

ISSN 2782-1900



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**

**ТОМ 3
ВЫПУСК**

**4
2022**

ИЗДАНИЕ
ЯРОСЛАВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ОТ ХИМИИ К ТЕХНОЛОГИИ ШАГ ЗА ШАГОМ

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Том 3
Выпуск 4**

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. САФАРМАМАНДОВ (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 4**

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 *Е. С. Сергеев, О. П. Филиппова, С. З. Калаева*
Токсикологическая оценка различных видов отработанных масел
- 15 *А. А. Васялина, В. В. Ожиганов, Д. О. Бакунин, А. А. Ильин*
Улучшение диспергируемости воднодисперсионной грунтовки
- М. Е. Соловьев, В. Ф. Каблов, О. Ю. Соловьева, С. Н. Шульмин, Е. Н. Орлова*
- 19 Расчет параметров растворимости бутадиен-нитрильных каучуков методом аддитивно-групповых вкладов
- 30 *Д. М. Богданова, Л. И. Савина, Р. С. Бегунов*
Синтез и функционализация аминопроизводных пиридо[1,2-а]бензимидазола
- И. С. Гуданов, А. Е. Лебедев, А. Б. Капранова, А. А. Ватагин, Д. С. Долгин*
- 39 Изучение структуры потоков в струйном одноступенчатом реакторе сернокислотного алкилирования
- Н. В. Красникова, С. В. Красников*
- 44 Дизайн и синтез аминокислотных производных *N*-метильного аналога прокаина и бензокаина на основе стратегии слияния фармакофоров
- И. Г. Абрамов, В. Л. Баклагин, В. В. Бухалин, В. Е. Майзлиш, А. Е. Рассолова*
- 53 Синтез замещённых арилоксифталонитрилов на основе 4-хлорфталонитрила и 4,5-дихлорфталонитрила



СОДЕРЖАНИЕ / TABLE OF CONTENTS

- 61 *E. S. Sergeev, O. P. Filippova, S. Z. Kalaeva*
Toxicological assessment of different types of waste oils
- 68 *A. A. Vasyalina, V. V. Ozhiganov, D. O. Bakunin, A. A. Ilyin*
Improving the dispersibility of water-dispersion primers
- 71 *M. E. Solovyov, V. F. Kablov, O. Yu. Solovyova, S. N. Shulmin, E. N. Orlova*
The calculation of solubility parameters of butadiene nitrile rubbers by the group additivity method
- 80 *D. M. Bogdanova, L. I. Savina, R. S. Begunov*
Synthesis and functionalization of pyrido[1,2-a]benzimidazole amino derivatives
- 88 *I. S. Gudanov, A. E. Lebedev, A. B. Kapranova, A. A. Vatagin, D. S. Dolgin*
The structural determination of flows in the singlestage reactor for the sulphuric-acid alkylation
- 93 *N. V. Krasnikova, S. V. Krasnikov*
Development and synthesis of amino acid derivatives of *N*-methyl analogue of procaine and benzocaine based on pharmacophore fusion strategy
- 102 *I. G. Abramov, V. L. Baklagin, V. V. Bukhalin, V. E. Maizlish, A. E. Rassolova*
Synthesis of substituted aryloxyphthalonitriles based on 4-chlorophthalonitrile and 4,5-dichlorophthalonitrile



Научная статья

УДК 628.4.038

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_08

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ОТРАБОТАННЫХ МАСЕЛ

Е. С. Сергеев, О. П. Филиппова, С. З. Калаева

Егор Сергеевич Сергеев, аспирант, ассистент; Ольга Павловна Филиппова, д-р техн. наук, профессор; Сахиба Зияддин кзы Калаева, канд. техн. наук, доцент
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, sergeeves@ystu.ru, filippovaop@ystu.ru, kalaevasz@ystu.ru

Ключевые слова:

отработанные масла, токсичность, класс опасности, расчетный метод, экспериментальный метод, антикоррозионное покрытие

Аннотация. В последнее время экологические проблемы выходят на передний план. Одной из таких проблем является образование и накопление крупнотоннажных отходов, к которым, в частности, относятся отработанные масла. Проводятся интенсивные исследования по способу их утилизации. Для того чтобы разработать безопасный и эффективный способ утилизации отработанных масел, необходимо знать их токсикологическую характеристику, чему и посвящена данная статья. Токсикологическая оценка предварительно осуществляется расчетным методом, путем определения степени опасности отхода для окружающей среды, и впоследствии проверяется биотестированием. В качестве тест-объекта использовался вид *Ceriodaphnia affinis*, который относится к подклассу низших ракообразных. По результатам биотестирования определяются концентрация, при которой наступает гибель 10% особей, кратность разведения водной вытяжки, при которой вредное воздействие на гидробионты отсутствует, и, в результате, класс опасности данного отхода. Зная значение класса опасности можно создать и подобрать безопасные условия осуществления технологического процесса и организации труда, разработать необходимую техническую и экологическую документацию, а также убедиться в том, что выбранная технология является целесообразной с экологической точки зрения.

Для цитирования:

Сергеев Е.С., Филиппова О.П., Калаева С.З. Токсикологическая оценка различных видов отработанных масел // От химии к технологии шаг за шагом. 2022. Т. 3, вып. 4. С. 8-14. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Введение

В существующих на данный момент отраслях промышленности, а также рядовыми потребителями, применяется значительное количество разнообразных масел. В процессе использования по назначению масла подвергаются старению и теряют свои свойства, в результате чего становятся отработанными. Объем образования отработанных масел



ежегодно увеличивается, количество и вид загрязнителей может быть самым разнообразным. Вследствие этого, отработанные масла представляют серьезную опасность для окружающей среды и здоровья человека.

К накоплению и хранению отработанных масел применяются особые требования. Их собирают в отдельные емкости, устойчивые к окислительным процессам, без повреждений и деформаций, с плотно закрывающимися крышками. Несанкционированный слив или сжигание влечет за собой загрязнение почвы и водных ресурсов, а также вызывает заболевания различной степени тяжести у человека. К тому же, слив отработанных масел в почву и водоемы превышает по объему аварийные сбросы и потери нефти при ее добыче.

Но, несмотря на экологическую опасность образующихся отработанных масел, они обладают ценными свойствами. Хорошо отлаженный механизм рециклинга отработанных масел способствует их возвращению в производство или сектор потребления в виде вторичных полупродуктов или продуктов, что обеспечивает реальную экономию ресурсов [1].

В процессе эксплуатации масла подвергаются воздействию воздуха, температуры и других факторов, под влиянием которых с течением времени происходит изменение их свойств [2]. Стоит отметить, что все эти факторы действуют в комплексе и взаимно усиливают друг друга. Так, например, наличие воды способствует окислению масла, а также развитию в нем биозагрязнений, развивающихся на границе масло-вода. Масла, содержащие загрязняющие примеси, не способны удовлетворять предъявляемым к ним требованиям, должны быть утилизированы и заменены свежими маслами.

Идея переработки отработанных смазочных масел появилась еще в 1930 году. Однако отработанные масла стали перерабатываться только около четырех десятилетий назад. Первоначально их сжигали для получения энергии, затем после очистки их стали добавлять в свежие масла [4]. Сегодня же направление переработки отработанного масла может существенно отличаться от сферы его начального применения.

Высокая экотоксичность, химическая агрессивность, сложный состав и пониженная способность отработанных масел к технологической переработке делают весьма непростым выбор направления их рециклинга. Как правило, этот выбор зависит от уровня промышленного развития страны (региона) и других не менее важных факторов, однако экологическая безопасность, экономическая целесообразность, а также возможность получения из отработанных масел вторичных продуктов с минимальными издержками – главные критерии того или иного технологического процесса [3, 5-11].

Одним из направлений применения отработанных моторных и растительных масел может служить их использование в качестве связующего для получения антикоррозионных покрытий. В связи с удорожанием процесса их производства из традиционного сырья, а также глобальной проблемой истощения природных ресурсов [12], такой способ утилизации отработанных масел весьма привлекателен. Соединения, входящие в состав отработанных масел, являются сильными поверхностно-активными веществами, которые могут существенно влиять на процесс структурообразования, и, как следствие, на объемные и поверхностные свойства полученного антикоррозионного покрытия.



Чтобы проверить это предположение, первоначально необходимо провести токсикологическую оценку отработанного масла. Это необходимо для подбора принципов безопасной работы с ним, разработки технологии получения антикоррозионного покрытия, а также для составления необходимой технической и экологической документации.

Таким образом, целью данной работы является токсикологическая оценка отработанных масел путем определения класса опасности.

Объекты исследования: отработанное моторное (полусинтетическое), промышленное и пищевое (подсолнечное, льняное) масла.

Основная часть

Определение класса опасности отработанного масла проводится на основании Приказа № 536 Министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации от 04.12.2014. Согласно приказу, критериями отнесения отходов к I-V классам опасности по степени негативного воздействия на окружающую среду являются:

- степень опасности отхода для окружающей среды;
- кратность разведения водной вытяжки из отхода, при которой вредное воздействие на гидробионты отсутствует [13].

При определении класса опасности приоритет отдается экспериментальному (биологическому) методу его определения по кратности разведения водной вытяжки. Но до этого необходимо его определение расчетным путем (по степени опасности для окружающей среды) с целью подбора параметров эксперимента. Данные по составу отработанных масел представлены в табл. 1.

Таблица 1. Состав отработанных масел

| Отработанное масло | Результаты | |
|--------------------|----------------------|--------------|
| | Минеральная часть, % | Влажность, % |
| Моторное | 0,06 | 0,54 |
| Индустриальное | 0,02 | 0,9 |
| Подсолнечное | 0,04 | 0,75 |
| Льняное | 0,05 | 0,48 |

Ввиду сложности проведения расчета, который связан с определением точного состава отработанного масла и поиском ПДК загрязнителей, расчет осуществлен приближенно. Так установлено, что отработанное моторное масло и промышленное масло имеют II-III класс опасности, а пищевые – III-IV класс опасности. Полученные данные проверяются экспериментально.

В качестве тест-объекта использовался вид *Ceriodaphnia affinis* (Цериодафния Аффинис). Дафнии – один из стандартных объектов для тестирования токсичности водных растворов химических соединений, применяемых в исследовании загрязнений водной среды. Дафнии чувствительны даже к небольшим концентрациям токсических веществ. Для проведения биотестирования и окончательных выводов необходимо использовать минимум два тест-объекта.

Водная вытяжка из образца отработанного масла готовится из соотношения твердая фаза : жидкость = 1:10. В качестве жидкости используется культивационная



(водопроводная вода, отстоянная не менее трех суток) или дистиллированная вода. Для этого 20–30 г масла разводится культивационной водой в соотношении 1:10, полученная смесь перемешивается на магнитной мешалке в течение 8 ч, после чего отстаивается в течение 12 ч.

Полученная водная вытяжка исследуется на токсичность. Температура вытяжки 20 °С, значение pH = 7. Из исходной вытяжки готовится ряд разбавлений: 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000. Эксперимент при каждом разбавлении проводится в трех повторностях.

В каждый раствор помещаются 10 особей цериодафний на 48 ч, после чего ведется подсчет выживших особей. По полученным данным находится среднее значение для каждой из концентраций (табл. 2) и средний процент смертности A (табл. 3). Класс опасности определяется графическим методом с использованием пробит-анализа [14].

Таблица 2. Результаты биотестирования водных вытяжек

| Отработанное масло | Показатель | Концентрация, % | | | | |
|-----------------------|---|-----------------|-----|-----|-----|------|
| | | 100 | 10 | 1 | 0,1 | 0,01 |
| Моторное | Количество выживших из 10 особей цериодафний | 0 | 2 | 5 | 9 | 10 |
| | | 0 | 1 | 4 | 8 | 10 |
| | | 0 | 2 | 6 | 10 | 10 |
| | Среднее значение выживаемости | 0 | 1,6 | 5 | 9 | 10 |
| | Выживаемость в контроле | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Индустриальное | Количество выживших из 10 особей цериодафний | 0 | 0 | 4 | 9 | 9 |
| | | 0 | 0 | 3 | 7 | 8 |
| | | 0 | 0 | 3 | 9 | 9 |
| | Среднее значение выживаемости | 0 | 0 | 3,3 | 8,3 | 9,0 |
| | Выживаемость в контроле | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Подсолнечное | Количество выживших из 10 особей цериодафний | 1 | 2 | 6 | 8 | 9 |
| | | 1 | 3 | 5 | 8 | 10 |
| | | 1 | 2 | 6 | 9 | 10 |
| | Среднее значение выживаемости | 1 | 2,3 | 5,6 | 8,3 | 9,6 |
| | Выживаемость в контроле | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Льняное | Количество выживших из 10 особей цериодафний | 3 | 6 | 10 | 10 | 10 |
| | | 2 | 6 | 10 | 9 | 9 |
| | | 3 | 7 | 9 | 10 | 10 |
| | Среднее значение выживаемости | 2,6 | 6,3 | 9,6 | 9,6 | 9,6 |
| | Выживаемость в контроле | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |

Для построения диаграммы и проведения расчетов степени токсичности необходимо вычислить средний процент смертности A [15].

$$A = \frac{X_k - X_m}{X_k} \cdot 100, \quad (1)$$

где X_k – выживаемость тест-объектов в контроле;

X_m – выживаемость тест-объектов в опыте.



Таблица 3. Результаты определения летальной концентрации

| Отработанное масло | Показатель | lgC | | | | |
|--------------------|------------------|------|------|------|------|------|
| | | 2 | 1 | 0 | -1 | -2 |
| Моторное | A, % | 100 | 84 | 50 | 10 | 0 |
| | Значение пробита | 7,33 | 5,99 | 5,00 | 3,72 | - |
| Индустриальное | A, % | 100 | 100 | 65 | 13 | 6 |
| | Значение пробита | 7,33 | 7,33 | 5,39 | 3,89 | 3,45 |
| Подсолнечное | A, % | 90 | 77 | 44 | 17 | 4 |
| | Значение пробита | 6,28 | 5,74 | 4,85 | 4,05 | 2,67 |
| Льняное | A, % | 74 | 37 | 4 | 4 | 4 |
| | Значение пробита | 5,64 | 4,67 | 3,25 | 3,25 | 3,25 |

На основании полученных значений строится график зависимости пробитного значения от логарифма концентрации (рис. 1) и определяется концентрация (разведение исходного раствора), при которой наступает гибель 10% особей (при пробитном значении 3,72). На основании полученного значения концентрации устанавливается класс опасности.

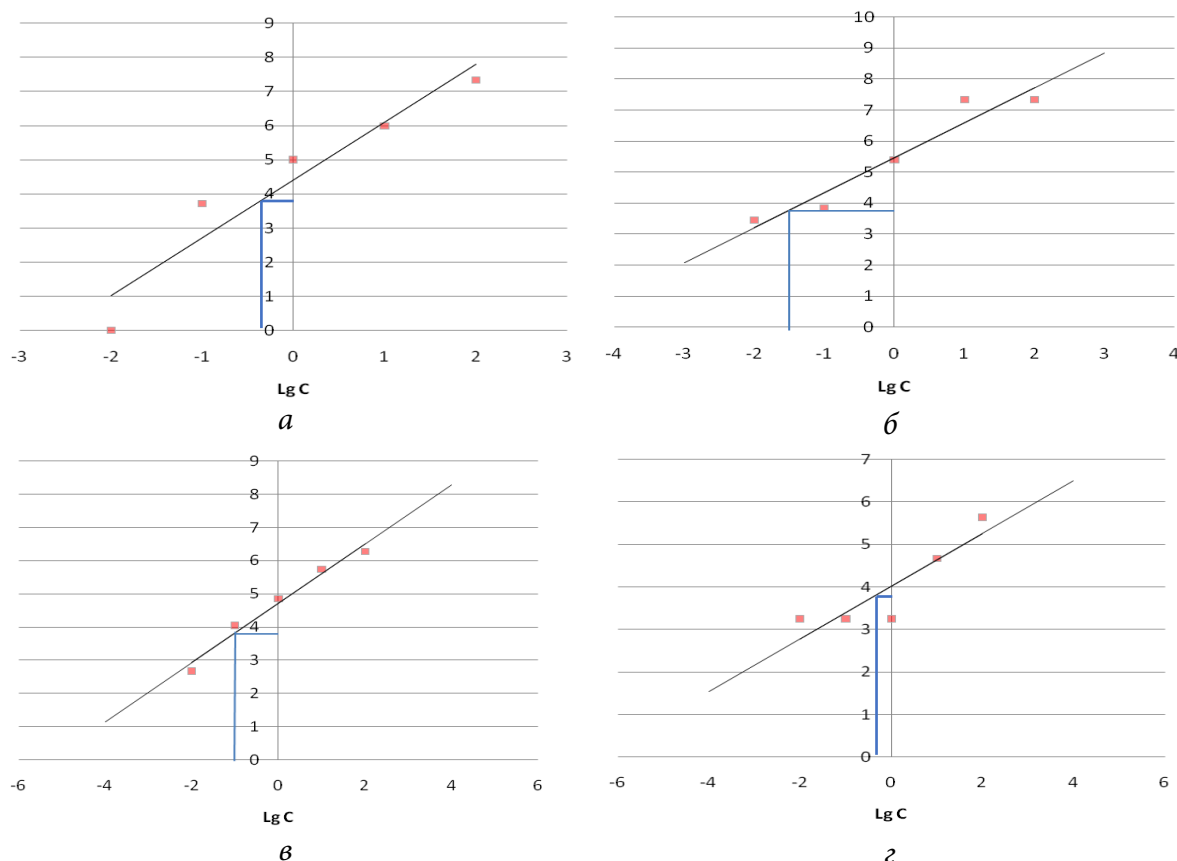


Рис. 1. Зависимость пробитного значения от логарифма концентрации для отработанного масла: а – моторного; б – индустриального; в – подсолнечного; г – льняного

По полученному значению летальной концентрации определяется класс опасности, согласно табл. 4.

**Таблица 4.** Значения кратности разведения водной вытяжки из отхода

| Класс опасности | Кратность разведения водной вытяжки |
|-----------------|-------------------------------------|
| I | > 10000 |
| II | 10000–1001 |
| III | 1000–101 |
| IV | < 100 |
| V | 1 |

Кратность разведения рассчитывается по формуле

$$\text{ЛКР}_{10} = \frac{100}{C}, \quad (2)$$

где C – концентрация, при которой наступает гибель 10% особей, %.

Выводы и рекомендации

На основании полученных экспериментальных данных:

- для отработанного моторного масла концентрация, при которой наступает гибель 10% особей, составляет 0,400%, что соответствует разведению 250 – III класс опасности;
- для отработанного индустриального масла концентрация, при которой наступает гибель 10% особей, составляет 0,031%, что соответствует разведению 3225 – II класс опасности;
- для отработанного подсолнечного масла концентрация, при которой наступает гибель 10% особей, составляет 0,112, что соответствует разведению 891 – III класс опасности;
- для отработанного льняного масла концентрация, при которой наступает гибель 10% особей, составляет 0,500%, что соответствует разведению 200 – III класс опасности.

Теперь, зная класс опасности данных отходов, крайне важно разработать такую технологию его утилизации, чтобы его значение снизилось.

Список источников

1. Головников А.В., Филиппова О.П., Яманина Н.С., Копылов А.Б. Исследование структуры, свойств и физико-химических характеристик отработанных масел // *Известия Тульского государственного университета. Технические науки*. 2012. № 1. С. 120-126.
2. Юрова Н.А., Филиппова О.П. Первичная токсикологическая оценка отработанных масел // *Шестидесят девятая всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием. 20 апреля 2016 года, Ярославль: сб. материалов*. Ярославль: Издат. дом ЯГТУ, 2016. С. 463-466. 1 опт. диск.
3. Маммадли Р.Ш. Метод определения степени деградации отработанного моторного масла // *Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Химическая технология и биотехнология*. 2020. № 1. С. 69-79. DOI: 10.15593/2224-9400/2020.1.06
4. Опасность отработанного масла и методы его переработки. URL: <https://eccoo.ru/othody/pere-rabotka/opasnost-otrabotannogo-masla-i-metody-ego-pererabotki.html>
5. Калашников А.А., Никитевич Н.В., Турчанов А.М., Кучкин А.Г., Миронова В.А. Утилизация отработанных масел // *Актуальные проблемы авиации и космонавтики*. 2013. Т. 1, № 9. С. 273-274



6. Кулинич Н.Е., Мартынова Г.А., Корнеев С.В. Оценка возможностей повторного использования отработанных масел в горно-обогатительных комбинатах АК "АЛРОСА" (ОАО) // *Экология и промышленность России*. 2013. № 10. С. 46-51. DOI: 10.18412-1816-0395-2013-46-51.
7. Горбачева О.М., Боровский А.С., Системный анализ состояния автоматизации технологических процессов очистки отработанных масел // *Экология и промышленность России*. 2018. Т. 22, № 5. С. 54-58. DOI: 10.18412/1816-0395-2018-5-54-58.
8. Григоров А.Б. Получение пластичных смазок путем термической деструкции отработанных масел // *Экология и промышленность России*. 2019. № 2(59). С. 70-76. DOI 10.35477/2311-584X.59.70-76.
9. Нехорошева А.В., Нехорошев В.П., Лодина И.В. Применение отработанного трансформаторного масла в качестве основы для приготовления смазочной композиции для буровых растворов // *Безопасность труда в промышленности*. 2019. № 6. С. 59-64. DOI: 10.24000/0409-2961-2019-6-59-64.
10. Соболенко А.Н., Тарасов В.В. Эффективность регенерации отработанного моторного масла в зависимости от параметров процесса // *Труды Крыловского государственного научного центра. Химические технологии*. 2020. № 3(393). С. 68-78. DOI: 10.24937/2542-2324-2020-3-393-68-78.
11. Остриков В.В., Тупотилов Н.Н., Корнев А.Ю. Способы очистки отработанных масел // *Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика*. 2014. Т. 2, № 5-3(10-3). С. 248-252. DOI: 10.12737/6974.
12. Филиппова О.П., Сергеев Е.С. Исследование противокоррозионных свойств пигментов методом комплексного термического анализа // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т. 2, вып. 2. С. 98-102. DOI: 10.52957/27821900_2021_02_98. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-2>
13. Приказ Министерства природных ресурсов и экологии РФ от 4 декабря 2014 г. N 536 «Об утверждении Критериев отнесения отходов к I-V классам опасности по степени негативного воздействия на окружающую среду». URL: <http://docs.cntd.ru/document/420240163?marker=7DM0KB>
14. Федеральный реестр (ФР)1.39.2007.03221. Биологические методы контроля. Методика определения токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточных вод, отходов по смертности и изменению плодovitости цериодафний. URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293842/4293842244.htm>
15. Руководство по определению методом биотестирования токсичности вод, донных отложений, загрязняющих веществ и буровых растворов. URL: <https://files.stroyinf.ru/Data1/48/48872/index.htm>
16. Сергеев Е.С., Филиппова О.П. Токсикологическое исследование изменения класса опасности гальваношлама в процессе ферритизации // *Семьдесят четвертая всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием. 21 апреля 2021 года, Ярославль: сб. материалов конф. В 2 ч. Ч. 1. Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2021. С. 275-279. 1 CD-ROM.*

Поступила в редакцию 24.10.2022

Одобрена после рецензирования 01.11.2022

Принята к опубликованию 09.12.2022



Научная статья

УДК 667.621.264

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_15

УЛУЧШЕНИЕ ДИСПЕРГИРУЕМОСТИ ВОДНОДИСПЕРСИОННОЙ ГРУНТОВКИ

А. А. Васялина^{1,2}, В. В. Ожиганов², Д. О. Бакунин¹, А. А. Ильин¹

Васялина Анна Александровна, магистр; Ожиганов Виктор Викторович, канд. хим. наук; Бакунин Дмитрий Олегович, студент; Ильин Александр Алексеевич, д-р хим. наук, профессор

¹Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, annetvasyalina@gmail.com; baku228@yandex.ru; ilyinaa@ystu.ru

²Закрытое акционерное общество «Научно-производственная компания ЯрЛИ» (ЗАО «НПК ЯрЛИ»), Ярославль, Россия, lab60-2@yarli.ru

Ключевые слова:

диспергаторы, воднодисперсионная грунтовка, условная вязкость, степень перетира грунтовок

Аннотация. Изучено влияние различных диспергаторов на время диспергирования пигментов и наполнителей в воднодисперсионной грунтовке. Показано, что неионогенный диспергатор, представляющий собой полимер с пигмент-афинными группами, позволяет диспергировать пигменты и наполнители в водной среде до требуемой степени перетира частиц ~30 мкм (по клину) за минимальное время.

Для цитирования:

Васялина А.А., Ожиганов В.В., Бакунин Д.О., Ильин А.А. Улучшение диспергируемости воднодисперсионной грунтовки // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, вып. 4. С. 15-18. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

В последнее время, во всех промышленно развитых странах усиливаются экологические требования к производству и использованию лакокрасочных материалов (ЛКМ) [1, 2]. Особую нишу среди экологически чистых ЛКМ занимают водно-дисперсионные эмали и грунтовки, предназначенные для окраски металлических поверхностей [3, 4].

При разработке новых противокоррозионных воднодисперсионных ЛКМ необходимо уделять особое внимание правильному подбору функциональных добавок – диспергаторов, пигментов и наполнителей. Диспергаторы могут влиять не только на время диспергирования пигментов и наполнителей в среде связующего до определенного размера частиц, но и на свойства формируемых покрытий, в том числе противокоррозионные.

В настоящее время для диспергирования пигментов и наполнителей для воднодисперсионных грунтовок применяется диспергатор Disperbyk 190 (производства фирмы ВУК, Германия).

При этом следует отметить, что компания ВУК с 31 марта 2022 г. не поставила в Россию ни одного килограмма своей продукции [5].



Поиск новых функциональных добавок, доступных на рынке, позволяющих уменьшить время энергоемкой стадии диспергирования воднодисперсионных грунтовок, является актуальной задачей.

Цель настоящей работы – изучение влияния различных диспергаторов, используемых при получении воднодисперсионных грунтовок, на время диспергирования пигментов и наполнителей до требуемого размера частиц.

Основой разрабатываемой противокоррозионной грунтовки служила водная акрил-стирольная дисперсия, наполненная желтым железоксидным пигментом, тальком и фосфатом цинка в соотношении 1,0:0,65:0,9 соответственно. Степень наполнения составляла 13-15 % об.

Преддиспергирование замеса пигментной пасты выше указанных пигментов и наполнителей в водной среде проводилось на дисольвере Dispermat LC-110 (производства VMA-Getzmann) под фрезой при окружной скорости ~3 м/с в течение 10 мин.

Диспергирование пигментов проводилось в погружной бисерной мельнице Dispermat LC-110 при скорости вращения ротора 2000 об/мин до требуемой степени перетирания ~30 мкм (по клину) [6].

Кажущаяся вязкость замесов пигментных паст с различными диспергаторами определялась при температуре $(23,0 \pm 0,2)$ °С по вискозиметру Брукфильда (тип А, шпиндель – диск № 3) при 20 об/мин по ГОСТ 25271-93.

В качестве диспергаторов, используемых на стадии диспергирования пигментов и наполнителей в водной среде, применялись следующие:

– диспергатор № 1, Disperbyk 190, представляющий собой раствор высокомолекулярного блок-сополимера с пигмент-афинными группами. Данный диспергатор обеспечивает дефлокуляцию пигментов посредством стерической стабилизации;

– диспергатор № 2, представляющий собой аммониевую соль поликарбоксилевой кислоты, обеспечивает дефлокуляцию пигментов посредством стабилизации за счет электростатического отталкивания;

– диспергатор № 3, представляющий собой модифицированный акриловый сополимер в водном растворе, обеспечивает дефлокуляцию пигментов посредством стабилизации за счет электростатического отталкивания и стерических факторов;

– диспергатор № 4, представляющий собой синтетический неионогенный полимер с пигмент-афинными группами, рекомендуемый для стабилизации наполнителей, органических, неорганических пигментов и углеродной сажи в водных системах, обеспечивает дефлокуляцию пигментов посредством стерической стабилизации.

Для определения оптимального количества вводимых функциональных добавок в замесе пигментной пасты (суспензию пигментов и наполнителей в воде) изучалось влияние кажущейся вязкости от содержания диспергатора (рис. 1).

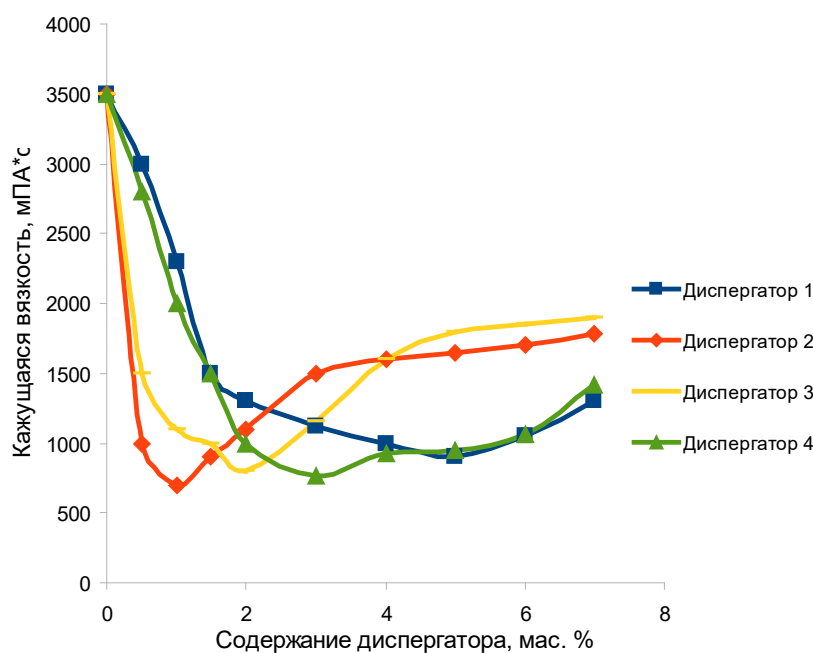


Рис. 1. Зависимость кажущейся вязкости замеса пигментной пасты от содержания вводимого диспергатора

Минимальная достигаемая кажущаяся вязкость композиций соответствовала необходимому количеству вводимых добавок. Для диспергатора № 1 – 5,0 мас. %; для диспергатора № 2 – 1,0 % мас.; для диспергатора № 3 – 2,0 % мас.; для диспергатора № 4 – 3,0 % мас.

На рис. 2 приведены зависимости степени перетира продиспергированных на погружной бисерной мельнице пигментных паст композиции с различными диспергаторами от времени диспергирования. Необходимая степень перетира 30 мкм воднодисперсионной грунтовки достигается с различными функциональными добавками за различное время (таблица 1).

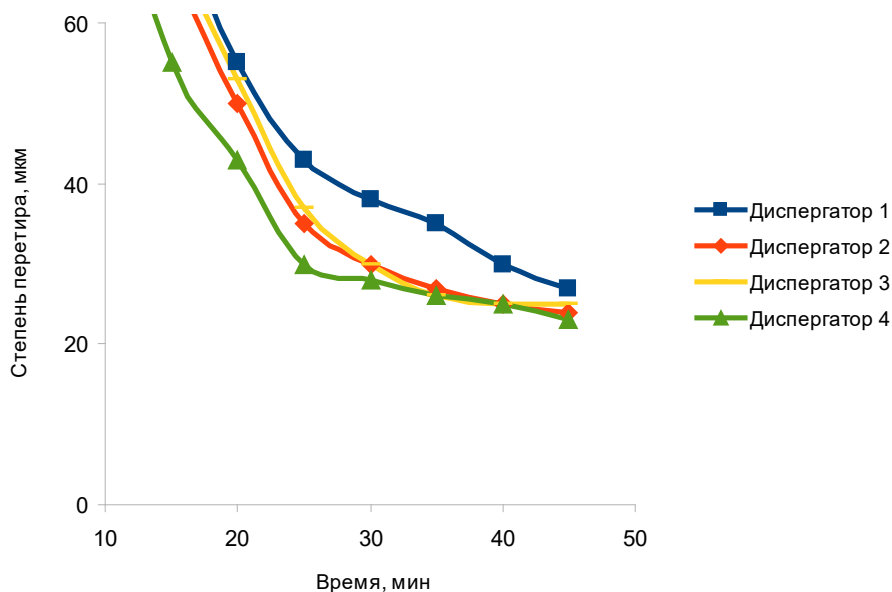


Рис. 2. Зависимость степени перетира пигментных паст с различными диспергаторами от времени диспергирования



Таблица 1. Время достижение степени перетира 30 мкм при диспергировании пигментных паст с различными диспергаторами

| | Дисп. № 1 | Дисп. № 2 | Дисп. № 3 | Дисп. № 4 |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Время, мин | 40 | 30 | 30 | 24 |

Как видим, за счет диспергатора № 4, который представляет собой синтетический полимер с пигмент-афинными группами, может быть существенно снижено время энергоемкой стадии диспергирования суспензии пигментов и наполнителя в водной среде по сравнению с диспергатором № 1 (Disperbyk 190).

Таким образом, для получения воднодисперсионного акрил-стирольной грунтовки следует использовать диспергатор № 4, представляющий собой синтетический полимер с пигмент-афинными группами.

Список источников

1. **Гончаров В., Орехова А.** Рынок водно-дисперсионных ЛКМ в России // *The Chemical Journal/Химический журнал*. 2002. № 9. С. 20-25.
2. **Ильин А.А., Индейкин Е.А.** Экологически чистые противокоррозионные пигменты на основе растительного сырья // *От химии к технологии. Шаг за шагом*. 2021. Т. 2, вып. 4. С. 14-17. DOI: 10.52957/27821900_2021_04_14. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-4>
3. **Кислова Ю.** Прогноз развития российского рынка водно-дисперсионных лакокрасочных материалов // *Лакокрасочные материалы и их применение*. 2017. № 3. С.10-16.
4. **Грянко И.А., Ильин А.А., Индейкин Е.А.** Электрохимическое отслаивание акрилуретановых покрытий от стали // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т. 2, вып. 3. С. 31-35. DOI: 10.52957/27821900_2021_03_31. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-3>
5. Главная задача – обеспечить отрасль сырьем // *Лакокрасочные материалы и их применение*. 2022. № 11 (549). С. 22-23.
6. ГОСТ 6589-74 (СТ СЭВ 2544-80). Группа Л19. Материалы лакокрасочные. Метод определения степени перетира прибором «Клин» (гриндометром).

Поступила в редакцию 09.10.2022

Одобрена после рецензирования 26.10.2022

Принята к опубликованию 09.12.2022



Научная статья

УДК 678.7:544.3

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_19

РАСЧЕТ ПАРАМЕТРОВ РАСТВОРИМОСТИ БУТАДИЕН-НИТРИЛЬНЫХ КАУЧУКОВ МЕТОДОМ АДДИТИВНО-ГРУППОВЫХ ВКЛАДОВ

М. Е. Соловьев, В. Ф. Каблов, О. Ю. Соловьева, С. Н. Шульмин, Е. Н. Орлова

Михаил Евгеньевич Соловьев, д-р физ.-мат. наук, профессор; Ольга Юрьевна Соловьева, канд. техн. наук, доцент; Сергей Николаевич Шульмин, студент
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, soloviev56@gmail.com, solovevaou@ystu.ru, 1shulmin.sergey@gmail.com

Виктор Федорович Каблов, д-р техн. наук, профессор; Елизавета Николаевна Орлова, студент
Волжский политехнический институт (филиал), Волгоградский государственный технический университет, Волжский, Россия, kablov@volpi.ru, elizavetkabb@gmail.com¹

Ключевые слова: бутадиен-нитрильные каучуки, параметры растворимости, метод аддитивно-групповых вкладов

Аннотация. Бутадиен-нитрильные каучуки (БНК) относятся к эластомерам специального назначения и отличаются повышенной стойкостью к алифатическим углеводородным растворителям, маслам, топливу. В зависимости от соотношения мономеров в бутадиен-нитрильных сополимерах совместимость их с различными типами растворителей и пластификаторов существенно изменяется. Кроме того, промышленностью выпускаются БНК с функциональными группами: карбоксильными, гидроксильными, а также гидрированные БНК. Целью настоящей работы явился расчет параметров растворимости сополимеров БНК различного состава, гидрированных БНК и каучуков с гидроксильными и карбоксильными группами. На основании обработки справочных данных по энтальпиям испарения и мольному объему органических соединений из классов алифатических и ароматических углеводородов, нитрилов, кислот, спиртов и эфиров вычислены инкременты функциональных групп, присутствующих в целевых сополимерах, и константы молекулярного притяжения Смолла. Полученные инкременты использованы для расчета трехмерных параметров растворимости сополимеров, а также зависимостей изменения свободной энергии Гиббса при смешении от объемной доли растворителя для двух типов растворителей.

Для цитирования:

Соловьев М.Е., Каблов В.Ф., Соловьева О.Ю., Шульмин С.Н., Орлова Е.Н. Расчет параметров растворимости бутадиен-нитрильных каучуков методом аддитивно-групповых вкладов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, вып. 4. С. 19-29. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Введение

Бутадиен-нитрильные сополимеры являются одним из старейших видов каучуков специального назначения [1, 2]. Область их применения достаточно широка, но наиболее важным направлением является получение резиновых изделий, обладающих



повышенной стойкостью к алифатическим углеводородам, в том числе к маслам и различным видам топлива. Введение в состав сополимера дополнительных звеньев, содержащих карбоксильные и гидроксильные группы, позволяет еще больше расширить круг специальных свойств резин на их основе, главным образом улучшить адгезию к металлам, а также обеспечить возможность вулканизации оксидами металлов [3-7]. В зависимости от способа синтеза функциональные группы могут быть распределены статистически вдоль полимерной цепи или же располагаться на ее концах (бутадиен-нитрильные сополимеры с концевыми карбоксильными группами – СТВН и концевыми гидроксильными группами – НТВН) [8-11]. В настоящее время промышленностью освоены также гидрированные бутадиен-нитрильные каучуки, не содержащие звеньев с двойными связями и имеющие улучшенную стойкость к тепловому старению [12, 13].

Для прогнозирования совместимости с растворителями столь сложных по химическому составу сополимеров необходимо иметь методики, позволяющие рассчитывать для них параметры растворимости, в том числе двумерные и трехмерные. Классическим методом, применяемым для расчета параметров растворимости полимеров и низкомолекулярных растворителей, является метод аддитивно-групповых вкладов [14]. Данный метод традиционно применяется в органической химии для расчета физических и физико-химических свойств соединений и, несмотря на то что в настоящее время для этих целей применяются методы, основанные на применении более сложных дескрипторов молекулярной структуры [15, 16], не потерял своей актуальности [17]. В рассматриваемом случае преимущество данного метода заключается в том, что при расчете энтальпий испарения и мольных объемов соединений инкременты отдельных функциональных групп имеют определенный физический смысл, что позволяет использовать их при интерпретации данных, относящихся к межмолекулярным взаимодействиям различных классов органических соединений [18-20].

Целью настоящей работы явилось вычисление инкрементов функциональных групп, рассматриваемых сополимеров и растворителей, в энтальпию испарения, мольный объем и константы молекулярного притяжения Смолла с последующим использованием их для расчета параметров растворимости исследуемых соединений.

Основная часть

В монографии [14] приведены рассчитанные разными авторами инкременты большого набора функциональных групп в термодинамические функции, используемые для расчетов параметров растворимости полимеров и низкомолекулярных жидкостей и оценки их совместимости. Следует отметить, что численные значения инкрементов одних и тех же функциональных групп, приведенных в работах различных авторов, достаточно сильно разнятся. Это обусловлено тем, что в действительности строгая аддитивность во влиянии отдельных функциональных групп на то или иное свойство соблюдается не очень часто [17]. Поэтому при расширении набора классов химических соединений для расчета инкрементов функциональных групп точность предсказания термодинамических функций на основе аддитивного подхода начинает снижаться. В этой связи в настоящей работе были вычислены инкременты функциональных групп по выборке



только тех соединений, группы которых входят в состав химической структуры исследуемых сополимеров и пластификаторов, применяемых в составе композиций на их основе. В качестве исходного массива для составления обучающей выборки использовали экспериментальные данные по энтальпиям испарения и мольному объему соединений, опубликованные в справочниках [21, 22], а также базы данных NIST по термодинамическим свойствам соединений [23].

Идея метода аддитивно-групповых вкладов состоит в том, чтобы в химической структуре соединения выделить отдельные атомные группы, общие для соединений разных классов, а отнесенное к числу молей изучаемое физическое свойство соединения Y представить в виде линейной функции от количества групп:

$$Y = \sum_{i=1}^N B_i n_i, \quad (1)$$

где B_i – вклад (инкремент) соответствующей группы, n_i – количество групп каждого вида в конкретной химической структуре, N – число видов групп.

Использование в качестве дескрипторов молекулярной структуры не отдельных атомов, а именно атомных групп опирается на структурную классификацию органических соединений, в соответствии с которой соединения, имеющие одинаковые типы атомных групп (альдегиды, кетоны, спирты, кислоты и т. п.), характеризуются общими особенностями химических и физико-химических свойств. Хотя, как мы знаем, различные атомные группы оказывают взаимное влияние друг на друга и, кроме того, влияние оказывает и пространственная изомерия, во многих случаях простая линейная модель (1) является хорошим начальным приближением.

Преимуществом линейной модели является также и простота оценки параметров B_i . С точки зрения экспериментально-статистических методов [24] уравнение (1) является уравнением линейной регрессии, в котором n_i представляют собой независимые переменные, а параметры – коэффициенты регрессии.

Пусть для вычисления коэффициентов B_i уравнения регрессии (1) имеется обучающая выборка, включающая M соединений, для которых имеется экспериментально определенное значение свойства y_j , $j = 1 \dots M$. Для каждого j -го соединения известны параметры его структуры $x_{j,i}$, $i = 1 \dots N$, всю совокупность которых будем обозначать посредством матрицы X . Для нахождения неизвестного вектора коэффициентов уравнения регрессии необходимо минимизировать функцию вида

$$W = (y - XB)^T (y - XB) \quad (2)$$

по переменным B_i .

Из необходимого условия экстремума

$$\frac{\partial W}{\partial B} = 0 \quad (3)$$

несложно получить известную формулу регрессионного анализа для вычисления МНК-оценок коэффициентов регрессии:

$$B = (X^T X)^{-1} X^T y. \quad (4)$$



Расчет по данной формуле удобно проводить с использованием программных средств автоматизации вычислений, поддерживающих операции линейной алгебры [24]. В том числе функция, реализующая данную формулу, входит в число встроенных функций пакета электронных таблиц Libre Office Calc, использованного для этих целей в настоящей работе.

На основании выборки по энтальпиям испарения при стандартных условиях (dH^0) и мольным объемам (V_m) соединений из классов алканов, алкенов, аренов, нитрилов, кислот, спиртов, сложных эфиров и хлоралканов по формуле (4) были рассчитаны (см. табл. 1) инкременты атомных групп в данные физические свойства, а также инкременты в константы молекулярного притяжения Смолла [25]:

$$F = (E_{coh}V_m)^{1/2}, \quad (5)$$

где $E_{coh} = dH^0 - RT$ – энергия когезии.

Таблица 1. Инкременты атомных групп, вычисленные на основании выборки из 142 соединений

| Атомная группа | dH^0 , кДж/моль | V_m , м ³ /моль·10 ⁶ | F , (МДж/м ³) ^{1/2} /моль |
|--------------------------------|-------------------|--|--|
| –C=C– | 10.24 | 26.69 | 504.08 |
| –ОН | 30.49 | 9.23 | 866.27 |
| –CN | 22.12 | 22.27 | 786.45 |
| –COOH | 44.64 | 28.14 | 1323.24 |
| –COOCH ₃ | 17.13 | 21.72 | 676.62 |
| –C ₆ H ₅ | 35.67 | 93.88 | 1771.68 |
| –Cl | 12.17 | 24.05 | 533.91 |
| –CH ₃ | 5.54 | 27.71 | 376.45 |
| –CH ₂ – | 4.98 | 17.28 | 290.9 |
| >CH– | 3.29 | 10.15 | 178.56 |

Статистическую достоверность полученных регрессионных моделей оценивали по величине коэффициента детерминированности

$$R^2 = 1 - \frac{\sum(y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum(y_i - \bar{y}_i)^2}, \quad (6)$$

где \hat{y}_i – значения отклика, рассчитанные по уравнению регрессии, \bar{y}_i – среднее значение отклика по выборке.

Близость величины R^2 к единице свидетельствует о высокой достоверности линейной аппроксимации.

Точность предсказания свойств оценивали по величине доверительного интервала предсказанного значения отклика

$$\Delta\hat{y} = \sqrt{S_{ad}^2 T_{inv}(0.05, M - N)}, \quad (7)$$

где $S_{ad}^2 = \frac{1}{M-N} \sum(y_i - \hat{y}_i)^2$ – дисперсия адекватности модели, $T_{inv}(0.05, M - N)$ – квантиль распределения Стьюдента.

Относительную ошибку предсказания свойств оценивали путем деления доверительного интервала предсказания отклика на его среднее значение по выборке.



Статистический анализ регрессионных моделей указывает на высокую достоверность аппроксимации для всех изученных свойств (табл. 2). Отметим, что относительная ошибка в предсказании F меньше, чем для dH^0 и V_m , из чего можно заключить, что расчет параметров растворимости δ по константам молекулярного притяжения Смолла

$$\delta = \frac{F}{V_m} \quad (8)$$

будет более точным по сравнению с расчетом по плотности энергии когезии

$$\delta = \left(\frac{E_{coh}}{V_m} \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (9)$$

Таблица 2. Результаты статистического анализа линейных моделей (1)

| Статистический параметр | dH^0 | V_m | F | Fedors, dH^0 | Fedors, V_m |
|-------------------------|--------|-------|--------|----------------|---------------|
| R^2 | 0.993 | 0.986 | 0.994 | 0.929 | 0.909 |
| Доверительный интервал | 2.81 | 12.96 | 135.68 | 9.10 | 33.55 |
| Относительная ошибка | 3.01% | 4.41% | 2.70% | 9.74% | 11.42% |

В последних двух столбцах таблицы 2 приведены результаты статистического анализа моделей энтальпии испарения и свободного объема, рассчитанных на основании инкрементов, полученных в работе Федорса [26] и цитированных в книге [14]. Эти инкременты вычислены по выборке, включающей значительно большее число классов соединений и, соответственно, насчитывающей большее количество различных атомных групп. На первый взгляд может показаться, что такое расширение набора атомных групп в выборке увеличивает ее представительность. Однако, как можно убедиться по данным таблицы 2, это расширение на самом деле приводит к тому, что предсказательная точность модели ухудшается по сравнению с моделью, имеющей меньшее число параметров. Это, как отмечено выше, является следствием эффектов взаимодействия разных типов атомных групп, проявляющимся на выборках с большим количеством классов соединений. К такому выводу можно прийти также, если проанализировать сами значения инкрементов, полученные Федорсом. Так, в частности, инкременты мольного объема для некоторых атомных групп в базе данных Федорса имеют отрицательные значения. Это противоречит их физическому смыслу и свидетельствует о том, что оценки данных коэффициентов фактически скоррелированы с другими коэффициентами уравнения. В таких условиях использовать линейную модель (1) неправомерно и уравнение должно быть дополнено членами, учитывающими взаимодействие переменных. Также можно заметить, что инкремент карбоксильной группы в плотность энергии когезии у Федорса получился меньшим инкремента гидроксильной группы и почти равен инкременту нитрильной группы. Это противоречит нашим оценкам, полученным на основании выборок с небольшим набором типов соединений [27, 28], а также квантово-химическим оценкам энергии межмолекулярного взаимодействия этих атомных групп, приведенным в работе [28].

