

Ученые записки Казанского университета.

Серия Естественные науки

2023

Т. 165, кн. 1

рецензируемый научный журнал

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ КАЗАНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ОСНОВАНЫ В 1834 ГОДУ

Редакционная коллегия

Главный редактор

Г.К. Будников – д-р хим. наук, проф., Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

Члены редколлегии

Р.Р. Хасанов (зам. гл. ред.) – д-р геол.-минерал. наук, доц., Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

Г.К. Зиятдинова (секретарь) – д-р хим. наук, доц., Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

Н.И. Акберова – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

И.С. Антипин – д-р хим. наук, проф., чл.-корр. РАН, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

А.С. Борисов – д-р геол.-минерал. наук, проф., Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

О.П. Ермолаев – д-р геогр. наук, проф., Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

А.А. Варнек – канд. хим. наук, д-р теоретической химии, проф., Страсбургский университет, г. Страсбург, Франция

Р.И. Жданов – д-р хим. наук, проф., Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

И.Б. Ившина – д-р биол. наук, акад. РАН, Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь, Россия

С.В. Костров – д-р биол. наук, проф., чл.-корр. РАН, Институт молекулярной генетики РАН, г. Москва, Россия

Я. Лабуда – д-р наук, проф., Словацкий технологический университет в Братиславе, г. Братислава, Словацкая Республика

М. Либонати – д-р мед. наук, почётный проф., Университет Вероны, г. Верона, Италия

В.Н. Майстренко – д-р хим. наук, проф., Башкирский государственный университет, г. Уфа, Россия

В.В. Малахов – д-р биол. наук, акад. РАН, Московский государственный университет, г. Москва, Россия

А.И. Мелентьев – д-р биол. наук, проф., Институт биологии УНЦ РАН, г. Уфа, Россия

Д.К. Нургалеев – д-р геол.-минер. наук, проф., Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

А.А. Паутов – д-р биол. наук, проф., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

Ю.П. Переведенцев – д-р геогр. наук, проф., Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

Р.М. Сабилов – канд. биол. наук, доц., Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

С.Ю. Селивановская – д-р биол. наук, проф., Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

В.В. Силантьев – д-р геол.-минер. доцент, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

О.Г. Синяшин – д-р хим. наук, акад. РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань, Россия

Р.Н. Хазитов – д-р мед. наук, Средиземноморский институт нейробиологии, г. Марсель, Франция; Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

Ф. Хеллер – д-р наук, почётный проф., Швейцарская высшая техническая школа Цюриха, г. Цюрих, Швейцария

К. Ясуи – д-р наук, проф., Университет Хиросимы, г. Хиросима, Япония

Выпускающий редактор

Г.И. Мухамадуллина – канд. физ.-мат. наук, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

Редактор английского текста *А.О. Кармазина*

Учредитель и издатель: ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-41874 от 27 августа 2010 г.

Журнал реферируется/индексируется в Scopus, DOI, EBSCO, eLIBRARY.RU, Emerging Sources Citation Index, Google Scholar, CAB Abstracts and Global Health, CAS Source Index, GeoRef, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, КиберЛенинка

Подписной индекс 19422. Цена свободная

Адрес издателя и редакции «Ученые записки Казанского университета»: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
Телефон: (843) 233-73-01; e-mail: uz.ku@kpfu.ru; сайт: <http://kpfu.ru/uz-rus/ns>

Дата выхода в свет 27.03.2023. Формат 70×108/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 13,93.
Уч.-изд. л. 10,63. Тираж 300 экз. Заказ 29/3

Отпечатано в типографии Издательства
Казанского университета
420008, Казань, ул. проф. Нужина, д. 1/37

Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta.

Seriya Estestvennye Nauki

[Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series]

Peer - Reviewed Scientific Journal

2023

Vol. 165

no. 1

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA FOUNDED IN 1834

Editorial Board

Editor-in-Chief

Herman C. Budnikov – Doctor of Chemistry, Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Members of Editorial Board

Rinat R. Khasanov (Deputy Editor-in-Chief) – Doctor of Geology and Mineralogy, Associate Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Guzel K. Ziyatdinova (Secretary) – Doctor of Chemistry, Associate Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Natalya I. Akberova – PhD in Biology, Associate Professor, Senior Research Fellow, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Igor S. Antipin – Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Anatolij S. Borisov – Doctor of Geology and Mineralogy, Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Oleg P. Ermolaev – Doctor of Geography, Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Renad I. Zhdanov – Doctor of Chemistry, Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Friedrich Heller – Doctor of Science, Professor Emeritus, Swiss Federal Institute of Technology in Zürich, Zürich, Switzerland

