K; f – 328 K

The non-linearity of the dependence of E on $\lg C_L$ is characteristic for systems in which stepwise complexing occurs.

Table 1. The potential change of the $Au/[AuCl_4]^-$ system with potentiometric titration of $[AuCl_4]^-$ 2-ethylimidazole, the equilibrium concentrations of the starting substances and the reaction products at 298 K calculated by the KEV software. $C_{2-EI} = 4 \cdot 10^{-4}$ mol/l; $C_{[AuCl_4]^-} = 1 \cdot 10^{-5}$ mol/l

E , experimentally	E , theoretically	$[AuCl_4]^- \cdot 10^{10}$ mol/l	$[2-EI] \cdot 10^8$ mol/l	$[Au(2-EI)Cl_3] \cdot 10^8$ mol/l	$[Au(2-EI)_2 Cl_2]^+ \cdot 10^7$ mol/l
870.1	869.5	-	-	-	-
868.0	867.4	84228.0	7.90229	91.6085	5.81114
867.0	865.6	67670.2	14.9802	139.522	16.7777
865.4	863.4	52406.7	22.4253	161.753	29.1180
862.0	860.7	38335.1	31.4746	166.067	41.9582
857.9	857.2	25656.7	44.0445	155.532	54.9901
852.4	852.6	14990.4	63.7275	131.482	67.2614
845.1	846.2	7027.14	100.219	96.9298	77.9799
836.7	837.8	2643.56	170.739	62.1225	85.1442
829.0	829.7	1031.14	278.430	39.5146	88.3174
822.8	823.2	481.691	409.862	27.1727	89.4010
817.6	817.7	254.769	564.405	19.7909	89.6661
813.5	813.6	156.143	720.263	15.4789	89.4960
809.9	809.9	102.061	889.654	12.4970	89.2482
806.9	806.9	71.3639	1061.17	10.4229	88.7863
804.4	804.2	52.2633	1237.01	8.89811	88.3579
802.0	801.9	39.9623	1410.85	7.75991	87.8840
799.9	799.8	31.2564	1589.83	6.83936	87.2848
798.1	797.9	25.2416	1763.83	6.12774	86.7620
796.4	796.2	20.5747	1947.64	5.51527	86.2279
794.8	794.6	17.1426	2126.94	5.01831	85.6810
793.4	793.2	14.5492	2301.22	4.60813	85.1246
792.0	791.9	12.3975	2484.70	4.23971	84.5636
790.8	790.6	10.7479	2661.19	3.93663	84.0956
789.7	789.5	9.41734	2833.28	3.67236	83.5233
788.6	788.4	8.26328	3014.25	3.42814	82.9489
787.6	787.4	7.34665	3187.53	3.22307	82.4703



Table 1 shows the potential change of the Au/[AuCl₄]⁻ system with potentiometric titration of [AuCl₄]⁻ 2-ethylimidazole, the equilibrium concentrations of the starting substances and the reaction products at 298 K calculated by the KEV software.

We entered potentiometric titration data, the concentration of [AuCl₄]⁻ and 2-ethylimidazole at each titration point and the protonation reaction of 2-ethylimidazole into the KEV software to determine the composition and stability of the formed complex particles. The model takes into account the following equilibria:



It should be noted that processing of the potentiometric titration data in the temperature range 278–328 K with the KEV programme shows satisfactory results in the reactions for the formation of the two complex forms (2) and (3). Table 2 shows the results of the calculation of the common stability constants. The reliability of the determination of the constants is confirmed by the satisfactory coincidence of the experimentally found potential values with the theoretical ones (see Table 1).

Table 2. Values of the common stability constants of 2-ethylimidazole gold (III) complexes

T, K	$\lg\beta_{1[\text{AuLCl}_3]}$	$\lg\beta_{2[\text{AuL}_2\text{Cl}_2]^+}$
278	5.88±0.08	12.24±0.09
288	6.05±0.07	12.76±0.08
298	6.14±0.06	13.18±0.08
308	6.55±0.07	13.86±0.06
318	6.88±0.08	14.41±0.05
328	7.20±0.09	14.93±0.06

The table shows the growing of stability of the complexes with increasing temperature. The temperature factor has a greater effect on the stability of the bisubstituted complex. At a rise in temperature by 50 °C the stability of the bisubstituted complex increases by 2.69 log units, at the same temperature interval the stability of the monosubstituted complex increases by 1.32 log units.