С учетом того, что относительная ошибка при вычислении констант молекулярного притяжения Смолла оказывается меньше, чем при расчете энтальпии испарения, в



последующих вычислениях расчет параметров растворимости полимеров и пластификаторов осуществлялся по инкрементам констант молекулярного притяжения F_i

$$\delta = \frac{1}{V_m} \sum F_i n_i. \quad (10)$$

При вычислении двумерных и трехмерных параметров растворимости инкременты F_i разделяли, соответственно, на две или три группы, относя к дисперсионным взаимодействиям инкременты групп $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$, $>\text{CH}-$, $-\text{C}=\text{C}-$; к полярным взаимодействиям — инкременты групп $-\text{CN}$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{Cl}$, $-\text{COOCH}_3$; к взаимодействиям с водородной связью — инкременты групп $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$.

Проверку адекватности моделей при вычислении параметров растворимости полимеров провели по выборке экспериментальных данных, приведенных в книге [14]. В данной выборке из различных источников собраны экспериментальные данные параметров растворимости наиболее распространенных типов полимеров. Для каждого полимера приведены минимальные и максимальные значения параметров растворимости, опубликованные разными авторами. По этим данным были вычислены дисперсии воспроизводимости экспериментальных данных, а по инкрементам F_i из таблицы 1 для полимеров, имеющих в составе звена соответствующие атомные группы, по формуле (10) были вычислены оценки параметров растворимости. Значение дисперсии адекватности модели (10) с параметрами из таблицы 1 по выборке из 25 полимеров составило 3.78 при дисперсии ошибки 3.77. Это дает значение статистики $S_{ad}^2/S_{err}^2 = 1.001$. При этом величина квантиля распределения Фишера с уровнем значимости 0.05 составляет 2.11, что позволяет сделать вывод об адекватности использованной математической модели, а следовательно, применимости ее для расчета параметров растворимости новых полимеров.

Для вычисления параметров растворимости бутадиен-нитрильных сополимеров, содержащих мономерные звенья разных типов, использовались следующие формулы:

$$\delta_d = \frac{1}{V_m} \sum_{i,j} F_i^d n_i x_{ij}, \quad (11)$$

$$\delta_p = \frac{1}{V_m} \sum_{i,j} F_i^p n_i x_{ij}, \quad (12)$$

$$\delta_h = \frac{1}{V_m} \sum_{i,j} F_i^h n_i x_{ij}, \quad (13)$$

где δ_d , δ_p , δ_h — компоненты векторного параметра растворимости, отвечающие за вклады дисперсионного, полярного взаимодействий и взаимодействий с водородной связью; F_i^d , F_i^p , F_i^h — инкременты констант молекулярного притяжения i -й атомной группы, относящиеся, соответственно, к каждой из вышеперечисленных групп межмолекулярных взаимодействий, x_{ij} — относительная доля i -й атомной группы в звене сополимера j -го типа.

Общий параметр растворимости вычисляли как сумму вкладов по трем (в частном случае двум, при отсутствии в сополимере звеньев, содержащих атомные группы, способные к образованию водородных связей)

$$\delta = \delta_d + \delta_p + \delta_h. \quad (14)$$



Поскольку разные производители бутадиен-нитрильных сополимеров используют собственные торговые названия промышленных марок каучуков, в настоящей работе были приняты следующие условные обозначения сополимеров: БНК-20, БНК-30, БНК-40 для сополимеров, имеющих в составе, соответственно, 20, 30 и 40 процентов звеньев нитрила акриловой кислоты; для гидрированных сополимеров, в которых атомные группы двойной связи $-\text{CH}=\text{CH}-$ заменены на атомные группы $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, в названии сополимера добавляли первую букву «Г»; для карбоксилированных сополимеров, содержащих звенья акриловой кислоты в конце названия сополимера добавляли символы типа «-5К», где цифра обозначает долю в процентах звеньев акриловой кислоты; для гидроксигированных сополимеров в конце названия сополимера добавляли символы типа «-5Г», где цифра обозначает процентное содержание в сополимере звеньев винилового спирта (табл. 3).

Таблица 3. Вычисленные значения оценок параметров растворимости различных типов бутадиен-нитрильных сополимеров

| Тип сополимера | δ | δ_d | δ_p | δ_h |
|----------------|----------|------------|------------|------------|
| БНК-20 | 19.00 | 16.33 | 2.67 | 0.00 |
| БНК-30 | 19.67 | 15.59 | 4.08 | 0.00 |
| БНК-40 | 20.38 | 14.82 | 5.55 | 0.00 |
| ГБНК-20 | 18.12 | 15.71 | 2.41 | 0.00 |
| ГБНК-30 | 18.82 | 15.10 | 3.73 | 0.00 |
| ГБНК-40 | 19.57 | 14.44 | 5.13 | 0.00 |
| БНК-20-5К | 19.65 | 15.95 | 2.61 | 1.10 |
| БНК-30-5К | 20.32 | 15.22 | 3.99 | 1.12 |
| БНК-40-5К | 21.02 | 14.46 | 5.42 | 1.14 |
| БНК-20-5Г | 19.58 | 16.20 | 2.65 | 0.73 |
| БНК-30-5Г | 20.26 | 15.47 | 4.05 | 0.74 |
| БНК-40-5Г | 20.97 | 14.70 | 5.51 | 0.76 |

Расчет изменения свободной энергии при смешении производили в рамках решеточной модели Флори-Хаггинса [29]

$$\Delta G_M = \Delta H_M - T\Delta S_M = nRT \left[\frac{\varphi}{N_p} \ln \varphi + (1 - \varphi) \ln(1 - \varphi) + \chi \varphi(1 - \varphi) \right], \quad (15)$$

$$\Delta H_M = nRT \chi \varphi(1 - \varphi), \quad (16)$$

$$T\Delta S_M = nRT \left[\frac{\varphi}{N_p} \ln \varphi + (1 - \varphi) \ln(1 - \varphi) \right], \quad (17)$$

где n – число молей решетки; φ – объемная доля полимера; N_p – степень полимеризации; χ – параметр Флори-Хаггинса взаимодействия полимера с растворителем.

Параметр Флори-Хаггинса вычисляли через параметры растворимости полимера δ_1 и растворителя δ_2 по формуле

$$\chi = \frac{V_s}{RT} (\delta_1 - \delta_2)^2, \quad (18)$$

где V_s – мольный объем растворителя.



В качестве «хорошего» и «плохого» в термодинамическом смысле растворителей рассматривали, соответственно, дибутилфталат, использующийся в качестве пластификатора бутадиен-нитрильных каучуков, и изооктан. В первом случае для всех типов исследованных бутадиен-нитрильных каучуков изменение свободной энергии при смешении отрицательно во всем диапазоне концентраций растворителя, что свидетельствует о полной совместимости всех каучуков с пластификатором (в качестве примера на рис. 1 приведены зависимости для каучуков, содержащих 30% звеньев нитрила акриловой кислоты). Во втором случае (рис. 2) имеет место фазовое разделение, а область частичной растворимости составляет лишь небольшую долю диапазона концентраций. Для обоих растворителей наилучшая совместимость имеет место для гидрированных БНК. Это говорит о том, что при гидрировании, несмотря на улучшение других полезных свойств бутадиен-нитрильных каучуков (в первую очередь теплостойкости), стойкость их к неполярным растворителям будет несколько ухудшаться.

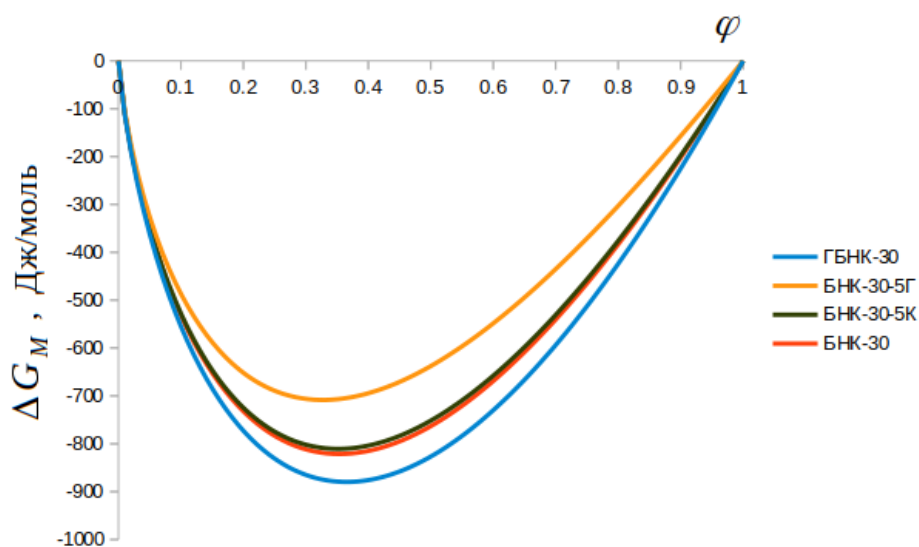


Рис. 1. Зависимость изменения свободной энергии смешения бутадиен-нитрильных каучуков с дибутилфталатом от объемной доли растворителя, $n=1$, $N_p = 1000$

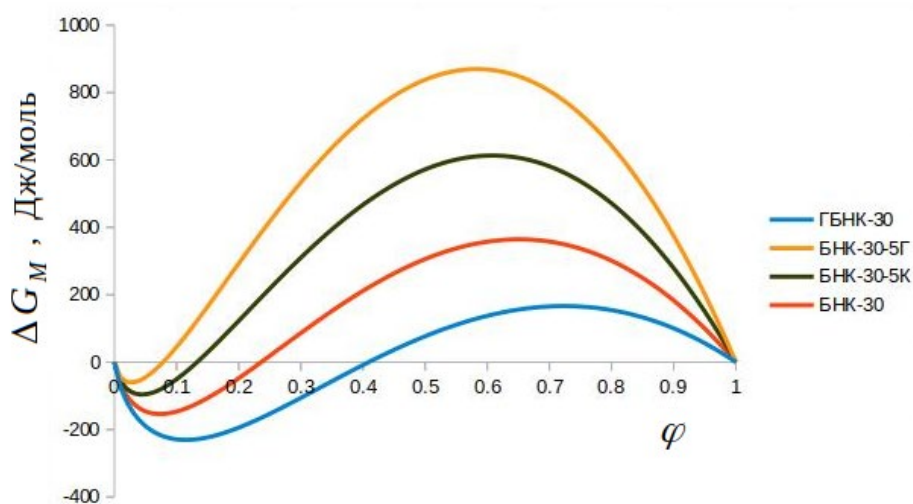


Рис. 2. Зависимость изменения свободной энергии смешения бутадиен-нитрильных каучуков с изооктаном от объемной доли растворителя, $n=1$, $N_p = 1000$.



Наибольшей стойкостью к неполярным растворителям, судя по представленным данным, среди бутадиен-нитрильных каучуков, содержащих 30% звеньев акрилонитрила, должны обладать гидроксильрованные бутадиен-нитрильные каучуки. Следом за ними идут карбоксильрованные каучуки, а каучуки, не содержащие карбоксильных и гидроксильных групп, занимают промежуточную позицию между БНК-30-5К и ГБНК-30.

Выводы и рекомендации

Вычисление инкрементов атомных групп методом аддитивно-групповых вкладов по выборкам, содержащим только соединения, имеющим типы функциональных групп, соответствующие целевым соединениям, позволяет повысить точность прогноза физико-химических свойств, что продемонстрировано на примере энтальпии испарения, мольного объема и параметров растворимости бутадиен-нитрильных каучуков с функциональными группами.

При вычислении параметров растворимости по инкрементам констант молекулярного притяжения Смолла относительная ошибка предсказанных значений несколько меньше по сравнению с расчетом данных параметров по плотности энергии когезии через энтальпию испарения и мольный объем.

Среди различных типов модифицированных бутадиен-нитрильных каучуков наибольшей стойкостью к неполярным растворителям, исходя из результатов проведенных расчетов, должны обладать бутадиен-нитрильные каучуки с гидроксильными группами. Гидрированные бутадиен-нитрильные каучуки должны характеризоваться несколько меньшей стойкостью к неполярным растворителям по сравнению с обычными.

Список источников

1. **Kligender R.C.** Handbook of Specialty Elastomers. Boca Raton: CRC Press, 2019. 576 p.
2. **Кочелев Ф.Ф., Корнев А.Е., Буканов А.М.** Общая технология резины. 4-е изд., пер. и доп. М.: Химия, 1978. 528 с.
3. **Mandal U.K.** Ionic elastomer based on carboxylated nitrile rubber: infrared spectral analysis // *Polymer International*. 2000. Vol. 49, no. 12. P. 1653–1657. DOI: doi.org/10.1002/1097-0126(200012)49:12<1653::AID-PI586>3.0.CO;2-U.
4. **Prochon M., Przepiorkowska A., Zaborski M.** Keratin as a filler for carboxylated acrylonitrile-butadiene rubber XNBR // *Journal of Applied Polymer Science*. 2007. Vol. 106, no. 6. P. 3674–3687. DOI: 10.1002/app.26324.
5. **Wang J., Jia H., Tang Y., Ji D., Sun Y., Gong X., Ding L.** Enhancements of the mechanical properties and thermal conductivity of carboxylated acrylonitrile butadiene rubber with the addition of graphene oxide // *Journal of Material Science*. 2013. Vol. 48. P. 1571–1577. DOI: 10.1007/s10853-012-6913-1.
6. **Laskowska A., Zaborski M., Boiteux G., Gain O., Marzec A., Maniukiewicz W.** Ionic elastomers based on carboxylated nitrile rubber (XNBR) and magnesium aluminum layered double hydroxide (hydrotalcite) // *eXPRESS Polymer Letters*. 2014. Vol. 8. P. 374–386. DOI: 10.3144/expresspolymlett.2014.42.
7. **Gaca M., Zaborski M.** The properties of elastomers obtained with the use of carboxylated acrylonitrile-butadiene rubber and new crosslinking substances // *Polimery*. 2016. Vol. 61, № 1. P. 31-38. DOI: 10.14314/polimery.2016.031.
8. **Tripathi G., Srivastava D.** Study on the Effect of Carboxyl Terminated Butadiene Acrylonitrile (CTBN) Copolymer Concentration on the Decomposition Kinetics Parameters of Blends of Glycidyl Epoxy and Non-



- Glycidyl Epoxy Resin // *International Journal of Organic Chemistry*. 2011. Vol. 1. P. 105-112. DOI: 10.4236/ijoc.2011.13016.
9. **Brzić S.J., Jelisavac L.N., Galović J.R., Simić D.M., Petković J.L.** Viscoelastic properties of hydroxyl-terminated poly(butadiene)-based composite rocket propellants // *Chemical Industry*. 2014. Vol. 68, no. 4. P. 435-443. DOI: 10.2298/HEMIND130426067B.
 10. **Brzić S., Ušćumlić G., Milojković A., Rodić V., Bogosavljević M.** Viscoelastic Properties of Carboxyl-Terminated (Butadiene-co-Acrylonitrile)-Based Composite Rocket Propellant Containing Tris(2,3-Epoxypropyl) Isocyanurate as Bonding Agent // *Scientific Technical Review*. 2015. Vol. 65, no. 4. P. 28-36. DOI: 10.5937/STR1504028B.
 11. **Brzić S.J., Ušćumlić G.S., Dimić M.V., Tomić M., Rodić V.Ž., Fidanovski B.Z.** Viscoelastic behaviour of carboxyl-terminated (butadiene-co-acrylonitrile)-based composite propellant binder containing polyglycidyl-type bonding agent // *Chemical Industry*. 2016. Vol. 70, no. 5. P. 547-556. DOI: 10.2298/HEMIND150918062B.
 12. **Ai C., Li J., Gong G., Zhao X., Liu P.** Preparation of hydrogenated nitrile-butadiene rubber (H-NBR) with controllable molecular weight with heterogeneous catalytic hydrogenation after degradation via olefin cross metathesis // *Reactive and Functional Polymers*. 2018. Vol. 129. P. 53-57. DOI: doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2017.12.016.
 13. **Yun J., Zolfaghari A., Sane S.** Study of hydrogen sulfide effect on acrylonitrile butadiene rubber/hydrogenated acrylonitrile butadiene rubber for sealing application in oil and gas industry // *Journal of Applied Polymer Science*. 2022. Vol. 139, no. 30. e52695. DOI: doi.org/10.1002/app.52695.
 14. **Van Krevelen D.W., Nijenhuis K.Тe.** Properties of polymers. Their correlation with chemical structure; their numerical estimation and prediction from additive group contributions. Amsterdam: Elsevier, 2009. 1004 p.
 15. **Баскин И.И., Маджидов Т.И., Варнек А.А.** Введение в хемоинформатику. Ч. 3. Моделирование "структура - свойство". Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2015. 304 с.
 16. **Соловьёв М.Е., Дмитриев К.Е.** Компьютерное моделирование в химии. Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2021. 256 с.
 17. **Батов Д.В.** Анализ, систематизация и прогнозирование термодинамических характеристик органических соединений и их растворов на основе аддитивно-группового метода // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т. 2, № 2. С. 8-59. DOI: 10.52957/27821900_2021_02_8. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-2>
 18. **Ильин А.А. Сизов Е.А. Соловьёв М.Е., Могилевич М.М.** Инкременты энтальпий испарения органических соединений // *Журнал общей химии*. 2000. Т. 70, № 7. С. 1088-1091.
 19. **Королев Г.В., Ильин А.А., Могилевич М.М., Чебунин Р.В., Соловьёв М.Е.** Особенности межмолекулярных взаимодействий в органических соединениях с аномально низкими температурами кипения // *Журнал общей химии*. 2003. Т. 73, № 3. С. 360-366.
 20. **Ильин А.А., Соловьёв М.Е., Могилевич М.М., Семейкин И.Н., Королев Г.В.** Моделирование ассоциативных структур фторалкилметакрилатов // *Высокомолекулярные соединения. Сер. Б*. 2002. Т. 44, № 4. С. 693-696.
 21. **Лебедев Ю.А., Мирошниченко Е.А.** Термохимия парообразования органических веществ, теплоты испарения, сублимации и давление насыщенного пара. М.: Наука, 1981. 291 с.
 22. **MacKay D., Shiu W.Y., Ma K.-C., Lee S. C.** Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals. Second Ed. Volumes I, III, IV. Boca Raton: CRC Press, 2006.
 23. NIST Chemistry WebBook. NIST Standard Reference Database Number 69. URL: <https://webbook.nist.gov/chemistry/> Last update to data: 2022. DOI: <https://doi.org/10.18434/T4D303>.
 24. **Соловьёв М.Е.** Экспериментально-статистические методы в химико-технологических исследованиях с использованием программных средств Open Source. Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2012. 263 с. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45667592>
 25. **Small P.A.** Some factors affecting the solubility of polymers // *Journal of Applied Chemistry*. 1953. Vol. 3, no. 2. P. 71-80. doi.org/10.1002/jctb.5010030205.
 26. **Fedors R.F.** A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids // *Polymer Engineering and Science*. 1974. Vol. 14, no. 2. P. 147-154. DOI: doi.org/10.1002/pen.760140211.



27. **Дмитриев К.Е., Соловьев М.Е.** Прогнозирование термодинамических свойств жирных кислот и их эфиров методом аддитивно-групповых вкладов // *Математика и естественные науки. Теория и практика: межвузовский сборник научных трудов. Вып. 17.* Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2022. С. 136-142.
28. **Solov'ev M.E., Raikhvarger A.B., Irzhak V.I.** Simulation of local dynamics of intermolecular interactions in nitrile-butadiene copolymers with carboxyl and hydroxyl groups // *Polymer Science. Series A.* 2021. Vol. 63, no. 4. P. 435-443. DOI: 10.1134/S0965545X21040076.
29. **Flory P.J.** Principles of Polymer Chemistry. NY, Ithaca: Cornell University Press, 1953. 672 p.

Поступила в редакцию 21.11.2022

Одобрена после рецензирования 25.11.2022

Принята к опубликованию 09.12.2022



Научная статья

УДК 547.785.51

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_30

СИНТЕЗ И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДО[1,2-А]БЕНЗИМИДАЗОЛА

Д. М. Богданова, Л. И. Савина, Р. С. Бегунов

Дарья Михайловна Богданова, аспирант; Луиза Ильинична Савина, студент; Роман Сергеевич Бегунов, канд. хим. наук, доцент

Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия, daryamihaylovna@mail.ru, luizasavina2000@mail.ru, begunov@bio.uniyar.ac.ru

Ключевые слова:

Восстановительная внутримолекулярная гетероциклизация, ацилирование, реакция S_EAr , пиридо[1,2-а]бензимидазол, хлорид N -(2-нитроарил)пиридиния

Разработан простой способ получения аминопроизводных пиридо[1,2-а]бензимидазола. Предложены возможные пути их дальнейшей функционализации. Изучены закономерности реакции нитрования замещенных пиридо[1,2-а]бензимидазолов.

Для цитирования:

Богданова Д.М., Савина Л.И., Бегунов Р.С. Синтез и функционализация аминопроизводных пиридо[1,2-а]бензимидазола // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, вып. 4. С. 30-38. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Введение

Производные пиридо[1,2-а]бензимидазола (ПБИ) относятся к привилегированному классу гетероциклических соединений, поскольку имеют широкий спектр полезных свойств. Они проявляют различные виды биологической активности [1-7], обладают интенсивной люминесценцией [8-10] и способностью к комплексообразованию [11]. Благодаря этому данные соединения находят применение в таких важных областях, как разработка новых лекарственных препаратов [1-7] и эффективных люминесцентных красителей [8-10], проведение молекулярно-генетических исследований [12] и создание хемосенсоров [13-15].

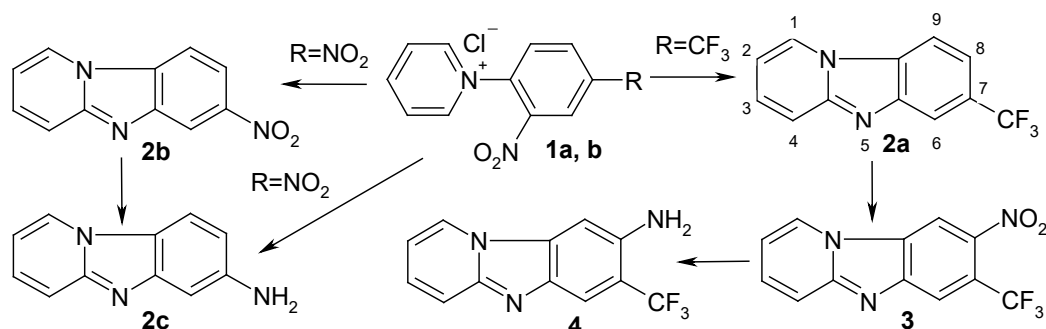
В связи с высокой востребованностью производных ПБИ, особенно новых, возникает проблема наличия надежных способов их синтеза. Поэтому в данном исследовании был отработан эффективный способ синтеза ПБИ, содержащих аминогруппу, и изучены некоторые из возможных путей их функционализации.

Основная часть

В качестве субстрата для формирования пиридо[1,2-а]бензимидазольного цикла использовались хлориды N -[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]- (**1a**) и N -(2,4-динитрофенил)пиридиния (**1b**), которые легко можно получить из пиридина и *орто*-нитрогалогенаренов [16].



Синтез аминопроводных **ПБИ** осуществляли по следующей схеме:



Первая стадия – реакция восстановительной внутримолекулярной циклизации – является хорошо отработанным ранее процессом, который реализуется в результате присоединения субстратом четырех электронов [17-19]. Восстановление хлоридов пиридиния (**1a,b**) проводили в смеси *i*-PrOH и 4% HCl при 40 °С в течение 0.1 ч, используя в качестве восстановителя 2 эквивалента SnCl₂. Продукты реакции 7-трифтор- (**2a**) и 7-нитропиридо[1,2-а]бензимидазол (**2b**) были получены с выходом 98 и 94% соответственно.

Структура соединений **2a** и **2b** была доказана с помощью ¹H- и ¹³C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. На рис. 1 представлен ¹H ЯМР-спектр гетероцикла **2b**. В спектре присутствовали сигналы четырёх протонов пиридинового кольца и трёх бензольного кольца. В самой слабopольной области спектра выходил сигнал H¹ гетероцикла. Наиболее экранированным из всех протонов был H², имеющий вид триплета. Сигналы протонов бензольного кольца, содержащего сильный электронакцепторный заместитель, были смещены в слабopольную область спектра и имели значения 8.64 м.д. (H⁶), 8.50 м.д. (H⁹), 8.20 м.д. (H⁸).

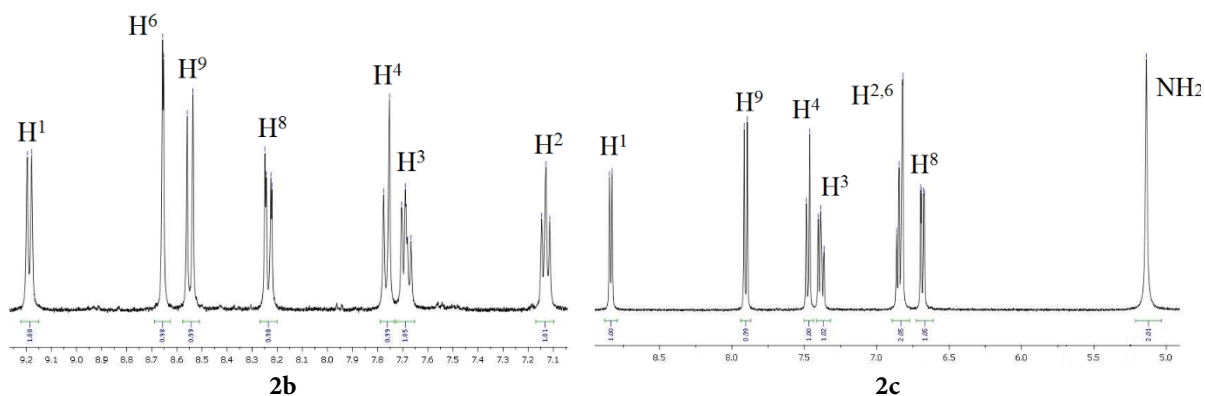


Рис. 1. Фрагменты ¹H ЯМР-спектров 7-нитропиридо[1,2-а]бензимидазола (**2b**) и пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-амина (**2c**) (Bruker DRX400, DMSO-*d*₆, 303 K)

Далее нитросоединение **2b** было восстановлено в кислой водно-спиртовой среде. В качестве восстановителя применялись SnCl₂ и TiCl₃. Более высокий выход (95%) пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-амина (**2c**) был получен при использовании хлорида титана (III). Суммарный выход двустадийного способа синтеза **2c** составил 89%. В ¹H ЯМР спектре данного соединения присутствовали семь сигналов ароматических и гетароматических протонов, смещённых, по сравнению с 7-нитропиридо[1,2-а]бензимидазолом, в сильнопольную область, но с аналогичной мультиплетностью. Помимо этого,



при 5.10 м.д. выходил уширенный синглет от аминогруппы, связанной с С-7 атомом гетероцикла.

Была изучена возможность эффективного получения **2с** в одну стадию. Сложность ее проведения заключалась в необходимости одновременного осуществления нескольких химических процессов: восстановительной циклизации с участием *орто*-расположенной нитрогруппы и полного восстановления *пара*-нитрогруппы. Это может приводить к протеканию побочных процессов, например, к полному восстановлению *орто*-нитрогруппы, в результате чего циклизация не проходила бы, а образовывался бы хлорид N-(2,4-диаминофенил)пиридиния.

Оказалось, что при одновременном внесении раствора 5 экв SnCl₂ в 4%-ной HCl к спиртовому раствору **1b** при 40 °С происходило образование многокомпонентной смеси веществ. Аминосоединение **2с** было выделено в индивидуальном виде с выходом 32%. При добавлении SnCl₂ в два этапа, сначала 2 экв для реализации восстановительной циклизации, затем через 0.1 ч еще 3 экв. для восстановления *пара*-нитрогруппы до амина-, выход **2с** увеличивался до 78%.

Таким образом, одностадийный способ синтеза аминопроизводного **2с** оказался менее эффективным по сравнению с двухстадийным.

С целью получения аминопроизводного **4** первоначально была проведена реакция нитрования 7-трифторметилпиридо[1,2-а]бензимидазола (**2a**) (см. схему выше). В данной структуре присутствовала трифторметильная группа, которая является *мета*-ориентантом. Поэтому введение электрофильной частицы должно было происходить в 9-е положение. Однако реализовывалось замещение Н⁸.

Реакцию S_EAr проводили в концентрированной серной кислоте с использованием в качестве нитрующего агента нитрата калия при 30 °С. Через 1.5 часа был выделен 8-нитро-7-трифторметилпиридо[1,2-а]бензимидазол (**3**) с выходом 96%. Структура продукта **3** была доказана методом ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. В ¹H ЯМР-спектре данного соединения (рис. 2) присутствовали сигналы 6 (гет)ароматических протонов. В самой слабopольной области спектра выходил *орто*-расположенный по отношению к нитрогруппе сигнал Н⁹, смеющий вид синглета. Второй ароматический протон также имел вид синглета и был менее экранирован, чем гетероароматические протоны Н^{2,3,4}.

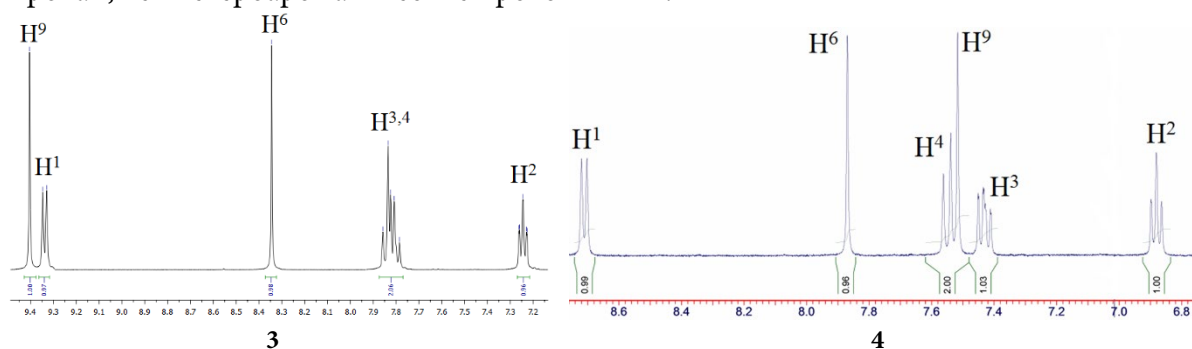
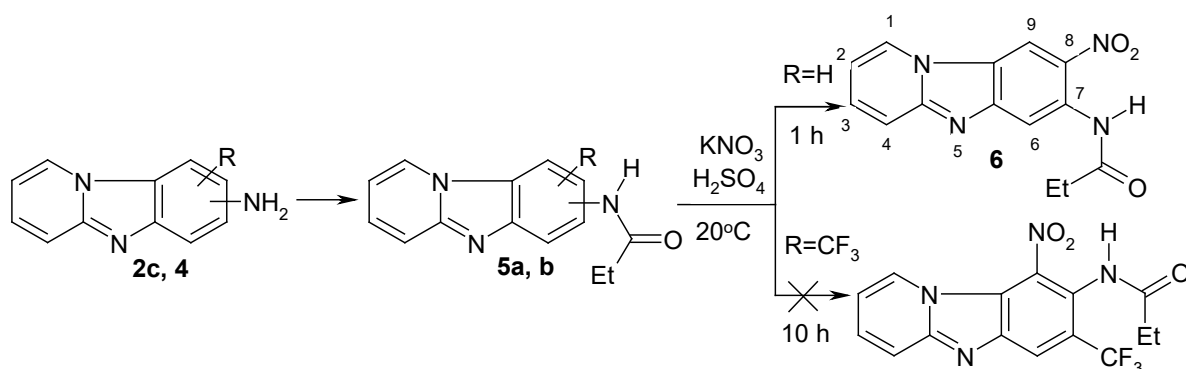


Рис. 2. Фрагменты ¹H ЯМР-спектров 7-трифторметил-8-нитропиридо[1,2-а]бензимидазола (**3**) и 7-трифторметилпиридо[1,2-а]бензимидазол-8-амина (**4**) (Bruker DRX400, DMSO-*d*₆, 303 K)



Далее было проведено восстановление 8-нитро-7-трифторметилпиридо[1,2-а]бензимидазола (**3**). Первоначально реакцию восстановления проводили хлоридом олова (II). Однако была получена смесь веществ, содержащая хлорированный продукт. Известно, что процесс восстановления протекает через образование промежуточного соединения - гидроксилamina, а SnCl_2 медленно восстанавливает его до амина. В связи с этим возможно протекание побочного процесса – хлорирования гидроксилamina с дальнейшей перегруппировкой атома хлора в бензольное кольцо [20]. Поэтому в дальнейшем использовался хлорид титана (III). Восстановление спиртового раствора нитропроизводного **3** проводили при 60 °С в течение 0.1 ч. Выход 7-трифторметилпиридо[1,2-а]бензимидазол-8-амина (**4**) составил 94%. В ^1H ЯМР-спектре сигнал протонов аминогруппы выходил в области 5.48 м.д. и имел вид широкого синглета. По сравнению со спектром нитросоединения **3** происходило сильное смещение сигнала протона H^9 в более сильную область спектра (см. рис. 2). Также наблюдалось значительное смещение полосы поглощения другого ароматического протона H^6 с 8.31 м.д. до 7.88 м.д.

Для функционализации аминосоединений **2c** и **4** использовали реакции ацилирования и нитрования:



Гетероциклический амин **2c** вступал в реакцию с пропионовым ангидридом гораздо легче, чем аминосоединение **4**. Уже через 1 ч проведения реакции при комнатной температуре N-(пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-ил)пропионамид (**5a**) был выделен с выходом 96%. Для получения N-(7-трифторметилпиридо[1,2-а]бензимидазол-8-ил)пропионамида (**5b**) процесс ацилирования проводили при 100 °С в течение 2 часов. Выход **5b** составил 79%.

^1H ЯМР-спектр пропионамида **5b** приведен на рис. 3. Сигнал протонов аминогруппы отсутствовал. Фиксировался сигнал протона NH-группы в слабopольной части спектра при 9.65 м.д., а также четко просматривались пики алифатических протонов в сильнопольной части спектра при 2.3 и 1.1 м.д.

Дальнейшую функционализацию ацилированных аминопроизводных пиридо[1,2-а]бензимидазола **5a,b** проводили в ходе электрофильного ароматического замещения.

Реакцию нитрования **5a** проводили 1 ч при 20 °С, используя в качестве нитрующей смеси $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$. Введение нитрогруппы из двух возможных орто-положений к ацилированной аминогруппе реализовывалось в 8-е. Выход N-(8-нитропиридо[1,2-а]бензимидазол-7-ил)пропионамида (**6**) составил 92%.

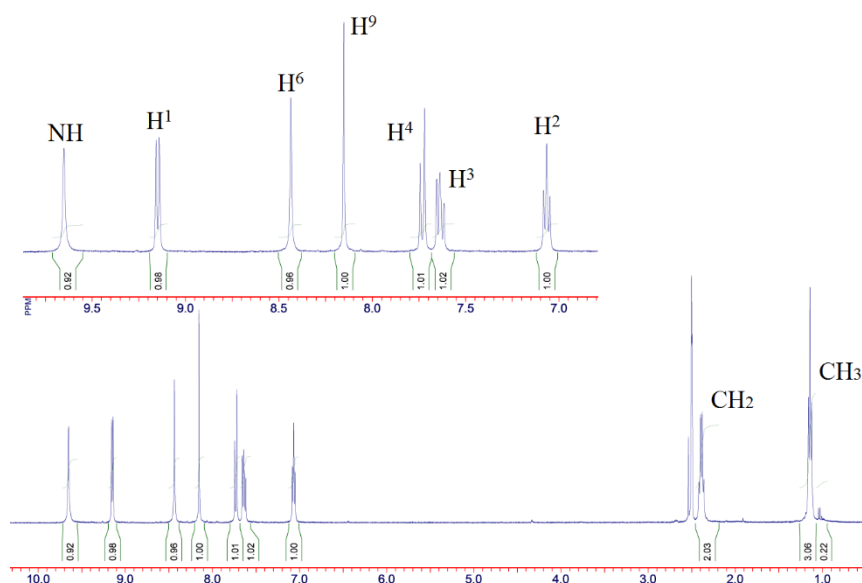


Рис. 3. ^1H ЯМР-спектр N-(7-трифторметилпиридо[1,2-а]бензимидазол-8-ил)пропионамида (**5b**) (Bruker DRX400, DMSO- d_6 , 303 K)

При нитровании **5b** предполагалось, что атака электрофильной частицы также будет происходить в *орто*-положение к ацилированной аминогруппе. Однако продукт реакции S_EAr получить не удалось. Увеличение времени процесса до 10 ч не способствовало протеканию реакции.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие заключения:

- электронная природа заместителя в 7-м положении гетероцикла не влияет на ориентацию реакции S_EAr ;
- 9-положение в пиридо[1,2-а]бензимидазолах сильно дезактивировано. Даже при наличии согласованной ориентации заместителей и наличии сильной электронодонорной группы в *орто*-положении продукт электрофильного замещения получить невозможно;
- предложены эффективные способы синтеза и функционализации аминопроизводных пиридо[1,2-а]бензимидазола. Данные соединения могут быть использованы для разработки на их основе новых лекарственных препаратов.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе Poly Therm A со скоростью нагревания $3\text{ }^\circ\text{C}/\text{мин}$ и не корректировали. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «BrukerDRX-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 соединений **2a,b**.

К раствору 0.0036 моль хлорида N-(2-нитро-4-R-фенил)пиридиния (**1a,b**) в 10 мл изопропилового спирта и 3 мл воды вносили 0.0075 моль хлорида олова (II),



растворенного в 10 мл 4%-ной соляной кислоты. Реакцию вели при температуре 40 °С в течение 0.1 ч. По окончании синтеза реакционную смесь охлаждали и подщелачивали до $\text{pH} = 7-8$ с помощью водного раствора аммиака. Далее экстрагировали образовавшийся осадок хлороформом. После отгонки хлороформа получали вещества **2a,b**.

7-трифторметилпиридо[1,2-а]бензимидазол (2a)

Выход 98%. Т. пл. 233-235 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ , мд: 7.09 т (1H, H^2 , $J = 6.7$ Гц), 7.66 т (1H, H^3 , $J = 8.0$ Гц), 7.68 д (1H, H^9 , $J = 8.0$ Гц), 7.75 д (1H, H^4 , $J = 9.0$ Гц), 8.16 д (1H, H^6 , $J = 1.5$ Гц), 8.53 дд (1H, H^8 , $J = 2$ Гц, $J = 8$ Гц), 9.15 д (1H, H^1 , $J = 6.8$ Гц). Спектр ^{13}C ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , мд: 111.33; 111.82; 117.31; 117.99; 125.57; 126.32; 128.20; 128.63; 130.23; 131.17; 142.75; 149.29. Найдено: m/z 237.0637 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_2^+$. Вычислено: M 237.0634.

7-нитропиридо[1,2-а]бензимидазол (2b)

Выход 94%. Т. пл. 280-284 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ , мд: 7.11 (т, 1H, H^2 , $J = 7$ Гц); 7.67 (т, 1H, H^3 , $J = 7.5$ Гц); 7.78 (д, 1H, H^4 , $J = 9.0$ Гц); 8.20 (дд, 1H, H^8 , $J = 8.5$ Гц, $J = 2.0$ Гц); 8.50 (д, 1H, H^9 , $J = 8.5$ Гц); 8.64 (д, 1H, H^6 , $J = 1.5$ Гц); 9.13 (д, 1H, H^1 , $J = 7.0$ Гц). Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ , мд: 112.4, 113.4, 115.5, 115.8, 118.1, 128.1, 132.4, 133.3, 144.2, 146.6, 151.5. Найдено: m/z 214.0611 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: m/z 214.0617.

Методика синтеза 8-нитро-7-трифторметилпиридо[1,2-а]бензимидазола (3)

К раствору 0.005 моль **2a** в 30 мл H_2SO_4 при 25 °С медленно прикапывали 0.0055 моль KNO_3 в 15 мл H_2SO_4 и перемешивали 1.5 часа при 30 °С. Полученный раствор выливали в лед, нейтрализовали NH_4OH до $\text{pH} = 7-8$. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали несколько раз водой и сушили.

Выход 96%. Т. пл. 225-228 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ , мд: 7.23 (тд, 1H, H^2 , $J = 6.6$, $J = 1.4$ Гц); 7.80 дд (1H, H^3 , $J = 9.2$, $J = 6.5$, $J = 1.2$ Гц); 7.83 дт (1H, H^4 , $J = 9.2$, $J = 1.2$ Гц); 8.31 с (1H, H^6 , $J = 7.2$); 9.32 дт (1H, H^1 , $J = 6.8$, $J = 1.1$ Гц); 9.38 с (1H, H^9 , $J = 8.45$). Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ , мд: 152.1 (C^{4a}), 145.3 (C^{5a}), 139.5 (C^8), 133.6 (C^3), 129.2 (C^{9a}), 128.4 (C^1), 122.8 (кв, CF_3 , J 272.5 Гц), 119.4 (кв, C^7 , J 33.0 Гц), 118.7 (кв, C^6 , J 6.0 Гц), 117.4 (C^4), 112.8 (C^2), 112.7 (C^9). Найдено: m/z 282.0485 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ Вычислено: m/z 282.0492.

Методика синтеза соединений 2с и 4

К раствору 0.0035 моль **2b** или **3** в 125 мл изопропилового спирта приливали 24 мл (0.028 моль) 15%-го раствора хлорида титана (III) в 10%-ной соляной кислоте и перемешивали 0.1 ч при температуре 60 °С. Затем реакционную массу охлаждали, переводили среду до $\text{pH}=7-8$ с помощью 25%-го водного раствора аммиака. Экстрагировали выпавший осадок несколькими порциями горячего хлороформа и отгоняли растворитель.

пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-амин (2с)

Выход 95%. Т. пл. 178-182 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ , мд: 5.10 с (2H, NH_2 , $J = 6.7$ Гц); 6.87-6.91 м (1H, H^2 , $J = 7.4$ Гц); 7.44 м (1H, H^3 , $J = 6.72$ Гц); 6.7 д (1H, H^8 , $J = 6.8$ Гц); 7.52 с (1H, H^9 , $J = 9.15$ Гц); 7.56 д (1H, H^4 , $J = 9.3$ Гц); 7.88 с (1H, H^6 , $J = 8.51$ Гц); 8.72 д (1H, H^1 , $J = 6.9$ Гц). Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ , мд: 100.9, 110.1, 111.6, 112.4, 116.5, 121.7, 126.8, 129.1, 146.5, 148.1, 148.3. Найдено: m/z 184.0868 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3$ Вычислено: m/z 184.0875.

**7-трифторметилпиридо[1,2-а]бензимидазол-8-амин (4)**

Выход 98%. Т. пл. 233-235 °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ, мд: 5.40 с (2H, NH₂, *J* = 6.8 Гц); 6.87-6.91 м (1H, H², *J* = 7.4 Гц); 7.44 м (1H, H³, *J* = 6.72 Гц); 7.52 с (1H, H⁹, *J* = 9.15 Гц); 7.56 д (1H, H⁴, *J* = 9.3 Гц); 7.88 с (1H, H⁶, *J* = 8.51 Гц); 8.72 д (1H, H¹, *J* = 6.9 Гц). Спектр ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ, мд: 97.0, 110.2, 112.8 кв (*J* 6.0 Гц), 117.0 кв (*J* 33.0 Гц), 124.1 кв (CF₃, *J* 272 Гц), 126.2, 126.7, 129.5, 132.1, 135.3, 140.9, 147.8 Найдено: *m/z* 252.0743 [M+H]⁺. C₁₂H₉F₃N₃ Вычислено: *m/z* 252.0749.

Методика синтеза соединений 5a,b

К раствору 0.0025 моль **2c** или **4** в 5 мл ДМФА приливали 0.003 моль пропионового ангидрида. Реакционную массу перемешивали при 20 °С 1 ч для синтеза **5a** и 2 ч при 100 °С для синтеза **5b**. Затем охлаждали раствор до комнатной температуры и приливали 50 мл воды при помешивании. Отфильтровывали выпавший осадок под вакуумом и сушили.

N-(пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-ил)пропионамид (5a)

Выход 96%. Т. пл. 189-193 °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ, мд: 1.12 т (3H, CH₃, *J* = 7.7 Гц); 2.36 кв (2H, CH₂, *J* = 7.5 Гц); 7.06 т (1H, H², *J* = 6.7 Гц); 7.62 т (1H, H³, *J* = 9.0 Гц); 6.7 д (1H, H⁸, *J* = 6.8 Гц); 7.73 д (1H, H⁴, *J* = 9.3 Гц); 8.15 с (1H, H⁹, *J* = 8.3 Гц); 8.43 с (1H, H⁶, *J* = 6.8 Гц); 9.14 д (1H, H¹, *J* = 6.9 Гц); 9.34 с (1H, NH, *J* = 8.3 Гц).

N-(7-трифторметилпиридо[1,2-а]бензимидазол-8-ил)пропионамид (5b)

Выход 79%. Т.пл. 241-245 °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ, мд: 1.14 т (3H, CH₃, *J* = 7.5 Гц); 2.39 кв (2H, CH₂, *J* = 7.6 Гц); 7.06 т (1H, H², *J* = 6.7 Гц); 7.62 т (1H, H³, *J* = 9.0 Гц); 7.73 д (1H, H⁴, *J* = 9.3 Гц); 8.15 с (1H, H⁹, *J* = 8.3 Гц); 8.43 с (1H, H⁶, *J* = 6.8 Гц); 9.14 д (1H, H¹, *J* = 6.9 Гц); 9.64 с (1H, NH, *J* = 8.4 Гц).