Irina B. Ivshina – Doctor of Biology, Member of Russian Academy of Sciences, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

Roustem N. Khazipov – Doctor of Medicine, Mediterranean Institute of Neurobiology, Marseille, France; Kazan Federal University, Kazan, Russia

Sergey V. Kostrov – Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Institute of Molecular Genetics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Jan Labuda – Doctor of Science, Professor, Slovak University of Technology in Bratislava, Bratislava, Slovak Republic

Massimo Libonati – Doctor of Medicine, Emeritus Professor, Verona University, Verona, Italy

Valerii N. Maistrenko – Doctor of Chemistry, Professor, Bashkir State University, Ufa, Russia

Vladimir V. Malakhov – Doctor of Biology, Member of Russian Academy of Sciences, Moscow State University, Moscow, Russia

Aleksandr I. Melentiev – Doctor of Biology, Professor, Institute of Biology, Ufa Research Center of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Danis K. Nurgaliev – Doctor of Geology and Mineralogy, Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Anatolii A. Pautov – Doctor of Biology, Professor, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Jurij P. Perevedentsev – Doctor of Geography, Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Rushan M. Sabirov – PhD in Biology, Associate Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Svetlana Ju. Selivanovskaya – Doctor of Biology, Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Vladimir V. Silantiev – Doctor of Geology and Mineralogy, Associate Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Oleg G. Sinyashin – Doctor of Chemistry, Member of Russian Academy of Sciences, Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of RAS, Kazan, Russia

Alexandre Varnek – PhD in Chemistry, Professor, Habilitation in Theoretical Chemistry, University of Strasbourg, Strasbourg, France

Kinya Yasui – Doctor of Science, Professor, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Managing Editor

Guzel I. Mukhamdullina – PhD in Physics and Mathematics, Kazan Federal University, Kazan, Russia

English Editor: *A.O. Karmazina*

Founder and Publisher: Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Kazan (Volga Region) Federal University”

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Media

Registration certificate PI No. FS77-41874 dated August 27, 2010

The journal is abstracted and/or indexed in Scopus, DOAJ, EBSCO, eLIBRARY.RU, Emerging Sources Citation Index, Google Scholar, CAB Abstracts and Global Health, CAS Source Index, GeoRef, Cyberleninka, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat

Subscription index: 19422. Free price

Contacts: Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta, ul. Kremlevskaya 18, Kazan, 420008 Russia

Phone: (843) 233-73-01; e-mail: uz.ku@kpfu.ru; website: <http://kpfu.ru/uz-eng/ns>

Date of publication: March 27, 2023. Page size: 70×108/16.
Offset printing. Conventional printing sheet: 13.93. Publisher's
signature: 10.63. Circulation: 300 copies. Order: 29/3