Recalculation of the common constants into step constants shows, that in the whole studied temperature range stability of the bisubstituted complex is greater than stability of the monosubstituted one (at 298 K $\lg K_1 = 6,14$; $\lg K_2 = 7,04$), that does not exactly correspond to the theory of stepwise complex formation. The greater stability of the bisubstituted complex as compared to the monosubstituted one may be explained by the fact that the chloride ligands located in [Au(2-EI)Cl₃] in the *trans*-position to the 2-ethylimidazole molecule are more easily replaced by a subsequent 2-ethylimidazole molecule.

The found common stability constants at different temperatures were used to determine the thermodynamic functions of complex formation by the temperature coefficient method. By the equation

$$\lg\beta_i^0 = \frac{-\Delta H}{2,3R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{2,3R}$$



we graphically determined ΔH and ΔS (Fig. 2), the Gibbs energy was calculated using the equation $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$.

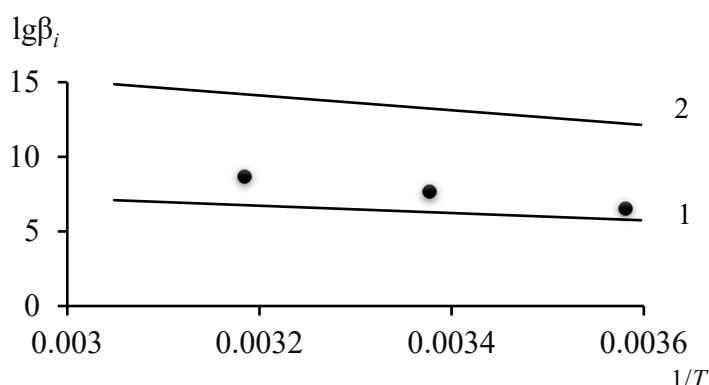


Fig. 2. Dependence of $\lg\beta_i$ from $1/T$ for complexes $[\text{Au}(2\text{-EI})\text{Cl}_3]^0$ (1) and $[\text{Au}(2\text{-EI})_2\text{Cl}_2]^+$ (2)

Table 3 presents the values of thermodynamic functions for the formation of gold (III) complexes with 2-ethylimidazole.

Table 3. Values of thermodynamic functions for the complexation reactions of gold (III) with 2-ethylimidazole

Reaction of complex formation	ΔH , kJ/mol	ΔS , J/(mol·K)	ΔG , kJ/mol
$[\text{AuCl}_4]^- + (2\text{EI}) \leftrightarrow [\text{Au}(2\text{EI})\text{Cl}_3]^0 + \text{Cl}^-$	38.66 ± 0.75	233.3 ± 4.78	-30.87 ± 0.38
$[\text{AuCl}_4]^- + 2(2\text{EI}) \leftrightarrow [\text{Au}(2\text{EI})_2\text{Cl}_2]^+ + 2\text{Cl}^-$	94.96 ± 1.33	574.1 ± 2.63	-76.15 ± 0.17

By Table 3 the formation of both complex forms produces with the releasing of energy. Such a change in the heat content of the system has a negative effect on the spontaneous course of the complexing reaction. Positive changes in ΔS ensure the direction and spontaneity of the reaction to form 2-ethylimidazole complexes.

Fig. 3 shows as an example the distribution diagrams of mono- and bisubstituted gold (III) complex as a function of the concentration of 2-ethylimidazole at 308 K.