Методика синтеза N-(8-нитропиридо[1,2-а]бензимидазол-7-ил)пропионамида (6)

К раствору 0.002 моль **5a** в 10 мл концентрированной серной кислоты медленно прикапывали нитрующую смесь 0.0022 моль KNO₃ в 7 мл H₂SO₄ и перемешивали 1 ч при 20 °С. Затем полученный раствор выливали в лед, обрабатывали водным раствором аммиака до pH = 7-8. Образовавшийся осадок отфильтровывали под вакуумом, тщательно промывали водой и сушили.

Выход 92%. Т. пл. 207-211 °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ, мд: 1.12 т (3H, CH₃, *J* = 7.7 Гц); 2.36 кв (2H, CH₂, *J* = 7.5 Гц); 7.06 т (1H, H(2), *J* = 6.7 Гц); 7.62 т (1H, H(3), *J* = 9.0 Гц); 7.73 д (1H, H(4), *J* = 9.3 Гц); 8.15 с (1H, H(9), *J* = 8.3 Гц); 8.43 с (1H, H(6), *J* = 6.8 Гц); 9.14 д (1H, H(1), *J* = 6.9 Гц); 9.34 с (1H, NH, *J* = 8.3 Гц).

Исследование выполнено в рамках Программы развития ЯрГУ, проект № П2-К-1-Г-1/2021

Список источников

1. Darwish S.A.Z., Elbayaa R.Y., Ashour H.M.A., Khalil M.A., Badawey E.A.M. Potential Anticancer Agents: Design, Synthesis of New Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles and Related Derivatives Linked to Alkylating Fragments // *Med. Chem.* 2018. Vol. 8. P. 86-95. DOI: 10.4172/2161-0444.1000498.



2. **Teng Q.-H., Peng X.-J., Mo Z.-Y., Xu Y.-L., Tang H.-T., Wang H.-S., Sun H.-B., Pan Y.-M.** Transition-Metal-Free C-N and C-C Formation: Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridines and 2-Pyridones From Ynones // *Green Chem.* 2018. Vol. 20. P. 2007-2012. DOI: 10.1039/C8GC00069G.
3. **Okombo J., Brunschwig C., Singh K., Dziwornu G.A., Barnard L., Njoroge M., Wittlin S., Chibale K.** Antimalarial Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole Derivatives with Mannich Base Side Chains: Synthesis, Pharmacological Evaluation and Reactive Metabolite Trapping Studies // *ACS Infect. Dis.* 2019. Vol. 5. P. 372-384. DOI: 10.1021/acsinfecdis.8b00279
4. **Korkor C.M., Garnie L.F., Amod L., Egan T.J., Chibale K.** Intrinsic Fluorescence Properties of Antimalarial Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles Facilitate Subcellular Accumulation and Mechanistic Studies in the Human Malaria Parasite *Plasmodium falciparum* // *Org. Biomol. Chem.* 2020. V. 18. P. 8668-8676. DOI: 10.1039/D0OB01730B.
5. **Mayoka G., Keiser J., Häberli C., Chibale K.** Structure-Activity Relationship and *in Vitro* Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity (ADMET) Studies of N-aryl 3-Trifluoromethyl Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles That Are Efficacious in a Mouse Model of Schistosomiasis // *ACS Infect. Dis.* 2019. Vol. 5. P. 418-429. DOI: 10.1021/acsinfecdis.8b00313.
6. **Probst A., Chisanga K., Dziwornu G.A., Haerberli C., Keiser J., Chibale K.** Expanding the activity profile of pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles: Synthesis and evaluation of novel N1-1-phenylethylamine derivatives against *Schistosoma mansoni* // *ACS Infect. Dis.* 2021. Vol. 7. P. 1032-1043. DOI: 10.1021/acsinfecdis.0c00278.
7. **Бегунов Р.С., Зайцева Ю.В., Соколов А.А., Егоров Д.О., Филимонов С.И.** Синтез и антибактериальная активность 1,2,3,4-тетрагидро- и пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов // *Хим.-фарм. журн.* 2022. Т. 56, № 1. С. 25-31. DOI: 10.1007/s11094-022-02596-0.
8. **Song G., Liu A., Jiang H., Ji R., Dong J., Ge Y.** A FRET-based ratiometric fluorescent probe for detection of intrinsically generated SO₂ derivatives in Mitochondria // *Analytica Chimica Acta.* 2019. Vol. 1053. P. 148-154. DOI: 10.1016/j.aca.2018.11.052.
9. **Sagiri A.** A new approach for the synthesis of fluorescent pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles // *Synthetic commun.* 2020. Vol. 50. P. 3298-3307. DOI: 10.1080/00397911.2020.1800742.
10. **Anderson J.C., Chang C.-H., Jathoul A.P., Syed A.J.** Synthesis and bioluminescence of electronically modified and rotationally restricted colour-shifting infraluciferin analogues // *Tetrahedron.* 2019. Vol. 75. P. 347-356. DOI: 10.1016/j.tet.2018.11.061.
11. **Weiwei Zhang, Hui-Jing Li, Meirong Wang, Li-Juan Wang, Ai-Han Zhang, Yan-Chao Wu.** Highly effective inhibition of mild steel corrosion in HCl solution by using pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles // *New J. Chem.* 2019. Vol. 43. P. 413-426. DOI: 10.1039/c8nj04028a.
12. **Рачинская О.А., Попов К.В., Рызванович Г.А., Большева Н.Л., Бегунов Р.С., Юркевич О.Ю., Зеленин А.В., Муравенко О.В.** Повышение разрешающей способности хромосомного анализа с помощью пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов // *Генетика.* 2012. Т. 48, № 10. С. 1228-1236. DOI: 10.1134/s1022795412100080.
13. **Yang Kai, Luo Shi-He, Chen Si-Hong, Cao Xi-Ying, Zhou Yong-Jun, Lin Yan-Lan, Huo Yan-Ping, Wang Zhao-Yang.** Simple inorganic base promoted C-N and C-C formation: synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridines as functional AIEgens used for detecting picric acid // *Org. Biomol. Chem.* 2021. Vol. 19. P. 8133-8139. DOI: 10.1039/D1OB01424B.
14. **Leng J., Xin J., Zhou H., Li K., Hu W., Zhang Y.** Theoretical insights into sensing performances of rhodamine-contained two-photon fluorescent probes for mercury ion // *Int. J. Quantum Chem.* 2021. Vol. 121. e26435. DOI: 10.1002/qua.26435.
15. **Ge Y., Zheng X., Ji R., Shen S., Cao X.** A new pyrido[1,2-*a*]benzimidazole-rhodamine FRET system as an efficient ratiometric fluorescent probe for Cu²⁺ in living cells // *Anal. Chim. Acta.* 2017. Vol. 965. P. 103-110. DOI: 10.1016/j.aca.2017.02.006.
16. **Bodo Lipke.** Zur Kenntnis von N-(Phenyl)-pyridiniumsalzen // *Z. Chem.* 1970. Vol. 10. P. 463. DOI: 10.1002/zfch.19700101207.
17. **Бегунов Р.С., Соколов А.А., Шебунина Т.В.** Влияние природы восстанавливающего агента на процесс восстановления хлоридов N(2-нитрофенил)пиридиния // *Журнал органической химии.* 2013. Т. 49. № 5. С. 789-791. DOI: 10.1134/S1070428013050291.



18. **Бегунов Р.С., Соколов А.А.** Реакция восстановительной внутримолекулярной гетероциклизации хлоридов N-(2-нитроарил)пиридиния солями металлов переменной валентности // *Журнал органической химии*. 2014. Т. 50, № 8. С. 1234-1236. DOI: 10.1134/S1070428014080296.
19. **Бегунов Р.С., Соколов А.А., Сажина А.А.** Влияние температуры и природы протонирующего агента на восстановление хлоридов N-(2-нитроарил)пиридиния // *Журнал органической химии*. 2015. Т. 50, № 8. С. 1215-1217. DOI: 10.1134/S1070428015080266.
20. **Бегунов Р.С., Соколов А.А.** Однореакторное восстановление и галогенирование N-(2,4-динитрофенил)пиперидина // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, вып. 2. С. 30-36. DOI: 10.52957/27821900_2022_02_30. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no2>

Поступила в редакцию 10.11.2022

Одобрена после рецензирования 14.11.2022

Принята к опубликованию 09.12.2022



Научная статья

УДК 547.785.51

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_39

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОТОКОВ В СТРУЙНОМ ОДНОСТУПЕНЧАТОМ РЕАКТОРЕ СЕРНОКИСЛОТНОГО АЛКИЛИРОВАНИЯ

И. С. Гуданов, А. Е. Лебедев, А. Б. Капранова, А. А. Ватагин, Д. С. Долгин

Илья Сергеевич Гуданов, канд. техн. наук, доцент; Антон Евгеньевич Лебедев, д-р техн. наук, доцент; Анна Борисовна Капранова, д-р физ.-мат. наук, профессор; Александр Александрович Ватагин, старший преподаватель; Дмитрий Сергеевич Долгин, старший преподаватель, Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, goudanov@yandex.ru, lae4444@mail.ru, Vatagerr@bk.ru, dim_dol.94@mail.ru

Ключевые слова: алкилирование, реактор, структура потока, геометрия реактора, сечение, гидравлическое сопротивление

Аннотация. В статье рассматривается реактор сернокислотного алкилирования струйного типа, предназначенный для получения высокооктанового компонента бензиновой фракции и авиационного топлива. В промышленных условиях в качестве сырья обычно используют узкие фракции, содержащие необходимые углеводороды. Из парафиновых углеводородов наибольшее практическое значение для алкилирования имеет изобутан. В настоящее время изобутан используется как сырье в сравнительно небольших количествах. Качество получаемого алкилата снижается в зависимости от используемого олефина. На промышленных установках организуются новые технические мероприятия, направленные на улучшение технико-экономических показателей работы. Таким образом, основными тенденциями современного процесса сернокислотного алкилирования являются: строительство новых мощных установок на основе совершенных технологий; увеличение ресурсов сырья для производства алкилбензина; поиск новых методов и катализаторов алкилирования изобутана олефинами и разработка на их основе высокоэффективных технологий.

Для цитирования:

Гуданов И.С., Лебедев А.Е., Капранова А.Б., Ватагин А.А., Долгин Д.С. Изучение структуры потоков в струйном одноступенчатом реакторе сернокислотного алкилирования // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022 Т. 3, вып. 4. С. 39-43. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Введение

Из-за повышения количества используемого изобутана и серной кислоты для проведения реакции в промышленных условиях предпочитают алкилирование изобутана смесью бутиленов, которая может быть получена во многих крупнотоннажных процессах вторичной переработки нефти. Выход и качество продуктов алкилирования



определяется не только свойствами сырья и катализатора, но и условиями технологического процесса, такими как давление, температура, концентрация серной кислоты; концентрация изобутана в реакционной зоне, продолжительностью реакции и др. [1-3].

На эффективность процесса особое влияние оказывает конструкция реактора. Традиционно для сернокислотного алкилирования используют емкостные реакторы со струйным и механическим перемешиванием, с различными способами отвода избытка тепла реакции. Многообразие конструктивных оформлений реакционного оборудования обусловлено поиском компромисса между затратами изобутана, кислоты, временем реакции и качеством получаемого алкилата.

Основные стадии процесса сернокислотного алкилирования показаны на рис. 1. В качестве сырья для алкилирования на современных заводах обычно применяют бутан-бутиленовую фракцию. Технологическая схема установки сернокислотного алкилирования изобутана бутиленами состоит из следующих основных этапов: подготовка сырья, зона реакции, обработка углеводородной смеси, фракционирование продуктов [4-5].

В настоящее время существует множество технологических схем процесса сернокислотного алкилирования, но принцип работы у всех схожий. Сырьевая смесь, рециркулирующий изобутан и кислота подаются циркуляционными насосами по трубам и распыляются через сопла в реактор. При этом образуется тонкая эмульсия сырья с кислотой. Некоторое количество смеси выводится снизу реактора в холодильник для снятия тепла алкилирования с помощью хладагента и снова подается в трубы реактора. Продолжительность полного цикла циркуляции составляет 1-2 минуты.

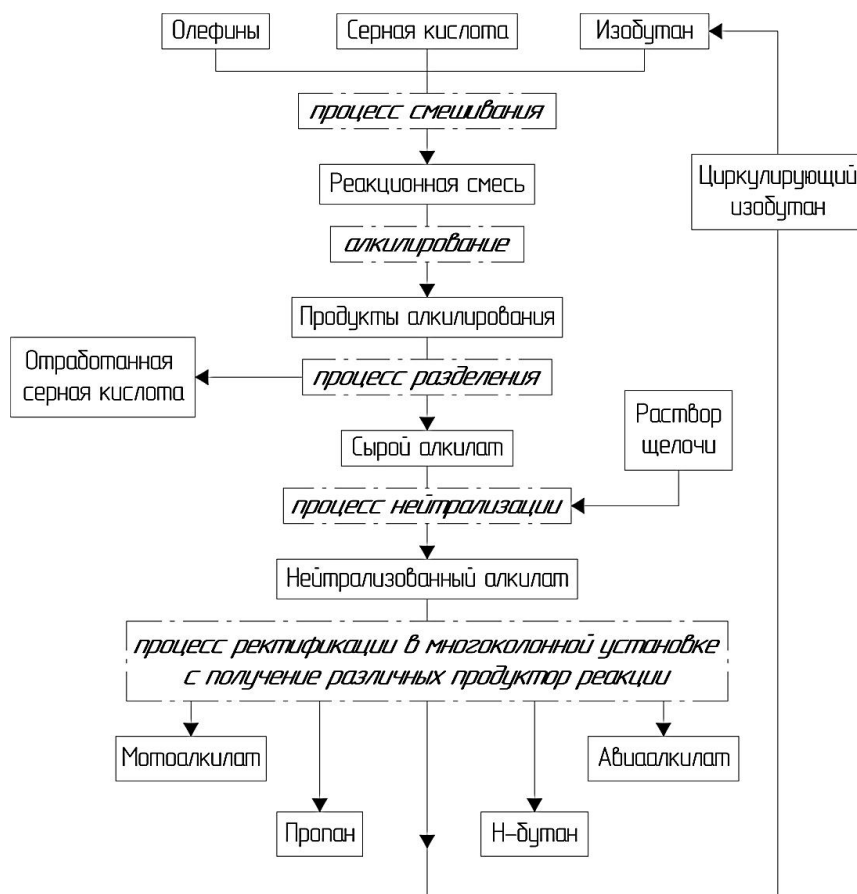


Рис. 1. Основные стадии сернокислотного алкилирования



Часть эмульсии из реактора непрерывно выводится в отстойник, где разделяется на углеводороды и кислоту. Углеводороды – это непрореагировавшая часть и алкилат, которые направляются на фракционирование, а кислота возвращается в реактор. Выделенный во фракционирующем отделении изобутан также возвращается в реактор [6].

Структура потока в реакторе сернокислотного алкилирования

Опыт эксплуатации действующего струйного реактора алкилирования с 2010 г. на установке 25/7 ОАО «Славнефть-ЯНОС» показал достаточно низкое значение коэффициента эжекции (1,5-1,8) [1-4]. Как было установлено, одной из причин являлось повышенное гидравлическое сопротивление циркуляционному потоку на некоторых участках реактора, в частности, - на участке сопел [1, 7, 10, 11]. Не вызывает сомнения также влияние зон отрыва потока на входе во внутреннюю циркуляционную трубу, а также вязкое пристеночное трение, обусловленное большим содержанием концентрированной серной кислоты [1-10].

Одним из способов уменьшения гидравлического сопротивления циркуляционному потоку в рамках модификации только элемента реактора «тарелка + сопла» было предложено использовать сопла меньшего объема за счет уменьшения их высоты (300 мм вместо 340 мм) при сохраненных диаметрах сопла среза (55 мм) и входа [1].

Для этих целей было проведено моделирование гидродинамической обстановки во внутреннем объеме реактора. С использованием современных систем автоматизированного проектирования была разработана 3D-модель

струйного реактора, осуществлено формирование расчетной сетки с требуемыми параметрами элементов и проведен численный расчет. На рис. 2 показана схема реактора и фрагмент нерегулярной Т-сита на его поверхности.

Некоторые результаты расчётов:

- коэффициент эжекции $K = 2,2-2,5$ (вариация зависит от выбора модели турбулентности, для модели $k-\varepsilon - 2,5$) (минимальное повышение не менее 30%);
- скорость на срезе сопла 14 м/с;
- перепад давления в сопле 1,5 атм. (в предыдущем варианте 0,6 атм.);
- время пребывания – максимальное 42 с, среднее 12 с.

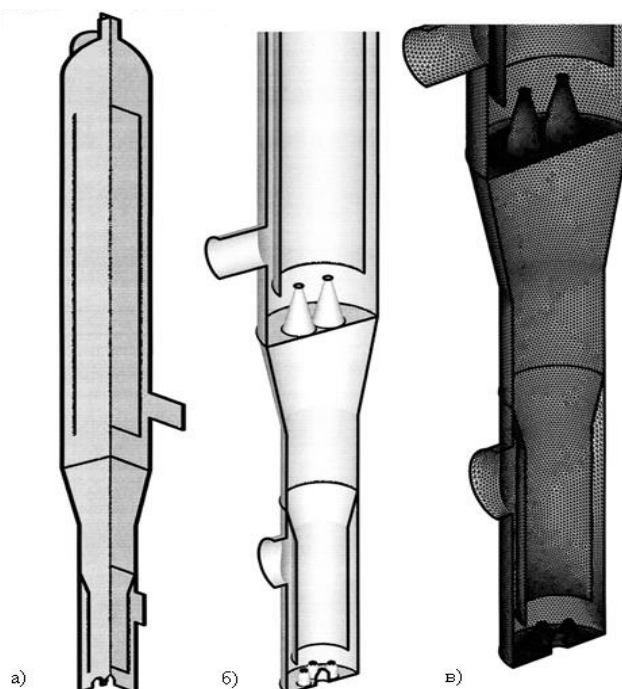


Рис. 2. Геометрия реактора и расчётная сетка: а – контрольные сечения среза; б – геометрия в разрезе; в – нерегулярная Т-сетка на поверхности изделия



Численные результаты, представленные по данному реактору, были получены с помощью программно-вычислительного комплекса OpenCFDLimited. Основные из них линии тока и изоантуры скорости в контрольных сечениях реактора показаны на рис. 3 б.

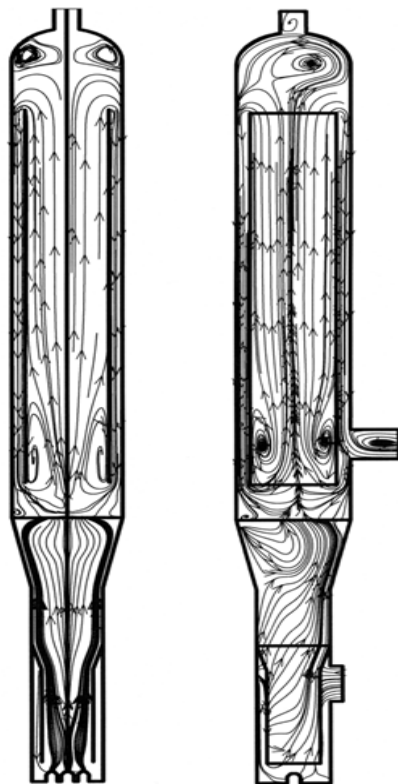


Рис. 3. Линии потока в сечениях

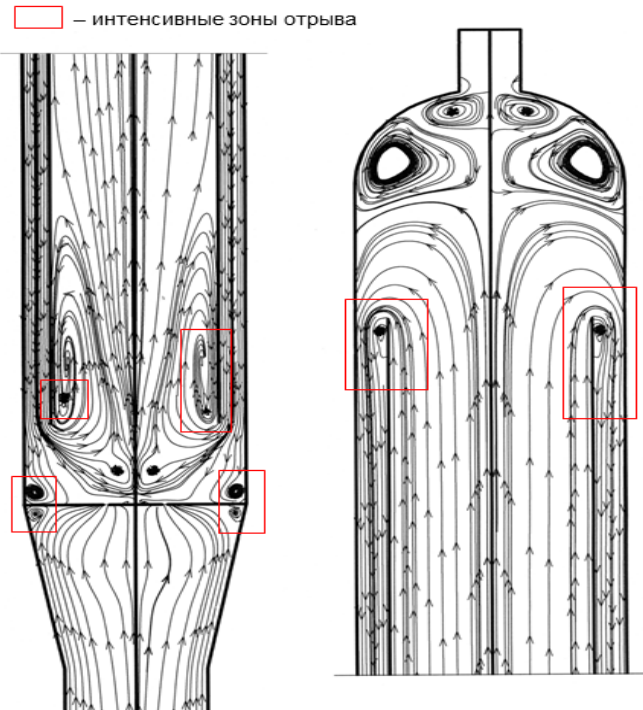


Рис. 4. Детализация структуры потоков

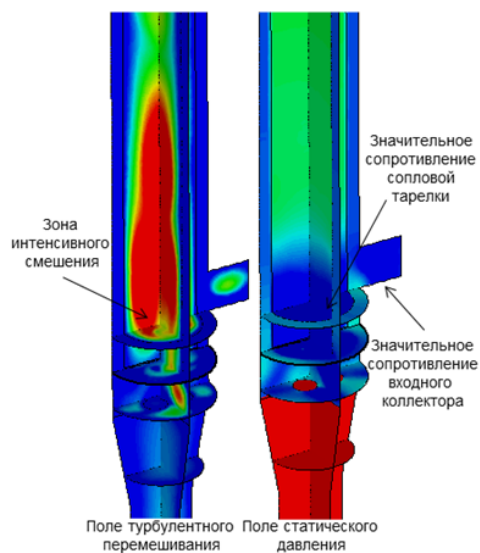


Рис. 5. Зоны смешения реагентов в реакторе

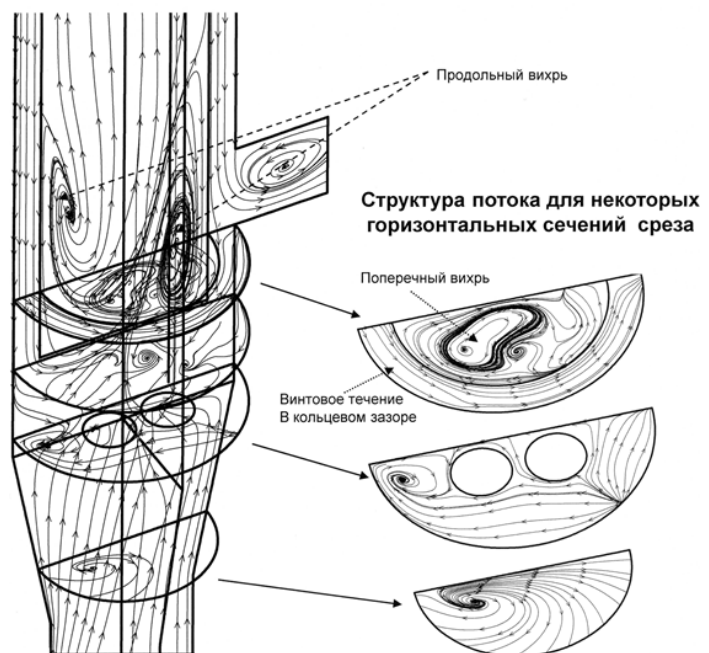


Рис. 6. Детализация линий потока в продольных и поперечных сечениях реактора



Выводы и рекомендации

Основные выводы по проведенному анализу, а также результаты расчета следующие:

1. Наличие продольных вихрей, приводящих к отрывным течениям на входе в циркуляционную трубу снизу и выходе из неё сверху;
2. Возникновение поперечных вихрей вокруг сопел эмульгационной решётки и в коническом переходе на выходе из зоны диспергирования приводит к различному времени пребывания компонентов в реакционном объёме и образованию побочных продуктов;
3. Большое сопротивление сопловой решётки ведёт к снижению производительности, увеличению областей низкой интенсивности перемешивания;
4. Низкая эффективность работы распределительных устройств коллектора ввода олефинового сырья;
5. Несовершенство конструкции форсунок нижней решётки.

Список источников

1. Долгин Д.С., Гуданов И.С., Лебедев А.Е., Ватагин А.А. К вопросу о повышении эффективности струйного реактора сернокислотного алкилирования // *Химическое и нефтегазовое машиностроение*. 2022 № 7. С. 7-9.
2. Гуданов И.С., Лебедев А.Е., Капранова А.Б., Сибрина Т.М., Виноградова Е.А. Математическая модель структуры потоков в пульсационном кристаллизаторе // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т. 2, вып. 1. С. 91–102. DOI: 10.52957/27821900_2021_01_86. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021tom2no1>
3. Гуданов И.С., Лебедев А.С., Ватагин А.А., Долгин Д.С. Разработка высокоэффективной конструкции струйного реактора сернокислотного алкилирования // *Инженерный вестник Дона*. 2018. № 4. URL: <http://www.ivdon.ru/ru/magazine/archive/n4y2018/5262>
4. Gudanov I.S., Lebedev A.E., Dolgin D.S. Problem of Updating Design of Horizontal Cascade Reactor for Sulfuric Acid Alkylation of Isoparaffins by Olefins // *Chemical and Petroleum Engineering*. 2020. Vol. 55(11-12). P. 958-962. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10556-020-00720-z> DOI 10.1007/s10556-020-00720-z
5. ОАО «Славнефть-Ярославнефтеоргсинтез». Технологический регламент установки сернокислотного алкилирования. Ярославль, 2003.
6. Козлов Б.И. Процессы алкилирования, изомеризации и полимеризации в нефтепереработке. М.: Химия, 1990. 65 с.
7. Капранова А.Б., Лебедев А.Е., Мельцер А.М., Неклюдов С.В., Брыкалов А.С. Анализ основных характеристик дросселирования жидкости в регулирующем осевом клапане // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т. 1, вып. 1. С. 104–112. DOI: 10.52957/27821900_2021_01_86. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021tom2no1>
8. Тимонин А.С. Основы конструирования и расчета химико-технологического и природоохранного оборудования: Справочник. 2-е изд., перераб. и доп. Калуга, 2002. 850 с.
9. Ахметов С.А. Технология глубокой переработки нефти и газа. Уфа: Гилем, 2002. 672 с.
10. Козин В.Г., Солодова Н.Л., Башкирцева Н.Ю., Абдуллин А.И. Современные технологии производства компонентов моторных топлив. Казань: КГТУ, 2008. 328 с.
11. Романов И.А. Производство бензина. М.: Стройиздат, 2006. 512 с.

Поступила в редакцию 26.11.2022

Одобрена после рецензирования 30.11.2022

Принята к опубликованию 14.12.2022



Научная статья

УДК 547.96

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_44

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-МЕТИЛЬНОГО АНАЛОГА ПРОКАИНА И БЕНЗОКАИНА НА ОСНОВЕ СТРАТЕГИИ СЛИЯНИЯ ФАРМАКОФОРОВ

Н. В. Красникова¹, С. В. Красников²

Красникова Наталия Владимировна, канд. хим. наук, доцент; Красников Сергей Владиславович, д-р хим. наук, ст. науч. сотрудник

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

²ОАО НИИ «Ярсинтез», Ярославль, Россия, krasnikov.ystu.chem@rambler.ru

Ключевые слова:

бензокаин,
Вос- α -аминокислоты,
N,N-карбонилдиимидазол,
4-аминобензойная кислота,
местные анестетики

Аннотация: Разработан рациональный способ синтеза аминокислотных производных N-метильного аналога прокаина и бензокаина с использованием N,N-карбонилдиимидазольного метода в растворе. С использованием комплекса программного обеспечения PASS было выполнено прогнозирование биологической активности серии гибридных соединений, полученных слиянием аминоэфирных и аминоканилидных анестетиков. Было показано, что при слиянии фармакофоров у всех гибридных соединений наблюдается потенциальное отсутствие значимой гепатотоксичности с повышением уровня среднесмертельной дозы как при внутривенном, так и при подкожном способах введения. Синтезированные соединения представляют интерес в качестве потенциальных терапевтических агентов с местноанестезирующей активностью в сочетании с низкой токсичностью.

Для цитирования:

Красникова Н.В., Красников С.В. Дизайн и синтез аминокислотных производных N-метильного аналога прокаина и бензокаина на основе стратегии слияния фармакофоров // От химии к технологии шаг за шагом. 2022. Т. 3, вып. 4. С. 44-52. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Введение

Местные анестетики относятся к широко используемым в клинической практике лекарственным средствам, которые вызывают обратимую местную анестезию в результате потери ноцицепции в определенных областях тела путем блокирования передачи нервных импульсов, не влияя на сознание. С химической точки зрения можно выделить две основные группы местных анестетиков, включающих общий анилиновый фрагмент, а именно аминоэфирные анестетики (например, бензокаин, прокаин, тетракаин, рис. 1) и аминоканилидные анестетики (например, лидокаин, ропивакаин, артикаин, рис. 1) [1]. Молекулы этих лекарств имеют три общих структурных компонента: 1) липофильный ароматический фрагмент; 2) эфирную или амидную связующую группу; 3) фрагмент третичного или вторичного амина [2].



Для местных анестетиков такие показатели, как сила и продолжительность действия, обычно больше у аминоамидных анестетиков по сравнению с аминоэфирными, но в то же время эти показатели сильно зависят от длины и объема алкильных заместителей при вторичном или третичном атоме азота в их структуре [3]. С другой стороны, стабильность, токсичность и способность вызывать аллергические реакции определяются не только структурой, но и местом биотрансформации препарата: либо путем ферментативного гидролиза в плазме (аминоэфирные анестетики), либо при разложении в печени (аминоамидные анестетики).

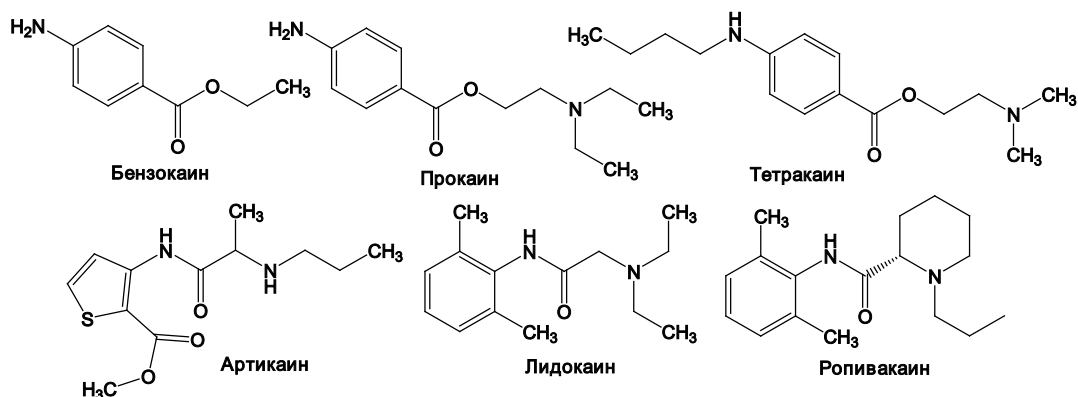


Рис. 1. Структуры некоторых широко используемых локальных анестетиков

Важно отметить, что, несмотря на относительную безопасность упомянутых препаратов, все они проявляют в некоторой степени токсические свойства по отношению к центральной нервной и сердечнососудистой системам [3]. Среди побочных эффектов следует отметить вероятность возникновения ишемического некроза, вызванного раздражающей природой или большими объемами растворов препаратов при инъекциях, а также сильным сужением сосудов в результате сопутствующего вазопрессорного эффекта [2]. Кроме того, существует опасность проявления прямой нейротоксичности в результате инъекций растворов, содержащих высокие концентрации анестетиков (такие как 4%), в особенности артикаина и прилокаина [2].

В этой связи наиболее современными и используемыми в клинической практике местными анестетиками, в первую очередь, в длительных хирургических процедурах, являются производные семейства мепивакаина, наиболее предпочтительные из которых – ропивакаин и бупивакаин [4]. Для этих препаратов было показано, что наиболее безопасным является использование на практике чистых (*S*)-энантиомерных форм, так как при применении (*R*)-энантиомерных форм чаще отмечались случаи остановок сердца [4].

Все эти факты в некоторой мере ограничивают применение местных анестетиков в клинической практике, особенно при необходимости их повторного введения или применения высоких концентраций, и свидетельствуют о необходимости дальнейшей разработки как более эффективных и безопасных препаратов данной группы, так и улучшения свойств и способов синтеза уже известных.

Так, опубликованы сведения о синтезе и результатах *in vivo* исследований серии *N*-алкилпролинанилидов, многие из которых одновременно оказались активнее как поверхностные анестетики и имели более высокий антиаритмический индекс, чем лидокаин, ропивакаин и бупивакаин [5]. Разработаны различные энантиоселективные методы синтеза (*S*)-2-пиперидинкарбоновой кислоты как ключевого интермедиата в



синтезе анестетиков семейства мепивакаина, например, на основе хиральной добавки сультама Оппольцера и этил-*N*-(дифенилметил)глицината со значением энантиомерного избытка ее $> 97\%$ [6]. Исследованы альтернативные клинически важные фармакологические свойства гомологов лидокаина помимо местноанестезирующего и антиаритмического действия, а именно антигистаминная спазмолитическая активности [7]. Исследован синтез ряда адамантанзамещенных производных анестезина, прокаина, прокаинамида и метоклопрамида, обладающих улучшенной липофильностью [8]. Получены гликозидные производные анестезина и предсказана их биологическая активность [9].

Основываясь на сумме вышеприведенных данных, в настоящей работе мы предположили, что новые гибридные соединения общих структур **A** и **B** (рис. 2), полученные в результате слияния фармакофорных фрагментов аминоканидных и аминоэфирных местных анестетиков, не только будут обладать улучшенной биологической активностью в результате синергетического эффекта, но и приобретут повышенный профиль безопасности, а также сниженный уровень лекарственной резистентности. Как известно, стратегия слияния нескольких фармакофоров в одной химической структуре является одной из самых привлекательных концепций в области создания новых терапевтических средств различного действия, особенно в рамках подходов полифармакологии и дизайна лекарственных молекул с многоцелевой активностью [10-14].

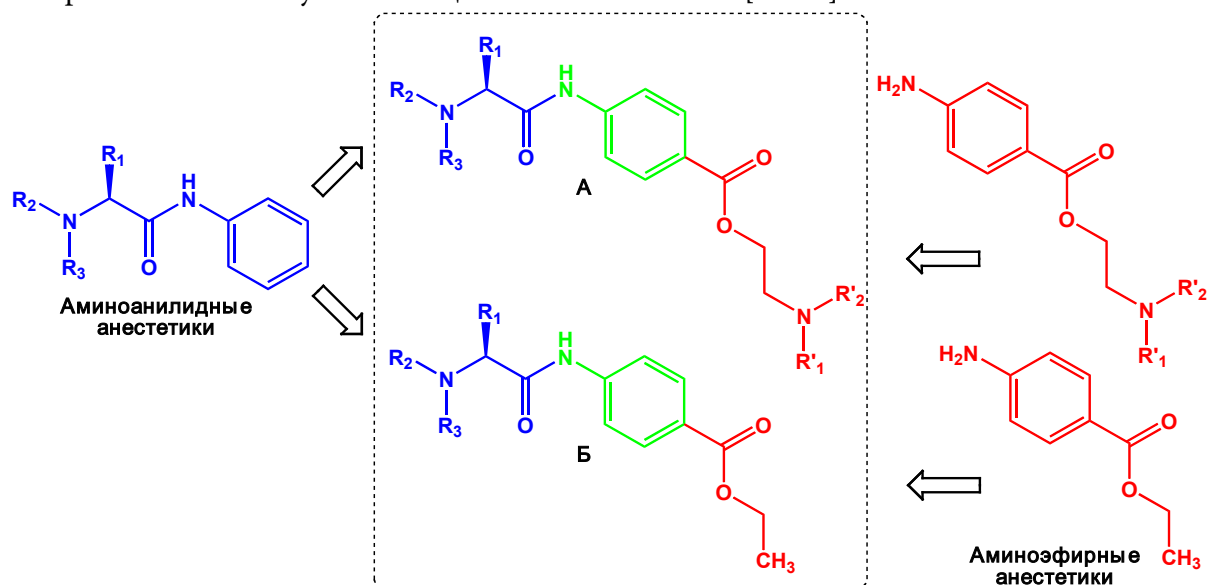


Рис. 2. Структурный дизайн гибридных соединений общих формул **A** и **B** с потенциальной местноанестезирующей активностью

На пресинтетическом этапе было выполнено прогнозирование биологической активности серии гибридных соединений общих структур **A** и **B** с использованием комплекса программного обеспечения на базе программы PASS (*Prediction of activity spectra for substances*) [15-19], позволяющее в онлайн-режиме оценить *in silico* для химических структур различные фармакологическое действие, определить для них наиболее вероятные молекулярные мишени, вероятность наличия некоторых побочных эффектов, а также острую токсичность. Далее был спланирован и осуществлен синтез новых соединений, потенциально обладающих «привлекательным» фармакологическим профилем в качестве местных анестетиков.

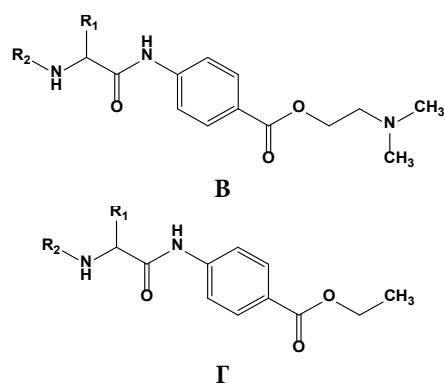


Основная часть

Для реализации поставленной цели на этапе структурного дизайна в качестве исходных аминоэфирных фрагментов изначально были выбраны структуры прокаина и бензокаина. Однако, как оказалось, замена двух этильных радикалов при третичном атоме азота в молекуле прокаина на метильные приводит к полному отсутствию гепатотоксичности при сохранении высокого уровня вероятности местноанестезирующей активности и близком значении острой токсичности (табл. 1), поэтому в дальнейшем в аминоэфирном фрагменте в качестве третичного амина рассматривался только диметиламиноэтильный радикал. В качестве аминоконидного фрагмента были выбраны анилиды α -аминокислот с алифатическим боковым радикалом или циклического строения, поскольку местные анестетики должны характеризоваться достаточно высокой липофильностью [2].

Используя данный подход, были сформированы две небольшие серии гибридных соединений общих формул **В** и **Г**, для которых далее определены вероятности базисных местноанестезирующей и антиаритмической активностей, вероятности проявления аритмии и гепатотоксичности как побочных эффектов и значения острой токсичности при внутривенном и подкожном введении (см. табл. 1). Полученные данные сравнивались с результатами для широко применяемых местных анестетиков, а именно: ропивакаина, лидокаина, бензокаина и прокаина. Здесь следует отметить, что оценка побочного действия ропивакаина, и в меньшей степени лидокаина, выявила высокую вероятность проблем с сердечнососудистой системой, $P_a(\text{ар.}) = 0.844$ и 0.649 соответственно, что совпадает с реальными данными, которые указывались выше, и достаточно выраженную токсичность ропивакаина при подкожном введении.

В целом, общая тенденция для гибридных соединений формулы **В** относительно Ме-прокаина (2-(диметиламино)этил-4-аминобензоата) заключалась в незначительном снижении, примерно на 0.05 ед., вероятности местноанестезирующей активности при ее значении $P_a(\text{л.а.}) > 0.690$ при $P_i(\text{л.а.}) < 0.004$, за исключением случая соединения с саркозиновым фрагментом, для которого вероятность «быть активным» оказалась равной 0.903. Для соединений общей формулы **Г** наблюдалась похожая ситуация при значении $P_a(\text{л.а.}) > 0.453$ при $P_i(\text{л.а.}) < 0.006$, и 0.822 для вероятности «быть активным» у производного саркозина. Практически важным результатом при слиянии фармакофоров оказалось потенциальное отсутствие значимой гепатотоксичности у всех гибридных соединений, за исключением пролиновых производных. Кроме того, для этих соединений наблюдалось сохранение или повышение уровня среднесмертельной дозы при обоих способах введения, за исключением производных пролина, для которых при подкожном введении токсичность возросла в три раза. Уровень возможного наличия аритмии и антиаритмического действия у прогнозируемых соединений оказался не совсем ясен, поскольку разница между $P_a(\text{ар.})$ и $P_i(\text{ар.})$ была небольшой, или эти величины программой не выдавались в качестве результата.





Таким образом, представленные гибридные соединения, а именно: саркозиновое, глициновое, аланиновое, валиновое, лейциновое, фенилаланиновое и пролиновое производные Ме-прокаина и бензокаина общих формул **B** и **Г**, представляют значительный интерес для синтеза и дальнейшего биологического изучения в качестве потенциальных местных анестетиков с пониженными побочными эффектами и пониженной токсичностью.

Синтез соединений общей формулы **B** на основе *n*-аминобензойной кислоты был реализован двумя различными вариантами, отличающимися последовательностью функционализации аминогруппы и карбоксильной группы (рис. 3).

В первом варианте синтез осуществлялся в три стадии. Для этого на первой стадии (S)-Вос- α -аминокислоты предварительно вводились в реакцию с *N,N*-карбонилдимидазолом в абсолютном тетрагидрофуране при температуре 60–66 °С с образованием *in situ* соответствующих имидазолидов (условия **a**, [20]), которые далее реагировали с *n*-аминобензойной кислотой с образованием соответствующих амидокислот (**2.1-7**). На второй стадии в аналогичных условиях проводили реакцию образования сложных эфиров между полученными продуктами и 2-(диметиламино)этанолом (условия **a**), которые далее на третьей стадии подвергали снятию Вос-защиты в избытке раствора HCl в абсолютном тетрагидрофуране (условия **б**).

Во втором варианте сначала из *n*-аминобензойной кислоты в две стадии синтезировали бензокаин [21]. Далее с помощью переэтерификации синтезировали *N*-метильный аналог прокаина с выходом, который затем функционализировали по аминогруппе с дальнейшим снятием Вос-защиты аналогично тому, как в первом варианте.

Таблица 1.

| Общая формула / аминокислота | R ₁ | R ₂ | P _a (a.ap.) ¹ | P _i (a.ap.) ¹ | P _a (l.a.) ² | P _i (l.a.) ² | P _a (ap.) ³ | P _i (ap.) ³ | P _a (г.т.) ⁴ | P _i (г.т.) ⁴ | LD ₅₀ (в.б.) ⁵ , мг/кг | LD ₅₀ (п.к.) ⁶ , мг/кг |
|--------------------------------|---|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Прокаин | - | - | 0.414 | 0.014 | 0.916 | 0.002 | 0.428 | 0.164 | 0.365 | 0.086 | 186 | 985 |
| Ме-прокаин ⁸ | - | - | 0.253 | 0.042 | 0.861 | 0.002 | 0.474 | 0.129 | н.о. ⁷ | н.о. | 185 | 816 |
| В/глицин | H | H | 0.277 | 0.034 | 0.742 | 0.003 | 0.489 | 0.117 | н.о. | н.о. | 255 | 1140 |
| В/аланин | Me | H | 0.242 | 0.045 | 0.816 | 0.003 | 0.360 | 0.222 | н.о. | н.о. | 163 | 1480 |
| В/валин | <i>i</i> -Pr | H | 0.135 | 0.125 | 0.737 | 0.003 | 0.305 | 0.297 | н.о. | н.о. | 177 | 935 |
| В/лейцин | <i>i</i> -Bu | H | 0.142 | 0.114 | 0.816 | 0.003 | 0.324 | 0.265 | н.о. | н.о. | 212 | 800 |
| В/фенилаланин | Bn | H | 0.155 | 0.099 | 0.691 | 0.003 | 0.310 | 0.290 | н.о. | н.о. | 360 | 868 |
| В/саркозин | H | Me | 0.249 | 0.043 | 0.905 | 0.002 | 0.579 | 0.057 | н.о. | н.о. | 150 | 1055 |
| В/пролин | CH ₂ CH ₂ CH ₂ | | 0.164 | 0.090 | 0.775 | 0.003 | 0.619 | 0.041 | 0.403 | 0.256 | 179 | 255 |
| Бензокаин | - | - | н.о. | н.о. | 0.621 | 0.004 | н.о. | н.о. | 0.425 | 0.241 | 721 | 963 |
| Г/глицин | H | H | 0.169 | 0.086 | 0.538 | 0.004 | н.о. | н.о. | н.о. | н.о. | 605 | 3691 |
| Г/аланин | Me | H | 0.131 | 0.131 | 0.521 | 0.004 | н.о. | н.о. | н.о. | н.о. | 720 | 3030 |
| Г/валин | <i>i</i> -Pr | H | н.о. | н.о. | 0.453 | 0.005 | н.о. | н.о. | н.о. | н.о. | 942 | 1435 |
| Г/лейцин | <i>i</i> -Bu | H | н.о. | н.о. | 0.522 | 0.004 | н.о. | н.о. | н.о. | н.о. | 1162 | 3279 |
| Г/фенилаланин | Bn | H | н.о. | н.о. | 0.460 | 0.005 | н.о. | н.о. | н.о. | н.о. | 1319 | 2143 |
| Г/саркозин | H | Me | 0.157 | 0.097 | 0.822 | 0.003 | 0.379 | 0.203 | н.о. | н.о. | 213 | 1573 |
| Г/пролин | CH ₂ CH ₂ CH ₂ | | н.о. | н.о. | 0.534 | 0.004 | 0.392 | 0.192 | 0.532 | 0.179 | 603 | 325 |
| Ропивакаин | - | - | 0.227 | 0.051 | 0.744 | 0.003 | 0.844 | 0.009 | н.о. | н.о. | 182 | 118 |
| Лидокаин | - | - | 0.549 | 0.005 | 0.764 | 0.003 | 0.649 | 0.034 | н.о. | н.о. | 340 | 1282 |

¹a.ap. – антиаритмическое действие; ²л.а. – местноанестезирующее действие; ³ар. – аритмия; ⁴г.т. – гепатотоксичность; ⁵в.б. – внутрибрюшинное введение; ⁶п.к. – подкожное введение; ⁷н.о. – здесь и далее означает «не определялось»;

⁸Ме-прокаин – *N*-метильный аналог прокаина, а именно 2-(диметиламино)этил-4-аминобензоат.