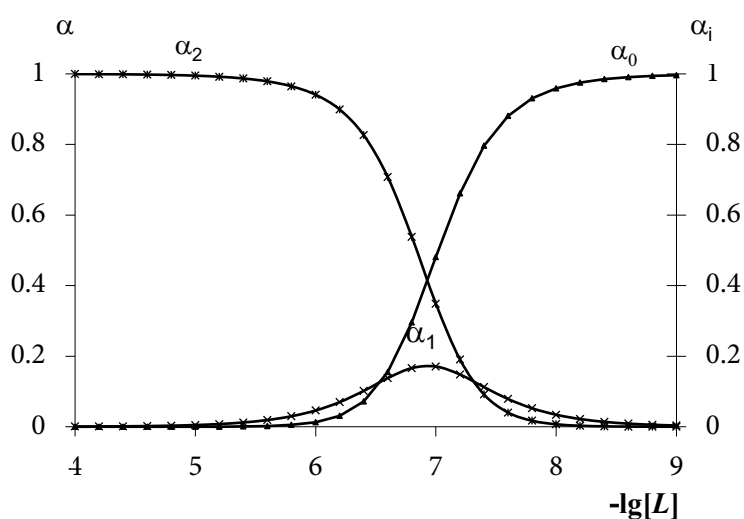


Fig. 3. Distribution curves of 2-ethylimidazole gold (III) complexes at 308 K, where α_0 - $[\text{AuCl}_4]^-$; α_1 - $[\text{Au}(2\text{EI})\text{Cl}_3]$; α_2 - $[\text{Au}(2\text{EI})_2\text{Cl}_2]$

The analysis of the temperature dependence of the distribution function shows yield growing of complex forms with increasing temperature.



Experimental part

We used 2-ethylimidazole (2-EI) and $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ as starting compounds. The $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ solution was prepared according to the method described in [14]. The initial concentration of $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ was $1 \cdot 10^{-5}$ mol/l, the concentration of 2-ethylimidazole was $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l. To carry out a study of the interaction of $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ with 2-ethylimidazole we used a galvanic cell with transfer: $\text{Au}/[\text{AuCl}_4]^- \parallel \text{Ag}, \text{AgCl}/\text{Cl}^-$. Potentiometric titration was carried out on a MI-150 pH-meter from a 5 ml half-microbiurette with a division value of 0.01 ml. In this research we used a weakly acidic $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ solution (pH = 5) and an aqueous solution of 2-ethylimidazole (pH = 8.73). The concentration of chloride ions was 1 mol/l and was sustained by adding KCl to the solution. We created an ionic strength by adding sodium perchlorate ($I = 0.05$ mol/l) to the solution. We carried out potentiometric titration 4-5 times at each temperature. The system potential was set within 10-15 min. We kept the cell temperature constant with a water thermostat (± 0.1 °C). The equilibrium concentrations of $[\text{AuCl}_4]^-$, 2-ethylimidazole, the resulting complexes and their stability constants were determined using the KEV program [15].

References

1. Pischevitsky, B.I., Belevantsev, V.I. & Zemskov S.V. (1976) New data on the chemistry of gold compounds in solutions, *Izvestiya Sibirskogo otdeleniya AN SSSR*, 4(2), pp. 24-45 (in Russian).
2. Chuiko, T.V., Tulupa, F.M. & Arishkevich, A.M. (1977) On the stability of dimercaptide gold complexes, *Zhurnal neorganicheskoy himii*, 22(6), pp. 1602-1606 (in Russian).
3. Mironov, I.V. & Tselodub, L.D. (2000) Chlorohydroxocomplexes of gold (III) in aqueous alkaline solutions, *Zhurnal neorganicheskoy himii*, 45(4), pp. 706-711 (in Russian).
4. Mironov, I.V. & Tselodub, L.D. (2000) Equilibria of Cl^- substitution by ammonia, ethylenediamine, diethylenediamine in AuCl_4^- aqueous solution complex, *Zhurnal neorganicheskoy himii*, 45(3), pp. 425-430 (in Russian).
5. Mironov, I.V. & Tselodub, L.D. (2001) Equilibria of Cl^- substitution for pyridine, 2,2-dipyridyl, 1,10-phenanthroline in AuCl_4^- in aqueous solution, *Zhurnal neorganicheskoy himii*, 46(1), pp. 154-159 (in Russian).
6. Safarmamadov, S.M. Mirzokhonov, D.C. & Mabatkadamzoda, K.S. (2020) Complexation of cadmium (II) with 2-methylimidazole in water and water-alcohol solutions, *Izvestiya vuzov. Himiya i himicheskaya tekhnologiya*, 63(10), pp. 36-45. DOI: 10.6060/ivkkt.20206310.6201 (in Russian).
7. Sodatdinova, A.S. & Abdurahmonov, B.F. (2020) Thermodynamics of the complex formation of Ag(I) with 1-methyl-2-mercaptoimidazole, *Vestnik Tadzhijskogo nacional'nogo universiteta. Seriya estestvennyh nauk*, (4), pp. 302-310. DOI: 10.51884/2413-452X_2020_4_302 (in Russian).
8. Sodatdinova, A.S. & Safarmamadzoda, S.M. (2021) Silver complex compounds with 1-methyl-2-mercaptoimidazole: stability, thermodynamic properties, practical application, *Izvestiya NAN Tadjikistana. Otdelenie fiziko-matematicheskikh, himicheskikh, geologicheskikh i tekhnicheskikh nauk*, 1(182), pp. 90-99 (in Russian).
9. Sodatdinova, A.S., Safarmamadov, S.M. & Abdurahmonov, B.F. (2020) Silver complex compounds with 1-methyl-2-mercaptoimidazole, *Vestnik Tadzhijskogo nacional'nogo universiteta. Seriya estestvennyh nauk*, (4), pp. 198-207. DOI: 10.51884/2413-452X_2020_4_198 (in Russian).
10. Safarmadov, S.M. Muborakkadamov, D.A. & Mabatkadamova, K.S. (2017) Complexation of gold (III) with 1-furfurylidenamino-1,3,4-triazole at 288-318 K, *Izvestiya vuzov. Himiya i himicheskaya tekhnologiya*, 60(5), pp. 37-43. DOI: 10.6060/tcct.2017605.5439 (in Russian).
11. Bahromi, D., Safarmazoda, S.M., Fritzy, I.O. & Muborakkadamov, D.A. (2021) Complexation of $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ with 2-methylimidazole, *Zhurnal neorganicheskoy himii*, 66(6), pp. 721-728. DOI: 10.31857/S0044457X21060040 (in Russian).