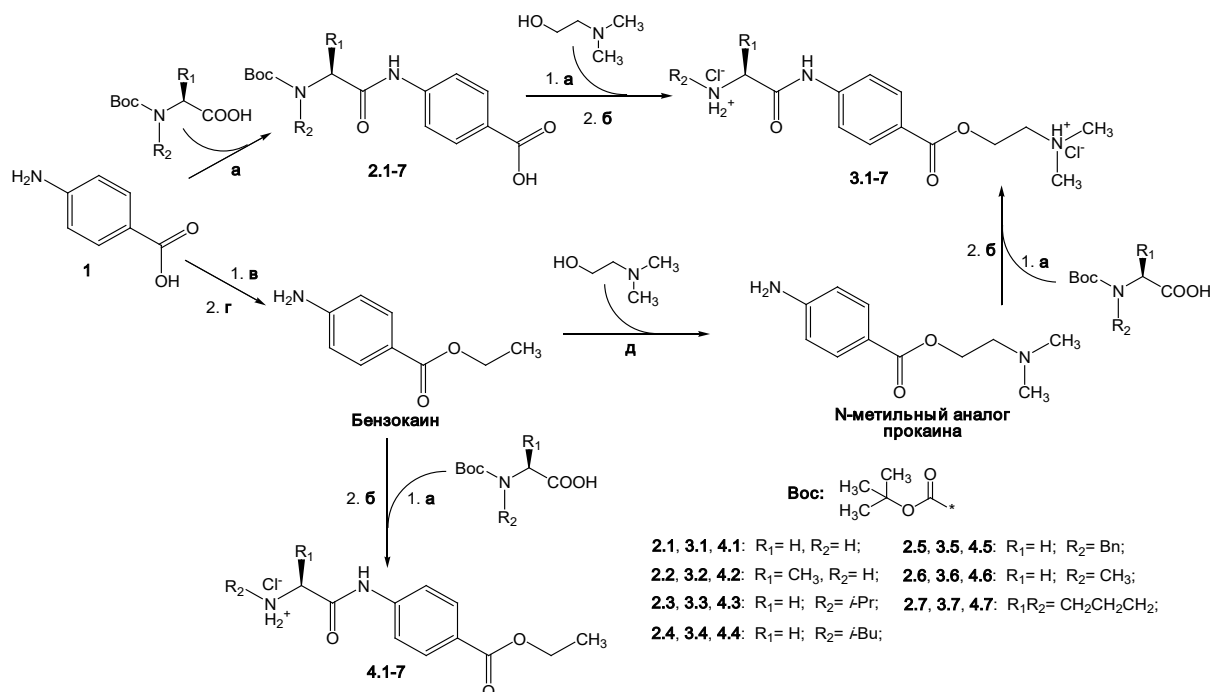


Рис. 3. Схема синтезов, проведенных в данном исследовании. Реагенты и условия: **а** – *N,N*-карбонилдимидазол, тетрагидрофуран, 60–66 °С, 3 ч; **б** – HCl, тетрагидрофуран, *rt*, 7 ч; **в** – AcOH, *rt*, 5 ч; **г** – EtOH, H₂SO₄, *rt*, 6 ч; **д** – (Me)₂N(CH₂)₂OK, *rt*, 5 ч

Экспериментальная часть

Для прогнозирования биологической активности новых гибридных соединений использовался компьютерно-информационный веб-ресурс Way2Drug [15], который включает приложение компьютерной программы PASS Online для оценки одновременно более 4000 видов активности со средней точностью прогнозирования более 95 % (www.way2drug.com/passonline) [17], GUSAR для оценки острой токсичности при различных путях введения лекарств с точностью 92–99% (www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict) [16, 18], а также ADVERPred для оценки таких побочных эффектов, как аритмия, гепатотоксичность, инфаркт миокарда, нефротоксичность, сердечная недостаточность (www.way2drug.com/adverpred) [16]. Молекулярные структуры перед оценкой прогнозируемых свойств предварительно записывались в виде MOL-файлов, которые затем обрабатывались в онлайн-режиме в соответствующих программных приложениях. Полученные в результате для соединений значения вероятности «быть активным» в большинстве случаев превышали значение вероятности «быть неактивным» ($P_a > P_i$) и поэтому могли быть учтены для интерпретации, за исключением случаев, когда эти величины вообще не определялись программой, что интерпретировалось как «неактивно». Если значение $P_a > 0.9$, то есть очень высокое, соединения с большой вероятностью могут оказаться известными фармацевтическими агентами; если $P_a > 0.7$, вероятность экспериментального фармакологического действия считается высокой; если находится $0.5 < P_a < 0.7$, вероятность экспериментального фармакологического действия умеренная; и если значение P_a равно или менее 0.5, то вероятность обнаружения активности экспериментально ниже [17]. Результатом оценки острой токсичности являлись расчетные среднесмертельные



дозы соединений (LD_{50}), выраженные в миллиграммах на килограмм (мг/кг) при двух способах введения (внутрибрюшинном и подкожном).

Спектры ^1H ЯМР регистрировали на приборе Varian «VXR-400» в растворе ДМСО- d_6 . ИК-спектры записывали на приборе Spectrum RX-1 (Perkin Elmer) для веществ в виде суспензии в вазелиновом масле. Температуры плавления определяли на приборе VUCHI Melting Point M-560. Однородность полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии с использованием аналитических пластин Sorbfil (Россия) с нанесенным люминофором (254 нм), при этом применяли элюент состава толуол/ацетон = 8 мл/5 мл, а проявление хроматограмм осуществляли под ультрафиолетовым излучением или в парах йода.

Общая методика синтеза *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-(*S*)-аминокислотных производных *n*-аминобензойной кислоты (**2.1-7**), *N*-метильного аналога прокаина и бензокаина (условия **а**). К раствору 1 ммоль *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-(*S*)-аминокислот в 10 мл ТГФ добавляли 1.15 ммоль *N,N*-карбонилдимидазола. Реакционную массу перемешивали и нагревали до кипения растворителя в течение 1 ч. Далее добавляли 1.20 ммоль амина (*n*-аминобензойной кислоты, бензокаина или *N*-метильного аналога прокаина) или 1.40 ммоль *N,N*-диметиламиноэтанола. Продолжали перемешивание при нагревании еще в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, концентрировали до половины от первоначального объема, а затем разбавляли водой в два раза по объему. После этого к реакционной смеси добавляли 15–20 мл хлористого метилена до полного растворения выделившегося продукта, образовавшийся органический слой отделяли, сушили, упаривали до вязкой массы, которую далее кристаллизовывали в смеси *n*-гексан/диэтиловый эфир в соотношении 1:1 по объему. Выделившиеся твердые продукты отфильтровывали и сушили на воздухе.

Общая методика синтеза гидрохлоридов (*S*)-аминокислотных производных *N*-метильного аналога прокаина (**3.1-5**) и бензокаина (**4.1-5**) (условия **б**). К 2.5 мл 2М раствора HCl в тетрагидрофуране при интенсивном перемешивании добавляли 0.50 ммоль *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*S*-аминокислотных производных *N*-метильного аналога прокаина и бензокаина. Реакционную смесь перемешивали 7 ч при комнатной температуре, далее растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали ацетоном, сушили в вакууме и переосаждали из воды ацетоном, после чего отфильтровывали и сушили на воздухе.

4-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-ацетамидо)бензойная кислота (**2.1**)

Получено 0.24 г (78%). Т.пл. 178–180 °С. R_f 0.25. ИК, ν , cm^{-1} : 3379 (N-H), 1712 (C=O), 1670 (C=O), 1617 (C_6H_4), 1547 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 12.60 (с, 1H), 10.20 (с, 1H), 7.86 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 7.72 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 7.0 (с, 1H), 3.85 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 1.20 (м, 9H).

4-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)бензойная кислота (**2.3**)

Получено 0.25 г (76%). Т.пл. 195–197 °С. R_f 0.20. ИК, ν , cm^{-1} : 3390 (N-H), 2876 (CH_3), 1710 (C=O), 1676 (C=O), 1614 (C_6H_4), 1544 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 12.60 (с, 1H), 10.30 (с, 1H), 7.84 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 7.78 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 6.80 (с, 1H), 3.9 (дд., $J = 8.0$ Гц, $J = 9.0$ Гц, 1H), 1.8 (м, 1H), 1.2 (м, 9H), 0.8 (м, 6H).

4-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-метилацетамидо)бензойная кислота (**2.6**)



Получено 0.27 г (78%). Т.пл. 145–148 °С. R_f 0.28. ИК, ν , см^{-1} : 3390 (N-H), 1710 (C=O), 1670 (C=O), 1619 (C_6H_4), 1547 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 12.50 (с, 1H), 10.40 (с, 1H), 7.68 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 7.74 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 3.85 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.10 (с, 3H), 1.20 (м, 9H).

4-(этил-(2-амино-N-ацетамидо))бензоат гидрохлорид (4.1)

Получено 0.21 г (68%). Т.пл. 111–113 °С. R_f 0.11. ИК, ν , см^{-1} : 3365 (N-H), 1742 (C=O), 1680 (C=O), 1620 (C_6H_4), 1560 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.40 (с, 1H), 7.80 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.60 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 4.5 (с, 1H), 4.2 (м, 2H), 3.78 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 1.28 (с, 3H).

4-(этил-(2-амино-N-метилбутанамидо))бензоат гидрохлорид (4.3)

Получено 0.21 г (66%). Т.пл. 123–125 °С. R_f 0.13. ИК, ν , см^{-1} : 3390 (N-H), 2876 (CH_3), 1745 (C=O), 1678 (C=O), 1620 (C_6H_4), 1540 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.35 (с, 1H), 7.94 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 7.65 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 4.4 (с, 1H), 3.8 (дд., $J = 7.0$ Гц, $J = 8.0$ Гц, 1H), 1.8 (м, 1H), 0.8 (м, 6H).

4-(этил-(2-амино-N-метилацетамидо))бензоат гидрохлорид (4.6)

Получено 0.23 г (59 %). Т.пл. 90–92 °С. R_f 0.18. ИК, ν , см^{-1} : 3390 (N-H), 1748 (C=O), 1660 (C=O), 1612 (C_6H_4), 1549 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.60 (с, 1H), 7.87 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.78 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 4.2 (с, 1H), 3.85 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.15 (с, 3H).

4-(2-аминоацетамид)-N-[2-(диметиламино)этил]бензамид дигидрохлорид (3.1)

Получено 0.19 г (56%). Т.пл. 88–90 °С. R_f 0.32. ИК, ν , см^{-1} : 3390 (N-H), 1745 (C=O), 1680 (C=O), 1621 (C_6H_4), 1555 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.8 (с, 1H), 8.05 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.6 (уш. с, 1H), 4.4 (уш. с, 1H), 4.30 (тр, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.80 (с, 2H), 2.82 (тр, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.29 (с, 6H).

4-(2-аминометилбутанамид)-N-[2-(диметиламино)этил]бензамид дигидрохлорид (3.3)

Получено 0.16 г (53%). Т.пл. 80–83 °С. R_f 0.35. ИК, ν , см^{-1} : 3375 (N-H), 1746 (C=O), 1679 (C=O), 1619 (C_6H_4), 1556 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.2 (с, 1H), 8.05 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.5 (уш. с, 1H), 4.3 (уш. с, 1H), 4.30 (тр, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.52 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 2.82 (тр, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.29 (с, 6H), 1.95 (м, 1H), 0.78–0.89 (м, 6H).

4-(2-амино-N-метилацетамид)-N¹-[2-(диметиламино)этил]бензамид дигидрохлорид (3.6)

Получено 0.15 г (51%). Т.пл. 94–96 °С. R_f 0.29. ИК, ν , см^{-1} : 3379 (N-H), 1738 (C=O), 1685 (C=O), 1617 (C_6H_4), 1551 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.1 (с, 1H), 7.85 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.34 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.8 (уш. с, 1H), 4.6 (уш. с, 1H), 4.28 (тр, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.78 (с, 2H), 2.81 (тр, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.34 (с, 3H), 2.28 (с, 6H).

Список источников

1. **Vardanyan R., Hrybu V.** Synthesis of Best-Seller Drugs. Chapter 2. Local Anesthetics. Academic Press. 2016. DOI: 10.1016/C2012-0-07004-4.
2. **Becker D.E., Reed K.L.** Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations // *Anesth. Prog.* 2012. 59. P. 90–102. DOI: 10.2344/0003-3006-59.2.90.
3. **Ruetsch Y.A., Bönibc T., Borgeat A.** From Cocaine to Ropivacaine: The History of Local Anesthetic Drugs // *Curr. Top. Med. Chem.* 2001. Vol. 1. P. 175–182. DOI: 10.2174/1568026013395335.
4. **Bezerra M.M., Leão R.A.C., Miranda L.S.M., De Souza R.O.M.** A Brief History Behind the Most Used Local Anesthetic // *Tetrahedron.* 2020. Vol. 76, iss. 47. 131628. DOI: 10.1016/j.tet.2020.131628.
5. **Kalinin D.V., Pantsurkin V.I., Syropyatov S.Y. et al.** Synthesis, local anaesthetic and antiarrhythmic activities of N-alkyl derivatives of proline anilides // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 63. P. 144–150. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.02.003.



6. Yang Y., Li L., You Z., Zhang X. A convenient and highly enantioselective synthesis of (S)-2-pipecolic acid: an efficient access to caine anesthetics // *Synth. Commun.* 2021. Vol. 51, iss. 20. P. 3084-3089. DOI: 10.1080/00397911.2021.1961155.
7. Costa J. C. S., Neves J.S. et al. Synthesis and antispasmodic activity of lidocaine derivatives endowed with reduced local anesthetic action // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 1162-1166. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.11.122.
8. Ермохин В.А., Пурьгин П.П., Зарубин Ю.П. Адамантановые производные эфиров амидов 4-аминобензойной кислоты // *Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия.* 2006. № 9 (49). С. 92-96.
9. Джаманбаев Ж.А., Абдурашитова Ю.А., Сарымзакова Р.К., Эралиева М.Г. Синтез углеводовных производных *n*-аминобензойной кислот // *Успехи Современного естествознания.* 2019. № 3. С. 127-132.
10. Ahirwar J., Ahirwar D., Lanjhiyana S. et al. Analgesic and Anti-inflammatory Potential of Merged Pharmacophore Containing 1,2,4-triazoles and Substituted Benzyl Groups via Thio Linkage // *J. Heterocyclic Chem.* 2018. Vol. 49, iss. 4. P. 726-731. DOI 10.1002/jhet.3258.
11. Zhang M., Wei W. et al. Discovery of novel pyrazolopyrimidine derivatives as potent TOR/HDAC bi-functional inhibitors via pharmacophore-merging strategy // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 49. 128286. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.128286.
12. Chen L., Geng H. et al. Rapid entry to bispiro heterocycles merging five pharmacophores using phase-transfer catalysis // *Tetrahedron Lett.* 2021. Vol. 78. 153276. DOI: 10.1016/j.tetlet.2021.153276.
13. Yanagimoto T., Kishimoto S., Kasai Y. et al. Design and synthesis of dual active neovibsanin derivatives based on a chemical structure merging method // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020. Vol. 30, iss. 20. 127497. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127497.
14. Xu Q., Hu M., Li J. et al. Discovery of novel brain-penetrant GluN2B NMDAR antagonists via pharmacophore-merging strategy as anti-stroke therapeutic agents // *Europ. Med. Chem.* 2022. Vol. 227. 113876. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113876.
15. Druzhilovskiy D.S., Rudik A.V., Filimonov D.A. et al. Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing // *Rus. Chem. Bull. Inter. Ed.* 2017. Vol. 66. № 10. P. 1832-1841. DOI: 10.1007/s11172-017-1954-x
16. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction // *Mol. Inf.* 2011. Vol. 30. P. 241-250. DOI: 10.1002/minf.201000151.
17. Ivanov S.M., Lagunin A.A., Rudik A.A., Filimonov D.M. et al. ADVERPred – web service for prediction of adverse effects of drugs // *J. Chem. Inf. Model.* 2017. DOI: 10.1021/acs.jcim.7b00568.
18. Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V. Multi-Targeted Natural Products Evaluation Based on Biological Activity Prediction with PASS // *Current Pharmaceutical Design.* 2010, Vol. 16, № 15. P. 1703-1717. DOI: 10.2174/138161210791164063.
19. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource // *Chem. Heter. Compounds.* 2014. Vol. 50. № 3. P. 444-457. DOI:10.1007/s10593-014-1496-1.
20. Спиридонова А.В., Уваровская П.А., Красникова Н.В., Красников С.В., Розаева Е.Е. Короткие *N*-ацилдипептиды с адамантилбензоильным фрагментом с потенциальной противовирусной активностью // *От химии к технологии шаг за шагом.* 2021. Т. 2, № 2. С. 60-68. DOI: 10.52957/27821900_2021_02_60. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-2>.
21. Хайрутдинов Ф.Г, Ахтямова З.Г, Головин В.В., Князев А.В., Гафаров А.Н., Гильманов Р.З., Собачкина Т.Н. Синтез лекарственных веществ: учебно-методическое пособие. Казань: Изд-во КНИТУ, 2014. 136 с.

Поступила в редакцию 08.11.2022

Одобрена после рецензирования 15.11.2022

Принята к опубликованию 09.12.2022



Научная статья

УДК 547.582.2

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_53

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ АРИЛОКСИФТАЛОНИТРИЛОВ НА ОСНОВЕ 4-ХЛОРФТАЛОНИТРИЛА И 4,5-ДИХЛОРФТАЛОНИТРИЛА

И. Г. Абрамов¹, В. Л. Баклагин¹, В. В. Бухалин¹, В. Е. Майзлиш², А. Е. Рассолова²

Игорь Геннадьевич Абрамов, д-р хим. наук, профессор; Вячеслав Леонидович Баклагин, ассистент, аспирант; Владимир Владимирович Бухалин, студент, Владимир Ефимович Майзлиш, д-р хим. наук, профессор; Анастасия Евгеньевна Рассолова, аспирант.

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

²Ивановский государственный химико-технологический университет, Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия, maizlish@isuct.ru, nastyna_25.05@mail.ru

Ключевые слова:

4-хлорфталонитрил, 4,5-дихлорфталонитрил, активированное ароматическое нуклеофильное замещение, замещённые арилоксифталонитрилы, арилендиоксидифталонитрилы, дибензо[1,4]диоксин

Аннотация: На основе реакции активированного ароматического нуклеофильного замещения, протекавшей между 4-хлорфталонитрилом, 4,5-дихлорфталонитрилом и моно- и бисфенолами, содержащими различные заместители, получены известные и не описанные в литературе моно- и бис(арилокси)фталонитрилы, а также 6-членные гетероциклические системы дибензо[1,4]диоксина

Для цитирования:

Абрамов И.Г., Баклагин В.Л., Бухалин В.В., Майзлиш В.Е., Рассолова А.Е. Синтез замещённых арилоксифталонитрилов на основе 4-хлорфталонитрила и 4,5-дихлорфталонитрила // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, вып. 4. С. 53-60. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Замещение атома галогена или нитрогруппы в активированных ароматических системах до сих пор является удобным способом получения широкой гаммы полифункциональных соединений, перспективных для использования в различных областях науки и техники [1-6]. Алкил-, арил-, арилокси-, гетерил- и другие замещённые моно- и дифталонитрилы, синтезированные с помощью указанных S_NAr -реакций, занимают достойное место в этом ряду. В профильной научной литературе представлено много способов получения различных по своей природе *орто*-дикарбонитрилов на основе 4-нитрофталонитрила [3, 7-9], 4-бром-5-нитрофталонитрила [9-13], тетра- и дихлорфталонитрила [14, 15], а также вариантов их практического применения и различных отраслях. Это и разработка новых биологически и фармакологически активных препаратов [16-19], эффективных красителей фталоцианинового ряда [20-22], полиэфиримидов [3, 23-25].

Потенциал этой реакции, использованный для получения новых и некоторых уже известных соединений, обсуждается в данной статье (рис. 1).

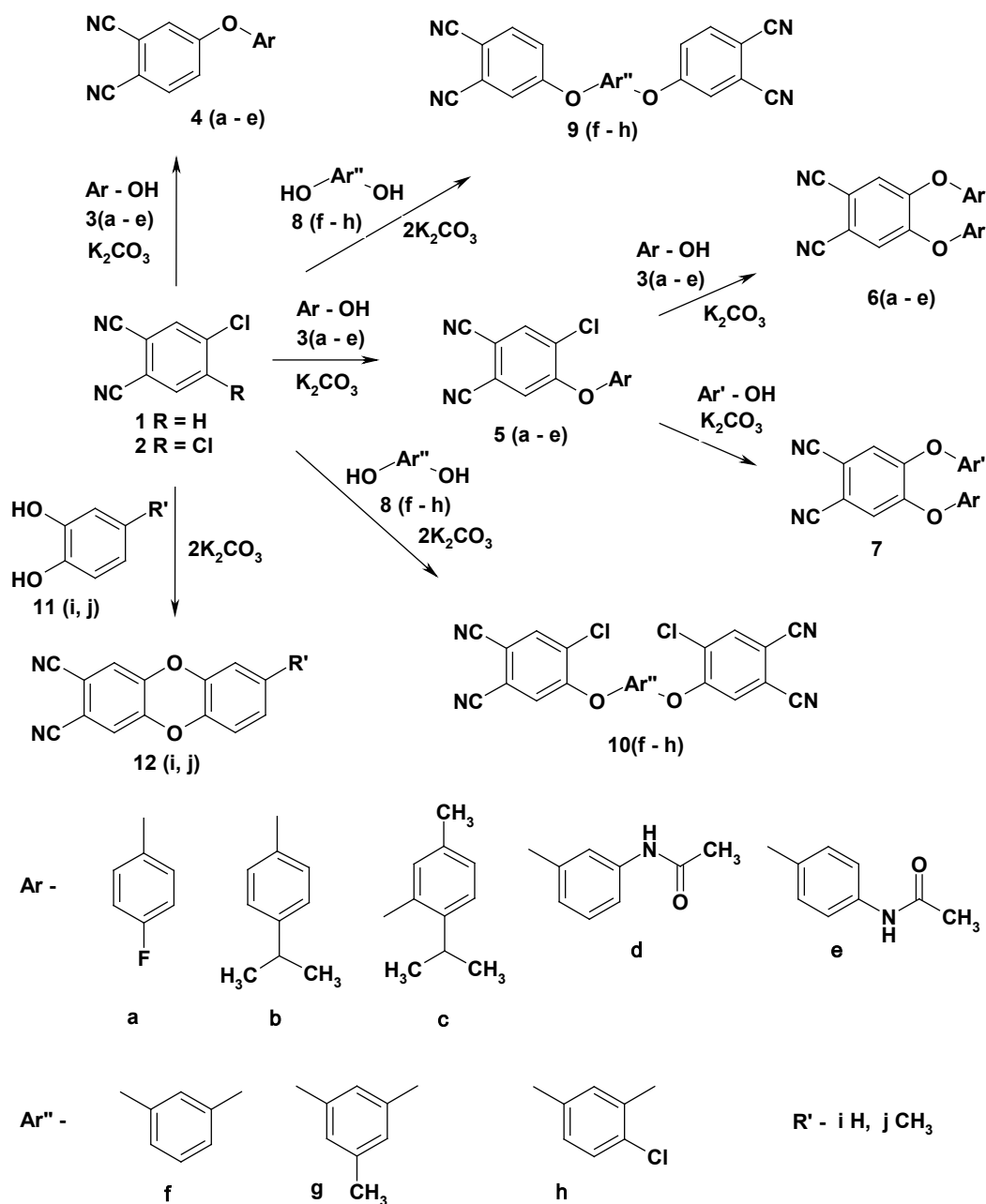


Рис. 1.

В качестве исходных ключевых субстратов были использованы 4-хлорфталонитрил (4-ХФН) **1** и 4,5-дихлорфталонитрил (4,5-ДХФН) **2** – ароматические системы, содержащие в бензольном кольце две электроноакцепторные цианогруппы, активирующих один или два атома хлора к протеканию S_NAr -реакций под действием моно- и бифункциональных *O*-нуклеофилов.

В полном соответствии с известным механизмом [1] наличие электроноакцепторных заместителей (в особенности цианогрупп) в указанных субстратах **1**, **2** значительно снижает электронную плотность в бензольном кольце, что позволяет протондонорным нуклеофилам, образовавшимся в реакционной массе, успешно атаковать атомы углерода, связанные с атомами хлора (нуклеофугами), что, в свою очередь, приводит к образованию относительно устойчивых интермедиатов. Логическим завершением этого процесса



является формирование новой и термодинамически выгодной структуры арилоксифталонитрила (**4**, **5**), 4,5-бис(арилокси)фталонитрила (**6**, **7**), арилендиоксифталонитрила (**9**, **10**).

При работе с хлорфталонитрилами **1**, **2** нами были реализованы два подхода к проведению указанных S_NAr -реакций – гетерофазный и гомофазный. Классический гетерофазный способ хорош при использовании слабоактивированных субстратов, что и подтвердилось на практике. При взаимодействии 4-ХФН **1** с фенолами **3 (a-e)** и бисфенолами **8 (f-h)** лучшие результаты были достигнуты при интенсивном перемешивании и нагревании реакционной смеси в безводном ДМФА в присутствии мелкодисперсного прокаленного карбоната калия. Гетерофазный метод необходимо использовать и для получения симметричных и несимметричных продуктов дизамещения **6 (a-e)** и **7** в 4,5-ДХФН. Это объясняется тем, что синтезированные 4-арилокси-5-хлорфталонитрилы **5 (a-e)** содержат атом хлора, который ещё способен участвовать в S_NAr -реакции, хотя и при более высокой температуре. Использование фенолов с большим количеством электронодонорных заместителей в бензольном кольце или тиофенолов будет также благоприятствовать протеканию данных реакций.

Для получения продуктов монозамещения **5 (a-e)** на основе 4,5-ДХФН **2** целесообразно использовать гомофазный метод и проводить реакцию в бинарном растворителе ДМФА- H_2O . В этом случае в качестве депротонирующего агента, в присутствии которого *in situ* генерировался реакционноспособный *O*-нуклеофильный комплекс, также использовался K_2CO_3 как наиболее доступный и обеспечивающий сравнительно высокую скорость процесса. Использование гомофазного метода позволяет получить 4-арилокси-5-хлорфталонитрилы **5 (a-e)** с хорошим выходом без примесей продуктов дизамещения. Это происходит потому, что образовавшиеся в ходе реакции целевые продукты были мало растворимы в водном ДМФА и выпадали из реакционной смеси, что не требовало проведения его дополнительной очистки.

Если в качестве исходных бисфенолов в рассматриваемом взаимодействии с 4,5-ДХФН **2** использовались пирокатехины **11 (i, j)**, содержавшие две гидроксильные группы в *орто*-положении, то в результате последовательно протекавших реакций межмолекулярного и затем внутримолекулярного замещения атомов галогена бифункциональным *O*-нуклеофилом происходило образование гетероциклической системы дибензодиоксина, содержащей две цианогруппы **12 (i, j)**.

Таким образом, используя 4-ХФН, 4,5-ДХФН и различные моно- и бифункциональные *O*-нуклеофилы становится возможным осуществить альтернативный 4-нитрофталонитрилу и 4-бром-5-нитрофталонитрилу синтез широкого круга уже известных *орто*-дикарбонитрилов, содержащих разнообразные по своей природе заместители, а также синтезировать 4-арилокси-5-хлорфталонитрилы, не описанные в литературе.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали на ИК-Фурье спектрометре «Perkin Elmer RX-1» с длиной волны $700-4000\text{ см}^{-1}$ (суспензия в вазелиновом масле).



Спектры ^1H NMR регистрировали на приборе «Bruker DRX-500» для 5%-ных растворов образцов в ДМСО- d_6 при 30 °С. В качестве эталона для отсчета химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в протонных спектрах ($\delta\delta_{\text{H}}$ 2.50 м.д.) или сигнал ДМСО- d_6 в углеродных спектрах ($\delta\delta_{\text{C}}$ 39.5 м.д.).

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

4-ХФН 1 **4,5-ДХФН 2** получали из коммерчески доступных 4-хлорфталевой и 4,5-дихлорфталевой кислот по методике аналогичной, представленной в работе [13].

Фенолы, бисфенолы, а также другие реагенты и растворители коммерчески доступные.

4-(Арилокси)фталонитрилы 4 (a-e) (общая методика). В колбу, снабжённую мешалкой, обратным холодильником и термометром загружали 1.73 г (0.01 моль) 4-ХФН **1**, (0.01 моль фенола **3 (a-e)**), 1.56 г (0.01 моль) K_2CO_3 и 30 см³ ДМФА. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Реакционную массу интенсивно перемешивали при 90–95 °С в течение 2,5–3,0 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции реакционную массу охлаждали до 5–10 °С и выливали в 100 см³ холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (3×50 см³) и сушили при 70 °С. Целевые продукты **4 (a-e)** получали с выходом 74–93 % от теории.

4-Арилокси-5-хлорфталонитрилы 5 (a-e) (общая методика). В колбу, снабжённую мешалкой, обратным холодильником и термометром, загружали 0.01 моль 4,5-ДХФН **2**, 0.01 моль фенола **3 (a-e)** и 30 см³ ДМФА. После растворения реагентов при интенсивном перемешивании к реакционной смеси прибавляли раствор 1.56 г (0.01 моль) K_2CO_3 в 10 см³ воды. Реакционную массу интенсивно перемешивали при 90–95 °С в течение 1–2 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции реакционную массу охлаждали до 5–10 °С и выливали в 100 см³ холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 2-пропанолом (50 см³), водой (3×50 см³) и сушили при 70 °С. Целевые продукты монозамещения **5 (a-e)** получали с выходом 53–62 % от теории.

4,5-бис(арилокси)фталонитрилы 6 (a-e), 7. (общая методика). В колбу, снабжённую мешалкой, обратным холодильником и термометром, загружали 0.01 моль 4-арилокси-5-хлорфталонитрила **5 (a-e)**, 0.01 моль фенола **3 (a-e)**, 1.56 г (0.01 моль) K_2CO_3 и 30 см³ ДМФА. Реакционную массу интенсивно перемешивали при 90–95 °С в течение 3–5 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции реакционную массу охлаждали до 5–10 °С и выливали в 100 см³ холодной воды. Образовавшийся осадок продукта дизамещения отфильтровывали, промывали водой (3×50 см³) и сушили при 70 °С. Целевые соединения **6(a-e), 7** получали с выходом (43–78) % от теории.

4,4'-(m-Арилендиокси)дифталонитрилы 9 (f-h), 10 (f-h), дибензо[1,4]диоксин-2,3-дикарбонитрилы **12 (i, j)** (общая методика). В колбу, снабжённую мешалкой, обратным холодильником и термометром, загружали 0.02 моль 4-ХФН **1** (4,5-ДХФН **2**), 0.01 моль бисфенола **8 (f-h)** или **11 (i, j)**, 3.12 г (0.02 моль) K_2CO_3 и 30 см³ ДМФА. Реакционную массу интенсивно перемешивали при 90–98 °С в течение 3–5 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции реакционную массу охлаждали до 5–10 °С и выливали в 100 см³ холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали



2-пропанолом (50 см³), водой (3×50 см³) и сушили при 70 °С. Целевые продукты **9 (f-h)**, **10 (f-h)** и **12 (i, j)** получали с выходом 46–74 % от теории.

4a: Выход 76%, $T_{пл} = 128-130$ °С. ИК (ν_{max}): 2230 (CN), 1270 (C-O-C). Найдено, %: С, 70.52; Н, 2.92; N, 11.93. $C_{14}H_7FN_2O$. Рассчитано, %: С, 70.59; Н, 2.96; N, 11.76. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 7,43-7,61 (м, 5H, $J=14.13$ Гц), 7,7 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, $J=2.13$ Гц).

4b: Выход 89%, $T_{пл} = 156-157$ °С. ИК (ν_{max}): 2237 (CN), 1273 (C-O-C). Найдено, %: С, 77.80; Н, 5.32; N, 10.70. $C_{17}H_{14}N_2O$. Рассчитано, %: С, 77,84; Н, 5.38; N, 10.68. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 1,24 (д, 3H, $J=6.84$ Гц), 2,91 (кв, 1H, $J=6.72$ Гц), 7,20-7,36 (м, 4H, $J=13.01$ Гц), 7,36 (д, 1H, $J=8.30$ Гц), 7,89 (с, 1H), 8,1 (д, 1H, $J=2.10$ Гц).

4c: Выход 93%, $T_{пл} = 162-165$ °С. ИК (ν_{max}): 2230 (CN), 1259 (C-O-C). Найдено, %: С, 78.20; Н, 5.81; N, 10,17. $C_{18}H_{16}N_2O$. Рассчитано, %: С 78.24; Н 5.84; N 10.14. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 1,13 (д, 6H, $J=7.04$ Гц), 2,23 (с, 3H), 2,91 (кв, 1H), 6,99 (с, 1H) 7,12 (д, 1H, $J=8.06$ Гц), 7,34 (д, 1H, $J=8.06$ Гц), 7,49 (д, 1H, $J=6.13$ Гц), 7,89 (с, 1H), 8,1 (д, 1H).

4d: Выход 74%, $T_{пл} = 85-87$ °С. ИК (ν_{max}): 3262 (NH), 2237 (CN), 1668 (C=O), 1256 (C-O-C). Найдено, %: С, 69.22; Н, 3.98; N, 15,23. $C_{16}H_{11}N_3O_2$. Рассчитано, %: С, 69.31; Н, 4.00; N, 15.15. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 2,04 (с, 3H), 6,84 (д, 2H, $J=9.01$ Гц), 7,34 (т, 1H), 7,44 (д, 1H, $J=9.12$ Гц), 7,76 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, $J=7.02$ Гц), 10.12 (с, 1H).

4e: Выход 88%, $T_{пл} = 230-232$ °С. ИК (ν_{max}): 3264 (NH), 2234 (CN), 1664 (C=O), 1240 (C-O-C) Найдено, %: С, 68.76; Н, 3.20; N, 17.77. $C_{18}H_{10}N_4O_2$. Рассчитано, %: С, 68.79; Н, 3.21; N, 17.83. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 2,07 (с, 3H), 7,11 (м, 2H, $J=9.04$ Гц), 7,57 (с, 1H), 7,72 (м, 2H, $J=9.14$ Гц), 7,9 (с, 1H), 8,3 (д, 1H), 10,09 (с, 1H).

5a: Выход 59%, $T_{пл} = 141-144$ °С. ИК (ν_{max}): 2232 (CN), 1276 (C-O-C), 1179 (C-F), 1010 (C-Cl). Найдено, %: С, 61.49; Н, 2.25; N, 10.25. $C_{14}H_6ClFN_2O$. Рассчитано, % С, 61.67; Н, 2.22; N, 10.27. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 7,27 (дд, 2H, $J=9.28, 4.64$ Гц), 7,34 (дд, 2H, 9.04, 8.55 Гц), 7,67 (с, 1H), 8,55 (с, 1H).

5b: Выход 58%, $T_{пл} = 160-161$ °С. ИК (ν_{max}): 2235 (CN), 1273 (C-O-C), 1014 (C-Cl). Найдено, %: С, 68.77; Н, 4.40; N, 9,53. $C_{17}H_{13}ClN_2O$. Рассчитано, % С, 68.81; Н, 4.42; N, 9.44. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 1,22 (д, 6H, $J=6.84$ Гц), 2,94 (кв, 1H, $J=6.78$ Гц), 7,10 (д, 2H, $J=8.06$ Гц), 7,36 (д, 2H, $J=8.30$ Гц), 7,06 (с, 1H), 8,56 (с, 1H).

5c: Выход 53%, $T_{пл} = 124-125$ °С. ИК (ν_{max}): 2235 (CN), 1276 (C-O-C), 1017 (C-Cl). Найдено, %: С, 69.53; Н, 4.82; N, 9.09. $C_{18}H_{15}ClN_2O$. Рассчитано, %: С, 69.57; Н, 4.86; N, 9.01. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 1,14 (д, 6H, $J=7.08$ Гц), 2,27 (с, 3H), 2,93 (кв, 1H), 7,12 (д, 1H, $J=8.06$ Гц), 7,34 (д, 1H, $J=8.06$ Гц), 7,45 (с, 1H), 8,55 (с, 1H).

5d: Выход 57%, $T_{пл} = 191-193$ °С. ИК (ν_{max}): 3260 (NH), 2237 (CN), 1243 (C-O-C), 1020 (C-Cl). Найдено, %: С, 61.64; Н, 3.22; N, 13,49. $C_{16}H_{10}ClN_3O_2$. Рассчитано, С, 61.65; Н, 3.23; N, 13.48. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 2,02 (с, 3H), 6,89 (д, 2H, $J=9.01$ Гц), 7,37 (т, 1H), 7,44 (д, 1H, $J=9.12$ Гц), 7,66 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 10.12 (с, 1H).

5e: Выход 62%, $T_{пл} = 223-225$ °С. ИК (ν_{max}): 3267 (NH), 2236 (CN), 1667 (C=O), 1240 (C-O-C), 1019 (C-Cl). Найдено, %: С, 61.59; Н, 3.18; N, 13,49. $C_{16}H_{10}ClN_3O_2$. Рассчитано, %: С, 61.65; Н, 3.23; N, 13.48. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 2,05 (с, 3H), 7,14 (м, 2H, $J=9.04$ Гц), 7,57 (с, 1H), 7,69 (м, 2H, $J=9.04$ Гц), 8,55 (с, 1H), 10,09 (с, 1H).



6a: Выход 49%, $T_{пл} = 184-187$ °С. ИК (ν_{max}): 2232 (CN), 1220 (C-O-C), 1179 (C-F). Найдено, %: С, 68.99; Н, 2.85; N 8.05. $C_{20}H_{10}F_2N_2O_2$. Рассчитано, % С, 68.97; Н, 2.89; N, 8.04. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-d6, δ , м.д.): 7,27-7,43 (м, 8H, $J=16.28$ Гц), 7,47 (с, 2H).

6b: Выход 48%, $T_{пл} = 218-220$ °С. ИК (ν_{max}): 2234 (CN), 1243 (C-O-C). Найдено, %: С, 78.72; Н, 6.06; N, 7.03. $C_{26}H_{24}N_2O_2$. Рассчитано, % С, 78.76; Н, 6.10; N, 7.07. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-d6, δ , м.д.): 1,22 (д, 12H, $J=6.82$ Гц), 2,9 (кв, 2H, $J=6.71$ Гц), 7,14-7,31 (м, 4H, $J=8.06$ Гц), 7,36 (д, 4H, $J=8.30$ Гц), 7,44 (с, 2H).

6c: Выход 43%, $T_{пл} = 232-235$ °С. ИК (ν_{max}): 2235 (CN), 1239 (C-O-C). Найдено, %: С, 79.13; Н, 6.62; N, 6.64. $C_{28}H_{28}N_2O_2$. Рассчитано, %: С, 79.22; Н, 6.65; N, 6.60. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-d6, δ , м.д.): 1,14 (д, 12H, $J=7.01$ Гц), 2,23 (с, 6H), 2,97 (кв, 2H), 7,12-7,34 (м, 4H, $J=13.1$ Гц), 7,44 (д, 2H, $J=3.4$ Гц), 7,55 (с, 2H).

6d: Выход 67 %, $224-227$ °С. ИК (ν_{max}): 3260 (NH), 2237 (CN), 1664 (C=O), 1246 (C-O-C). Найдено, %: С, 67.54; Н, 4.22; N, 13.19. $C_{24}H_{18}N_4O_4$. Рассчитано, %: С, 67.60; Н, 4.25; N, 13.14. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-d6, δ , м.д.): 2,07 (с, 6H), 7,12-7,29 (м, 6H, $J=10.1$ Гц), 7,41 (с, 2H), 7,68 (с, 2H), 10,01 (с, 2H).

6e: Выход 78%, $T_{пл} = 243-245$ °С. ИК (ν_{max}): 3265 (NH), 2233 (CN), 1667 (C=O), 1240 (C-O-C). Найдено, %: С, 67.55 9; Н, 4.23; N, 13.17. $C_{24}H_{18}N_4O_4$. Рассчитано, %: С, 67.60; Н, 4.25; N, 13.14. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-d6, δ , м.д.): 2,03 (с, 6H), 7,14-7,19 (м, 4H, $J=9.04$ Гц), 7,41 (д, 4H, $J=3.1$ Гц), 7,71 (с, 2H), 10,01 (с, 2H).

9f: Выход 68%, $T_{пл} = 185-187$ °С. ИК (ν_{max}): 2235 (CN), 1275 (C-O-C). Найдено, %: С, 72.86; Н, 2.77; N, 15.47. $C_{22}H_{10}N_4O_2$. Рассчитано, %: С, 72.92; Н, 2.78; N, 15.46. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-d6, δ , м.д.): 6,80 (с, 1H), 7,15 (д, 2H, $J=2.69$ Гц), 7,29-7,43 (м, 3H, $J=10.18$ Гц), 7,95-8,30 (м, 4H, $J=16,3$ Гц.).

9g: Выход 74%, $T_{пл} = 191-192$ °С. ИК (ν_{max}): 2234 (CN), 1274 (C-O-C). Найдено, %: С 73.35; Н, 3.15; N, 14,85. $C_{23}H_{12}N_4O_2$. Рассчитано, %: С, 73.40; Н, 3.21; N, 14.89. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-d6, δ , м.д.): 2,3 (с, 3H), 6,7 (с, 1H), 7,0 (с, 2H), 7,31-7,59 (м, 2H, $J=10.2$ Гц), 7,95-8,24 (м, 4H, $J=14,3$ Гц.).

9h: Выход 67%, $T_{пл} = 208-211$ °С. ИК (ν_{max}): 2233 (CN), 1244 (C-O-C), 1060 (C-Cl). Найдено, %: С, 66.54; Н, 2.28; N, 14,16. $C_{22}H_9ClN_4O_2$. Рассчитано, %: С, 66.59; Н, 2.29; N, 14.12. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-d6, δ , м.д.): 7,56 (дд, 1H, $J=8.67, 2.56$ Гц), 7,62 (дд, 1H, $J=8.79, 2.69$ Гц), 7,79 (д, 1H, $J=8.79$ Гц), 7,95 (дд, 2H, $J=5.86, 2.69$ Гц), 8,10-8.16 (м, 2H).

10f: Выход 58%, $T_{пл} = 189-191$ °С. ИК (ν_{max}): 2235 (CN), 1275 (C-O-C), 1015 (C-Cl). Найдено, %: С, 61.26; Н, 1.86; N, 12,97. $C_{22}H_8Cl_2N_4O_2$. Рассчитано, %: С, 61.27; Н, 1.87; N, 12.99. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-d6, δ , м.д.): 7,10 (с, 1H), 7,15 (дд, 2H, $J=8.30, 2.20$ Гц), 7,61 (т, 1H, $J=8.18$ Гц), 7,95 (с, 2H), 8,55-8.58 (м, 2H).

10g: Выход 54%, $T_{пл} = 194-196$ °С. ИК (ν_{max} , oil): 2234 (CN), 1274 (C-O-C), 1012 (C-Cl). Найдено, %: С, 61.95; Н, 2.25; N 12,63. $C_{23}H_{10}Cl_2N_4O_2$. Рассчитано, %: С, 62.04; Н, 2.26; N, 12.58. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-d6, δ , м.д.): 2,3 (с, 3H), 7,13 (с, 1H), 7,2 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,59-8,64 (м, 2H).

10h: Выход 57%, $T_{пл} = 201-204$ °С. ИК (ν_{max}): 2235 (CN), 1263 (C-O-C), 1012 (C-Cl). Найдено, %: С, 56.72; Н, 1.50; N, 12,06. $C_{22}H_7Cl_3N_4O_2$. Рассчитано, %: С, 56.74; Н, 1.52; N,



12.03. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 7,29 (дд, 1H, $J=8.91$, 2.81 Гц), 7,45 (д, 1H, $J=2.69$ Гц), 7,84 (д, 1H, $J=8.79$ Гц), 7,94 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,57 (д, 2H, $J=8.79$ Гц).

12i: Выход 54%, $T_{\text{пл}} = >300$ °С. ИК (ν_{max}): 2230 (CN), 1250 (C-O-C). Найдено, %: C, 71.72; H, 2.60; N, 11,98. $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$. Рассчитано, %: C 71.79; H, 2.58; N 11.96. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 6, 85-7.00 (m, 4H, $J=25$ Гц), 7.70 (s, 2H).

12j: Выход 46%, $T_{\text{пл}} = 237-239$ °С. ИК (ν_{max}): 2238 (CN), 1250 (C-O-C). Найдено, %: C, 72.55; H, 3.22; N 11,26. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$. Рассчитано, %: C, 72.58; H, 3.25; N, 11.28. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.23 (с, 3H), 6.85 (m, 2H, $J=3.02$ Гц), 6.94 (с, 1H), 7.8 (с, 2H).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Smyslov R.Y., Tomilin F.N., Shchugoreva I.A., Nosova G.I., Zhukova, E.V., Litvinova L.S., Yakimansky AV., Kolesnikov I., Abramov I.G., Ovchinnikov S.G., Avramov P.V. Synthesis and photophysical properties of copolyfluorenes for light-emitting applications: Spectroscopic experimental study and theoretical DFT consideration // *Polymer*. 2019. Vol. 168. P. 185-198. DOI: 10.1016/j.polymer.2019.02.015.
2. Skvortsov I.Y., Kulichikhin V.G., Ponomarev I.I., Varfolomeeva L.A., Kuzin M. S., Razorenov D.Y., Skupov K.M. Some Specifics of Defect-Free Poly-(o-aminophenylene)naphthoylemide Fibers Preparation by Wet Spinning // *Materials*. 2022. Vol. 15(3). P. 808. DOI: 10.3390/ma15030808.
3. Kolesnikov T.I., Orlova A.M., Tsegelskaya A.Y., Cherkaev G.V., Buzin A.I., Kechekyan A.S., Dmitriyakov P.V., Belousov S.I., Abramov I.G., Serushkina O.V., Kuznetsov A.A. Dual-curing propargyl-phthalonitrile imide-based thermoset: Synthesis, characterization and curing behavior // *European Polymer Journal*. 2021. 161 (5). 110865. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2021.110865. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110865>
4. 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. R., Amato J., Giancola C. Selective binding of a bioactive porphyrin-based photosensitizer to the G-quadruplex from the. Intern // *J. Biol. Macromolecules*. 2020. Vol. 145. P. 244-251. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.152.
5. Makarova E.S., Kabanova M.V., Filimonov S.I., Shetnev A.A., Suponitsky K.Yu. Synthesis of substituted hexahydro-2H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5-diones and their modification at the hydroxyl group // *Russian Chemical Bulletin*. Vol. 71, no. 5. P. 1034-1042. DOI: 10.1007/s11094-022-02596-0.
6. Terrier F. Nucleophilic aromatic displacement: the influence of the nitro group. New York: VSH Publishers, 1991.
7. Tsegelskaya A.Y., Soldatova A.E., Semenova G.I., Dutov M.D., Abramov I.G., Kuznetsov A.A. One-Stage High Temperature Catalytic Synthesis of Star-Shaped Oligoimides by (B4+AB) Scheme // *Polymer Science. Series B*. 2019. Vol. 61, no. 2. P. 148-154. DOI: 10.1134/S1560090419010123.
8. Erzunov D.A., Tikhomirova T.V., Botnar A.A., Znoyko S.A., Abramov I.G., Mayzlish V.E., Martin Y.S. Bulky-substituted phthalodinitriles and cobalt and copper phthalocyanines based on them: synthesis, thermal analysis and spectroscopic properties // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2020. Vol. 142(5). P. 1807-1816. DOI: 10.1007/s10973-020-10025-1.
9. Абрамов И.Г., Баклагин В.Л., Макарова Е.С., Клейкова Д.Э. Использование азотсодержащих гетероциклических О-, и S-нуклеофилов в реакциях с 4-нитрофталонитрилом и 4-бром-5-нитрофталонитрилом // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т. 2, вып. 4. С. 43-50. DOI: 10.52957/27821900_2021_04_43. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021tom2no4>
10. Chirkova Z.V., Filimonov S.I., Abramov I.G. Synthesis of Functional Derivatives of Benzofuran-5,6-dicarboxylic Acids // *Russian Journal of General Chemistry*. 2019. Vol. 89, no. 6. P. 1307-1309. DOI: 10.1134/S1070363219060276/.
11. Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Abramov I.G., Firgang S.I., Stashina G.A., Suponitsky K.Yu. Synthesis of Novel Substituted 4-Hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6,7-dicarbonitriles // *Heterocycles*. 2011. Vol. 83, no. 4. P. 755-763. DOI: 10.3987/COM-10-12128.