12. **Safarmamadov, S.M., Muborakkadamov, D.A. & Mabatkadamova, K.S.** (2018) Complexation of Au (III) with benzotriazole at 288 K, *Materialy respublikanskoj nauchno-teoreticheskoy konferencii professorsko-prepodavatel'skogo sostava i sotrudnikov TNU*, Dushanbe (in Russian).
13. **Safarmamadzoda, S.M., Kurbonbekov, J.S., Muborakkadamov, D.A. & Sodatdinova, A.S.** (2022) Interaction of $H[AuCl_4]$ with 2-ethylimidazole at 298 K, *Vestnik TNU. Seriya estestvennye nauki*, (3), pp. 168–176 (in Russian).
14. **Muborakkadamov, D.A.** (2019) *Complexation of gold (III) with triazoles*: Ph. ... Candidate of Chemical Sciences. Dushanbe. 26 p. (in Russian).
15. **Mehkov, A.N. & Gamov, G.A.** (2019) KEV: a free software for calculating the equilibrium composition and determining the equilibrium constant using UV-Vis and potentiometric data, *Talanta*, 198, p. 200. DOI: 10.1016/j.talanta.2019.01.107. Corpus ID: 80623938.

Received 02.09.2022

Approved 19.09.2022

Accepted 19.09.2022



APPLICATION OF EVAPORATION IN GEOTHERMAL WATER PROCESSING

V. K. Leontiev, O. N. Korableva, E. A. Girba

Valery K. Leontiev, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, **Olga N. Korableva**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, **Evgeny A. Girba**, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, leontievvk@ystu.ru, korablevaon@yandex.ru, girbaea@ystu.ru

Keywords:
geothermal water, complex
processing, evaporation unit,
process intensification

Abstract. The paper presents a schematic diagram of a geothermal water processing plant. The authors developed new designs of evaporators used for concentrating geothermal water. According to the study, the removal of crystals in hydrocyclone and flow pulsation in pipe space of preheater leads to intensification of the heat exchange.

For citation:

Leontiev, V.K., Korableva, O.N. & Girba, E.A. (2022) Application of evaporation in geothermal water processing, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(3), pp 123-127 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

Introduction

Underground geothermal water is currently extracted and used for various purposes:

- As a heat transfer fluid for heating buildings and structures. Using geothermal water for heating and hot water allows to decrease the level of atmospheric pollution. In terms of economy, the use of geothermal water heat is competitive with some traditional fuels: fuel oil, hard coal, etc.

- The production of useful components that can be used in the medical, chemical and food industries.

- Saving of drinking quality water through the recycling of geothermal one.