12. **Chirkova Zh. V., Filimonov S.I., Abramov I.G.** Synthesis of Substituted [1,2,4]oxadiazino[2,3-a]indole-7,8-dicarbonitriles // *Mendeleev Commun.* 2018. Vol. 28, no. 1. P. 86–87. DOI: 10.1016/j.mencom.2017.09.023/.
13. **Abramov I.G., Dorogov M.V., Smirnov A.V., Ivanovskii S.A., Abramova M.B., Plachtinsky V.V.** The differing reactivity of the bromo and nitro groups in 4-bromo-5-nitrophthalonitrile towards nucleophilic attack. // *Mendeleev Commun.* 2000. Vol. 2. P. 78–80. DOI: 10.1070/MC2000v010n02ABEH001147.
14. **Negrimovsky V.M., Volkov K.A., Suponitsky K.Yu., Lukyanct E.K.** C-Nucleophilic substitution in tetrachlorophthalonitrile - An approach to some new hexadecasubstituted phthalocyanines // *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines.* 2013. Vol. 17, no. 8-9. P. 799–806 DOI: 10.U42/S1088424613500429.
15. **Kimura M., Nomoto H., Masaki N., Mori S.** Dye Molecules for Simple Co-Sensitization Process: Fabrication of Mixed-Dye-Sensitized Solar Cells // *Angewandte Chemie International Edition.* 2012. Vol. 51, no. 18. P. 4371–4374. DOI: 10.1002/anie.201108610.
16. **Kustov A.V., Smirnova N.L., Privalov O.A., Moryganova T.M., Strelnikov A.I., Morshnev P.K., Koifman O.I., Lyubimtsev A.V. Kustova T.V., Berezin D.B.** Transurethral resection of non-muscle invasive bladder tumors combined with fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with chlorin e6-type photosensitizers // *Journal of Clinical Medicine.* 2022. Vol. 11, no. 1. P. 233. DOI: 10.3390/jcm11010233.
17. **Berezin D.B., Mabrov V.V., Znoyko S.A., Mayzlish V.E., Kustov A.V.** Aggregation of water soluble octaanionic phthalocyanines and their photoinactivation antimicrobial effect in vitro // *Mendeleev Communications.* 2020. Vol. 30, no. 5. P. 621–623. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
18. **Chirkova Z.V., Kabanova M.V., Filimonov S.I., Abramov I.G., Petzer A., Hitge R., Petzer J.P., Suponitsky K.Y.** Optimization of pyrrolo[3,4-f]indole-5,7-dione and indole-5,6-dicarbonitrile derivatives as inhibitors of monoamine oxidase // *Drug Development Research.* 2019. Vol. 80, no. 7. P. 970–980. DOI: 10.1002/ddr.21576.
19. **Chirkova Zh.V., Kabanova M.V., Filimonov S.I., Abramov I.G., Petzer A., Petzer J.P., Suponitsky K.Yu.** An evaluation of synthetic indole derivatives as inhibitors of monoamine oxidase // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* 2016. Vol. 26, no. 9. P. 2214–2219. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.03.060.
20. **Tverdova N.V., Giricheva N.I., Maizllsh V.E., Galanin, N.E., Girichev G.V.** Molecular Structure, Vibrational Spectrum and Conformational Properties of 4-(4-Tritylphenoxy)phthalonitrile-Precursor for Synthesis of Phthalocyanines with Bulky Substituent // *International Journal of Molecular Science.* 2022. Vol. 23, no. 22. P. 13922. DOI: 10.3390/ijms232213922.
21. **Botnar A.A., Domareva N.P., Kazaryan K.Y., Tikhomirova T.V., Abramova M.B. Vashurln A.S.** Synthesis and spectral properties of tctraphenoxysubstituted erbium phthalocyanines containing peripheral phenyl and cyclohexyl fragments // *Russian Chemical Bull.* 2022. Vol. 71, no. 5. P. 953–961. DOI: 10.1007/s1172-022-3496-0.
22. **Знойко С.А., Елизарова А.П., Кустова Т.В., Наконечная А.Н.** Комплексы эрбия и лютеция «сэндвичевого» типа, содержащие фрагменты тетраантрахинонопорфиразина и замещенных фталоцианинов // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64, вып. 4. С. 42-51. DOI: <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20216404.6380>
23. **Orlova A.M., Alentiev A.Yu., Kolesnikov T.I., Tsegelskaya A.Yu., Monakhova K.Z., Chirkov S.V., Nikiforov R. Yu., Abramov I.G., Kuznetsov A.A.** Novel organo-soluble poly(etherimide)s based on diethyltoluenediamine: Synthesis, characterization and gas transport properties // *Polymer.* 2022. Vol. 256. P. 125258 DOI: 10.1016/J.polymer.2022.125258.
24. **Soldatova A.E., Tsegelskaya A.Yu., Semenova G.K., Bezudnov I.V., Polinskaya M.S., Abramov I.G., Kuznetsov A.A.** Synthesis of tetraarm stars with polyetherimide-polyether block copolymer arms // *Russian Chemical Bull.* 2022. Vol. 71, no. 4. P. 777–786. DOI: 10.1007/s11172-022-3478-2
25. **Orlova A.M., Tsegelskaya A.Yu., Kolesnikov T.I., Abramov I.G., Kuznetsov A.A.** Novel Polyetherimides Based on 5-Methyl-1,3-phenylene-bis-4-oxypthalic Acid Dianhydride: Synthesis and Physicochemical Properties // *Polymer Science. Series B.* 2022. Vol. 64, no. 1. P. 17-25. DOI: 10.1134/S1560090422010031.

Поступила в редакцию 24.11.2022

Одобрена после рецензирования 25.11.2022

Принята к опубликованию 09.12.2022



Scientific article

UDC 628.4.038

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_61

TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF DIFFERENT TYPES OF WASTE OILS

E. S. Sergeev, O. P. Filippova, S. Z. Kalaeva

Egor S. Sergeev, Postgraduate Student; Olga P. Filippova, Doctor of Technical Sciences, Professor; Sahiba Z. kizi Kalayeva, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor
Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, sergeeves@ystu.ru, filippovaop@ystu.ru, kalaevasz@ystu.ru

Keywords: waste oils, toxicity, hazard class, calculation method, experimental method, anti-corrosion coating

Abstract. Environmental issues have become a growing concern in the last few years. One of these issues is the production and accumulation of large-tonnage waste, which includes waste oils. Scientists conduct intensive research on a way of their disposal. In order to develop a safe and efficient way of disposing of waste oils, it is necessary to know their toxicological characteristics, which are the focus of this paper. We conducted a toxicological assessment beforehand by calculating the hazard level of the waste to the environment and subsequently verified by bio testing. We used the species *Ceriodaphnia affinis*, which belong to the lower crustacean subclass, as a test subject. Based on the results of the bio testing, we determined the concentration at which 10% mortality occurs, the dilution rate of the aqueous extract at which no harmful effects on hydrobionts occur, and, as a result, the class of waste hazard. With knowledge of the class of hazard, it is possible to establish and select the safe process and working conditions, develop the necessary technical and environmental documentation, and ensure that the chosen technology is environmentally friendly.

For citation:

Sergeev, E.S., Filippova, O.P. & Kalaeva, S.Z. (2022) Toxicological assessment of different types of waste oils, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(4), pp. 61-67 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Introduction

Nowadays, many different oils are used in industries and by the individuals. Oils are ageing and losing their properties as they are used for their intended purpose and, as a result, become waste. The amount of waste oil produced increases every year, and the amount and type of pollutants can vary widely. As a consequence, used oil poses a serious risk to the environment and human health.

Special requirements are applied to the deposit and storage of waste oils. They are collected in separate containers that are resistant to oxidation processes, free from damage and



deformation, and have tightly closing lids. Unauthorized dumping or burning causes contamination of soil and water resources, and causes various degrees of disease for humans. In addition, the discharge of waste oils into the soil and water bodies exceeds the accidental discharges and losses of oil during their extraction.

But despite the environmental hazards of the waste oils produced, they have valuable properties. A well-functioning mechanism for recycling waste oils enables them to be recycled to production or the consumption sector as secondary by-products, ensuring real savings of resources [1].

When in use, oils are exposed to the action of air, temperature and other factors, which change their properties [2]. It is worth noting that all these factors work together and mutually enhance one another. For example, the presence of water causes oxidation of the oil. This also leads to biocontamination in contact of water with oil. Oils, containing contaminants, which are not capable of fulfilling their requirements, must be recycled and replaced with the pure oils.

The idea of recycling of lubricating oil appeared in 1930s. However, waste oils only became recycled about four decades ago. Initially they were burned for energy, then after purification they were added to fresh oils [4]. Today, however, the direction of recycling used oil can differ significantly from its original use.

The high ecotoxicity, chemical aggressiveness, complex structure, and reduced recyclability of waste oils make the choice of the way of recycling difficult. As a rule, this choice depends on the level of industrial development of the country (region) and other equally important factors, but environmental safety, economic feasibility, as well as the possibility of obtaining secondary products with minimum costs from used oils are the main criteria for this technological process [3, 5-11].

One of the applications for used engine and vegetable oils is their use as a binder for anti-corrosion coatings. Due to the rising cost of producing them from conventional raw materials and the global problem of depleting natural resources [12], this method of used oils recycling is very attractive. The compounds contained in waste oils are strong surface-active substances which can significantly affect the structure formation process and consequently the bulk and surface properties of the resulting anti-corrosion coating.

To examine this suggestion, a toxicological assessment of the waste oil must be conducted. This is essential for selecting the principles of safe handling, for developing the corrosion protection coating technology, and for compiling the necessary technical and environmental documentation.

Thus, the purpose of this paper is to conduct a toxicological assessment of waste oils by determining the class of hazard.

The objects of the study are used engine (semi-synthetic), industrial and cooking (sunflower, linseed) oils.



Main body

The class of hazard of waste oil is defined on the basis of Order No. 536 of the Ministry of Natural Resources and Environment of the Russian Federation dated 04.12.2014. According to the order, the criteria for assigning waste to classes of hazard I to V by the degree of negative impact on the environment are:

- the degree of danger of the waste to the environment;
- the dilution rate of the aqueous waste extract at which there is no harmful impact on hydrobionts [13].

When defining the class of hazard, priority is given to the experimental (biological) method of identifying it by the dilution rate of the aqueous extract. But before that, it must be defined by calculation (environmental hazards), in order to select the parameters of the experiment. Data on the content of waste oils are shown in Table 1.

Table 1. The composition of waste oils

| Waste oil | Results | |
|----------------|--------------------|-------------|
| | Mineral content, % | Humidity, % |
| Engine oil | 0.06 | 0.54 |
| Industrial oil | 0.02 | 0.9 |
| Sunflower oil | 0.04 | 0.75 |
| Linseed oil | 0.05 | 0.48 |

Due to the complexity of the calculation, which involves identifying the composition of the waste oil and finding the MPC of pollutants, the calculation is approximated. For example, used engine oil and industrial oil have been classified as class II-III of hazard, and cooking oil as class III-IV of hazard. We tested the data obtained experimentally.

Ceriodaphnia affinis was used as a test subject. The Daphnia are one of the standard objects for testing the toxicity of aqueous solutions of chemical compounds used in aquatic pollution studies. The Daphnia are sensitive even to small concentrations of toxic substances. A minimum of two test objects must be used for biotesting and final conclusions.

An aqueous extract from a waste oil sample is prepared with the ratio solid phase: liquid = 1:10. The liquid used is cultivation water (tap water that has been settled for at least three days) or distilled water. For this purpose, 20-30 g of oil is diluted with cultivation water at a ratio of 1:10, the resulting mixture is stirred on a magnetic stirrer for 8 hours and then left to stand for 12 hours.

The resulting aqueous extract is tested for toxicity. Extraction temperature is 20 °C, pH value = 7. A number of dilutions are prepared from the original extract: 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000. The experiment at each dilution is conducted in three iterations.

Ten *Ceriodaphnia* species are placed in each solution for 48 hours, after which the surviving species are counted. From the data obtained, the average value for each concentration (Table 2) and the average percentage of mortality A (Table 3) are obtained. The class of hazard is determined by a graphical method using a probit analysis [14].



Table 2. Results of biotesting of aqueous extracts

| Waste oil | Indicators | Concentration, % | | | | |
|----------------|---|------------------|-----|-----|-----|------|
| | | 100 | 10 | 1 | 0.1 | 0.01 |
| Engine oil | Number of survivors of 10 Ceriodaphne species | 0 | 2 | 5 | 9 | 10 |
| | | 0 | 1 | 4 | 8 | 10 |
| | | 0 | 2 | 6 | 10 | 10 |
| | Average survival rate | 0 | 1.6 | 5 | 9 | 10 |
| | Survival rate in the control | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Industrial oil | Number of survivors of 10 Ceriodaphne species | 0 | 0 | 4 | 9 | 9 |
| | | 0 | 0 | 3 | 7 | 8 |
| | | 0 | 0 | 3 | 9 | 9 |
| | Average survival rate | 0 | 0 | 3.3 | 8.3 | 9.0 |
| | Survival rate in the control | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Sunflower oil | Number of survivors of 10 Ceriodaphne species | 1 | 2 | 6 | 8 | 9 |
| | | 1 | 3 | 5 | 8 | 10 |
| | | 1 | 2 | 6 | 9 | 10 |
| | Average survival rate | 1 | 2.3 | 5.6 | 8.3 | 9.6 |
| | Survival rate in the control | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Linseed oil | Number of survivors of 10 Ceriodaphne species | 3 | 6 | 10 | 10 | 10 |
| | | 2 | 6 | 10 | 9 | 9 |
| | | 3 | 7 | 9 | 10 | 10 |
| | Average survival rate | 2.6 | 6.3 | 9.6 | 9.6 | 9.6 |
| | Survival rate in the control | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |

In order to plot and calculate the degree of toxicity, it is necessary to calculate the average percentage of mortality A [15].

$$A = \frac{X_k - X_m}{X_k} \cdot 100, \quad (1)$$

where X_k is the survival rate of the test objects in the control;

X_m is the survival rate of the test objects in the experiment.

Table 3. Results of the lethal concentration determination

| Waste oil | Indicators | lgC | | | | |
|----------------|---------------------|------|------|------|------|------|
| | | 2 | 1 | 0 | -1 | -2 |
| Engine oil | A, % | 100 | 84 | 50 | 10 | 0 |
| | Value of the probit | 7.33 | 5.99 | 5.00 | 3.72 | - |
| Industrial oil | A, % | 100 | 100 | 65 | 13 | 6 |
| | Value of the probit | 7.33 | 7.33 | 5.39 | 3.89 | 3.45 |
| Sunflower oil | A, % | 90 | 77 | 44 | 17 | 4 |
| | Value of the probit | 6.28 | 5.74 | 4.85 | 4.05 | 2.67 |
| Linseed oil | A, % | 74 | 37 | 4 | 4 | 4 |
| | Value of the probit | 5.64 | 4.67 | 3.25 | 3.25 | 3.25 |

Based on the values obtained, a plot of the probit value versus the logarithm of concentration is plotted (Fig. 1) and the concentration (dilution of the stock solution) at which 10% of the species are dead (at a probit value of 3.72) is defined. Based on the concentration value obtained, the hazard class is established.

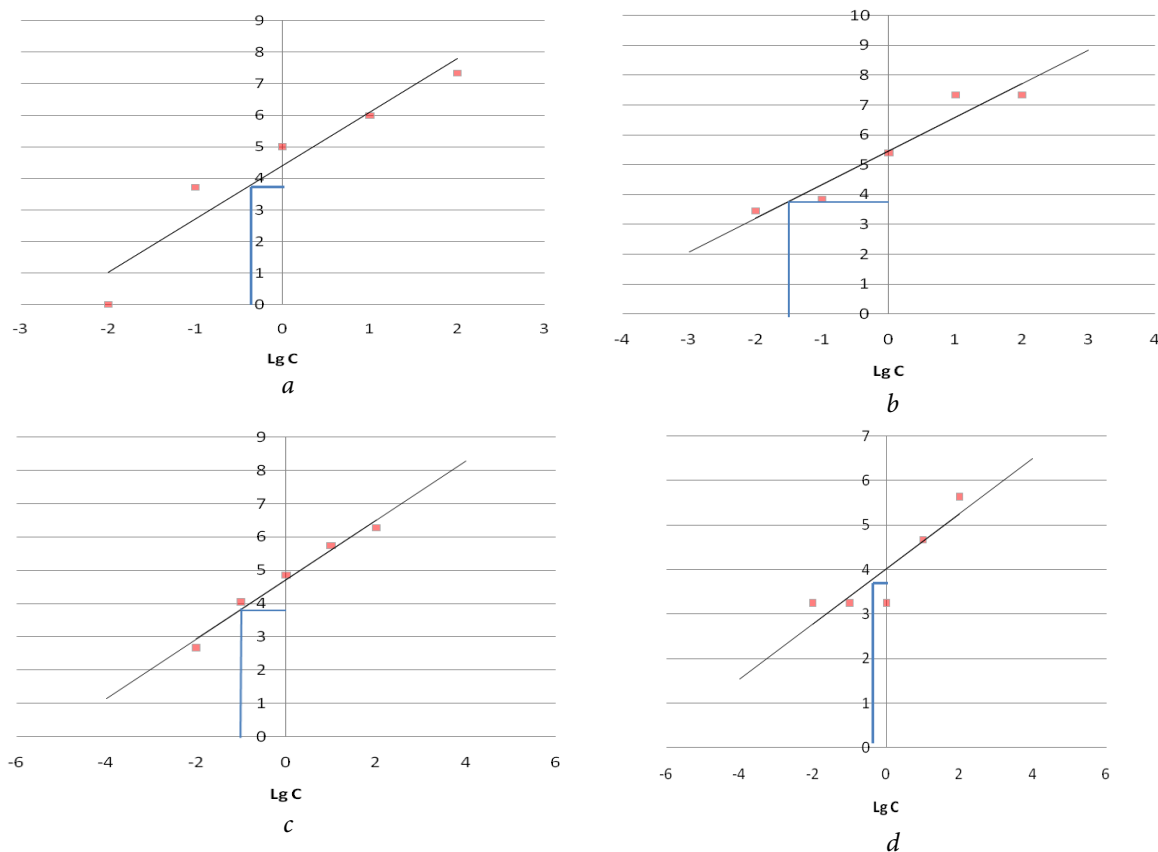


Fig. 1. Dependence of the probit value on the logarithm of concentration for used oil: *a* - engine oil; *b* - industrial oil; *c* - sunflower oil; *d* - linseed oil

The resulting lethal concentration is used to determine the hazard class according to Table 4.

Table 4. Dilution rates of the aqueous waste extract

| Class of hazard | Dilution rate of the aqueous extract |
|-----------------|--------------------------------------|
| I | > 10000 |
| II | 10000–1001 |
| III | 1000–101 |
| IV | < 100 |
| V | 1 |

The dilution rate is calculated according to the formula

$$LC_{10} = \frac{100}{C}, \quad (2)$$

where *C* is the concentration at which 10% of the species are dead, %.

Conclusions and recommendations

Based on the experimental data obtained:

- for waste engine oil, the concentration at which 10% mortality occurs is 0.400%, which corresponds to a dilution of 250 - class of hazard III;



- for waste industrial oil, the concentration at which 10% mortality occurs is 0.031%, which corresponds to a dilution of 3225 - class of hazard II;

- for waste sunflower oil, the concentration at which 10% mortality occurs is 0.112%, which corresponds to a dilution of 891 - class of hazard III;

- for waste linseed oil, the concentration at which 10% mortality occurs is 0.500%, which corresponds to a dilution of 200 - class of hazard III;

Thus, knowing the class of hazard of the waste, it is important to develop a technology for its disposal to reduce its value.

References

1. Golovnikov, A.V., Filippova, O.P., Yamanina, N.S. & Kopylov, A.B. (2012) Study of structure, properties and physical-chemical characteristics of waste oils, *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Tekhnicheskie nauki*, (1), pp. 120-126 (in Russian).
2. Yurova, N.A. & Filippova, O.P. Primary toxicological assessment of waste oils (2016) *Shest'desyat devyataya vserossiyskaya nauchno-tekhnicheskaya konferenciya studentov, magistrantov i aspirantov vysshih uchebnykh zavedenij s mezhdunarodnym uchastiem. Yaroslavl' 20 aprelya 2016 goda*. Yaroslavl': Izdatel'skij dom YAGTU. P. 463-466. 1 opticheskij disk (in Russian).
3. Mammadli, R.Sh. (2020) Method for determining the degree of degradation of waste engine oil, *Vestnik Permskogo nacional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta. Himicheskaya tekhnologiya i biotekhnologiya*, (1), pp. 69-79. DOI: 10.15593/2224-9400/2020.1.06 (in Russian).
4. *The dangers of waste oil and methods of its recycling* [online]. Available at: <https://eccoo.ru/othody/pererabotka/opasnost-otrabotannogo-masla-i-metody-ego-pererabotki.html> (in Russian).
5. Kalashnikov, A.A., Nikitevich, N.V., Turchanov, A.M., Kuchkin, A.G. & Mironova, V.A. (2013) Waste Oil Disposal, *Aktual'nye problemy aviatsii i kosmonavtiki*, 1(9), pp. 273-274 (in Russian).
6. Kulinich, N.E., Martynova, G.A. & Korneev, S.V. (2013) Assessment of possibilities for reuse of waste oils in ALROSA's mining and processing plants (JSC), *Ekologiya i promyshlennost' Rossii*, (10), pp. 46-51. DOI: 10.18412-1816-0395-2013-46-51 (in Russian).
7. Gorbacheva, O.M. & Borovsky, A.S. (2018) System analysis of the state of automation of technological processes for waste oil treatment, *Ekologiya i promyshlennost' Rossii*, 22(5), pp. 54-58. DOI: 10.18412/1816-0395-2018-5-54-58 (in Russian).
8. Grigorov, A.B. (2019) Obtaining Plastic Lubricants by Thermal Destruction of Waste Oils, *Ekologiya i promyshlennost' Rossii*, 2(59), pp. 70-76. DOI 10.35477/2311-584X.59.70-76 (in Russian).
9. Nekhorosheva, A.V., Nekhoroshev, V.P. & Lodina, I.V. (2019) The application of waste transformer oil as a base for the preparation of a lubricating composition for drilling fluids, *Bezopasnost' truda v promyshlennosti*, (6), pp. 59-64. DOI: 10.24000/0409-2961-2019-6-59-64 (in Russian).
10. Sobolenko, A.N. & Tarasov, V.V. (2020) Efficiency of waste engine oil regeneration depending on process parameters, *Trudy Krylovskogo gosudarstvennogo nauchnogo centra. Himicheskie tekhnologii*, 3(393), pp. 68-78. DOI: 10.24937/2542-2324-2020-3-393-68-78 (in Russian).
11. Ostrikov, V.V., Tupotilov, N.N. & Kornev, A.Yu. (2014) Methods of waste oil purification, *Aktual'nye napravleniya nauchnykh issledovanij XXI veka: teoriya i praktika*, 2(5-3; 10-3), pp. 248-252. DOI: 10.12737/6974 (in Russian).
12. Filippova, O.P. & Sergeev, E.S. (2021) Investigation of the Corrosion Properties of Pigments by the Method of Integrated Thermal Analysis, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 2(2), pp. 98-102. DOI: 10.52957/27821900_2021_02_98 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-2> (in Russian).
13. Order of the Ministry of Natural Resources and Environment of the Russian Federation of 4th December 2014. N 536 "On approval of the Criteria for assignment of waste to classes I-V of hazard according to the degree of



- negative impact on the environment*" [online]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/420240163?marker=7DM0KB> (in Russian).
14. *Federal Register (FR)1.39.2007.03221. Biological methods of control. Methodology for determination of toxicity of water and aqueous extracts from soils, sewage sludge, waste by mortality and change in fecundity of ceriodaphne* [online]. Available at: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293842/4293842244.htm> (in Russian).
15. *Guidelines for Determination of Toxicity of Water, Bottom Sediments, Contaminants and Drilling Fluids by Biotesting* [online]. Available at: <https://files.stroyinf.ru/Data1/48/48872/index.htm> (in Russian).
16. **Sergeev, E.S. & Filippova, O.P.** (2021) Toxicological study of galvanoslime hazard class change in the process of ferritization, *Sem'desyat chetvertaya vserossiyskaya nauchno-tekhnicheskaya konferenciya studentov, magistrantov i aspirantov vysshih uchebnyh zavedenij s mezhdunarodnym uchastiem. Yaroslavl' 21 aprelya 2021 goda.* Yaroslavl': Izdatel'skij dom YAGTU, pp. 275-279. 1 opticheskij disk (in Russian).

Received 24.10.2022

Approved 01.11.2022

Accepted 09.12.2022



Scientific article

UDC 667.621.264

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_68

IMPROVING THE DISPERSIBILITY OF WATER-DISPERSION PRIMERS

A. A. Vasyalina^{1,2}, V. V. Ozhiganov², D. O. Bakunin¹, A. A. Ilyin¹

Anna A. Vasyalina, Master Student; **Viktor V. Ozhiganov**, Candidate of Chemical Sciences; **Dmitry O. Bakunin**, Student; **Alexander A. Ilyin**, Doctor of Chemical Sciences, Professor

¹Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, annetvasyalina@gmail.com; baku228@yandex.ru; ilyinaa@ystu.ru

²Closed Joint Stock Company "Scientific and Production Company YarLi" (ZAO "NPK YarLi"), Yaroslavl, Russia, lab60-2@yarli.ru

Keywords:

dispersants, water-dispersion primer, conditional viscosity, degree of grinding of the primer

Abstract. The paper considers the effect of different dispersants on the dispersion time of pigments and fillers in water-dispersion primers. The study shows that a non-ionic dispersant, which is a polymer with pigment-affinity groups, makes it possible to disperse pigments and fillers in aqueous medium to the required particle size of ~30 μm (wedge) in minimum time.

For citation:

Vasyalina, A.A., Ozhiganov, V.V., Bakunin, D.O. & Ilyin, A.A. (2022) Improving the dispersibility of water-dispersion primers, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(4), pp. 68-70 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Nowadays, environmental requirements concerning the production and use of coatings and paints (paints and varnishes) have increased in all industrialised countries [1, 2]. A special part among environmentally friendly coatings are water-dispersion enamels and primers intended for coating metal surfaces [3, 4].

When developing new anti-corrosive water-dispersion coatings special attention should be paid to the correct selection of functional additives - dispersants, pigments, and fillers. Dispersants can influence not only the dispersion time of pigments and fillers under a binder medium to a certain particle size, but also the properties of the formed coatings, including corrosion protection properties.

Nowadays the Disperbyk 190 (BYK, Germany) is used for dispersing pigments and fillers for water-dispersion primers.

However, we should note, that the company BYK has not supplied a single kilogram of its products to Russia since the 31 March 2022 [5].

The search for new functional additives available on the market to reduce the time of the energy-intensive dispersion stage of water-dispersion primers is an urgent task.

The purpose of this study is to investigate the effect of different dispersants used in the production of aqueous dispersion primers on the dispersion time of pigments and fillers to the desired particle size.

The base of the developed corrosion protection primer was an aqueous acrylic-styrene dispersion filled with yellow iron oxide pigment, talcum and zinc phosphate in a ratio of 1.0:0.65:0.9, respectively. The fill level was 13–15 % vol.



We performed the predispersion of the pigment paste mentioned above in an aqueous medium on a Dispermat LC-110 Disolver (VMA-Getzmann) under the milling machine at a circular speed of ~ 3 m/s for 10 min.

We conduct the dispersion of pigments by Dispermat LC-110 immersion bead mill at a rotor speed of 2000 rpm to the required degree of grinding ~ 30 μm (by wedge) [6].

Also we determined the apparent viscosity of mixtures of pigment pastes with various dispersants at a temperature of (23.0 ± 0.2) $^{\circ}\text{C}$ by Bruckfield viscometer (type A, spindle - disk No. 3) at 20 rpm according to GOST 25271-93.

At the stage of pigments and fillers dispersion we used the following dispersants in aqueous medium:

- dispersant No. 1, Disperbyk 190, which is a solution of a high molecular weight block copolymer with pigment-affinity groups. This dispersant provides deflocculation of the pigments through steric stabilisation;

- dispersant No. 2, which is an ammonium salt of polycarboxylic acid, provides deflocculation of pigments by stabilisation through electrostatic repulsion;

- dispersant No. 3, which is a modified acrylic copolymer in aqueous solution, provides deflocculation of pigments by stabilisation through electrostatic repulsion and steric factors;

- dispersant No. 4, which is a synthetic non-ionic polymer with pigment-affinity groups, recommended for stabilisation of fillers, organic, inorganic pigments and carbon black in aqueous systems, provides deflocculation of pigments through steric stabilisation.

In order to determine the optimum quantity of introduced functional additives in the mixing of pigment paste (suspension of pigments and fillers in water) we study the effect of the apparent viscosity of the dispersant content (Fig. 1).

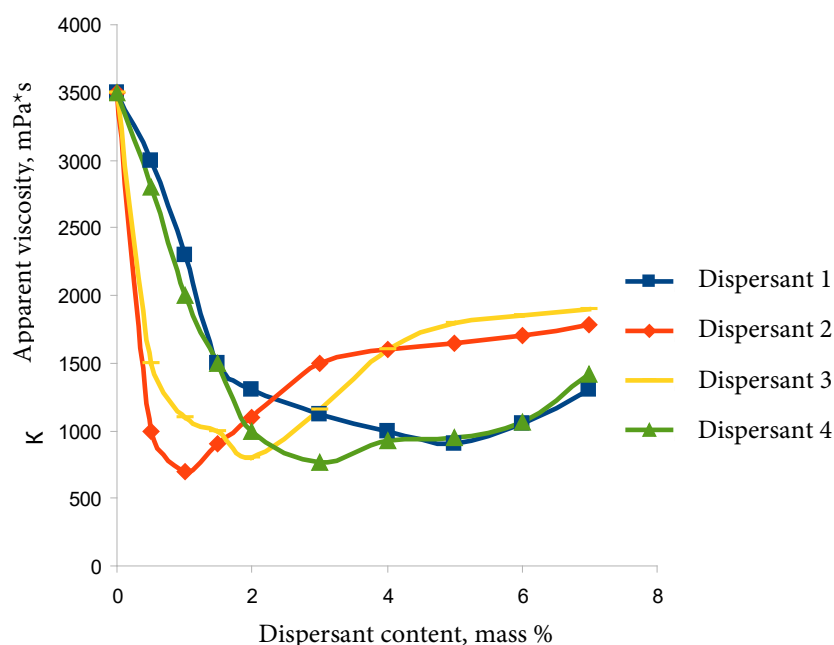


Fig. 1. Dependence of apparent viscosity of pigment paste batch on dispersant content

The minimum achievable apparent viscosity of the compositions corresponded to the amount of additives was added. The ratios were: for dispersant No. 1: 5.0 mass %; for dispersant No. 2: 1.0 mass %; for dispersant No. 3: 2.0 mass %; for dispersant No. 4: 3.0 mass %.

Fig. 2 shows the dependencies of the degree of grinding of the composition pigment pastes dispersed on the immersion bead mill with different dispersants on the dispersion time. The



required 30 μm grinding degree of water-dispersion primer is achieving with different functional additives at different times (Table 1).

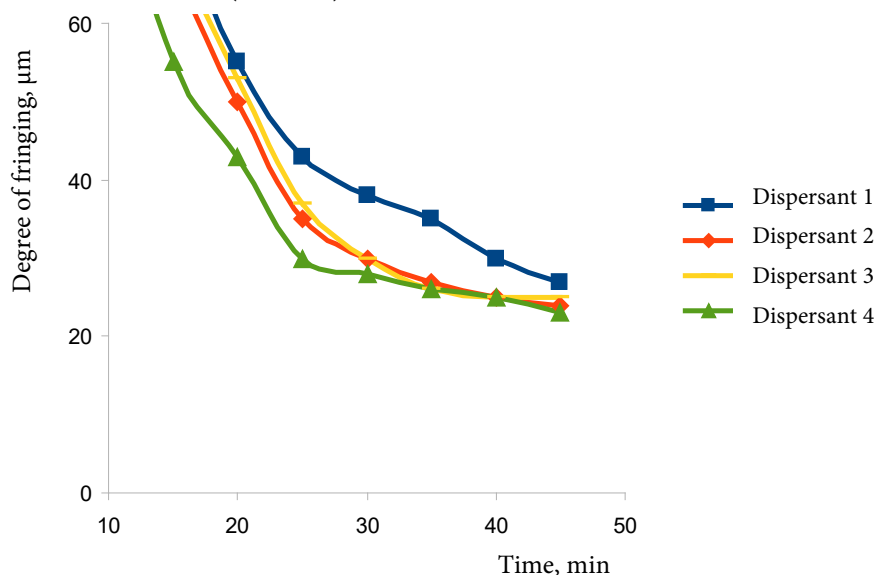


Fig. 2. Dependence of the degree of grinding of pigment pastes with various dispersants on the dispersion time

Table 1. Time to reach a grinding degree of 30 μm when dispersing pigment pastes with different dispersants

| | Dispersant No. 1 | Dispersant No. 2 | Dispersant No. 3 | Dispersant No. 4 |
|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Time, min. | 40 | 30 | 30 | 24 |

Therefore, dispersant No. 4, which is a synthetic polymer with pigment-affinity groups, can significantly reduce time-consuming dispersion of pigment and filler suspension in aqueous medium compared to dispersant No. 1 (Disperbyk 190).

Thus, to obtain a water-dispersion acrylic styrene primer it is necessary to use dispersant No. 4, which is a synthetic polymer with pigment-affinity groups.

References

1. **Goncharov, V. & Orekhova, A.** (2002) The market of water-dispersion coatings in Russia, *Himicheskij zhurnal*, 9, pp. 20-25 (in Russian).
2. **Ilyin, A.A. & Indeikin, E.A.** (2021) Environmentally friendly anti-corrosion pigments based on plant raw materials, *From Chemistry Towards Technology Step-By-step*, 2(4), pp. 14-17. DOI: 10.52957/27821900_2021_04_14 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-4>
3. **Kislova, Yu.** (2017) Forecast of development of the Russian market of water-dispersion coating materials, *Lakokrasochnye materialy i ih primeneniye*, 3, pp.10-16 (in Russian).
4. **Gryanko, I.A., Ilyin, A.A. & Indeikin E.A.** (2021) Electrochemical delamination of acrylic urethane coatings from steel, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 2(3), pp. 31-35. DOI: 10.52957/27821900_2021_03_31 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-3>.
5. The main task is to provide the industry with raw materials (2022), *Lakokrasochnye materialy i ih primeneniye*, 11(549), pp. 22-23 (in Russian).
6. GOST 6589-74 (Standard of SMEA 2544-80). *Group L19. Materials for coatings. Method for Determination of Degree of Grinding by "Klin" (Grindo-meter)* (in Russian).

Received 09.10.2022

Approved 26.10.2022

Accepted 09.12.2022



Scientific article

UDC 678.7:544.3

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_71

THE CALCULATION OF SOLUBILITY PARAMETERS FOR NITRILE-BUTADIENE RUBBERS BY THE GROUP ADDITIVITY METHOD

M. E. Solovyov¹, V. F. Kablov², O. Yu. Solovyova¹, S. N. Shulmin¹, E. N. Orlova²

Mikhail E. Solovyev, Doctor of Physics and Mathematics, Professor; **Viktor F. Kablov**, Doctor of Technical Sciences, Professor; **Olga Yu. Solovyeva**, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor; **Sergey N. Shulmin**, Student; **Elizaveta N. Orlova**, Student

¹Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, soloviev56@gmail.com, solovevaoy@ystu.ru, lshulmin.sergey@gmail.com

²Volzhsky Polytechnic Institute (branch) of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Volgograd State Technical University, Volzhsky, Volgograd region, Russia, kablov@volpi.ru, elizavetkabk@gmail.com

Keywords:

butadiene nitrile rubbers, solubility parameters, group additivity method

Abstract. Butadiene Nitrile Rubber (BNR) is a special purpose elastomer with an increased resistance to aliphatic hydrocarbon solvents, oils, and fuels. Depending on the monomer ratio of the butadiene-nitrile copolymers, their compatibility with different types of solvents and plasticisers varies considerably. In addition, BNRs with carboxyl, hydroxyl and hydrogenated BNRs are industrially available.

The purpose of the study was to calculate the solubility parameters of different compositions of BNRs copolymers, hydrogenated BNRs, and rubbers with hydroxyl and carboxyl groups. We calculated the increments of the functional groups of copolymers under study and the molecular attraction by the Small constants. The calculations based on the processing of reference data on the enthalpies of evaporation and molar volume of aliphatic and aromatic hydrocarbons, nitriles, acids, alcohols, and esters. Also we used the increments obtained to calculate three dimensional solubility parameters of the copolymers as well as the dependencies of the change in Gibbs free energy at mixing on the solvent volume fraction for the two types of solvents.

For citation:

Solovyev, M.E., Kablov, V.F., Solovyova, O.Yu., Shulmin, S.N. & Orlova, E.N. (2022) The calculation of solubility parameters of butadiene nitrile rubbers by the group additivity method, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(4), pp. 71-79 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Introduction

Butadiene-nitrile copolymers are one of the oldest special purpose rubbers [1, 2]. Nowadays the most important area of their application is the production of rubber products with improved resistance to aliphatic hydrocarbons, including oils and various fuels. The integration of the additional links containing carboxylic and hydroxyl groups into the copolymer composition extends the range of special properties of the rubbers and improves the adhesion to metals, providing the possibility of their vulcanisation with metal oxides [3-7]. Depending on the synthesis method, the functional groups can be distributed statistically along the polymer chain



or arranged at its ends (butadiene nitrile copolymers with end carboxyl groups - CTBN and end hydroxyl groups - HTBN) [8-11]. Nowadays, hydrogenated butadiene nitrile rubbers containing no double bonds and with improved resistance to heat aging are industrially produced [12, 13].

In order to predict the solvent compatibility of the chemically complex copolymers, it is necessary to have techniques to calculate two- and three-dimensional parameters of their solubility. The classical method used to calculate the solubility parameters of polymers and low molecular weight solvents is the group additivity method [14]. Organic chemistry traditionally uses this method to calculate the physical and physicochemical properties of compounds. This method is still actual one [17], although there are the other ones based on more complex molecular structure descriptors [15, 16]. In our study we use this particular method because the calculation of enthalpies of evaporation and compounds molar volumes of individual functional groups have a definite physical meaning that allows their use at interpretation of data related to intermolecular interactions of different classes of organic compounds [18-20].

The purpose of this study was to calculate the increments of the functional groups, copolymers, and solvents considered in the enthalpy of evaporation, molar volume, and molecular attraction of the Small constants in order to calculate the solubility parameters of the compounds under study.

Main body

The monograph [14] contains the increments of many functional groups in thermodynamic functions calculated by different authors, which are used not only to define the solubility parameters of polymers and low molecular weight fluids, but also to evaluate their compatibility. The numerical values of the increments of the same functional groups given in the works of different authors are quite different. The reason is the rare presence of the strict additivity in the influence of individual functional groups [17]. Therefore, increasing of the chemical compounds quantity for calculating the increments of functional groups causes decreasing of the thermodynamic functions predictions accuracy, based on the additive approach. In this study we calculated increments of compounds functional groups with the relative chemical structure of copolymers and plasticizers under study. We used the experimental data on enthalpy of evaporation and molar volume of compounds [21, 22] as well as NIST databases on thermodynamic properties of compounds [23] as an initial set for compiling the training sample.

The group additivity method can be applied for isolation of the individual atomic groups common to compounds of different classes, and show the physical property of a compound Y as a linear function of the number of groups, relative to the number of moles:

$$Y = \sum_{i=1}^N B_i n_i, \quad (1)$$

where B_i is the increment of the corresponding group, n_i is the number of groups of each type in a particular chemical structure, N is the number of group types.

The use of the atomic groups, rather than the individual atoms, as descriptors of the molecular structure is based on the structural classification of the organic compounds, according to which compounds with the same types of the atomic groups (aldehydes, ketones, alcohols,



acids, etc.) are characterised by common features of the chemical and physicochemical properties. As the different atomic groups and spatial isomerism influence each other, therefore the simple linear model (1) is a good initial approximation.

The advantage of the linear model is also the simplicity of parameter assessment B_i . In terms of experimental-statistical methods [24], equation (1) is a linear regression equation n_i containing the independent variables and the regression parameters.

We consider the training sample including M compounds with the experimentally determined value of the property $y_j, j = 1 \dots M$ to calculate the coefficients of the B_i regression equation (1). For each j -th connection we know the parameters of its structure $x_{ji}, i = 1 \dots N$, the whole set of which we will denote by the matrix X . To find the vector of regression equation coefficients, it is necessary to minimise a function of the type

$$W = (y - XB)^T(y - XB) \quad (2)$$

for the variables B_i .

By the necessary condition of extremum

$$\frac{\partial W}{\partial B} = 0 \quad (3)$$

it is easy to obtain the well-known formula of regression analysis to calculate the least-squares estimates of the regression coefficients:

$$B = (X^T X)^{-1} X^T y. \quad (4)$$

Calculation by this formula can be performed using automation software that supports the linear algebra operations [24]. We use the function that implements this formula as the integrated one for the Libre Office Calc Programme.

Based on a sample of enthalpies of evaporation under standard conditions (dH^0) and molar volumes (V_m) of compounds from classes of alkanes, alkenes, arenes, nitriles, acids, alcohols, esters, and chloroalkanes using formula (4), we calculate the increments of atomic groups in these physical properties as well as increments in molecular attraction by the Small constant [25] (Table 1):

$$F = (E_{coh} V_m)^{1/2}, \quad (5)$$

where $E_{coh} = dH^0 - RT$ is the cohesion energy.

Table 1. Atomic group increments calculated from a sample of 142 compounds

| Atomic group | dH^0 , kJ/mol | V_m , m ³ /mol·10 ⁶ | F , (MJ/mol ³) ^{1/2} /mol |
|--------------------------------|-----------------|---|--|
| -C=C- | 10.24 | 26.69 | 504.08 |
| -OH | 30.49 | 9.23 | 866.27 |
| -CN | 22.12 | 22.27 | 786.45 |
| -COOH | 44.64 | 28.14 | 1323.24 |
| -COOCH ₃ | 17.13 | 21.72 | 676.62 |
| -C ₆ H ₅ | 35.67 | 93.88 | 1771.68 |
| -Cl | 12.17 | 24.05 | 533.91 |
| -CH ₃ | 5.54 | 27.71 | 376.45 |
| -CH ₂ - | 4.98 | 17.28 | 290.9 |
| >CH- | 3.29 | 10.15 | 178.56 |



We assessed the statistical validity of the regression models w using the value of the determination coefficient

$$R^2 = 1 - \frac{\sum(y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum(y_i - \bar{y})^2}, \quad (6)$$

where \hat{y}_i - is the response value calculated by the regression equation, \bar{y} - is the average of the sample response values.

A value close R^2 to unity indicates the high reliability of the linear approximation.

Also we assessed the accuracy of the property prediction by the confidence interval value of the predicted response value

$$\Delta\hat{y} = \sqrt{S_{ad}^2 T_{inv}(0.05, M - N)}, \quad (7)$$

where $S_{ad}^2 = \frac{1}{M-N} \sum(y_i - \hat{y}_i)^2$ is the variance of the model adequacy, $T_{inv}(0.05, M - N)$ is the quantile of the Student distribution.

The relative error of the property prediction was estimated by dividing the confidence interval of the response prediction by its sample mean.

The statistical analysis of the regression models indicates a high reliability of the approximation for all properties studied (Table 2). The relative error in the prediction of F is smaller than for dH^0 and V_m . Therefore, we can conclude that the calculation of the solubility δ parameters by the Small molecular attraction constants

$$\delta = \frac{F}{V_m} \quad (8)$$

is more accurate than the cohesion energy density calculation

$$\delta = \left(\frac{E_{coh}}{V_m} \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (9)$$

Table 2. The results of the statistical analysis of linear models (1)

| Statistical parameter | dH^0 | V_m | F | Fedors, dH^0 | Fedors, V_m |
|-----------------------|--------|-------|--------|----------------|---------------|
| R^2 | 0.993 | 0.986 | 0.994 | 0.929 | 0.909 |
| Confidence interval | 2.81 | 12.96 | 135.68 | 9.10 | 33.55 |
| Relative error | 3.01% | 4.41% | 2.70% | 9.74% | 11.42% |

The last two columns of Table 2 show the results of the statistical analysis of the evaporation enthalpy and free volume models calculated by the increments obtained in Fedors [26] and in [14]. These increments are calculated by a sample including a much larger number of classes of compounds, and therefore containing a larger number of the different atomic groups. We can assume that expanding of the set of atomic groups in the sample increases its representativeness. However, by Table 2, this expanding actually causes the predictive accuracy degradation of the model compared to a model with fewer parameters. It is a consequence of the interaction of different types of atomic groups, appearing in samples with a large number of compound classes. We can obtain the same result by analysing the incremental values obtained by Fedors. In particular, the molar volume increments for some atomic groups in the Fedors database have negative values. This contradicts their physical values and indicates that the estimates



of these coefficients are correlated with the other coefficients in the equation. Under these conditions, it is not appropriate to use the linear model (1) and the equation should be firstly supplemented with terms considering the interaction of the variables. Also, the increment of the carboxylic group in the cohesion energy density of Fedors is smaller than that of the hydroxyl group, and almost equal to the increment of the nitrile group. All above contradicts our data based on samples with a small set of compound types [27, 28] as well as the quantum-chemical estimates of the intermolecular interaction energy of these atomic groups [28].