The profitability of using geothermal water depends on many factors: the productivity of the produced water, its temperature, the depth of the wells, the waste water utilisation, the concentration of useful components, and the technology for extracting these substances from the geothermal water.

The choice of processes and methods for extracting chemical compounds from the hydrothermal heat transfer fluid of different deposits plays a major role. The exploitation of geothermal deposits, taking into account the disposal of waste geothermal solutions and the possibility of improving the environment were studied at [1-3].



Main body

Recently, natural mineralised water as a promising source of many valuable chemical products is paid a greater attention [4]. The use of mineralised geothermal water produced in Russia is of great importance, not only due to the possibility of significantly reducing the volume of formation water discharged to the surface, which contributes to improving the environment, but also for the processing of minerals, a more advanced and integrated use of mineral resources [2].

By the data provided on the composition of formation water (FrnW) of Medyaginskaya well, we can conclude the containing of high concentration of valuable chemical elements. Chemical compounds: potassium, magnesium, sodium, calcium, magnesium chlorides; potassium bromide and potassium iodide; reactive bromine and iodine; lithium compounds are promising for essential industrial products. The mass fraction of these substances is quite high, so the relevance of industrial processing of geothermal water is not in doubt. Table 1 shows the composition of geothermal water of the Mediaginskaya well.

Table 1. Composition of geothermal water of the Mediaginskaya well

№	Composition of geothermal water	Content, kg/m	
		Sary Oskol aquifer 1224-1399 m	Mid-upper Cambrian volcano, 2158-2190 m
1	Sodium chloride, NaCl	186.3	196.4
2	Magnesium chloride, MgCl ₂	14.6	16.1
3	Calcium chloride, CaCl ₂	36.63	52.25
4	Potassium chloride, KCl	0.764	1.34
5	Lithium chloride, LiCl	0.037	0.059
6	Rubidium chloride, RbCl	0.00082	0.0013
7	Cesium chloride, CsCl	0.00012	<0,0006
8	Strontium chloride, SrCl ₂	0.58	0.95
9	Calcium sulphate, CaSO ₄	1.49	0.51
10	Potassium bromide, KBr	0.99	1.35
11	Potassium iodide, KI	0.0056	0.0038
12	Silicic acid, H ₂ SiO ₄	0.005	0.03
13	Calcium bicarbonate, Ca(HCO ₃) ₂	0.083	0.105
14	Ferrum, Fe ²⁺ /Fe ³⁺	0,048/0,007	0,128/ -
15	Boric acid, HBO ₂	0.032	0.038

Based on the technological scheme for processing of mineral resources developed by SPU "NEDRA" [1], we propose a block diagram of this enterprise [5], which is shown in Fig. 1.

The presented geothermal water processing scheme is designed for a capacity of 5 m³/h; this mode has a little impact on the reserves and the timing of their use. The developed scheme does not involve harmful wastes and emissions to the atmosphere.

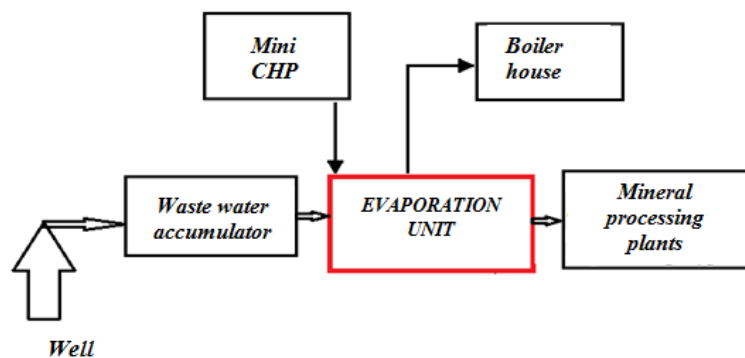


Fig. 1. Block diagram of a geothermal water processing plant

One of the main steps in geothermal water processing is the concentration of multi-component salt solutions until the main component, such as sodium chloride, is saturated, followed by the extraction of other mineral components from the concentrated brine. The evaporation process is conducted in specially designed evaporators for crystallising solutions, as the high mineral salt content of geothermal water leads to the formation of crystalline precipitation (precipitation of sodium chloride, calcium, etc.) on the inner surface of the heater tubes. It leads to rapid build-up and clogging of the heat exchanger tubes by crystallising salt, which in turn reduces the evaporation efficiency. As a result, the apparatus has to be rinsed and the rinse water evaporated, expending additional energy.