Since the relative error in calculating the molecular attraction of the Small constants is smaller than in calculating the enthalpy of evaporation, the solubility parameters of polymers and plasticisers were calculated by the increments of the molecular attraction constants F_i

$$\delta = \frac{1}{V_m} \sum F_i n_i. \quad (10)$$

When calculating the two- and three-dimensional solubility parameters the increments F_i were divided, respectively, into two or three groups, relating the increments of $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$, $>\text{CH}-$, $-\text{C}=\text{C}-$ groups to dispersion interactions; the increments of $-\text{CN}$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{Cl}$, $-\text{COOCH}_3$ groups to polar interactions; the increments of $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$ groups to hydrogen bonding interactions.

We tested the models for solubility parameters using a sample of the experimental data given in [14]. This sample contains the experimental data on the solubility parameters of the most common types of polymers from various sources. The authors give the minimum and maximum solubility parameters of the polymers. According to these data, we calculate the reproducibility dispersions of the experimental data. The solubility parameter estimates were calculated using the increments F_i (see Table 1) for polymers with the corresponding atomic groups in the link composition by formula (10). The value of the variance of the model validity (10) with the parameters from Table 1 for a sample of 25 polymers is 3.78 with an error variance of 3.77. The value of statistics is $S_{ad}^2/S_{err}^2 = 1.001$. The quantile value of the Fisher distribution with a significance level of 0.05 is 2.11, which indicates the adequacy of the mathematical model used, and consequently its applicability for calculating the solubility parameters of new polymers.

The following formulas were used to calculate the solubility parameters of butadiene nitrile copolymers containing different types of monomer links:

$$\delta_d = \frac{1}{V_m} \sum_{i,j} F_i^d n_i x_{ij}, \quad (11)$$

$$\delta_p = \frac{1}{V_m} \sum_{i,j} F_i^p n_i x_{ij}, \quad (12)$$

$$\delta_h = \frac{1}{V_m} \sum_{i,j} F_i^h n_i x_{ij}, \quad (13)$$

where $\delta_d, \delta_p, \delta_h$ are the components of the vector solubility parameter, responsible for the contributions of dispersion, polar, and hydrogen bonding interactions; F_i^d, F_i^p, F_i^h are the increments of molecular attraction constants of the i -th atomic group, respectively, related to each



of the above groups of intermolecular interactions, x_{ij} is the relative proportion of the i -th atomic group in the j -th type copolymer link.

The total solubility parameter was calculated as the sum of the contributions of three (or in the special case two, if the copolymer has not units containing atomic groups capable to form the hydrogen bonds)

$$\delta = \delta_d + \delta_p + \delta_h. \quad (14)$$

Since different manufacturers of butadiene-nitrile copolymers use their own trade names of industrial rubber grades, the following symbols for copolymers have been adopted in the present work: BNR-20, BNR-30, BNR-40 for copolymers having respectively 20, 30 and 40 per cent of acrylic acid nitrile links in their composition; for hydrogenated copolymers in which the atomic groups of the double bond $-\text{CH}=\text{CHN}-$ are replaced by atomic groups $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, the first letter "H" was added to the copolymer name; the carboxylated copolymers containing acrylic acid units had symbols like "-5C" added to the end of the copolymer name, where the number indicates the percentage of acrylic acid units; hydroxylated copolymers had symbols like "-5H" added to the end of the copolymer name, where the number indicates the percentage of vinyl alcohol units in the copolymer (Table 3).

Table 3. Calculated solubility parameters for different types of butadiene nitrile copolymers

| Copolymer type | δ | δ_d | δ_p | δ_h |
|----------------|----------|------------|------------|------------|
| BNR-20 | 19.00 | 16.33 | 2.67 | 0.00 |
| BNR-30 | 19.67 | 15.59 | 4.08 | 0.00 |
| BNR-40 | 20.38 | 14.82 | 5.55 | 0.00 |
| HBNR-20 | 18.12 | 15.71 | 2.41 | 0.00 |
| HBNR-30 | 18.82 | 15.10 | 3.73 | 0.00 |
| HBNR-40 | 19.57 | 14.44 | 5.13 | 0.00 |
| BNR-20-5C | 19.65 | 15.95 | 2.61 | 1.10 |
| BNR-30-5C | 20.32 | 15.22 | 3.99 | 1.12 |
| BNR-40-5C | 21.02 | 14.46 | 5.42 | 1.14 |
| BNR-20-5H | 19.58 | 16.20 | 2.65 | 0.73 |
| BNR-30-5H | 20.26 | 15.47 | 4.05 | 0.74 |
| BNR-40-5H | 20.97 | 14.70 | 5.51 | 0.76 |

The free energy change during mixing was calculated within the framework of the Flory-Huggins lattice model [29].

$$\Delta G_M = \Delta H_M - T\Delta S_M = nRT \left[\frac{\varphi}{N_p} \ln \varphi + (1 - \varphi) \ln(1 - \varphi) + \chi \varphi(1 - \varphi) \right], \quad (15)$$

$$\Delta H_M = nRT \chi \varphi(1 - \varphi), \quad (16)$$

$$T\Delta S_M = nRT \left[\frac{\varphi}{N_p} \ln \varphi + (1 - \varphi) \ln(1 - \varphi) \right], \quad (17)$$



where n is the number of moles of the lattice; φ is the polymer volume fraction; N_p is the degree of polymerisation; χ is the Flory-Huggins index of the polymer-solvent interaction.

The Flory-Huggins index was calculated through the solubility parameters of the polymer and δ_1 the solvent δ_2 using the formula

$$\chi = \frac{V_s}{RT} (\delta_1 - \delta_2)^2, \quad (18)$$

where V_s is the molar volume of the solvent.

Dibutyl phthalate, which is used as a plasticizer for butadiene nitrile rubbers, and isooctane were regarded as "good" and "bad" solvents in the thermodynamic sense, respectively. In the first case for all types of butadiene nitrile rubbers under study the change of free energy at mixing is negative within the whole range of solvent concentration, which indicates complete compatibility of all rubbers with plasticizer (Fig. 1 shows the dependencies for rubbers containing 30% of acrylic acid nitrile units). In the second case (Fig. 2) there is a phase separation and the area of partial solubility is only a small fraction of the concentration range. For both solvents, the best compatibility occurs for hydrogenated BNRs. Indeed, although the hydrogenation process improves the useful properties of butadiene nitrile rubbers (primarily their heat resistance), their resistance to non-polar solvents will be reduced.

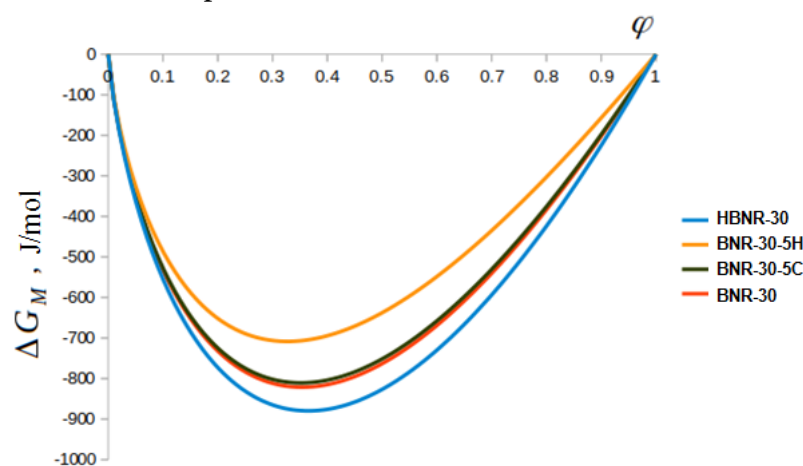


Fig. 1. The dependence of change in free mixing energy of butadiene nitrile rubbers with dibutyl phthalate on the solvent volume fraction, $n = 1$, $N_p = 1000$

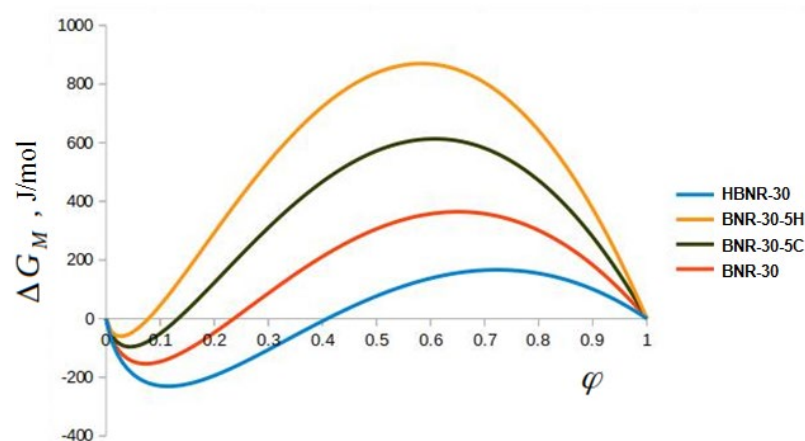


Fig. 2. The dependence of change in free mixing energy of butadiene nitrile rubbers with isooctane on the solvent volume fraction, $n = 1$, $N_p = 1000$



According to the study, hydroxylated butadiene nitrile rubbers with 30% acrylonitrile units are the most resistant to non-polar solvents. They are followed by carboxylated rubbers, and rubbers containing no carboxyl or hydroxyl groups occupy an intermediate position between BNR-30-5C and HBNR-30.

Conclusions

Calculation of atomic group increments by the group additivity method on the samples containing only compounds with types of functional groups corresponds to the target compounds and increases the accuracy of prediction their physico-chemical properties. It was demonstrated on the example of enthalpy of evaporation, molar volume, and solubility parameters of butadiene nitrile rubbers with functional groups.

When solubility parameters are calculated by increments of the Small molecular attraction constants, the relative error of the predicted values is smaller compared to calculating these parameters from the cohesion energy density through the enthalpy of evaporation and the molar volume.

According to the study, the butadiene nitrile rubbers with hydroxyl groups have the greatest resistance to non-polar solvents compared with other types of modified butadiene nitrile rubbers. Hydrogenated butadiene nitrile rubbers are less resistant to non-polar solvents than conventional rubbers.

References

1. **Kligender, R.C.** (2019) *Handbook of Specialty Elastomers*. Boca Raton: CRC Press.
2. **Koshelev, F.F., Kornev, A.E. & Bukanov, A.M.** (1978) *General technology of rubber*. 4-th ed., rev. and supplement. M.: Khimiya (in Russian).
3. **Mandal, U.K.** (2000) Ionic elastomer based on carboxylated nitrile rubber: infrared spectral analysis, *Polymer International*, 49(12), pp. 1653–1657. DOI: doi.org/10.1002/1097-0126(200012)49:12<1653::AID-PI586>3.0.CO;2-U.
4. **Prochon, M., Przepiorkowska, A. & Zaborski, M.** (2007) Keratin as a filler for carboxylated acrylonitrile-butadiene rubber XNBR, *Journal of Applied Polymer Science*, 106(6), pp. 3674–3687. DOI: 10.1002/app.26324.
5. **Wang, J., Jia, H. Tang, Y., Ji, D., Sun, Y., Gong, X. & Ding, L.** (2013) Enhancements of the mechanical properties and thermal conductivity of carboxylated acrylonitrile butadiene rubber with the addition of graphene oxide, *Journal of Material Science*, 48, pp. 1571–1577. DOI: 10.1007/s10853-012-6913-1.
6. **Laskowska, A., Zaborski, M., Boiteux, G., Gain, O., Marzec, A. & Maniukiewicz, W.** (2014) Ionic elastomers based on carboxylated nitrile rubber (XNBR) and magnesium aluminum layered double hydroxide (hydrotalcite), *eXPRESS Polymer Letters*, 8, pp. 374–386. DOI: 10.3144/expresspolymlett.2014.42.
7. **Gaca, M. & Zaborski, M.** (2016) The properties of elastomers obtained with the use of carboxylated acrylonitrile-butadiene rubber and new crosslinking substances, *Polimery*, 61(1), pp. 31-38. DOI: 10.14314/polimery.2016.031.
8. **Tripathi, G. & Srivastava, D.** (2011) Study on the Effect of Carboxyl Terminated Butadiene Acrylonitrile (CTBN) Copolymer Concentration on the Decomposition Kinetics Parameters of Blends of Glycidyl Epoxy and Non-Glycidyl Epoxy Resin, *International Journal of Organic Chemistry*, 1, pp. 105-112. DOI: 10.4236/ijoc.2011.13016.
9. **Brzić, S.J., Jelisavac, L.N., Galović, J.R., Simić, D.M. & Petković, J.L.** (2014) Viscoelastic properties of hydroxyl-terminated poly(butadiene)-based composite rocket propellants, *Chemical Industry*, 68(4), pp. 435-443. DOI: 10.2298/HEMIND130426067B.
10. **Brzić, S., Ušćumlić, G., Milojković, A., Rodić, V. & Bogosavljević, M.** (2015) Viscoelastic Properties of Carboxyl-Terminated (Butadiene-co-Acrylonitrile)-Based Composite Rocket Propellant Containing



- Tris(2,3-Epoxypropyl) Isocyanurate as Bonding Agen, *Scientific Technical Review*, 65(4), pp. 28-36. DOI: 10.5937/STR1504028B.
11. **Brzić, S.J., Uščumlić, G.S., Dimić, M.V., Tomić, M., Rodić, V.Ž. & Fidanovski, B.Z.** (2016) Viscoelastic behaviour of carboxyl-terminated (butadiene-co-acrylonitrile)-based composite propellant binder containing polyglycidyl-type bonding agent, *Chemical Industry*, 70(5), pp. 547–556. DOI: 10.2298/HEMIND150918062B.
 12. **Ai, C., Li, J., Gong, G., Zhao, X. & Liu, P.** (2018) Preparation of hydrogenated nitrile-butadiene rubber (H-NBR) with controllable molecular weight with heterogeneous catalytic hydrogenation after degradation via olefin cross metathesis, *Reactive and Functional Polymers*, 129, pp. 53-57. DOI: doi.org/10.1016/j.reactfunct-polym.2017.12.016.
 13. **Yun, J., Zolfaghari, A. & Sane, S.** (2022) Study of hydrogen sulfide effect on acrylonitrile butadiene rubber/hydrogenated acrylonitrile butadiene rubber for sealing application in oil and gas industry, *Journal of Applied Polymer Science*, 139(30), e52695. DOI: doi.org/10.1002/app.52695.
 14. **Van Krevelen, D.W. & Nijenhuis, K.Te.** (2009) *Properties of polymers. Their correlation with chemical structure; their numerical estimation and prediction from additive group contributions*. Amsterdam: Elsevier.
 15. **Baskin, I.I., Majidov, T.I. & Varnek, A.A.** (2015) *Introduction to Chemoinformatics. Part 3. Structure-property modeling*. Kazan: Izdatel'stvo Kazanskogo universiteta (in Russian).
 16. **Solovyev, M.E. & Dmitriev, K.E.** (2021) *Computer modelling in chemistry*. Yaroslavl: Izdat. dom YaGTU (in Russian).
 17. **Batov, D.V.** (2021) Analysis, systematization and prediction of thermodynamic characteristics of organic compounds and their solutions based on additive-group method, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 2(2), pp. 8-59 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-2> DOI: 10.52957/27821900_2021_02_8 (in Russian).
 18. **Ilyin, A.A. Sizov, E.A. Soloviev, M.E. & Mogilevich, M.M.** (2000) Increments of enthalpies of organic compounds evaporation. *Zhurnal obschey khimii*, 70(7), pp. 1088-1091 (in Russian).
 19. **Korolev, G.V., Ilyin, A.A., Mogilevich, M.M., Chebunin, R.V. & Solovyev, M.E.** (2003) Peculiarities of intermolecular interactions in organic compounds with anomalously low boiling points, *Zhurnal obschey khimii*, 73(3), pp. 360-366 (in Russian).
 20. **Ilyin, A.A., Solovyev, M.E., Mogilevich, M.M., Semeykin, I.N. & Korolev, G.V.** (2002) Modelling of associative structures of fluoroalkyl methacrylates, *Visokomolekulyarnie soedineniya. Ser. B*, 44(4), pp. 693-696 (in Russian).
 21. **Lebedev, Y.A. & Miroshnichenko, E.A.** (1981) *Thermochemistry of vaporization of organic substances, heat of evaporation, sublimation and pressure of saturated steam*. M.: Nauka (in Russian).
 22. **Mackay, D., Shiu, W.Y., Ma, K.-C. & Lee, S. C.** (2006) *Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals. Second Ed. Volumes I, III, IV*. Boca Raton: CRC Press.
 23. *NIST Chemistry WebBook. NIST Standard Reference Database Number 69* [online]. Available at: <https://webbook.nist.gov/chemistry/> Last update to data: 2022 (accessed 10.10.2022). DOI: <https://doi.org/10.18434/T4D303>.
 24. **Solovyev, M.E.** (2012) *Experimental and statistical methods in chemical engineering research using Open Source software*. Yaroslavl: Izdatel'stvo YaGTU [online]. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45667592> (accessed 10.10.2022) (in Russian).
 25. **Small, P.A.** (1953) Some factors affecting the solubility of polymers, *Journal of Applied Chemistry*, 3(2), pp. 71-80. doi.org/10.1002/jctb.5010030205.
 26. **Fedors, R.F.** (1974) A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids, *Polymer Engineering and Science*, 14(2), pp. 147-154. DOI: doi.org/10.1002/pen.760140211.
 27. **Dmitriev, K.E. & Soloviev, M.E.** (2022) Prediction of thermodynamic properties of fatty acids and their esters by additive-group contribution method, *Matematika i estestvenniye nauki: teoriya i praktika: mezhvuzovskiy sbornik nauchnih trudov. Vol. 17*. Yaroslavl: Izdat. dom YaGTU, pp. 136-142 (in Russian).
 28. **Solov'ev, M.E., Rauhvarger, A.B. & Irzhak, V.I.** (2021) Simulation of local dynamics of intermolecular interactions in nitrile-butadiene copolymers with carboxyl and hydroxyl groups, *Polymer Science. Series A*, 63(4), pp. 435-443. DOI: 10.1134/S0965545X21040076.
 29. **Flory, P.J.** (1953) *Principles of Polymer Chemistry*. NY, Ithaca: Cornell University Press.

Received 21.11.2022

Approved 25.11.2022

Accepted 09.12.2022



Scientific article

UDC 547.785.51

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_80

SYNTHESIS AND FUNCTIONALISATION OF PYRIDO[1,2-A]BENZIMIDAZOLE AMINO DERIVATIVES

D. M. Bogdanova, L. I. Savina, R. S. Begunov

Daria M. Bogdanova, Postgraduate Student; Luisa I. Savina, Student; Roman S. Begunov, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia, daryamihaylovna@mail.ru, luizasavina2000@mail.ru, begunov@bio.uniyar.ac.ru

Keywords:

Reduced intramolecular heterocyclisation, acylation, S_EAr reaction, pyrido[1,2-*a*]benzimidazole, *N*-(2-nitroaryl)pyridinium chloride

Abstract. We have developed a simple method to produce amino derivatives of pyrido[1,2-*a*]benzimidazole. Also we proposed the possible ways of their further implementation. In addition, we studied the reaction patterns of the nitration of substituted pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles.

For citation:

Bogdanova, D.M., Savina, L.I. & Begunov, R.S. (2022) Synthesis and functionalization of pyrido[1,2-*a*]benzimidazole amino derivatives, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(4), pp. 80-87 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Introduction

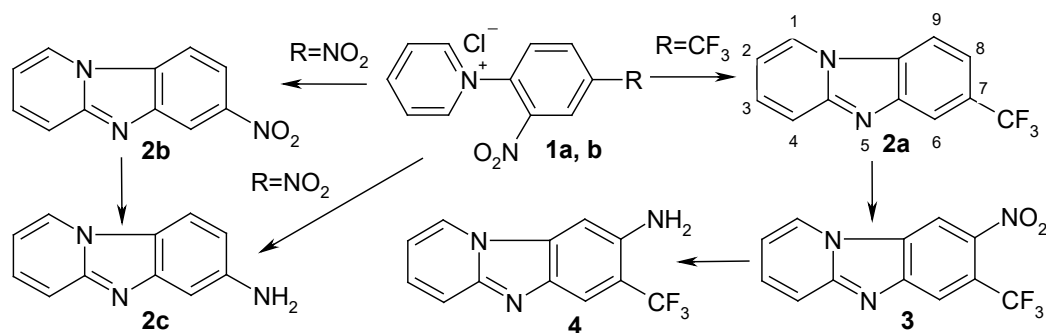
Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**PBI**) derivatives belong to a privileged class of heterocyclic compounds because of their useful properties. They exhibit various types of biological activity [1-7], have an intense luminescence [8-10] and complexing ability [11]. As a result, these compounds are used in important areas such as the development of new drugs [1-7] and efficient fluorescent dyes [8-10], molecular genetic research [12] and chemosensors [13-15].

The high demand for **PBI** derivatives, especially new ones, raises the problem of having reliable methods for their synthesis. Therefore, this study describes an efficient way of synthesising **PBI** containing an amino group and some of the possible ways of their functional explore.

Main body

We used *N*-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]- (**1a**) and *N*-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium chlorides (**1b**) as substrates for the pyrido[1,2-*a*]benzimidazole cycle formation, which can be easily obtained from pyridine and *ortho*-nitro-halogenarenes [16].

The synthesis of **PBI** amino derivatives was conducted according to the following scheme:



The first step, namely the reductive intramolecular cyclisation reaction, is a well-established process that results from the addition of four electrons by the substrate [17-19]. We conducted the reduction of pyridinium chlorides (**1a, b**) at 40 °C under the condition of *i*-PrOH and 4% HCl for 0.1 h using 2 equivalents of SnCl₂ as reducing agent. The reaction products 7-trifluoro- (**2a**) and 7-nitropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**2b**) were obtained with 98 and 94% yield, respectively.

The structure of the compounds **2a** and **2b** was proved by ¹H- and ¹³C NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry. Fig. 1 shows the ¹H NMR-spectrum of heterocycle **2b**. Four protons of the pyridine ring and three protons of the benzene ring appeared in the spectrum. The H¹ heterocyclic signal released in the faintest part of the spectrum. The most screened of all the protons were H², which had the form of a triplet. The proton signals of the benzene ring containing the strong electron acceptor substituent were shifted to the weakly polar spectrum and had values of 8.64 ppm. (H⁶), 8.50 ppm. (H⁹), 8.20 ppm. (H⁸).

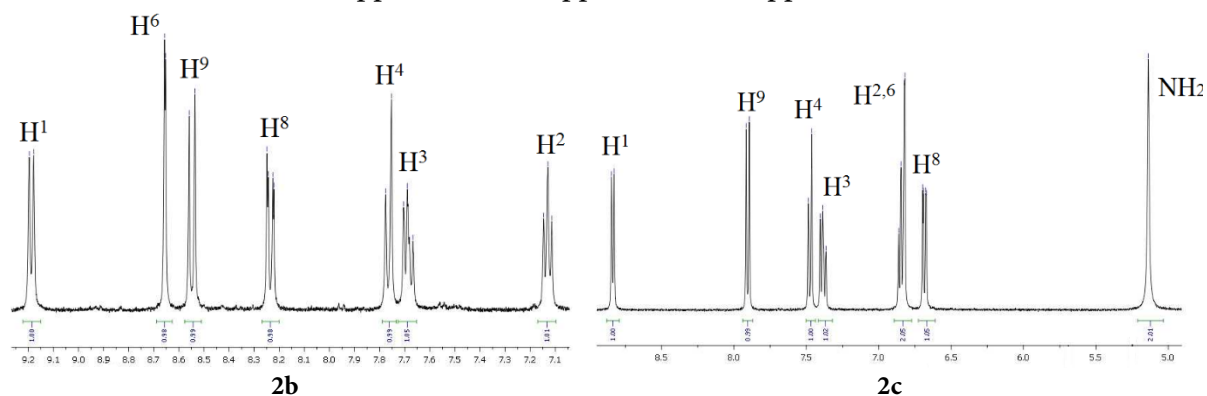


Fig. 1. Fragments of the ¹H NMR spectra of 7-nitropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**2b**) and pyrido[1,2-*a*]benzimidazole-7-amine (**2c**) (Bruker DRX400, DMSO-*d*₆, 303 K)

Nitro compound **2b** was further reduced in an acidic aqueous-alcoholic medium. SnCl₂ and TiCl₃ were used as reducing agents. A higher yield (95%) of pyrido[1,2-*a*]benzimidazole-7-amine (**2c**) was obtained using titanium (III) chloride. The total yield of the two-stage **2c** synthesis method was 89%. On the ¹H NMR spectrum of this compound seven aromatic and metaomatic proton signals were present, shifted as compared to 7-nitropyrido[1,2-*a*]benzimidazole to the strongly polar spectrum but with similar multipletting. In addition, a broadened singlet from the amino group bound to the C-7 atom of the heterocycle was released at 5.10 ppm.

We investigate the possibility of efficiently producing **2c** in a single stage. It was difficult to conduct the several chemical processes simultaneously: reductive cyclisation involving the *ortho*-nitro group and the complete reduction of the *para*-nitro group. This could lead to the



formation of by-products such as the complete reduction of the *ortho*-nitro group. It might not be cyclised, but could result in the formation of N-(2,4-diaminophenyl)pyridinium chloride.

We realised that the simultaneous addition of a solution of 5 eq SnCl₂ into 4% HCl to an alcoholic solution of **1b** at 40 °C resulted in the formation of a multicomponent mixture of substances. The yield of isolated individually amino compound **2c** was 32%. The yield of **2c** increased to 78%, when we add SnCl₂ by two stages: first – 2 eq. to realise the reductive cyclisation; second – after 0.1 h. another 3 eq. to reduce the *para*-nitro aminogroup.

Thus, the one-stage method for the synthesis of the amino derivative **2c** was less efficient than the two-stage one.

In order to obtain the amino derivative **4**, we conducted initially the nitration reaction of 7-trifluoromethylpyrido[1,2-a]benzimidazole (**2a**) (see diagram above). There is a *meta*-orientant trifluoromethyl group in this structure. Therefore, we had to introduce the electrophilic particle at position 9. However, there proceeds the H⁸ substitution reaction.

We conducted the S_EAr reaction in concentrated sulphuric acid using potassium nitrate as nitrating agent at 30 °C. The yield of isolated 8-nitro-7-trifluoromethylpyrido[1,2-a]benzimidazole (**3**) in 1.5 h was 96%. The ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, mass spectrometry, and X-ray structure analysis proved the product **3** structure. Its ¹H NMR spectrum contains (Fig. 2) the signals of 6 (het)aromatic protons. In the faintest part of the spectrum an H⁹ signal *ortho*-positioned with respect to the nitro group emerged, shifting to a singlet form. The second aromatic proton also had the form of a singlet and was less shielded than the heteroaromatic protons H^{2,3,4}.

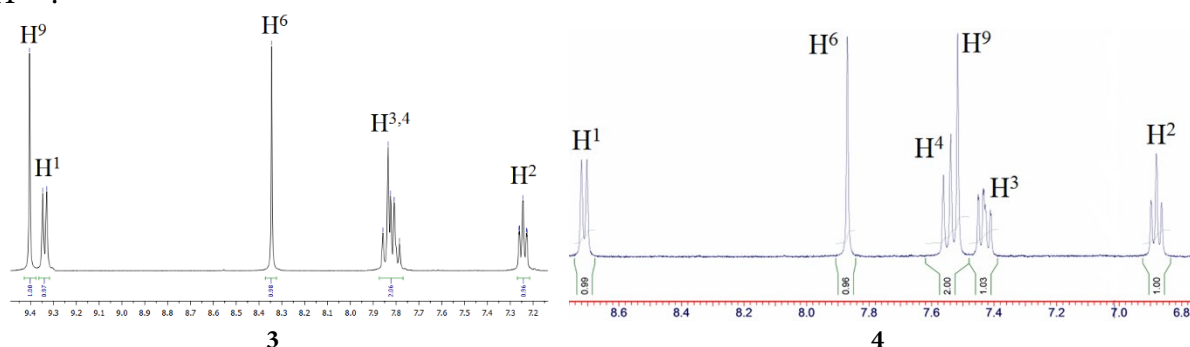
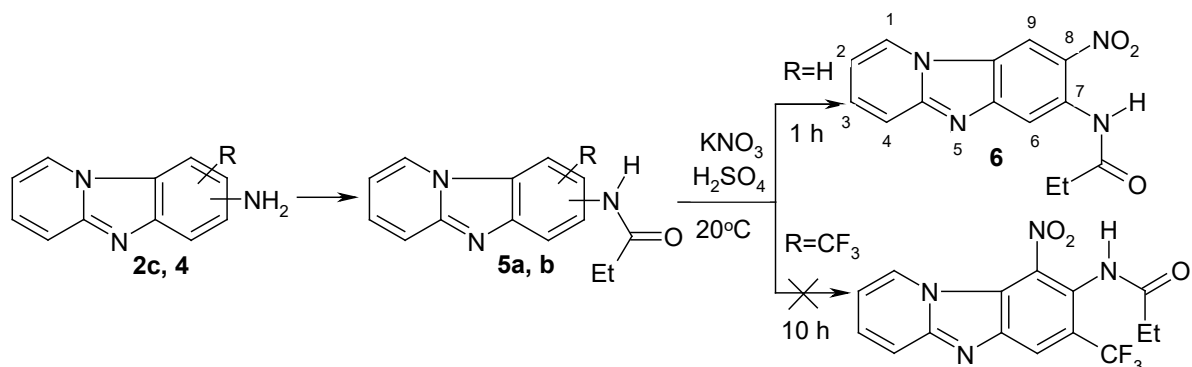


Fig. 2. Fragments of the ¹H NMR spectra of 7-trifluoromethyl-8-nitropyrido[1,2-a]benzimidazole (**3**) and 7-trifluoromethylpyrido[1,2-a]benzimidazole-8-amine (**4**) (Bruker DRX400, DMSO-*d*₆, 303 K)

Next we conducted the reduction of 8-nitro-7-trifluoromethylpyrido[1,2-a]benzimidazole (**3**). Initially the reduction reaction proceeds with tin(II) chloride. However, we obtained a mixture of substances containing a chlorinated product. The reduction process proceeds through the formation of an adduct, hydroxylamine, and SnCl₂ slowly reduces it to an amine. A side process, the chlorination of hydroxylamine with further rearrangement of the chlorine atom into the benzene ring, is therefore possible [20]. Therefore, we used titanium (III) chloride. The reduction of the alcohol solution of nitro derivative **3** proceeds at 60 °C for 0.1 h. The yield of 7-trifluoromethylpyrido[1,2-a]benzimidazole-8-amine (**4**) was 94%. On the ¹H NMR spectrum, the signal of the amino group protons came out in the field of 5.48 ppm and had the form of a wide singlet. Compared to the spectrum of nitro compound **3**, there was a strong shift of the H⁹ proton signal to the stronger region of the spectrum (see Fig. 2). There was also a significant shift of the absorption band of another aromatic proton H⁶ from 8.31 ppm to 7.88 ppm.



We use acylation and nitration reactions to functionalise amino compounds **2c** and **4**:



Heterocyclic amine **2c** reacted with propionic anhydride much easier than amino compound **4**. The yield of the reaction N-(pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-yl)propionamide (**5a**) at room temperature only in 1 hour was 96%. We conduct the acylation process at 100 °C for 2 hours to obtain N-(7-trifluoromethylpyrido[1,2-a]benzimidazol-8-yl)propionamide (**5b**); its yield was 79%.

The ¹H NMR spectrum of propionamide **5b** is shown on Fig. 3. The amino group proton signal was absent. A NH-group proton signal was detected in the weak-field region of the spectrum at 9.65 ppm and aliphatic proton peaks were clearly visible in the strong-field region of the spectrum at 2.3 and 1.1 ppm.

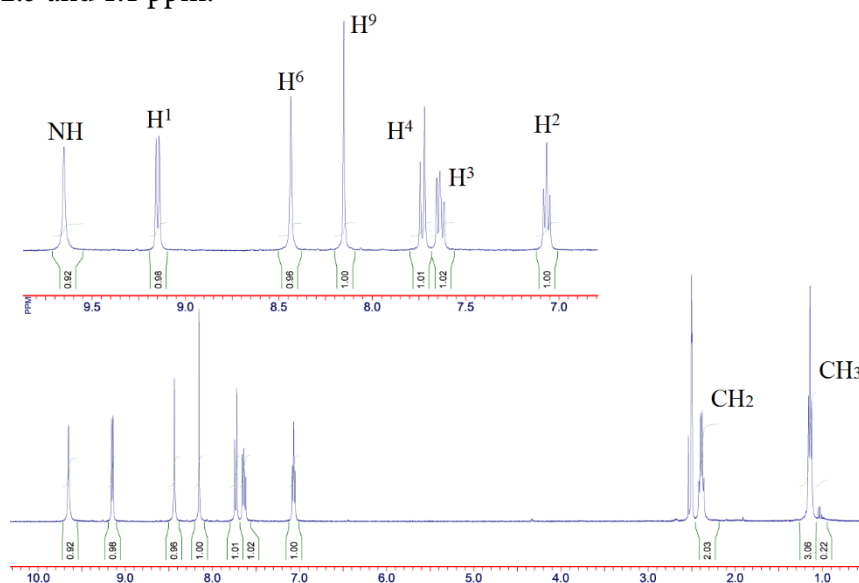


Fig. 3. ¹H NMR spectrum of N-(7-trifluoromethylpyrido[1,2-a]benzimidazol-8-yl)propionamide (**5b**) (Bruker DRX400, DMSO-d₆, 303 K)

The acylated amino derivatives of pyrido[1,2-a]benzimidazole **5a,b** were further functionalized by electrophilic aromatic substitution.

We conducted the nitration reaction **5a** for 1 h at 20 °C, using KNO₃/H₂SO₄ as the nitrating mixture. The implementation of the nitro group of the two possible *ortho*-positions to the acylated amino group was realised in the 8th. The yield of N-(8-nitropyrido[1,2-a]benzimidazol-7-yl)propionamide (**6**) was 92%.



When nitrating **5b** it was assumed that the attack of the electrophilic particle would also take place at the *ortho*-position to the acylated amino group. However, the S_EAr reaction product could not be obtained. Increasing the process time to 10 h did not help the reaction.

According to the study, we can conclude:

- the electronic nature of the substituent at the 7th position of the heterocycle does not affect the orientation of the S_EAr reaction;
- the 9th position of the pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles is strongly deactivated. Even with a consistent orientation of the substituents and the presence of a strong electron-donor group in the *ortho*-position, no electrophilic substitution product can be obtained;
- we found the efficient methods for the synthesis and functionalization of pyrido[1,2-*a*]benzimidazole amino derivatives. These compounds can be used to develop new drugs based on them.

Experimental part

We determined the melting points by apparatus PolyTherm A at a heating rate of 3 °C/min and did not correct the conditions. We recorded NMR spectra for DMSO- d_6 solutions on a Bruker DRX-400. The remaining solvent proton signals in 1H NMR (δ 2.50 ppm) were the reference for the chemical shift counts. The recording of the mass spectra conducted by a FINNIGAN MAT INCOS 50, the electron flux energy was 70 eV.

We added 0.0075 mol of tin(II) chloride dissolved in 10 ml of 4% hydrochloric acid to a solution of 0.0036 mol of N-(2-nitro-4-R-phenyl)pyridinium chloride (**1a,b**) in 10 ml isopropyl alcohol and 3 ml water. The reaction was conducted at 40 °C for 0.1 h. At the end of the synthesis we cooled down and alkalisied the reaction mixture to pH = 7-8 with an aqueous ammonia solution. Then we extracted the resulting precipitate with chloroform. After distillation of the chloroform we obtained substances **2a,b**.

7-trifluoromethylpyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**2a**)

Yield is 98%. Melting point is 233–235 °C. 1H NMR spectrum (DMSO- d_6) δ , ppm: 7.09 t (1H, H², J = 6.7 Hz), 7.66 t (1H, H³, J = 8.0 Hz), 7.68 d (1H, H⁹, J = 8.0 Hz), 7.75 d (1H, H⁴, J = 9.0 Hz), 8.16 d (1H, H⁶, J = 1.5 Hz), 8.53 dd (1H, H⁸, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 9.15 d (1H, H¹, J = 6.8 Hz). Spectrum ^{13}C NMR 1H (DMSO- d_6) δ , ppm: 111.33; 111.82; 117.31; 117.99; 125.57; 126.32; 128.20; 128.63; 130.23; 131.17; 142.75; 149.29. Found: m/z 237.0637 $[M+H]^+$. $C_{12}H_8F_3N_2^+$. Calculated: M 237.0634.

7-nitropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**2b**)

Yield is 94%. Melting point is 280–284 °C. Spectrum 1H NMR (DMSO- d_6) δ , ppm: 7.11 (t, 1H, H², J = 7 Hz); 7.67 (t, 1H, H³, J = 7.5 Hz); 7.78 (d, 1H, H⁴, J = 9.0 Hz); 8.20 (dd, 1H, H⁸, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz); 8.50 (d, 1H, H⁹, J = 8.5 Hz); 8.64 (d, 1H, H⁶, J = 1.5 Hz); 9.13 (d, 1H, H¹, J = 7.0 Hz). Spectrum ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ , ppm: 112.4, 113.4, 115.5, 115.8, 118.1, 128.1, 132.4, 133.3, 144.2, 146.6, 151.5. Found: m/z 214.0611 $[M+H]^+$. $C_{11}H_8N_3O_2$. Calculated: m/z 214.0617.

Methodology for the synthesis of 8-nitro-7-trifluoromethylpyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**3**)

We slowly dropped 0.0055 mol KNO_3 in 15 ml H_2SO_4 into the solution of 0.005 mol **2a** in 30 ml H_2SO_4 at 25 °C and stirred the resulting solution for 1.5 hours at 30 °C. Then we poured



the obtained solution into ice, neutralized with NH_4OH to $\text{pH} = 7-8$, filtered off the residue, washed it several times with water, and dried it.

Yield is 96%. Melting point is 225–228 °C. Spectrum ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm: 7.23 (td, 1H, H^2 , $J = 6.6$, $J = 1.4$ Hz); 7.80 dd (1H, H^3 , $J = 9.2$, $J = 6.5$, $J = 1.2$ Hz); 7.83 dt (1H, H^4 , $J = 9.2$, $J = 1.2$ Hz); 8.31 c (1H, H^6 , $J = 7.2$); 9.32 dt (1H, H^1 , $J = 6.8$, $J = 1.1$ Hz); 9.38 c (1H, H^9 , $J = 8.45$). Spectrum ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm: 152.1 (C^{4a}), 145.3 (C^{5a}), 139.5 (C^8), 133.6 (C^3), 129.2 (C^{9a}), 128.4 (C^1), 122.8 (kv, CF_3 , $J = 272.5$ Hz), 119.4 (kv, C^7 , $J = 33.0$ Hz), 118.7 (kv, C^6 , $J = 6.0$ Hz), 117.4 (C^4), 112.8 (C^2), 112.7 (C^9). Found: m/z 282.0485 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ Calculated: m/z 282.0492.

Methodology for the synthesis of compounds 2c and 4

We added 24 mL (0.028 mol) of a 15% solution of titanium (III) chloride at 10% hydrochloric acid to a solution of 0.0035 mol **2b** or **3** at 125 ml isopropyl alcohol. Then we stirred the mixture for 0.1 h at 60 °C. After that we cooled the reaction mixture, adjusted the medium to $\text{pH}=7-8$ with a 25% aqueous ammonia solution. We extracted the precipitate with several portions of hot chloroform and distilled off the solvent.

pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-amine (2c)

Yield is 95%. Melting point is 178–182 °C. Spectrum ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm: 5.10 c (2H, NH_2 , $J = 6.7$ Hz); 6.87–6.91 m (1H, H^2 , $J = 7.4$ Hz); 7.44 m (1H, H^3 , $J = 6.72$ Hz); 6.7 d (1H, H^8 , $J = 6.8$ Hz); 7.52 s (1H, H^9 , $J = 9.15$ Hz); 7.56 d (1H, H^4 , $J = 9.3$ Hz); 7.88 s (1H, H^6 , $J = 8.51$ Hz); 8.72 d (1H, H^1 , $J = 6.9$ Hz). Spectrum ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm: 100.9, 110.1, 111.6, 112.4, 116.5, 121.7, 126.8, 129.1, 146.5, 148.1, 148.3. Found: m/z 184.0868 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3$ Calculated: m/z 184.0875.

7-trifluoromethylpyrido[1,2-a]benzimidazole-8-amine (4)

Yield is 98%. Melting point 233–235 °C. Spectrum ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm: 5.40 s (2H, NH_2 , $J = 6.8$ Hz); 6.87–6.91 m (1H, H^2 , $J = 7.4$ Hz); 7.44 m (1H, H^3 , $J = 6.72$ Hz); 7.52 s (1H, H^9 , $J = 9.15$ Hz); 7.56 d (1H, H^4 , $J = 9.3$ Hz); 7.88 s (1H, H^6 , $J = 8.51$ Hz); 8.72 d (1H, H^1 , $J = 6.9$ Hz). Spectrum ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm: 97.0, 110.2, 112.8 kv ($J = 6.0$ Hz), 117.0 kv ($J = 33.0$ Hz), 124.1 kv (CF_3 , $J = 272$ Hz), 126.2, 126.7, 129.5, 132.1, 135.3, 140.9, 147.8 Found: m/z 252.0743 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3$ Calculated: m/z 252.0749.

Methodology for the synthesis of compounds 5a,b

We added 0.003 mol of propionic anhydride to a solution of 0.0025 mol **2c** or **4** in 5 mL of DMFA. We stirred the reaction mixture at 20 °C for 1 h for synthesis **5a** and 2 h at 100 °C for synthesis **5b**. We cooled the solution to room temperature and then added 50 ml of water while stirring. We filtered out the precipitate under vacuum and dried it.

N-(pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-yl)propionamide (5a)

Yield is 96%. Melting point is 189–193 °C. Spectrum ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm: 1.12 t (3H, CH_3 , $J = 7.7$ Hz); 2.36 kv (2H, CH_2 , $J = 7.5$ Hz); 7.06 t (1H, H^2 , $J = 6.7$ Hz); 7.62 t (1H, H^3 , $J = 9.0$ Hz); 6.7 d (1H, H^8 , $J = 6.8$ Hz); 7.73 d (1H, H^4 , $J = 9.3$ Hz); 8.15 s (1H, H^9 , $J = 8.3$ Hz); 8.43 s (1H, H^6 , $J = 6.8$ Hz); 9.14 d (1H, H^1 , $J = 6.9$ Hz); 9.34 s (1H, NH , $J = 8.3$ Hz).

N-(7-trifluoromethylpyrido[1,2-a]benzimidazol-8-yl)propionamide (5b)

Yield is 79%. Melting point is 241–245 °C. Spectrum ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm: 1.14 t (3H, CH_3 , $J = 7.5$ Hz); 2.39 kv (2H, CH_2 , $J = 7.6$ Hz); 7.06 t (1H, H^2 , $J = 6.7$ Hz); 7.62 t (1H, H^3 ,



$J = 9.0$ Hz); 7.73 d (1H, H⁴, $J = 9.3$ Hz); 8.15 s (1H, H⁹, $J = 8.3$ Hz); 8.43 s (1H, H⁶, $J = 6.8$ Hz); 9.14 d (1H, H¹, $J = 6.9$ Hz); 9.64 s (1H, NH, $J = 8.4$ Hz).

Methodology for the synthesis of N-(8-nitropyrido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)propionamide (6)

We slowly added a nitrating mixture of 0.0022 mol KNO₃ in 7 ml H₂SO₄ to a solution of 0.002 mol 5a in 10 ml of concentrated sulphuric acid and stirred for 1 h at 20 °C. We poured the resulting solution into ice, then treated with an aqueous ammonia solution to pH = 7-8. We filtered out the resulting precipitate under vacuum, washed thoroughly with water, and dried.

Yield is 92%. Melting point is 207-211 °C. Spectrum ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ, ppm: 1.12 t (3H, CH₃, $J = 7.7$ Hz); 2.36 kv (2H, CH₂, $J = 7.5$ Hz); 7.06 t (1H, H(2), $J = 6.7$ Hz); 7.62 t (1H, H(3), $J = 9.0$ Hz); 7.73 d (1H, H(4), $J = 9.3$ Hz); 8.15 s (1H, H(9), $J = 8.3$ Hz); 8.43 s (1H, H(6), $J = 6.8$ Hz); 9.14 d (1H, H(1), $J = 6.9$ Hz); 9.34 s (1H, NH, $J = 8.3$ Hz).

The study was conducted within the scope of the Yaroslavl State University Development Programme, Project No. P2-K-1-G-1/2021.