As a result of our work on integrated geothermal water processing, we have developed the design of an evaporator for crystallising solutions [6, 7]. The scheme of the evaporator is shown in fig. 2.

The evaporator operates as follows. The incoming circulating liquor (geothermal water) is fed into the circulation pipe at a temperature of 65 °C. The circulating liquor is then pumped by pump 3 through a hydrocyclone 4 into the boiling pipes 5, where it is boiled by heating steam from the small-scale cogeneration unit. The vapour-liquid mixture enters the boil-off tube 6 and then enters the separator, where the secondary vapour is separated from the liquid and the crystals formed. As the circulating liquor passes through the hydrocyclone, centrifugal force causes the solids particles to be thrown back against the wall of the unit and move downward in a spiral flow into the lower cone of the hydrocyclone towards the discharge orifice. By separating the crystals from the circulating liquor in the proposed evaporator for crystallising liquors, overgrowth and clogging of the tubes by the crystallising salt is greatly reduced. As a consequence, the evaporator's operating intensity and capacity are increased and retained for a long time, and the cleaning interval and operational reliability are increased [8].

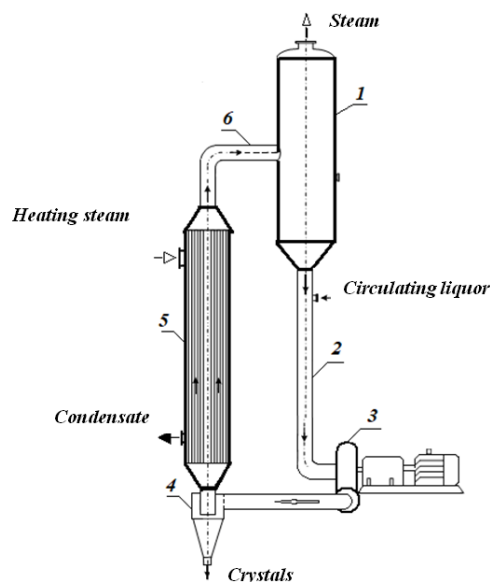


Fig. 2. Evaporator for crystallising liquors: 1 - separator; 2 - circulation pipe; 3 - pump; 4 - hydrocyclone; 5 - evaporator heater boiling pipes; 6 - boiling pipe



In order to intensify the heat exchange and mass transfer process, flow pulsation, rough wall flow, use of nozzles, etc. are widely used [9]. Pulsation devices are of great interest for intensifying the evaporation process. Various pulsation devices are used to communicate fluid flow with pulsation, the action of which leads to increased turbulence and dispersion of the flow, which contributes to a significant increase in the heat transfer coefficient [5, 6]. The pulsers are widely used because of their simple design and high power density, and the periodic flow pulsation does not cause a significant increase of hydraulic resistance. To improve the efficiency of the evaporation process we have proposed a new design of evaporator with pulsatile motion of solution through the heater pipes (Fig. 3) [10].

The principle of operation of the presented evaporator is similar to that of the crystallising solution evaporator. But additionally, a membrane-type pulsation device is attached to the lower part of the heating chamber. To generate pulsation of the solution in the boiling tubes, a flexible membrane 7 is used, which is driven in reciprocating motion by a pulsator - a piston pump. The vibration amplitude is 10-25 mm.

Thus, the proposed evaporator with a pulsating membrane-type device for crystallising solutions due to increased flow turbulence provides significantly reducing of overgrowing and clogging of tubes with crystallising salt. As a consequence, the evaporator's operating intensity and capacity are increased and retained for a long time, and the cleaning interval and operational reliability are increased [8].

In order to compare the efficiency of the proposed evaporator designs, we used the known dependencies for determining the heat transfer coefficient for flow pulsation in boiling pipes. Calculations show the heat transfer coefficient in the evaporator with flow pulsation is higher than the coefficient in the smooth tube of the evaporator boilers by 20-40%.

Conclusions

Thus, the evaporation process is one of the most important for geothermal water processing. Highly efficient evaporation apparatus designs was developed for this process. At the same hydraulic resistance, the heat output of the evaporators of the proposed designs is 20-40% higher in compare with conventional evaporators.

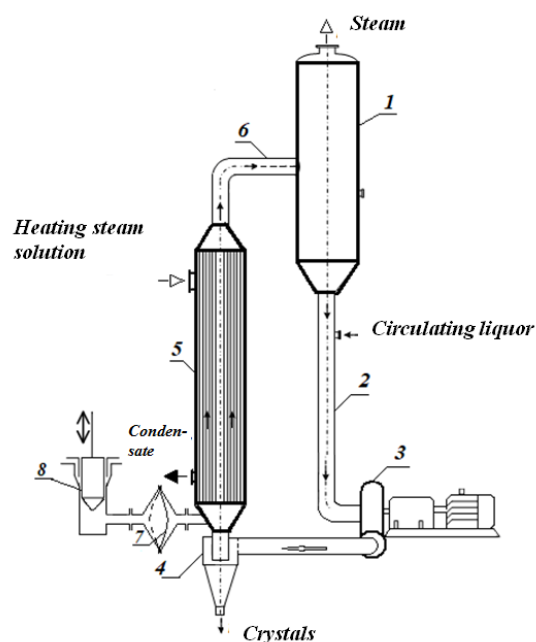


Fig. 3. Schematic of an evaporator with pulsation motion of the liquor through pipes: 1 - separator; 2 - circulation pipe; 3 - pump; 4 - hydrocyclone; 5 - evaporator heater boiling pipes; 6 - boil-off pipe; 7 - flexible membrane; 8 - piston pump



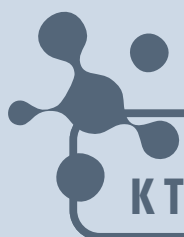
References

1. Rosgeolfond (2012). Estimation of predicted resources of thermal and industrial groundwater of the Central and North-West Federal Districts of the Russian Federation for the purpose of their integrated use: report on the results of works on the object / Executive Officer E.P. Kudryavtsev. M., Inventory No. 515405 (in Russian).
2. **Gorbach, V.A.** (2014) Problems of recycling waste geothermal solutions, *Georesursy*. 3(58), pp. 44-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.18599/grs.58.3.9> (in Russian).
3. **Kogan, B.I.** Rare Metals. State and prospects. M.: Nauka, 1976 (in Russian).
4. **Leontev, V.K., Korableva, O.N. & Burtseva, V.M.** (2015) Technological processes for obtaining various products from geothermal water, *Polifunkcional'nye himicheskie materialy i tekhnologii: materialy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii 21-22 maya 2015 g.* Tomsk: TSU Publishing House. V. 2, pp. 75-78 (in Russian).
5. **Leontiev, V.K., Korableva, O.N. & Barzykina, D.A.** (2017) Application of evaporation process for geothermal water concentration, *Innovacionno-tekhnologicheskoe razvitie nauki: sbornik statej Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii 5 aprelya 2017 g., Volgograd. V 3 ch. Ch. 3.* Ufa: Aeterna, p. 29 (in Russian).
6. **Burtseva, V.M., Leontiev, V.K. & Korableva, O.N.** (2016) Evaporator for crystallising solutions. 161443 RU (in Russian).
7. **Leont'ev, V.K., Korableva, O.N. & Soboleva, L.M.** (2019) Crystallizing Evaporator, *Chemical and Petroleum Engineering*, 54(9-10), pp. 708-710. DOI: 10.1007/s10556-019-00537-5 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10556-019-00537-5>
8. **Leontiev, V.K. & Korableva, O.N.** (2020) Intensification of the evaporation process, *Vestnik TSTU*. 26(1), pp. 85-90. DOI: 10.17277/vestnik.2020.01.pp.085-090 (in Russian).
9. **Leontiev, V.K., Korableva, O.N. & Girba, E.A.** (2021) Use of gas-liquid devices in industry, *From Chemistry to Technology Step-By-Step*. 2(2), pp. 76-80. DOI: 10.52957/27821900_2021_02_76 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-2> (accessed 12.09.2022) (in Russian).
10. **Leontev, V.K., Girba, E.A., Korableva, O.N. & Barzykina, D.A.** (2017) Evaporator. 169693 RF (in Russian).

Received 07.09.2022

Approved 19.09.2022

Accepted 19.09.2022



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**

ТОМ 3, ВЫПУСК 3, 2022