References

1. Darwish, S.A.Z., Elbayaa, R.Y., Ashour, H.M.A., Khalil, M.A. & Badawey, E.A.M. (2018) Potential Anti-cancer Agents: Design, Synthesis of New Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles and Related Derivatives Linked to Alkylating Fragments, *Med. Chem.*, 8, pp. 86-95. DOI: 10.4172/2161-0444.1000498.
2. Teng, Q.-H., Peng, X.-J., Mo, Z.-Y., Xu, Y.-L., Tang, H.-T., Wang, H.-S., Sun, H.-B. & Pan, Y.-M. (2018) Transition-Metal-Free C-N and C-C Formation: Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridines and 2-Pyridones From Ynones, *Green Chem.*, 20, pp. 2007-2012. DOI: 10.1039/C8GC00069G.
3. Okombo, J., Brunschwig, C., Singh, K., Dziwornu, G.A., Barnard, L., Njoroge, M., Wittlin, S. & Chibale, K. (2019) Antimalarial Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole Derivatives with Mannich Base Side Chains: Synthesis, Pharmacological Evaluation and Reactive Metabolite Trapping Studies, *ACS Infect. Dis.*, 5, pp. 372-384. DOI: 10.1021/acsinfectdis.8b00279.
4. Korkor, C.M., Garnie, L.F., Amod, L., Egan, T.J. & Chibale, K. (2020) Intrinsic Fluorescence Properties of Antimalarial Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles Facilitate Subcellular Accumulation and Mechanistic Studies in the Human Malaria Parasite Plasmodium falciparum, *Org. Biomol. Chem.*, 18, pp. 8668-8676. DOI: 10.1039/D0OB01730B.
5. Mayoka, G., Keiser, J., Häberli, C. & Chibale, K. (2019) Structure-Activity Relationship and *in Vitro* Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity (ADMET) Studies of N-aryl 3-Trifluoromethyl Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles That Are Efficacious in a Mouse Model of Schistosomiasis, *ACS Infect. Dis.*, 5, pp. 418-429. DOI: 10.1021/acsinfectdis.8b00313.
6. Probst, A., Chisanga, K., Dziwornu, G.A., Häberli, C., Keiser, J. & Chibale, K. (2021) Expanding the activity profile of pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles: Synthesis and evaluation of novel N1-1-phenylethanamine derivatives against Schistosoma mansoni, *ACS Infect. Dis.*, 7, pp. 1032-1043. DOI: 10.1021/acsinfectdis.0c00278.
7. Begunov, R.S., Zaitseva, Yu.V., Sokolov, A.A., Egorov, D.O. & Filimonov, S.I. (2022) Synthesis and antibacterial activity of 1,2,3,4-tetrahydro- and pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles, *Him.-farm. zhurn.*, 56(1), pp. 25-31. DOI: 10.1007/s11094-022-02596-0 (in Russian).
8. Song, G., Liu, A., Jiang, H., Ji, R., Dong, J. & Ge, Y. (2019) A FRET-based ratiometric fluorescent probe for detection of intrinsically generated SO₂ derivatives in Mitochondria, *Analytica Chimica Acta*, 1053, pp. 148-154. DOI: 10.1016/j.aca.2018.11.052.
9. Sagirli, A. (2020) A new approach for the synthesis of fluorescent pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles, *Synthetic communication*, 50, pp. 3298-3307. DOI: 10.1080/00397911.2020.1800742.



10. **Anderson, J.C., Chang, C.-H., Jathoul, A.P. & Syed, A.J.** (2019) Synthesis and bioluminescence of electronically modified and rotationally restricted colour-shifting intraluciferin analogues, *Tetrahedron*, 75, pp. 347-356. DOI: 10.1016/j.tet.2018.11.061.
11. **Weiwei, Zhang, Hui-Jing, Li, Meirong, Wang, Li-Juan, Wang, Ai-Han, Zhang & Yan-Chao, Wu.** (2019) Highly effective inhibition of mild steel corrosion in HCl solution by using pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles, *New J. Chem.*, 43, pp. 413-426. DOI: 10.1039/c8nj04028a.
12. **Rachinskaya, O.A., Popov, K.V., Ryzvanovich, G.A., Bolsheva, N.L., Begunov, R.S., Yurkevich, O.Yu., Zelenin, A.V. & Muravenko, O.V.** (2012) Increase of resolution of chromosome analysis with pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles, *Genetika*, 48(10), pp. 1228-1236. DOI: 10.1134/s1022795412100080 (in Russian).
13. **Yang, Kai, Luo, Shi-He, Chen, Si-Hong, Cao, Xi-Ying, Zhou, Yong-Jun, Lin, Yan-Lan, Huo, Yan-Ping & Wang, Zhao-Yang** (2021) Simple inorganic base promoted C–N and C–C formation: synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridines as functional AIEgens used for detecting picric acid, *Org. Biomol. Chem.*, 19, pp. 8133-8139. DOI: 10.1039/D1OB01424B.
14. **Leng, J., Xin, J., Zhou, H., Li, K., Hu, W. & Zhang, Y.** (2021) Theoretical insights into sensing performances of rhodamine-contained two-photon fluorescent probes for mercury ion, *Int. J. Quantum Chem.*, 121, e26435. DOI: 10.1002/qua.26435.
15. **Ge, Y., Zheng, X., Ji, R., Shen, S. & Cao, X.** (2017) A new pyrido[1,2-*a*]benzimidazole-rhodamine FRET system as an efficient ratiometric fluorescent probe for Cu²⁺ in living cells, *Anal. Chim. Acta*, 965, pp. 103-110. DOI: 10.1016/j.aca.2017.02.006.
16. **Bodo, Lipke** (1970) Zur Kenntnis von N-(Phenyl)-pyridiniumsalzen, *Z. Chem.*, 10, pp. 463. DOI: 10.1002/zfch.19700101207.
17. **Begunov, R.S., Sokolov, A.A. & Shebunina, T.V.** (2013) Influence of nature of reducing agent on N(2-nitrophenyl)pyridinium chloride reduction, *Zhurnal organicheskoy khimii*, 49(5), pp. 789-791. DOI: 10.1134/S1070428013050291 (in Russian).
18. **Begunov, R.S. & Sokolov, A.A.** (2014) Reaction of reductive intramolecular heterocyclization of N-(2-nitroaryl)pyridinium chlorides by metal salts of variable valence, *Zhurnal organicheskoy khimii*, 50(8), pp. 1234-1236. DOI: 10.1134/S1070428014080296 (in Russian).
19. **Begunov, R.S., Sokolov, A.A. & Sazhina, A.A.** (2015) Influence of temperature and nature of protonating agent on N-(2-nitroaryl)pyridinium chloride reduction, *Zhurnal organicheskoy khimii*, 50(8), pp. 1215-1217. DOI: 10.1134/S1070428015080266 (in Russian).
20. **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. 30-36 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no2>. DOI: 10.52957/27821900_2022_02_30 (in Russian).

Received 10.11.2022

Approved 14.11.2022

Accepted 09.12.2022



Scientific article

UDC 665.7

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_88

THE STRUCTURAL DETERMINATION OF FLOWS IN THE SINGLESTAGE REACTOR FOR THE SULPHURIC ACID ALKYLATION

I. S. Gudanov, A. E. Lebedev, A. B. Kapranova, A. A. Vatagin, D. S. Dolgin

Ilya S. Gudanov, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor; Anton E. Lebedev, Doctor of Technical Sciences, Associate Professor; Anna B. Kapranova, Doctor of Physics and Mathematics, Professor; Alexander A. Vatagin, Senior Lecturer; Dmitry S. Dolgin, Senior Lecturer
Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, gudanov@yandex.ru, lae4444@mail.ru, Vatagerr@bk.ru, dim_dol.94@mail.ru

Keywords: alkylation, reactor, flow structure, reactor geometry, cross-section, flow resistance

Abstract. The article considers the flow sulphuric acid alkylation reactor designed to produce the high-octane component of petrol fractions and aviation fuel. The industrial application uses the narrow fractions containing the necessary hydrocarbons as raw materials. Isobutane has the greatest practical importance for alkylation but it is used as a raw material in relatively small quantities. The quality of the resulting alkylate decreases depending on the olefin used. The industrial plants implement new engineering measures to improve the technical and economic efficiency of the operations. Consequently, the main trends in the modern sulphuric acid alkylation process are: the construction of new high-capacity units based on advanced technologies; increase of raw material resources for alkylbenzene production; search for the catalysts and new methods for alkylation of isobutane with olefins; development of highly efficient technologies.

For citation:

Gudanov, I.S., Lebedev, A.E., Kapranova, A.B., Vatagin, A.A. & Dolgin, D.S. (2022) The structural determination of flows in the singlestage reactor for the sulphuric acid alkylation, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(4), pp. 88-92. [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Introduction

Because of the higher quantities of isobutane and sulphuric acid used, the alkylation of isobutane with a butylene mixture, which can be produced in many large-scale secondary refinery processes, is preferred for the reactions in industry. The yield and quality of alkylation products is determined not only by the properties of the raw material and catalyst, but also by process parameters such as pressure, temperature, concentration of sulphuric acid, concentration of isobutane in the reaction zone, reaction time, etc. [1-3].

Reactor design has a particular influence on the process efficiency. Usually sulphuric acid alkylation is performed using vessel reactors with flow and mechanical stirring, with different ways of removing the excess heat from the reaction. The variety of reaction equipment designs is the result of a compromise between the cost of isobutane, acid, reaction time, and the quality of the alkylate produced.



The main stages of the sulphuric acid alkylation process are shown in Figure 1. Modern plants usually use butane-butylene fraction as a raw material for alkylation. The technological scheme of sulphuric acid alkylation of butylenes consists of the following main stages: raw material preparation, reaction zone, processing of hydrocarbon mixture, product fractionation [4, 5].

There are currently many process schemes for the sulphuric acid alkylation process, but their operating principles are similar. The raw mixture, recycled isobutane, and acid are pumped through pipes by circulating pumps and sprayed through nozzles into the reactor, producing the fine emulsion of the raw material and acid. Some of the mixture is led from the bottom of the reactor to a cooler to remove the heat of the alkylation with the coolant and is pumped back into the reactor pipes. The duration of a total circulation cycle is 1 to 2 minutes.

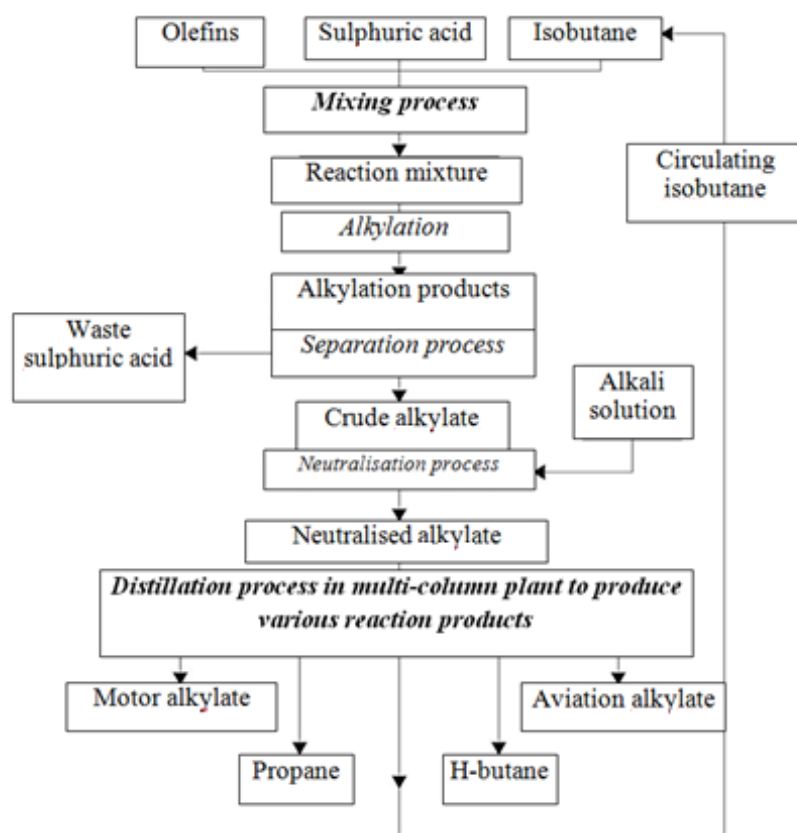


Fig. 1. The main stages of sulphuric acid alkylation

A part of the emulsion from the reactor is continuously discharged into a settling tank, where it is separated into hydrocarbons and acid. The hydrocarbons are the nonreacted part of the emulsion, and the alkylate, which are routed for fractionation. Acid returned to the reactor. The isobutane separated in the fractionation unit is also returned to the reactor [6].

The structural determination of flows in the reactor of the sulphuric acid alkylation

The operating experience of the operating flow alkylation reactor since 2010 at unit 25/7 of JSC "Slavneft-YaNOS" demonstrated a rather low value of the ejection coefficient (1.5-1.8) [1-4]. The cause was the increased hydraulic resistance to circulation flow in some parts of the reactor, particularly in the nozzle areas [1, 7, 10, 11]. There is also the influence of the flow



breakaway zones at the inlet to the inner circulation pipe, as well as the viscous wall friction caused by the high content of concentrated sulphuric acid [1-10].

To reduce the hydraulic resistance to the circulation flow within the modification of the tray + nozzles element only, we proposed to use smaller nozzles by reducing their height (300 mm instead of 340 mm) while keeping the diameters of the shear nozzle (55 mm) and inlet [1].

For this purpose, we carried out a modelling of the reactor interior hydrodynamic environment. We designed a 3D model of the flow reactor using modern CAD systems, created a design grid with the required element parameters, and carried out a numerical calculation. Figure 2 shows a scheme of the reactor and a fragment of an irregular T-sieve on its surface.

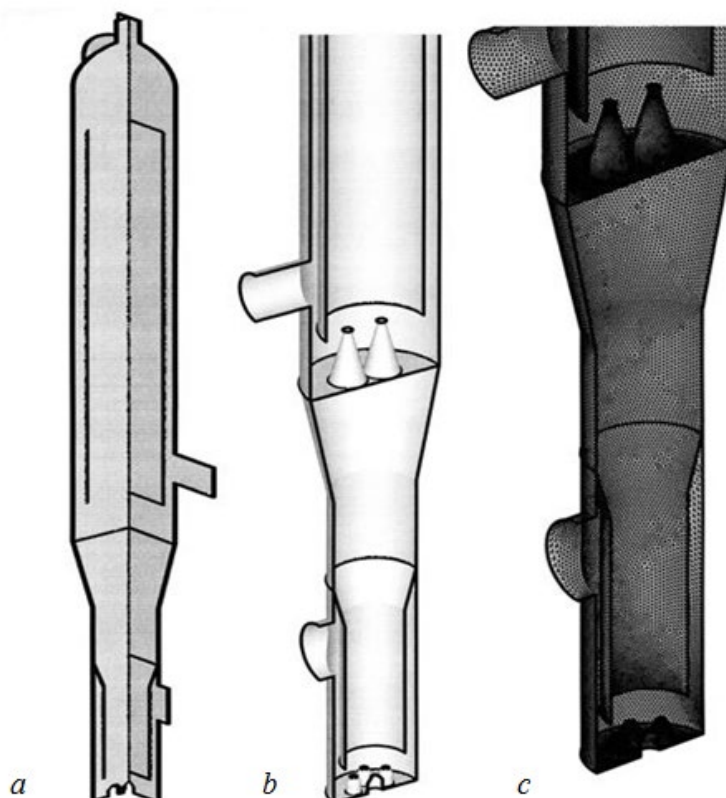


Fig. 2. Reactor geometry and calculation grid: *a* - cut control sections; *b* - sectional geometry; *c* - irregular T-mesh on product surface

Some calculation results:

ejection coefficient $K = 2.2-2.5$ (variation depends on the choice of turbulence model, for the model $k-\varepsilon - 2.5$) (minimum increase of at least 30%);

speed at the nozzle tip 14 m/s;

pressure differential at the nozzle 1.5 atm (previous version 0.6 atm);

residence time - maximum 42 s, average 12 s;

We obtain the numerical results presented for this reactor using the OpenCFDLimited software. The current lines and velocity isocontours in the reactor control sections are shown in Fig. 3-6.

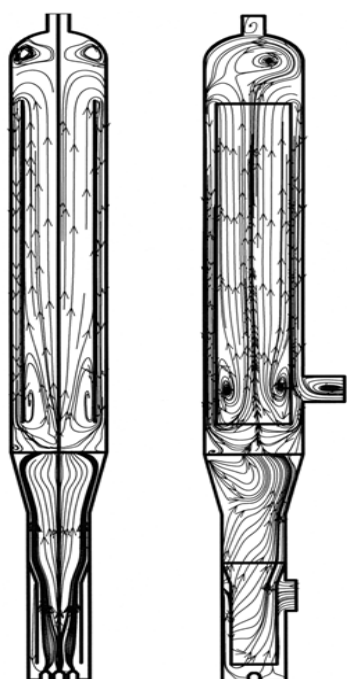


Fig. 3. Flow lines in the cross sections

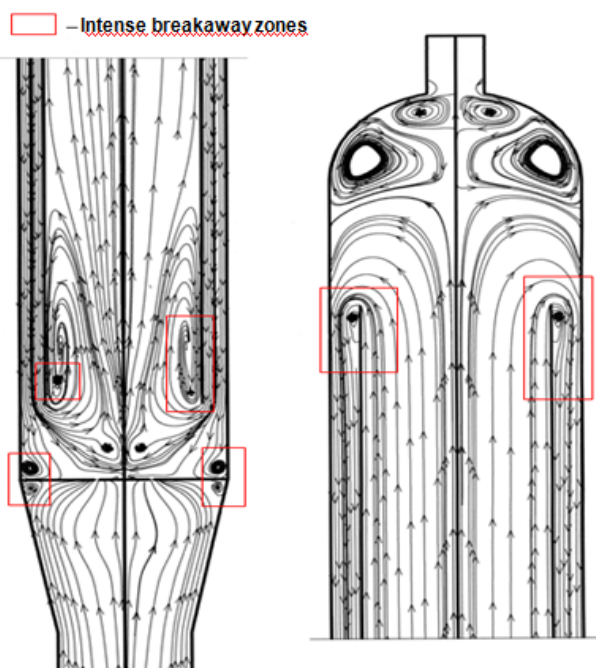


Fig. 4. Detailed flow structures

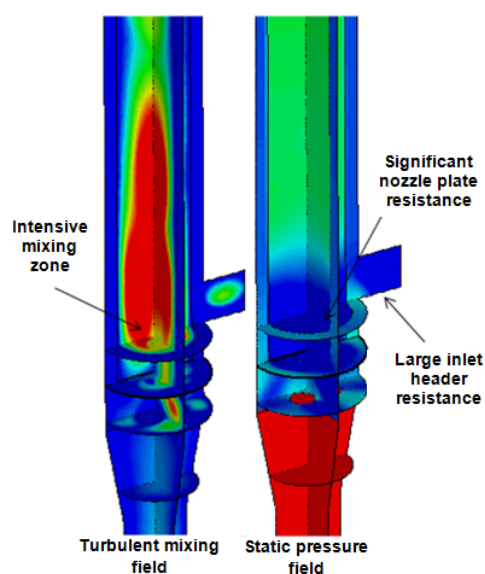


Fig. 5. Reagent mixing zones in the reactor

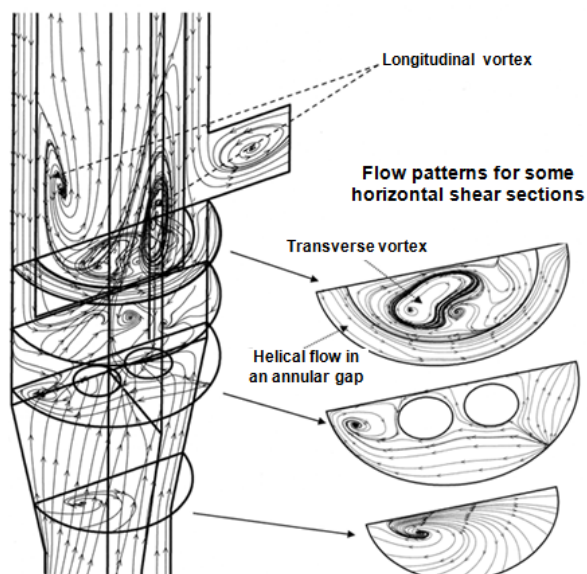


Fig. 6. Detailing of flow lines in longitudinal and cross-sections of the reactor

Conclusion

We can conclude that:

The presence of longitudinal eddies leading to rip currents at the inlet of the circulation pipe from below and the outlet from above;

The formation of transverse vortices around the nozzles of the emulsification lattice and in the conical transition at the outlet of the dispersion zone leads to different residence times of the components in the reaction volume and the formation of by-products;



The high resistance of the nozzle grate leads to a reduction in capacity, increasing the areas of low mixing intensity;

Low efficiency of the olefin feeder collector distribution units;

Imperfect design of the lower grille nozzles.

References

1. **Dolgin, D.S., Gudanov, I.S., Lebedev, A.E., & Vatagin, A.A.** (2022) On the case study of increasing the efficiency of a flow reactor for sulphuric acid alkylation, *Chimicheskoe i neftegazovow mashinostroenie*, 7, pp. 7-9 (in Russian)
2. **Gudanov, I.S., Lebedev, A.E., Kapranova, A.B., Sibrina, T.M. & Vinogradova, E.A.** (2021) Mathematical model of a flow structure in pulsation crystallizer, *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 2(1), pp. 91-102 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021tom2no1> (accessed 12.11.2022). DOI: 10.52957/27821900_2021_01_86.
3. **Gudanov, I.S., Lebedev, A.S., Vatagin, A.A. & Dolgin, D.S.** (2018) Development of highly efficient design of a flow reactor for sulfuric acid alkylation, *Ingenerniy Vestnik Dona*, 4 [online]. Available at: <http://www.ivdon.ru/ru/magazine/archive/n4y2018/5262> (accessed 12.11.2022) (in Russian).
4. **Gudanov, I.S., Lebedev, A.E. & Dolgin, D.S.** (2020) Problem of Updating Design of Horizontal Cascade Reactor for Sulfuric Acid Alkylation of Isoparaffins by Olefins, *Chemical and Petroleum Engineering*, 55(11-12), pp. 958-962. [online]. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10556-020-00720-z> DOI 10.1007/s10556-020-00720-z
5. JSC "Slavneft-Yaroslavnefteorgsintez". (2003) *Technological regulations for the sulphuric acid alkylation plant*. Yaroslavl (in Russian).
6. **Kozlov, B.I.** (1990) *Alkylation, isomerisation and polymerisation processes in oil refining*. M.: Khimiya (in Russian).
7. **Kapranova, A.B., Lebedev, A.E., Melzer, A.M., Neklyudov, S.V., & Brykalov, A.S.** (2021) Analysis of basic characteristics of fluid throttling in a regulating axial valve, *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 1, pp. 104-112 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021tom2no1> (accessed 12.11.2022). DOI: 10.52957/27821900_2021_01_86 (in Russian).
8. **Timonin, A.S.** (2002) *Fundamentals of design and calculation of chemical engineering and environmental protection equipment: Reference book. 2nd edition, revised and extended*. Kaluga (in Russian).
9. **Akhmetov, S.A.** (2002) *Technology of deep oil and gas refining*. Ufa: Gilem (in Russian).
10. **Kozin, V.G., Solodova, N.L., Bashkirtseva, N.Yu. & Abdullin, A.I.** (2008) *Modern Technologies of Motor Fuels Components Production*. Kazan: KSTU (in Russian).
11. **Romanov, I.A.** (2006) *Gasoline Production*. M.: Stroyizdat (in Russian).

Received 26.11.2022

Approved 30.11.2022

Accepted 14.12.2022



Scientific article

UDC 547.96

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_93

DEVELOPMENT AND SYNTHESIS OF AMINO ACID DERIVATIVES OF *N*-METHYL ANALOGUE OF PROCAINE AND BENZOCAINE BASED ON PHARMACOPHORE FUSION STRATEGY

N. V. Krasnikova¹, S. V. Krasnikov²

Natalia V. Krasnikova, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; **Sergey V. Krasnikov**, Doctor of Chemical Sciences, Senior Researcher

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

²AO NII (Research Institute) "Yarsintez", Yaroslavl, Russia, krasnikov.ystu.chem@rambler.ru

Keywords:

benzocaine, Boc- α -amino acids, *N,N*-carbonyldiimidazole, 4-aminobenzoic acid, local anaesthetics

Abstract. We have developed a rational method for the synthesis of amino acid derivatives of *N*-methyl analogue of procaine and benzocaine using *N,N*-carbonyl diimidazole method in solutions. Using the PASS software package, we predicted the biological activity of a series of hybrid compounds produced by the fusion of aminoether and aminoanilide anaesthetics. All hybrid compounds have a potential lack of significant hepatotoxicity with an increased median lethal dose for both intraperitoneal and subcutaneous injection routes when the pharmacophore is fused. The synthesised compounds are of interest as potential therapeutic agents with local anaesthetic activity and low toxicity.

For citation:

Krasnikova, N.V. & Krasnikov, S.V. (2022) Development and synthesis of amino acid derivatives of *N*-methyl analogue of procaine and benzocaine based on pharmacophore fusion strategy, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(4), pp. 93-101. [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Introduction

Local anaesthetics refer to medicines widely used in clinics. They induce reversible local anaesthesia through loss of nociception in certain areas of the body by blocking nerve impulse transmission without affecting consciousness. In terms of chemistry, we can distinguish two main groups of local anaesthetics that include a common aniline group, namely aminoether anaesthetics (e.g. benzocaine, procaine, tetracaine, Fig. 1) and aminoamide anaesthetics (e.g. lidocaine, ropivacaine, articaine, Fig. 1) [1]. These drugs molecules have three common structural components: 1) a lipophilic aromatic fragment; 2) an ester or amide binding group; and 3) a tertiary or secondary amine fragment [2].

The strength and duration of action of the local anaesthetics are generally greater for aminoamide anaesthetics compared to aminoether anaesthetics, but at the same time these values are strongly dependent on the length and volume of the alkyl substituents at the secondary or tertiary nitrogen atom in their structure [3]. On the other hand, stability, toxicity, and ability to



cause allergic reactions are determined not only by structure but also by the site of biotransformation of the drug: either by enzymatic hydrolysis in plasma (aminoether anaesthetics) or by degradation in the hepatic system (aminoamide anaesthetics).

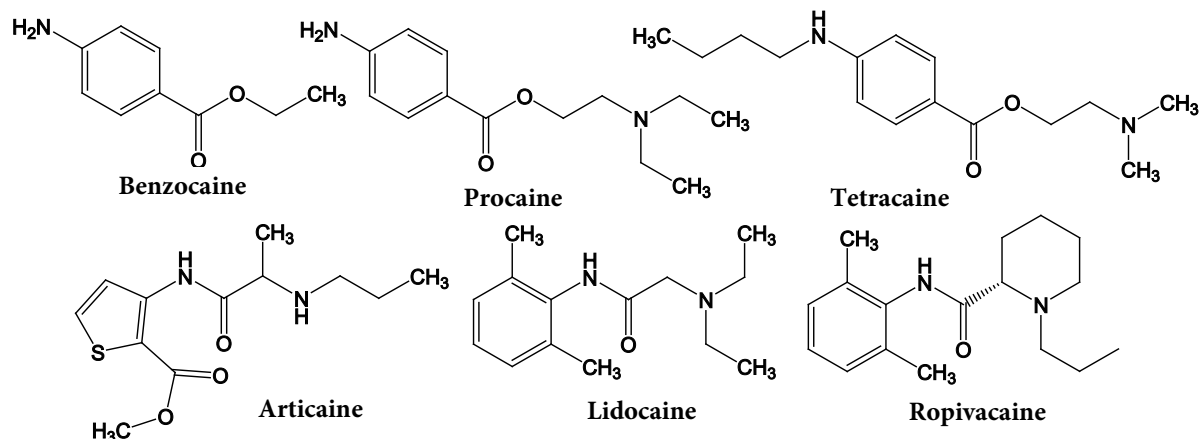


Fig. 1. Structures of some commonly used local anaesthetics

It is important to note that, despite the relative safety of these drugs, they all possess some degree of toxicity to the central nervous and cardiovascular systems (3). Side-effects include the possibility of ischaemic necrosis caused by the irritant nature or large volumes of drug solutions when injected, as well as severe vasoconstriction as a result of the concomitant vasopressor effect (2). Moreover, there is a risk of direct neurotoxicity from injections of solutions containing high concentrations of anaesthetics (such as 4%), especially articaine and prilocaine (2).

In this regard, the most modern and clinically used local anaesthetics, primarily in long-term surgical procedures, are derivatives of the mepivacaine derivative family, of which ropivacaine and bupivacaine are the most preferable (4). For these drugs, the pure (*S*)-enantiomeric forms are the safest in practice, as the (*R*)-enantiomeric forms have a higher incidence of cardiac arrest (4).

All these facts impose limitations to some extent on the use of local anaesthetics for clinical practice, especially when repeated administration or high concentrations are required. It indicates the need for further development of both more effective and safer preparations of this group, and improvement of the properties and synthesis methods of already known ones.

For example, the synthesis and *in vivo* results of a series of *N*-alkylprolinanilides have been published, many of which were both more active as surface anaesthetics and had a higher antiarrhythmic index than lidocaine, ropivacaine and bupivacaine [5]. Various enantioselective methods have been developed for the synthesis of (*S*)-2-piperidinecarboxylic acid as a key intermediate in the synthesis of anaesthetics of the mepivacaine family, for example based on the chiral additive sultam Opolzer and ethyl-*N*-(diphenylmethylene)glycinate with an enantiomeric excess value > 97% [6]. Alternative clinically important pharmacological properties of lidocaine homologues have been investigated in addition to local anaesthetic and antiarrhythmic effects, namely antihistamine antispasmodic activity (7). The synthesis of a number of adamantane-substituted derivatives of anaesthetics, procaine, procainamide and metoclopramide with improved lipophilicity has been investigated [8]. Glycoside derivatives of anaesthetics have been obtained and their biological activity predicted [9].



Based on the data above, the present paper suggests that new hybrid compounds of common structures **A** and **B** (Fig. 2), derived from the fusion of pharmacophore fragments of aminoamide and aminoether local anesthetics, would not only have improved biological activity as a result of synergistic effects, but would also acquire an improved safety profile as well as a reduced level of drug resistance. The strategy of fusing multiple pharmacophores into a single chemical structure is one of the most attractive concepts in the development of novel therapeutics with different activities, especially in polypharmacology approaches and design of drug molecules with multi-targeted activity [10-14].

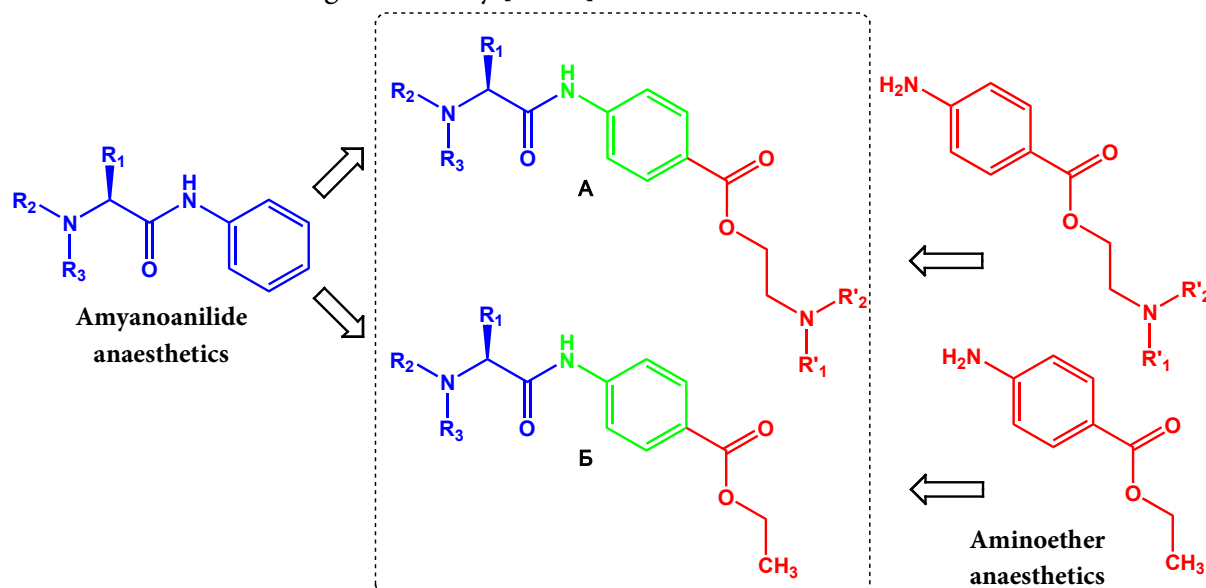


Fig. 2. Structural design of hybrid compounds of general formulas **A** and **B** with potential local anaesthetic activity

At the presynthetic stage we did a prediction of biological activity for a series of hybrid compounds of common structures **A** and **B** using a software package based on PASS (*Prediction of activity spectra for substances*) [15-19]. It allows the online assessment *in silico* for chemical structures of various pharmacological effects, determining their most probable molecular targets, probability of certain side-effects, and acute toxicity. Further, we planned and implemented the synthesis of new compounds with a potentially "attractive" pharmacological profile as local anaesthetics.

Main body

In order to realise this purpose, we initially chose procaine and benzocaine structures as starting aminoether fragments at the structural design stage. However, the replacement of two ethyl radicals at the tertiary nitrogen atom in the procaine molecule by methyl radicals leads to a complete absence of hepatotoxicity while maintaining a high probability of local anesthetic activity and a close value of acute toxicity (Table 1), so in the future only the dimethylamine ethyl radical was considered as a tertiary amine in the aminoether fragment. We chose anilides of α -amino acids with an aliphatic side radical or cyclic structure as aminoamide derivatives of local anaesthetics characterised by a sufficiently high lipophilicity [2].

Using this approach, we generated two small series of hybrid compounds of the general formulas **C** and **D**. The probabilities of baseline local anaesthetic, antiarrhythmic activity,



arrhythmia, and hepatotoxicity as side effects and acute toxicity values for intraperitoneal and subcutaneous administration were further determined (see Table 1). We compare the data obtained with the results for commonly used local anaesthetics, namely ropivacaine, lidocaine, benzocaine and procaine. It should be noted here that an assessment of the adverse effects of ropivacaine, and to a lesser extent lidocaine, revealed a high likelihood of cardiovascular problems, $P_a(\text{arr.}) = 0.844$ and 0.649 respectively, which is consistent with the real data reported above, and a fairly pronounced toxicity of ropivacaine when administered subcutaneously.

Indeed, the general trend for the hybrid compounds of formula **C** with respect to Me-procaine (2-(dimethylamino)ethyl-4-aminobenzoate) was a slight decrease of about 0.05 units in the probability of local anaesthetic activity with a $P_a(\text{l.a.})$ value > 0.690 with $P_i(\text{l.a.}) < 0.004$, except for the compound with the sarcosine moiety, for which the probability of "being active" was found to be 0.903. For compounds of the general formula **D** a similar situation was observed with $P_a(\text{l.a.}) > 0.453$ with $P_i(\text{l.a.}) < 0.006$, and 0.822 for the probability of "being active" in the sarcosine derivative. A practically important result of the pharmacophor fusion was the potential absence of significant hepatotoxicity in all hybrid compounds except for the proline derivatives. In addition, for these compounds, the average lethal dose was kept or increased for both routes of administration, except for proline derivatives, for which the toxicity increased by a factor of three when administered subcutaneously. The level of possible arrhythmia and anti-arrhythmic effect of the predicted compounds was not clear, as the difference between $P_a(\text{arr.})$ and $P_i(\text{arr.})$ was small, or these values were not given as programming results.

Thus, the presented hybrid compounds, namely sarcosine, glycine, alanine, valine, leucine, phenylalanine, and proline derivatives of Me-procaine and benzocaine of the general formula **C** and **D**, are of considerable interest for synthesis and further biological study as potential local anaesthetics with reduced side effects and toxicity.

The synthesis of compounds of formula **C** based on *p*-aminobenzoic acid was implemented in two different ways, differing in the sequence of amino group and carboxy group functionalisation (Fig. 3).

By the first version, the synthesis was conducted via three stages. For this purpose at the first stage (*S*-Boc- α -amino acids were first reacted with *N,N*-carbonyl dimidazole in absolute tetrahydrofuran at 60–66 °C to form the corresponding imidazolides *in situ* (conditions **a**, [20]), which were then reacted with *p*-aminobenzoic acid to form the corresponding amido acids (2.1-7). At the second stage a reaction of the formation of esters between the obtained products and 2-(dimethylamino)ethanol was conducted under similar conditions (conditions **a**), which were further subjected to removal of Boc-protection in an excess of HCl solution in absolute tetrahydrofuran (conditions **b**) at the third stage.

During the second version, benzocaine was first synthesised from *p*-aminobenzoic acid by two stages [21]. The *N*-methyl analogue of procaine was then synthesised with the yield by interesterification and functionalised at the amino group with further removal of the Boc-protection in the same way as described in the first variant.

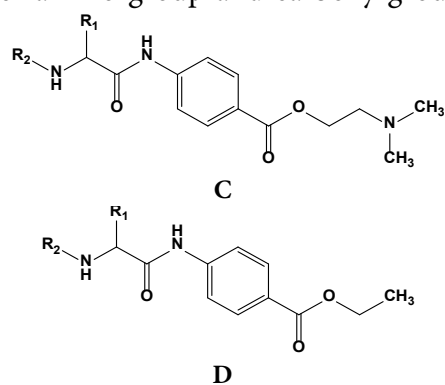




Table 1.

| General formula / amino acid | R ₁ | R ₂ | P _a (a.arr.) ¹ | P _i (a.arr.) ¹ | P _a (l.a.) ² | P _i (l.a.) ² | P _a (arr.) ³ | P _i (arr.) ³ | P _a (h.t.) ⁴ | P _i (h.t.) ⁴ | LD ₅₀ (i.in.) ⁵ , mg/kg | LD ₅₀ (p.i.) ⁶ , mg/kg |
|---------------------------------|---|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---|--|
| Procaine | - | - | 0.414 | 0.014 | 0.916 | 0.002 | 0.428 | 0.164 | 0.365 | 0.086 | 186 | 985 |
| Me-Procaine ⁸ | - | - | 0.253 | 0.042 | 0.861 | 0.002 | 0.474 | 0.129 | n.d. ⁷ | n.d. | 185 | 816 |
| B/glycine | H | H | 0.277 | 0.034 | 0.742 | 0.003 | 0.489 | 0.117 | n.d. | n.d. | 255 | 1140 |
| B/alanine | Me | H | 0.242 | 0.045 | 0.816 | 0.003 | 0.360 | 0.222 | n.d. | n.d. | 163 | 1480 |
| V/valine | <i>i</i> -Pr | H | 0.135 | 0.125 | 0.737 | 0.003 | 0.305 | 0.297 | n.d. | n.d. | 177 | 935 |
| B/leucine | <i>i</i> -Bu | H | 0.142 | 0.114 | 0.816 | 0.003 | 0.324 | 0.265 | n.d. | n.d. | 212 | 800 |
| B/Phenylalanine | Bn | H | 0.155 | 0.099 | 0.691 | 0.003 | 0.310 | 0.290 | n.d. | n.d. | 360 | 868 |
| B/sarcosine | H | Me | 0.249 | 0.043 | 0.905 | 0.002 | 0.579 | 0.057 | n.d. | n.d. | 150 | 1055 |
| B/proline | CH ₂ CH ₂ CH ₂ | | 0.164 | 0.090 | 0.775 | 0.003 | 0.619 | 0.041 | 0.403 | 0.256 | 179 | 255 |
| Benzocaine | - | - | n.d. | n.d. | 0.621 | 0.004 | n.d. | n.d. | 0.425 | 0.241 | 721 | 963 |
| G/Glycine | H | H | 0.169 | 0.086 | 0.538 | 0.004 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 605 | 3691 |
| G/alanine | Me | H | 0.131 | 0.131 | 0.521 | 0.004 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 720 | 3030 |
| G/valine | <i>i</i> -Pr | H | n.d. | n.d. | 0.453 | 0.005 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 942 | 1435 |
| G/leucine | <i>i</i> -Bu | H | n.d. | n.d. | 0.522 | 0.004 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 1162 | 3279 |
| G/Phenylalanine | Bn | H | n.d. | n.d. | 0.460 | 0.005 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 1319 | 2143 |
| G/sarcosine | H | Me | 0.157 | 0.097 | 0.822 | 0.003 | 0.379 | 0.203 | n.d. | n.d. | 213 | 1573 |
| G/proline | CH ₂ CH ₂ CH ₂ | | n.d. | n.d. | 0.534 | 0.004 | 0.392 | 0.192 | 0.532 | 0.179 | 603 | 325 |
| Ropivacaine | - | - | 0.227 | 0.051 | 0.744 | 0.003 | 0.844 | 0.009 | n.d. | n.d. | 182 | 118 |
| Lidocaine | - | - | 0.549 | 0.005 | 0.764 | 0.003 | 0.649 | 0.034 | n.d. | n.d. | 340 | 1282 |

¹a.ar. – antiarrhythmic action; ²l.a. – localanaesthetic effect; ³ar. – arrhythmia; ⁴h.t. – hepatotoxicity; ⁵i.in. – intraperitoneal injection; ⁶p.i. – percutaneous injection; ⁷n.d. – hereinafter "not determined"; ⁸Me-procaine – *N*-methyl analogue of procaine, namely 2-(dimethylamino)ethyl-4-aminobenzoate.

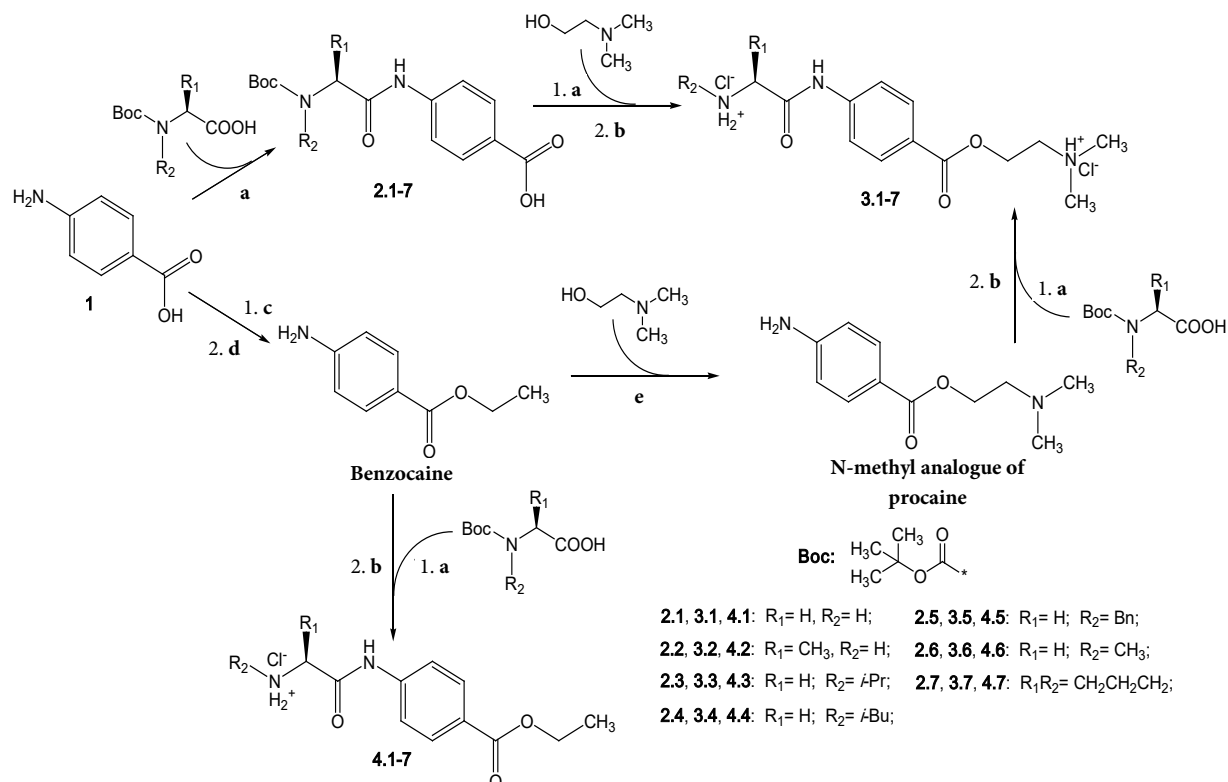


Fig. 3. Layout of the syntheses conducted within this study. Reagents and conditions: **a** – *N,N*-carbonyl dimidazole, tetrahydrofuran, 60–66 °C, 3 h; **b** – HCl, tetrahydrofuran, *rt*, 7 h; **c** – AcOH, *rf*, 5 h; **d** – EtOH, H₂SO₄, *rf*, 6 h; **e** – (Me)₂N(CH₂)₂OK, *rf*, 5 h



Experimental part

To predict the biological activity of new hybrid compounds, we used the web-based computer information resource Way2Drug [15], which includes the PASS Online computer software application to simultaneously assess over 4000 activities with an average prediction accuracy of over 95% (www.way2drug.com/passonline) [17]; GUSAR to assess acute toxicity for various routes of drugs with 92–99% accuracy (www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict) [16, 18]; and ADVERPred to assess side-effects such as arrhythmia, hepatotoxicity, myocardial infarction, nephrotoxicity, heart failure (www.way2drug.com/adverpred) [16]. We pre-recorded the molecular structures as MOL files before evaluating the predicted properties, which we then processed online in appropriate software applications. The resulting probability values for the compounds were in most cases higher than the probability of "being active" ($P_a > P_i$) and therefore could be taken into account for interpretation, except in cases where these values were not determined by the programme at all, which were interpreted as "inactive". If $P_a > 0.9$, which is very high, compounds are very likely to be known pharmaceutical agents; if $P_a > 0.7$, the probability of experimental pharmacological action is considered high; if P_a is $0.5 < P_a < 0.7$, the probability of experimental pharmacological action is moderate; and if P_a is equal to or less than 0.5, the probability of finding activity is experimentally lower [17]. The result of the acute toxicity assessment was the calculated average lethal dose (LD_{50}) of the compounds expressed in milligrams per kilogram (mg/kg) for the two routes of administration (intraperitoneal and subcutaneous).

^1H NMR spectra were recorded by a Varian "VXR-400" in $\text{DMSO-}d_6$ solution. IR spectra were recorded by a Spectrum RX-1 (Perkin Elmer) for substances in suspension in Vaseline oil. The melting temperatures were determined by a BUCHI Melting Point M-560. The homogeneity of obtained compounds was controlled by thin-layer chromatography using analytical plates Sorbfil (Russia) with applied phosphor (254 nm), the eluent used was toluene/acetone = 8 ml/5 ml and the chromatogram was developed under UV-radiation or in iodine vapor.

General methodology for the synthesis of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-(*S*)-amino acid derivatives of *p*-aminobenzoic acid (**2.1-7**), *N*-methyl analogue of procaine and benzocaine (conditions **a**). We add 1.15 mmol *N,N*-carbonyl dimidazole to a solution of 1 mmol *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-(*S*)-amino acids in 10 ml THF. We stirred and heated the reaction mixture to solvent boiling for 1 hour. Then we add 1.20 mmol amine (*p*-aminobenzoic acid, benzocaine or *N*-methyl analogue of procaine) or 1.40 mmol *N,N*-dimethylaminoethanol. Stirring was continued under heat for another 3 hours. The reaction mixture was left overnight at room temperature, concentrated to half of its original volume, and then diluted with water to half its volume. Afterwards we add 15–20 ml of methylene chloride to the reaction mixture until the isolated product was completely dissolved, separated the resulting organic layer, dried, evaporated it to a viscous mass, which was then crystallized in a 1:1 ratio *n*-hexane/diethyl ether mixture by volume. The solid products were filtered off and dried on air.

General methodology for the synthesis of (*S*)-amino acid hydrochlorides of *N*-methyl derivatives of procaine (**3.1-5**) and benzocaine (**4.1-5**) (conditions **b**). Under vigorous stirring we add 0.50 mmol *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*S*-amino acid derivatives of *N*-methyl



analogue of procaine and benzocaine to 2.5 ml of 2M HCl solution in tetrahydrofuran. We stirred the reaction mixture for 7 hours at room temperature, then the solvent was removed under reduced pressure. We washed the residue with acetone, dried it in a vacuum, and resuspended from water with acetone, then filtered and dried on air.

4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-acetamido)benzoic acid (2.1)

0.24 g (78%) was obtained. Melting point is 178–180 °C. R_f 0.25. IR, ν , cm^{-1} : 3379 (N-H), 1712 (C=O), 1670 (C=O), 1617 (C_6H_4), 1547 (C=O). ^1H NMR, δ , ppm.: 12.60 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 7.86 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.0 (s, 1H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.20 (m, 9H).

4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-methylbutanamido)benzoic acid (2.3)

0.25 g (76%) was obtained. Melting point is 195–197 °C. R_f 0.20. IR, ν , cm^{-1} : 3390 (N-H), 2876 (CH_3), 1710 (C=O), 1676 (C=O), 1614 (C_6H_4), 1544 (C=O). ^1H NMR, δ , ppm.: 12.60 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 7.84 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.9 (dd., J = 8.0 Hz, J = 9.0 Hz, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (m, 9H), 0.8 (m, 6H).

4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-methylacetamido)benzoic acid (2.6)

0.27 g (78%) was obtained. Melting point is 145–148 °C. R_f 0.28. IR, ν , cm^{-1} : 3390 (N-H), 1710 (C=O), 1670 (C=O), 1619 (C_6H_4), 1547 (C=O). ^1H NMR, δ , ppm.: 12.50 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 7.68 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.20 (m, 9H).

4-(ethyl-(2-amino-N-acetamido))benzoate hydrochloride (4.1)

0.21 g (68%) was obtained. Melting point is 111–113 °C. R_f 0.11. IR, ν , cm^{-1} : 3365 (N-H), 1742 (C=O), 1680 (C=O), 1620 (C_6H_4), 1560 (C=O). ^1H NMR, δ , ppm.: 10.40 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.5 (s, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.78 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.28 (s, 3H).

4-(ethyl-(2-amino-N-methylbutanamido))benzoate hydrochloride (4.3)

0.21 g (66%) was obtained. Melting point is 123–125 °C. R_f 0.13. IR, ν , cm^{-1} : 3390 (N-H), 2876 (CH_3), 1745 (C=O), 1678 (C=O), 1620 (C_6H_4), 1540 (C=O). ^1H NMR, δ , ppm.: 10.35 (s, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.4 (s, 1H), 3.8 (dd, J = 7.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 1.8 (m, 1H), 0.8 (m, 6H).

4-(ethyl-(2-amino-N-methylacetamido))benzoate hydrochloride (4.6)

0.23 g (59%) was obtained. Melting point is 90–92 °C. R_f 0.18. IR, ν , cm^{-1} : 3390 (N-H), 1748 (C=O), 1660 (C=O), 1612 (C_6H_4), 1549 (C=O). ^1H NMR, δ , ppm.: 10.60 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.2 (s, 1H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H).

4-(2-aminoacetamide)-N-[2-(dimethylamino)ethyl]benzamide dihydrochloride (3.1)

0.19 g (56%) was obtained. Melting point is 88–90 °C. R_f 0.32. IR, ν , cm^{-1} : 3390 (N-H), 1745 (C=O), 1680 (C=O), 1621 (C_6H_4), 1555 (C=O). ^1H NMR, δ , ppm.: 10.8 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.6 (br. s, 1H), 4.4 (br. s, 1H), 4.30 (tr, J = 6.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.82 (tr, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H).

4-(2-aminomethylbutanamido)-N-[2-(dimethylamino)ethyl]benzamide dihydrochloride (3.3)

0.16 g (53%) was obtained. Melting point is 80–83 °C. R_f 0.35. IR, ν , cm^{-1} : 3375 (N-H), 1746 (C=O), 1679 (C=O), 1619 (C_6H_4), 1556 (C=O). ^1H NMR, δ , ppm.: 10.2 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz,



2H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.5 (br.s., 1H), 4.3 (br.s., 1H), 4.30 (tr, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.82 (tr, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.95 (m, 1H), 0.78-0.89 (m, 6H).

4-(2-amino-N-methylacetamide)-N¹-[2-(dimethylamino)ethyl]benzamide dihydrochloride (**3.6**)

0.15 g (51%) was obtained. Melting point is 94–96 °C. R_{0.29}. IR, ν , cm⁻¹: 3379 (N-H), 1738 (C=O), 1685 (C=O), 1617 (C₆H₄), 1551 (C=O). ¹H NMR, δ , ppm.: 10.1 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.8 (br.s., 1H), 4.6 (br.s., 1H), 4.28 (tr, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.81 (tr, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

References

1. Vardanyan, R. & Hrybu, V. (2016) *Synthesis of Best-Seller Drugs. Chapter 2. Local Anesthetics*. Academic Press. DOI: 10.1016/C2012-0-07004-4.
2. Becker, D.E. & Reed, K.L. (2012) Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations, *Anesth. Prog.*, 59, pp. 90-102. DOI: 10.2344/0003-3006-59.2.90.
3. Ruetsch, Y.A., Bönibc, T. & Borgeat, A. (2001) From Cocaine to Ropivacaine: The History of Local Anesthetic Drugs, *Curr. Top. Med. Chem.*, 1, pp. 175-182. DOI: 10.2174/1568026013395335.
4. Bezerra, M.M., Leão, R.A.C., Miranda, L.S.M. & De Souza, R.O.M. (2020) A Brief History Behind the Most Used Local Anesthetic, *Tetrahedron*, 76(47), 131628. DOI: 10.1016/j.tet.2020.131628.
5. Kalinin, D.V., Pantsurkin, V.I., Syropyatov, S.Y. et al. (2013) Synthesis, local anaesthetic and antiarrhythmic activities of N-alkyl derivatives of proline anilides, *Eur. J. Med. Chem.*, 63, pp. 144-150. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.02.003.
6. Yang, Y., Li, L., You, Z. & Zhang, X. (2021) A convenient and highly enantioselective synthesis of (S)-2-pipecolic acid: an efficient access to caine anesthetics, *Synth. Commun.*, 51(20), pp. 3084-3089. DOI: 10.1080/00397911.2021.1961155.
7. Costa, J.C.S., Neves, J.S. et al. (2008) Synthesis and antispasmodic activity of lidocaine derivatives endowed with reduced local anesthetic action, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, pp. 1162-1166. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.11.122.
8. Ermokhin, V.A., Purygin, P.P. & Zarubin, Y.P. (2006) Adamantan derivatives of 4-aminobenzoic acid esteroiviamides, *Vestnik SamGU. Estestvennonauchnaya seriya*, 9, pp. 92-96 (in Russian).
9. Dzhamanbaev, J.A., Abdurashitova, Y.A., Sarymzakova, R.K. & Eralieva, M.G. (2019) Synthesis of carbohydrate derivatives of *p*-aminobenzoic acid, *Uspekh Sovremennogo estestvoznaniya*, 3, pp. 127-132 (in Russian).
10. Ahirwar, J., Ahirwar, D., Lanjhiyana, S. et al. (2018) Analgesic and Anti-inflammatory Potential of Merged Pharmacophore Containing 1,2,4-triazoles and Substituted Benzyl Groups via Thio Linkage, *J. Heterocyclic Chem.*, 49(4), pp. 726-731. DOI 10.1002/jhet.3258.
11. Zhang, M., Wie, W. et al. (2021) Discovery of novel pyrazolopyrimidine derivatives as potent TOR/HDAC bifunctional inhibitors via pharmacophore-merging strategy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 49, 128286. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.128286.
12. Chen, L., Geng, H. et al. (2021) Rapid entry to bispiro heterocycles merging five pharmacophores using phase-transfer catalysis, *Tetrahedron Lett.*, 78, 153276. DOI: 10.1016/j.tetlet.2021.153276.
13. Yanagimoto, T., Kishimoto, S., Kasai Y. et al. (2020) Design and synthesis of dual active neovibsanin derivatives based on a chemical structure merging method, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 30(20), 127497. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127497.
14. Xu, Q., Hu, M., Li, J. et al. (2022) Discovery of novel brain-penetrant GluN2B NMDAR antagonists via pharmacophore-merging strategy as anti-stroke therapeutic agents, *Europ. Med. Chem.*, 227, 113876. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113876.
15. Druzhilovskiy, D.S., Rudik, A.V., Filimonov, D.A. et al. (2017) Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing, *Rus. Chem. Bull. Inter. Ed.*, 66(10), pp. 1832-1841. DOI: 10.1007/s11172-017-1954-x.



16. **Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D. & Poroikov, V.** (2011) QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction, *Mol. Inf.*, 30, pp. 241-250. DOI: 10.1002/minf.201000151
17. **Ivanov, S.M., Lagunin, A.A., Rudik, A.A., Filimonov, D.M. et al.** (2017) ADVERPred – web service for prediction of adverse effects of drugs, *J. Chem. Inf. Model.* DOI: 10.1021/acs.jcim.7b00568.
18. **Lagunin, A., Filimonov, D. & Poroikov, V.** (2010) Multi-Targeted Natural Products Evaluation Based on Biological Activity Prediction with PASS, *Current Pharmaceutical Design.*, 16(15), pp. 1703-1717. DOI: 10.2174/138161210791164063.
19. **Filimonov, D.A., Lagunin, A.A., Glorizova, T.A., Rudik, A.V. et al.** (2014) Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource, *Chem. Heter. Compounds*, 50(3), pp. 444-457. DOI:10.1007/s10593-014-1496-1.
20. **Spiridonova, A.V., Uvarovskaya, P.A., Krasnikova, N.V., Krasnikov, S.V. & Rozaeva, E.E.** (2021) Short N-acyldipeptides with adamantylbenzoyl fragment with potential antiviral activity, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 2(2), pp. 60-68. DOI: 10.52957/27821900_2021_02_60 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-2>.
21. **Khairutdinov, F.G., Akhtyamova, Z.G., Golovin, V.V., Knyazev, A.V., Gafarov, A.N., Gilmanov, R.Z. & Sobachkina, T.N.** (2014) *Synthesis of pharmaceutical substances: Study Guide*. Kazan': Izd-vo KNITU (in Russian).

Received 08.11.2022

Approved 15.11.2022

Accepted 09.12.2022



Scientific article

UDC 547.582.2

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_102

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED ARYLOXYPHthalONITRILES BASED ON 4-CHLOROPHTHALONITRILE AND 4,5-DICHLOROPHTHALONITRILE

I. G. Abramov¹, V. L. Baklagin¹, V. V. Bukhalin¹, V. E. Maizlish², A. E. Rassolova²

Igor G. Abramov, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Vyacheslav L. Baklagin, Assistant, Postgraduate; Vladimir V. Bukhalin, Student, Vladimir E. Maizlish, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Anastasia E. Rassolova, Postgraduate

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

²Ivanovo State University of Chemical Technology, Ivanovo, Russia, maizlish@isuct.ru; nastyna_25.05@mail.ru

Keywords:

4-chlorophthalonitrile, 4,5-dichlorophthalonitrile, activated aromatic nucleophilic substitution, substituted aryloxyphthalonitriles, arylenedioxydiphthalonitriles, dibenzo[1,4]dioxin

Abstract. We obtained mono- and bis(aryloxy)phthalonitriles as well as 6-membered heterocyclic dibenzo[1,4]dioxin systems on the basis of the activated aromatic nucleophilic substitution reaction between 4-chlorophthalonitrile, 4,5-dichlorophthalonitrile and mono- and bisphenols containing different substituent not described in the literature before.

For citation:

Abramov, I.G., Baklagin, V.L., Bukhalin, V.V., Maizlish, V.E. & Rassolova A.E. (2022) Synthesis of substituted aryloxyphthalonitriles based on 4-chlorophthalonitrile and 4,5-dichlorophthalonitrile, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(4), pp. 102-109 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Substitution of halogen atom or nitro group of activated aromatic systems is still a convenient way to obtain a wide range of polyfunctional compounds, promising for use in various fields of science and technology [1-6]. Alkyl-, aryl-, araloxy-, heteryl-, and other substituted mono- and diphthalonitriles synthesised by the above mentioned S_NAr-reactions take their proper place in this range. The scientific literature presents many ways of producing different types of *ortho*-dicarbonitriles based on 4-nitrophthalonitrile [3, 7-9], 4-bromo-5-nitrophthalonitrile [9-13], tetra- and dichlorophthalonitrile [14, 15] as well as options for their practical application and various industries. These include the development of new biologically and pharmacologically active drugs [16-19], effective phthalocyanine dyes [20-22], and polyetherimides [3, 23-25].

This paper discusses the potential of this reaction used to produce new and some already known compounds (Fig. 1).

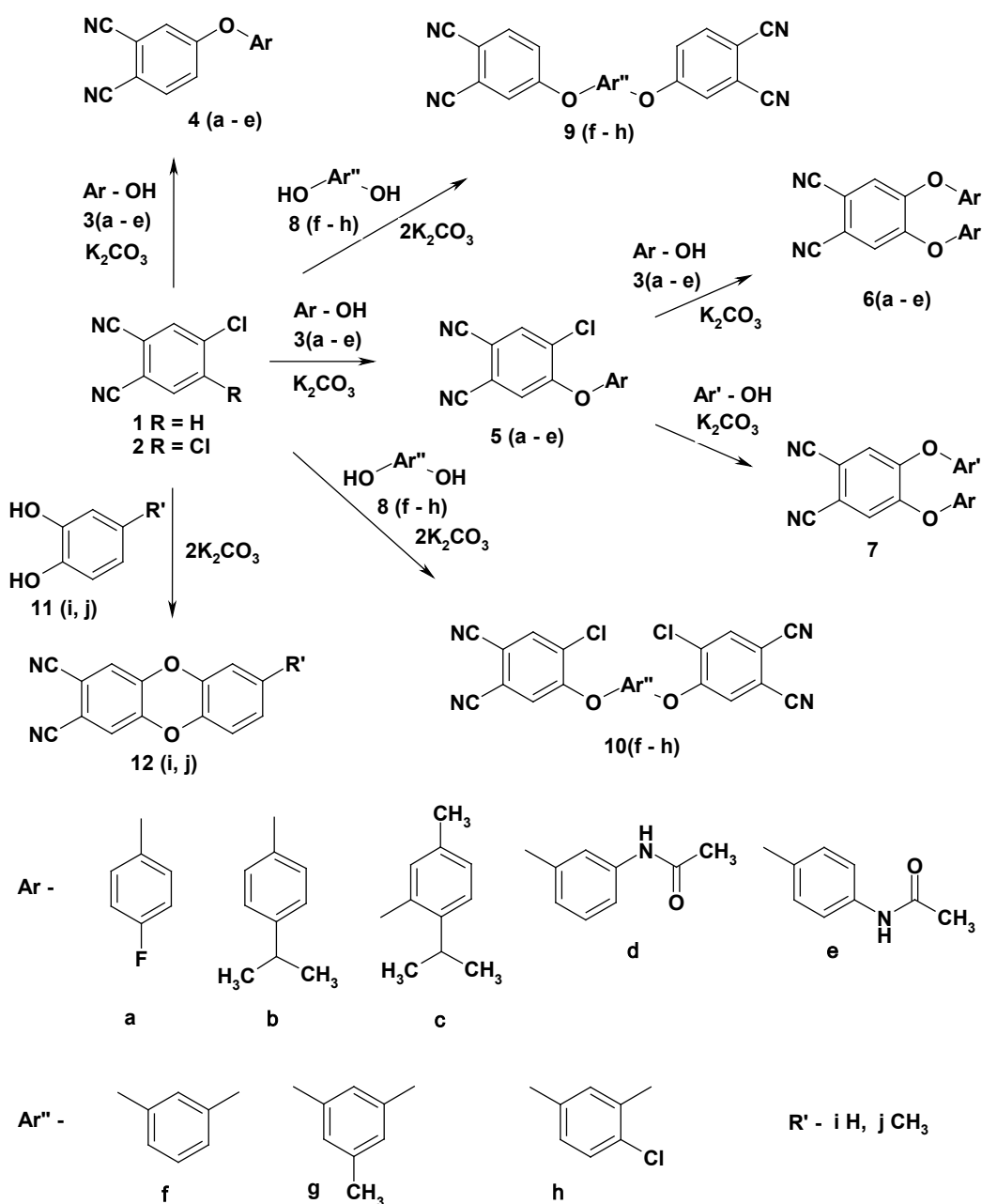


Fig. 1.

We use 4-chlorophthalonitrile (4-CPHN) **1** and 4,5-dichlorophthalonitrile (4,5-DCPH) **2**, aromatic systems containing two electron acceptor cyanogroups in the benzene ring, activating one or two chlorine atoms for S_NAr -reactions by mono- and bifunctional *O*-nucleophiles as initial key substrates.

The presence of electron acceptor substituents (especially cyanogroups) in the mentioned substrates **1**, **2** significantly decreases the electron density in the benzene ring in full accordance with the known mechanism [1]. It allows proton-donating nucleophiles formed in the reaction mixture to successfully attack the carbon atoms bound to the chlorine atoms (nucleofuges), which consequently leads to the formation of relatively stable intermediates. The formation of new and thermodynamically advantageous structure of aryloxyphthalonitrile (**4**, **5**), 4,5-bis(aryloxy)phthalonitrile (**6**, **7**), arylenedioxydiphthalonitrile (**9**, **10**) is a logical result of this process.



We have implemented two approaches for the above mentioned S_NAr reactions with chlorophthalonitriles **1**, **2** - heterophase and homophase. The classical heterophase method is good with weakly activated substrates, as has been proven in practice. We obtained the best results by interaction of 4-CPHN **1** with phenols **3** (**a-e**) and bisphenols **8** (**f-h**) under intensive stirring and heating the reaction mixture in anhydrous DMFA at the presence of finely dispersed calcined potassium carbonate. The heterophase method should also be used to obtain the symmetrical and asymmetrical **6**(**a-e**) and **7** disubstitution products in 4,5-DCPH. This is because the 4-aryloxy-5-chlorophthalonitriles **5** (**a-e**) synthesised contain a chlorine atom which is still capable of participating in the S_NAr reaction, but at higher temperature. The use of phenols with a large number of electron-donating substituents in the benzene ring or thiophenols will also promote these reactions.

In order to obtain mono-substitution products **5**(**a-e**) based on 4,5-DCPH **2**, it is reasonable to use homophase method and conduct the reaction using binary solvent DMFA- H_2O . In this case, we used K_2CO_3 as the deprotonating agent providing the *in situ* generation of the reactive *O*-nucleophilic complex, as the most available and a comparatively rapid process. The use of the homophase method makes it possible to obtain 4-aryloxy-5-chlorophthalonitriles **5**(**a-e**) with good yields without the impurities of the disintegration products, due to the formation of little soluble in aqueous DMFA and precipitated out of the reaction mixture target products, which did not require additional purification.

If pyrocatechines **11** (**i, j**) containing two hydroxyl groups in *ortho*-position were used as starting bisphenols for the considered interaction with 4,5-DCPH **2**, sequential intermolecular and then intramolecular reactions of halogen atom substitution by bifunctional *O*-nucleophile resulted in formation of heterocyclic dibenzodioxin system containing two cyanogroups **12** (**i, j**).

Thus, using 4-CPHN, 4,5-DCPH and various mono- and bifunctional *O*-nucleophiles, the synthesis of 4-aryloxy-5-chlorophthalonitriles not considered in literature and a wide range of already known *ortho*-dicarbonitriles containing different substituents becomes possible.

Experimental part

We recorded the IR spectra on a Perkin Elmer RX-1 FT-IR spectrometer at $700-4000\text{ cm}^{-1}$ (suspended in Vaseline oil).

We recorded 1H NMR spectra on a Bruker DRX-500 device for 5% solutions of samples in $DMSO-d_6$ at $30\text{ }^\circ C$. We used the residual solvent proton signals in proton spectra ($\delta\delta_H$ 2.50 ppm.) or $DMSO-d_6$ signal in carbon spectra ($\delta\delta_C$ 39.5 ppm.) as a reference for the chemical shift reference.

We performed elemental analyses on a "Hewlett-Packard HP-85B" C, H, N analyser.

We obtained 4-CPHN **1** 4,5-DCPH **2** from commercially available 4-chlorophthalic and 4,5-dichlorophthalic acids by the methodology similar to that presented in [13].

Phenols, bisphenols as well as other reagents and solvents are commercially available.

4-(Aryloxy)phthalonitriles 4 (a-e) (common methodology). We filled 1.73 g (0.01 mol) of 4-CPHN **1**, (0.01 phenol **3** (**a-e**)), 1.56 g (0.01 mol) of K_2CO_3 and 30 cm^3 of DMFA into a



flask equipped with stirrer, reflux condenser, and thermometer under TLC monitoring. We stirred the reaction mixture intensively at 90-95 °C for 2.5-3.0 hours under TLC monitoring. At the end of the reaction, we cooled the reaction mixture to 5-10 °C and poured it into 100 cm³ of cold water. We filtered off the resulting precipitate, washed with water (3× 50 cm³) and dried at 70 °C. We obtained the target products **4 (a-e)** with a yield of 74-93% according to the theory.

4-Aryloxy-5-chlorophthalonitriles 5 (a-e) (common methodology). We filled 0.01 mole of 4,5-DCPH **2**, 0.01 mole of phenol **3 (a-e)** and 30 cm³ of DMFA into a flask equipped with stirrer, reflux condenser, and thermometer. We added to the reaction mixture a solution of 1.56 g (0.01 mol) of K₂CO₃ in 10 cm³ of water after dissolving the reagents under vigorous stirring. We stirred the reaction mixture intensively at 90-95 °C for 1-2 hours under TLC monitoring. At the end of the reaction, we cooled the reaction mixture to 5-10 °C and poured it into 100 cm³ of cold water. We filtered off the precipitate, washed with 2-propanol (50 cm³), water (3× 50 cm³) and dried at 70 °C. We obtained the monosubstitution target products **5 (a-e)** with a yield of 53-62% according to the theory.

4,5-bis(aryloxy)phthalonitriles 6 (a-e), 7. (common methodology). We filled 0.01 mol 4-aryloxy-5-chlorophthalonitrile **5 (a-e)**, 0.01 mol phenol **3 (a-e)**, 1.56 g (0.01 mol) K₂SO₃ and 30 cm³ DMFA into a flask equipped with stirrer, reflux condenser, and thermometer. We stirred the reaction mixture intensively at 90-95 °C for 3-5 hours under TLC monitoring. At the end of the reaction, we cooled the reaction mixture to 5-10 °C and poured it into 100 cm³ of cold water. We filtered off the resulting precipitate of the disubstituting product, washed with water (3× 50 cm³) and dried at 70 °C. We obtained the target compounds **6(a-e), 7** with a yield of (43-78) % according to the theory.

4,4'-(*m*-Arylendioxy)diphthalonitriles 9 (f-h), 10 (f-h), dibenzo[1,4]dioxin-2,3-dicarbonitriles 12 (i, j) (common methodology). We filled 0.02 mol 4-CPHN **1** (4,5-DCPH **2**), 0.01 mol bisphenol **8 (f-h)** or **11 (i, j)**, 3.12 g (0.02 mol) K₂SO₃ and 30 cm³ DMFA into a flask equipped with stirrer, reflux condenser and thermometer. We stirred the reaction mixture intensively at 90-98 °C for 3-5 hours under TLC monitoring. At the end of the reaction, we cooled the reaction mixture to 5-10 °C and poured it into 100 cm³ of cold water. We filtered off the precipitate, washed with 2-propanol (50 cm³), water (3× 50 cm³) and dried at 70 °C. We obtained the target products **9 (f-h), 10 (f-h)** and **12 (i, j)** with a yield of 46-74% according to the theory.

4a: Yield 76%, $T_{\text{melt.}} = 128-130$ °C. IR (ν_{max}): 2230 (CN), 1270 (C-O-C). Found, %: C, 70.52; H, 2.92; N, 11.93. C₁₄H₇FN₂O. Calculated, %: C, 70.59; H, 2.96; N, 11.76. NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 7,43-7,61 (m, 5H, J=14.13 Hz), 7,7 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J=2.13 Hz).

4b: Yield 89%, $T_{\text{melt.}} = 156-157$ °C. IR (ν_{max}): 2237 (CN), 1273 (C-O-C). Found, %: C, 77.80; H, 5.32; N, 10.70. C₁₇H₁₄N₂O. Calculated, %: C, 77,84; H, 5.38; N, 10.68. NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 1,24 (d, 3H, J=6.84 Hz), 2,91 (kv, 1H, J=6.72 Hz), 7,20-7,36 (m, 4H, J=13.01 Hz), 7,36 (d, 1H, J=8.30 Hz), 7,89 (s, 1H), 8,1 (d, 1H, J=2.10 Hz).

4c: Yield 93%, $T_{\text{melt.}} = 162-165$ °C. IR (ν_{max}): 2230 (CN), 1259 (C-O-C). Found, %: C, 78.20; H, 5.81; N, 10,17. C₁₈H₁₆N₂O. Calculated, %: C 78.24; H 5.84; N 10.14. NMR ¹H (400 MHz,



DMSO-d₆, δ , ppm.): 1,13 (d, 6H, $J=7.04$ Hz), 2,23 (s, 3H), 2,91 (kv, 1H), 6,99 (s, 1H) 7,12 (d, 1H, $J=8.06$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J=8.06$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J=6.13$ Hz), 7,89 (s, 1H), 8,1 (d, 1H).

4d: Yield 74%, $T_{\text{melt.}} = 85\text{--}87$ °C. IR (ν_{max}): 3262 (NH), 2237 (CN), 1668 (C=O), 1256 (C-O-C). Found, %: C, 69.22; H, 3.98; N, 15.23. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Calculated, %: C, 69.31; H, 4.00; N, 15.15. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 2,04 (s, 3H), 6,84 (d, 2H, $J=9.01$ Hz), 7,34 (t, 1H), 7,44 (d, 1H, $J=9.12$ Hz), 7,76 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=7.02$ Hz), 10,12 (s, 1H).

4e: Yield 88%, $T_{\text{melt.}} = 230\text{--}232$ °C. IR (ν_{max}): 3264 (NH), 2234 (CN), 1664 (C=O), 1240 (C-O-C) Found, %: C, 68.76; H, 3.20; N, 17.77. $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Calculated, %: C, 68.79; H, 3.21; N, 17.83. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 2,07 (s, 3H), 7,11 (m, 2H, $J=9.04$ Hz), 7,57 (s, 1H), 7,72 (m, 2H, $J=9.14$ Hz), 7,9 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 10,09 (s, 1H).

5a: Yield 59%, $T_{\text{melt.}} = 141\text{--}144$ °C. IR (ν_{max}): 2232 (CN), 1276 (C-O-C), 1179 (C-F), 1010 (C-Cl). Found, %: C, 61.49; H, 2.25; N, 10.25. $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{ClFN}_2\text{O}$. Calculated, % C, 61.67; H, 2.22; N, 10.27. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 7,27 (dd, 2H, $J=9.28, 4.64$ Hz), 7,34 (dd, 2H, 9.04, 8.55 Hz), 7,67 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

5b: Yield 58%, $T_{\text{melt.}} = 160\text{--}161$ °C. IR (ν_{max}): 2235 (CN), 1273 (C-O-C), 1014 (C-Cl). Found, %: C, 68.77; H, 4.40; N, 9.53. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$. Calculated, % C, 68.81; H, 4.42; N, 9.44. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 1,22 (d, 6H, $J=6.84$ Hz), 2,94 (kv, 1H, $J=6.78$ Hz), 7,10 (d, 2H, $J=8.06$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J=8.30$ Hz), 7,06 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

5c: Yield 53%, $T_{\text{melt.}} = 124\text{--}125$ °C. IR (ν_{max}): 2235 (CN), 1276 (C-O-C), 1017 (C-Cl). Found, %: C, 69.53; H, 4.82; N, 9.09. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$. Calculated, %: C, 69.57; H, 4.86; N, 9.01. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 1,14 (d, 6H, $J=7.08$ Hz), 2,27 (s, 3H), 2,93 (kv, 1H), 7,12 (d, 1H, $J=8.06$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J=8.06$ Hz), 7,45 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

5d: Yield 57%, $T_{\text{melt.}} = 191\text{--}193$ °C. IR (ν_{max}): 3260 (NH), 2237 (CN), 1243 (C-O-C), 1020 (C-Cl). Found, %: C, 61.64; H, 3.22; N, 13.49. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Calculated, C, 61.65; H, 3.23; N, 13.48. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 2,02 (s, 3H), 6,89 (d, 2H, $J=9.01$ Hz), 7,37 (t, 1H), 7,44 (d, 1H, $J=9.12$ Hz), 7,66 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 10,12 (s, 1H).

5e: Yield 62%, $T_{\text{melt.}} = 223\text{--}225$ °C. IR (ν_{max}): 3267 (NH), 2236 (CN), 1667 (C=O), 1240 (C-O-C), 1019 (C-Cl). Found, %: C, 61.59; H, 3.18; N, 13.49. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Calculated, %: C, 61.65; H, 3.23; N, 13.48. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 2,05 (s, 3H), 7,14 (m, 2H, $J=9.04$ Hz), 7,57 (s, 1H), 7,69 (m, 2H, $J=9.04$ Hz), 8,55 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).

6a: Yield 49%, $T_{\text{melt.}} = 184\text{--}187$ °C. IR (ν_{max}): 2232 (CN), 1220 (C-O-C), 1179 (C-F). Found, %: C, 68.99; H, 2.85; N 8.05. $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Calculated, % C, 68.97; H, 2.89; N, 8.04. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 7,27-7,43 (m, 8H, $J=16.28$ Hz), 7,47 (s, 2H).

6b: Yield 48%, $T_{\text{melt.}} = 218\text{--}220$ °C. IR (ν_{max}): 2234 (CN), 1243 (C-O-C). Found, %: C, 78.72; H, 6.06; N, 7.03. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Calculated, % C, 78.76; H, 6.10; N, 7.07. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 1,22 (d, 12H, $J=6.82$ Hz), 2,9 (kv, 2H, $J=6.71$ Hz), 7,14-7,31 (m, 4H, $J=8.06$ Hz), 7,36 (d, 4H, $J=8.30$ Hz), 7,44 (s, 2H).

6c: Yield 43%, $T_{\text{melt.}} = 232\text{--}235$ °C. IR (ν_{max}): 2235 (CN), 1239 (C-O-C). Found, %: C, 79.13; H, 6.62; N, 6.64. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$. Calculated, %: C, 79.22; H, 6.65; N, 6.60. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm.): 1,14 (d, 12H, $J=7.01$ Hz), 2,23 (s, 6H), 2,97 (kv, 2H), 7,12-7,34 (m, 4H, $J=13.1$ Hz), 7,44 (d, 2H, $J=3.4$ Hz), 7,55 (s, 2H).



6d: Yield 67 %, 224–227 °C. IR (ν_{\max}): 3260 (NH), 2237 (CN), 1664 (C=O), 1246 (C-O-C). Found, %: C, 67.54; H, 4.22; N, 13.19. $C_{24}H_{18}N_4O_4$. Calculated, %: C, 67.60; H, 4.25; N, 13.14. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm.): 2,07 (s, 6H), 7,12–7,29 (m, 6H, $J=10.1$ Hz), 7,41 (s, 2H), 7,68 (s, 2H), 10,01 (s, 2H).

6e: Yield 78%, $T_{\text{melt.}} = 243\text{--}245$ °C. IR (ν_{\max}): 3265 (NH), 2233 (CN), 1667 (C=O), 1240 (C-O-C). Found, %: C, 67.55; H, 4.23; N, 13.17. $C_{24}H_{18}N_4O_4$. Calculated, %: C, 67.60; H, 4.25; N, 13.14. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm.): 2,03 (s, 6H), 7,14–7,19 (m, 4H, $J=9.04$ Hz), 7,41 (d, 4H, $J=3.1$ Hz), 7,71 (s, 2H), 10,01 (s, 2H).

9f: Yield 68%, $T_{\text{melt.}} = 185\text{--}187$ °C. IR (ν_{\max}): 2235 (CN), 1275 (C-O-C). Found, %: C, 72.86; H, 2.77; N, 15.47. $C_{22}H_{10}N_4O_2$. Calculated, %: C, 72.92; H, 2.78; N, 15.46. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm.): 6,80 (s, 1H), 7,15 (d, 2H, $J=2.69$ Hz), 7,29–7,43 (m, 3H, $J=10.18$ Hz), 7,95–8,30 (m, 4H, $J=16.3$ Hz).

9g: Yield 74%, $T_{\text{melt.}} = 191\text{--}192$ °C. IR (ν_{\max}): 2234 (CN), 1274 (C-O-C). Found, %: C 73.35; H, 3.15; N, 14.85. $C_{23}H_{12}N_4O_2$. Calculated, %: C, 73.40; H, 3.21; N, 14.89. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm.): 2,3 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,0 (s, 2H), 7,31–7,59 (m, 2H, $J=10.2$ Hz), 7,95–8,24 (m, 4H, $J=14.3$ Hz).

9h: Yield 67%, $T_{\text{melt.}} = 208\text{--}211$ °C. IR (ν_{\max}): 2233 (CN), 1244 (C-O-C), 1060 (C-Cl). Found, %: C, 66.54; H, 2.28; N, 14.16. $C_{22}H_9ClN_4O_2$. Calculated, %: C, 66.59; H, 2.29; N, 14.12. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm.): 7,56 (dd, 1H, $J=8.67, 2.56$ Hz), 7,62 (dd, 1H, $J=8.79, 2.69$ Hz), 7,79 (d, 1H, $J=8.79$ Hz), 7,95 (dd, 2H, $J=5.86, 2.69$ Hz), 8,10–8.16 (m, 2H).

10f: Yield 58%, $T_{\text{melt.}} = 189\text{--}191$ °C. IR (ν_{\max}): 2235 (CN), 1275 (C-O-C), 1015 (C-Cl). Found, %: C, 61.26; H, 1.86; N, 12.97. $C_{22}H_8Cl_2N_4O_2$. Calculated, %: C, 61.27; H, 1.87; N, 12.99. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm.): 7,10 (s, 1H), 7,15 (dd, 2H, $J=8.30, 2.20$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J=8.18$ Hz), 7,95 (s, 2H), 8,55–8.58 (m, 2H).

10g: Yield 54%, $T_{\text{melt.}} = 194\text{--}196$ °C. IR (ν_{\max} , oil): 2234 (CN), 1274 (C-O-C), 1012 (C-Cl). Found, %: C, 61.95; H, 2.25; N 12.63. $C_{23}H_{10}Cl_2N_4O_2$. Calculated, %: C, 62.04; H, 2.26; N, 12.58. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm.): 2,3 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,59–8,64 (m, 2H).

10h: Yield 57%, $T_{\text{melt.}} = 201\text{--}204$ °C. IR (ν_{\max}): 2235 (CN), 1263 (C-O-C), 1012 (C-Cl). Found, %: C, 56.72; H, 1.50; N, 12.06. $C_{22}H_7Cl_3N_4O_2$. Calculated, %: C, 56.74; H, 1.52; N, 12.03. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm.): 7,29 (dd, 1H, $J=8.91, 2.81$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J=2.69$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J=8.79$ Hz), 7,94 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,57 (d, 2H, $J=8.79$ Hz).

12i: Yield 54%, $T_{\text{melt.}} = >300$ °C. IR (ν_{\max}): 2230 (CN), 1250 (C-O-C). Found, %: C, 71.72; H, 2.60; N, 11.98. $C_{14}H_6N_2O_2$. Calculated, %: C 71.79; H, 2.58; N 11.96. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm.): 6, 85–7.00 (m, 4H, $J=25$ Hz), 7.70 (s, 2H).

12j: Yield 46%, $T_{\text{melt.}} = 237\text{--}239$ °C. IR (ν_{\max}): 2238 (CN), 1250 (C-O-C) Found, %: C, 72.55; H, 3.22; N 11.26. $C_{15}H_8N_2O_2$. Calculated, %: C, 72.58; H, 3.25; N, 11.28. NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm.): 2.23 (s, 3H), 6.85 (m, 2H, $J=3.02$ Hz), 6.94 (s, 1 H), 7.8 (s, 2 H).

References

1. Smyslov, R.Y., Tomilin, F.N., Shchugoreva, I.A., Nosova, G.I., Zhukova, E.V., Litvinova, L.S., Yakimansky, AV., Kolesnikov, I., Abramov, I.G., Ovchinnikov, S.G. & Avramov P.V. (2019) Synthesis and photophysical



- properties of copolyfluorenes for light-emitting applications: Spectroscopic experimental study and theoretical DFT consideration, *Polymer*, 168, pp. 185-198. DOI: 10.1016/j.polymer.2019.02.015.
2. Skvortsov, I.Y., Kulichikhin, V.G., Ponomarev, I.I., Varfolomeeva, L.A., Kuzin, M. S., Razorenov, D.Y. & Skupov K.M. (2022) Some Specifics of Defect-Free Poly-(o-aminophenylene)naphthoylenimide Fibers Preparation by Wet Spinning, *Materials*, 15(3), pp. 808. DOI: 10.3390/ma15030808.
 3. Kolesnikov, T.I., Orlova, A.M., Tsegelskaya, A.Y., Cherkaev, G.V., Buzin, A.I., Kechekyan, A.S., Dmitryakov, P.V., Belousov, S.I., Abramov, I.G., Serushkina, O.V. & Kuznetsov, A.A. (2021) Dual-curing propargyl-phthalonitrile imide-based thermoset: Synthesis, characterization and curing behavior, *European Polymer Journal*, 161 (5). 110865. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2021.110865 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110865>
 4. 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.R., Amato, J. & Giancola, C. (2020) Selective binding of a bioactive porphyrin-based photosensitizer to the G-quadruplex from the Intern, *J. Biol. Macromolecules*, 145, pp. 244-251. DOI: 10.1016/j.jbiomac.2019.12.152.
 5. Makarova, E.S., Kabanova, M.V., Filimonov, S.I., Shetnev, A.A. & Suponitsky, K.Yu. Synthesis of substituted hexahydro-2H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5-diones and their modification at the hydroxyl group, *Russian Chemical Bulletin*, 71(5), pp. 1034-1042. DOI: 10.1007/s11094-022-02596-0.
 6. Terrier, F. (1991) *Nucleophilic aromatic displacement: the influence of the nitro group*. New York: VSH Publishers.
 7. Tsegelskaya, A.Y., Soldatova, A.E., Semenova, G.I., Dutov, M.D., Abramov, I.G. & Kuznetsov, A.A. (2019) One-Stage High Temperature Catalytic Synthesis of Star-Shaped Oligoimides by (B4+AB) Scheme, *Polymer Science. Series B*, 61(2), pp. 148-154. DOI: 10.1134/S1560090419010123.
 8. Erzunov, D.A., Tikhomirova, T.V., Botnar, A.A., Znoyko, S.A., Abramov, I.G., Mayzlish, V.E. & Martin, Y.S. (2020) Bulky-substituted phthalodinitriles and cobalt and copper phthalocyanines based on them: synthesis, thermal analysis and spectroscopic properties, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 142(5), pp. 1807-1816. DOI: 10.1007/s10973-020-10025-1.
 9. Abramov, I.G., Baklagin, V.L., Makarova, E.S. & Kleikova, D.E. (2021) Nitrogen-containing heterocyclic O-, and S-nucleophiles in reactions with 4-nitrophthalonitrile and 4-bromo-5-nitrophthalonitrile, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 2(4), pp. 43-50. DOI: 10.52957/27821900_2021_04_43 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021tom2no4> (in Russian).
 10. Chirkova, Z.V., Filimonov, S.I. & Abramov, I.G. (2019) Synthesis of Functional Derivatives of Benzofuran-5,6-dicarboxylic Acids, *Russian Journal of General Chemistry*, 89(6), pp. 1307-1309. DOI: 10.1134/S1070363219060276/.
 11. Filimonov, S.I., Chirkova, Zh.V., Abramov, I.G., Firgang, S.I., Stashina, G.A. & Suponitsky, K.Yu. (2011) Synthesis of Novel Substituted 4-Hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6,7-dicarbonitriles, *Heterocycles*, 83(4), pp. 755-763. DOI: 10.3987/COM-10-12128.
 12. Chirkova, Zh. V., Filimonov, S.I. & Abramov, I.G. (2018) Synthesis of Substituted [1,2,4]oxadiazino[2,3-a]indole-7,8-dicarbonitriles, *Mendeleev Commun.*, 28(1), pp. 86-87. DOI: 10.1016/j.mencom.2017.09.023/.
 13. Abramov, I.G., Dorogov, M.V., Smirnov, A.V., Ivanovskii, S.A., Abramova, M.B. & Plachtinsky, V.V. (2000) The differing reactivity of the bromo and nitro groups in 4-bromo-5-nitrophthalonitrile towards nucleophilic attack, *Mendeleev Commun.*, 2, pp. 78-80. DOI: 10.1070/MC2000v010n02ABEH001147.
 14. Negrimovsky, V.M., Volkov, K.A., Suponitsky, K.Yu. & Lukyanets, E.K. (2013) C-Nucleophilic substitution in tetrachlorophthalonitrile - An approach to some new hexadecasubstituted phthalocyanines, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 17(8-9), pp. 799-806. DOI: 10.1002/S1088424613500429.
 15. Kimura, M., Nomoto, H., Masaki, N. & Mori, S. (2012) Dye Molecules for Simple Co-Sensitization Process: Fabrication of Mixed-Dye-Sensitized Solar Cells, *Angewandte Chemie International Edition*, 51(18), pp. 4371-4374. DOI: 10.1002/anie.201108610.
 16. Kustov, A.V., Smirnova, N.L., Privalov, O.A., Moryganova, T.M., Strelnikov, A.I., Morshnev, P.K., Koifman, O.I., Lyubimtsev, A.V. Kustova, T.V. & Berezin, D.B. (2022) Transurethral resection of non-muscle invasive bladder tumors combined with fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with chlorin e6-type photosensitizers, *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), pp. 233. DOI: 10.3390/jcm11010233.



17. **Berezin, D.B., Mabrov, V.V., Znoyko, S.A., Mayzlish, V.E. & Kustov, A.V.** (2020) Aggregation of water soluble octaanionic phthalocyanines and their photoinactivation antimicrobial effect in vitro, *Mendeleev Commun.*, 30(5), pp. 621-623. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
18. **Chirkova, Z.V., Kabanova, M.V., Filimonov, S.I., Abramov, I.G., Petzer, A., Hitge, R., Petzer, J.P. & Suponitsky, K.Y.** (2019) Optimization of pyrrolo[3,4-f]indole-5,7-dione and indole-5,6-dicarbonitrile derivatives as inhibitors of monoamine oxidase, *Drug Development Research*, 80(7), pp. 970-980. DOI: 10.1002/ddr.21576.
19. **Chirkova, Zh.V., Kabanova, M.V., Filimonov, S.I., Abramov, I.G., Petzer, A., Petzer, J.P. & Suponitsky, K.Yu.** (2016) An evaluation of synthetic indole derivatives as inhibitors of monoamine oxidase, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26(9), pp. 2214-2219. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.03.060.
20. **Tverdova, N.V., Giricheva, N.I., Maizlish, V.E., Galanin, N.E. & Girichev, G.V.** (2022) Molecular Structure, Vibrational Spectrum and Conformational Properties of 4-(4-Triylphenoxy)phthalonitrile-Precursor for Synthesis of Phthalocyanines with Bulky Substituent, *International Journal of Molecular Science*, 23(22), pp. 13922. DOI: 10.3390/ijms232213922.
21. **Botnar, A.A., Domareva, N.P., Kazaryan, K.Y., Tikhomirova, T.V., Abramova, M.B. & Vashurln, A.S.** (2022) Synthesis and spectral properties of tctrphenoxysubstituted erbium phthalocyanines containing peripheral phenyl and cyclohexyl fragments, *Russian Chemical Bull.*, 71(5), pp. 953-961. DOI: 10.1007/sl1172-022-3496-0.
22. **Znoiko, S.A., Elizarova, A.P., Kustova, T.V. & Nakonechnaya, A.N.** (2021) Sandwich-type complexes of erbium and lutetium containing fragments of tetraantraquinoporphyrazine and substituted phthalocyanines, *Izv. vuzov. Khimiya i khim. tekhnologiya*, 64(4), pp. 42-51. DOI: <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20216404.6380> (in Russian).
23. **Orlova, A.M., Alentiev, A.Yu., Kolesnikov, T.I., Tsegelskaya, A.Yu., Monakhova, K.Z., Chirkov, S.V., Nikiforov, R.Yu., Abramov, I.G. & Kuznetsov, A.A.** (2022) Novel organo-soluble poly(etherimide)s based on diethyltoluenediamine: Synthesis, characterization and gas transport properties, *Polymer*, 256, pp. 125258. DOI: 10.1016/J.polymer.2022.125258.
24. **Soldatova, A.E., Tsegelskaya, A.Yu., Semenova, G.K., Bezsudnov, I.V., Polinskaya, M.S., Abramov, I.G. & Kuznetsov, A.A.** (2022) Synthesis of tetraarm stars with polyetherimide-polyether block copolymer arms, *Russian Chemical Bull.*, 71(4), pp. 777-786. DOI: 10.1007/s11172-022-3478-2
25. **Orlova, A.M., Tsegelskaya, A.Yu., Kolesnikov, T.I., Abramov, I.G. & Kuznetsov, A.A.** (2022) Novel Polyetherimides Based on 5-Methyl-1,3-phenylene-bis-4-oxyphthalic Acid Dianhydride: Synthesis and Physicochemical Properties, *Polymer Science. Series B*, 64(1), pp. 17-25. DOI: 10.1134/S1560090422010031.

Received 24.11.2022

Approved 29.11.2022

Accepted 14.12.2022



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**

ТОМ 3, ВЫПУСК 4, 2022