Printed in KFU Publishing House
ul. Prof. Nuzhina 1/37, Kazan, 420008 Russia

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Амиров Р.Р., Солодов А.Н., Гатауллина Р.М., Шайымова Ю.Р., Бурилова Е.А., Киямов А.Г., Тянь И., Батулин Р.Г., Черосов М.А., Таюрский Д.А.</i> Магнитные и структурные свойства наночастиц оксидов железа, полученных методом термического разложения соединений-прекурсоров в растворе.....	5
<i>Низамеева Г.Р., Низамеев И.Р., Кадиров М.К.</i> Определение типа проводимости композиционного оптически прозрачного проводящего покрытия на основе ориентированных сетей платины.....	23
<i>Морозова А.С., Кудрявцева Е.О., Зиганишина С.А., Зиганишин М.А., Бухараев А.А.</i> Самосборка дипептида L-аланил-L-фенилаланин под действием паров метанола с образованием микро- и наноструктур.....	37
<i>Герасимова Д.П., Французова Л.В., Файзуллин Р.Р., Лодочникова О.А.</i> Теоретическое исследование ассоциации ариловых производных молочной кислоты.....	49
<i>Quoc L.P.T., Anh H.N.Q.</i> Ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from <i>Polyscias fruticosa</i> (L.) Harms root.....	58
<i>Чибирев Е.О., Конькова Е.К., Гарифзянов А.Р.</i> Оценка влияния минеральных кислот и алюминия на интенсивность спектральных линий редкоземельных элементов в атомно-эмиссионной спектроскопии микроволново-индуцированной плазмы.....	68
<i>Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Коряковцева Д.А., Будников Г.К.</i> Электрод с электроосажденной бинарной системой золото – висмут для вольтамперометрического определения фенилэфрина, парацетамола и кофеина.....	83
<i>Kalmykova A.D., Yakupova E.N., Bekmuratova F.A., Fitsev I.M., Ziyatdinova G.K.</i> Evaluation of the antioxidant properties and GC-MSD analysis of commercial essential oils from plants of the Lamiaceae family.....	94
<i>Бакеева Р.Ф., Гармонов С.Ю., Осипова В.Д., Черный К.В., Мамыкина С.Ю., Солин В.Ф.</i> Спектрофотометрическое определение нитроколлина в лекарственных препаратах при использовании методологии поверхности отклика.....	118
<i>Хабибрахманова А.М., Раббаниева Э.С., Герасимова Д.П., Лодочникова О.А., Латыпова Л.З., Курбангалиева А.Р.</i> Окисление хиральных бис-тиоэфиров ряда 2(5H)-фуранона до дисульфоксидов.....	133
<i>Каратаева Ф.Х., Рахматуллин И.З., Галиуллина Н.Ф., Клочков В.В.</i> Структура и внутримолекулярная подвижность некоторых производных бис-(тио)фосфорилированных амидов в растворах CCl ₄ , CD ₂ Cl ₂ и CD ₃ CN...	149
<i>Романов С.Р., Шибеева К.О., Миннуллин Р.Р., Шулаева М.П., Поздеев О.К., Тапалова А.С., Галкина И.В., Бахтиярова Ю.В.</i> α-Карбоксилатные фосфабетаны в реакциях алкилирования и комплексообразования.....	158

CONTENTS

<i>Amirov R.R., Solodov A.N., Gataullina R.M., Shaiymova J.R., Burilova E.A., Kiiamov A.G., Tyan Y., Batulin R.G., Cherosov M.A., Turskii D.A.</i> Magnetic and structural properties of iron oxide nanoparticles produced by thermal decomposition of precursors in solution.....	5
<i>Nizameeva G.R., Nizameev I.R., Kadirov M.K.</i> Determination of a transparent conductive composite coating's conductivity type based on oriented platinum networks.....	23
<i>Morozova A.S., Kudryavtseva E.O., Ziganshina S.A., Ziganshin M.A., Bukharaev A.A.</i> Self-assembly of the dipeptide L-alanyl-L-phenylalanine under the action of methanol vapor with the formation of micro- and nanostructures.....	37
<i>Gerasimova D.P., Frantsuzova L.V., Fayzullin R.R., Lodochnikova O.A.</i> Theoretical study of the association of aryl derivatives of lactic acid.....	49
<i>Quoc L.P.T., Anh H.N.Q.</i> Ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from <i>Polyscias fruticosa</i> (L.) Harms root.....	58
<i>Chibirev E.O., Konkova E.K., Garifzyanov A.R.</i> Assessment of the effect of mineral acids and aluminum on the intensity of spectral lines of rare earth elements in atomic emission spectroscopy of microwave-induced plasma...	68
<i>Shaidarova L.G., Chelnokova I.A., Koryakovtseva D.A., Budnikov H.C.</i> Electrode with the electrodeposited gold–bismuth binary system for voltammetric determination of phenylephrine, paracetamol, and caffeine.....	83
<i>Kalmykova A.D., Yakupova E.N., Bekmuratova F.A., Fitsev I.M., Ziyatdinova G.K.</i> Evaluation of the antioxidant properties and GC-MSD analysis of commercial essential oils from plants of the Lamiaceae family.....	94
<i>Bakeeva R.F., Garmonov S.Yu., Osipova V.D., Chernyj K.V., Mamykina S.Yu., Sopin V.F.</i> Spectrophotometric determination of nitroxoline in medicines using the response surface methodology.....	118
<i>Khabibrakhmanova A.M., Rabbanieva E.S., Gerasimova D.P., Lodochnikova O.A., Latypova L.Z., Kurbangalieva A.R.</i> Oxidation of chiral 2(5H)-furanone bis-thioethers to disulfoxides.....	133
<i>Karataeva F.Kh., Rakhmatullin I.Z., Galiullina N.F., Klochkov V.V.</i> Structure and intramolecular mobility of some derivatives of bis(thio)phosphorylated amides in CCL ₄ , CD ₂ CL ₂ , and CD ₃ CN solutions.....	149
<i>Romanov S.R., Shibaeva K.O., Minnullin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Tapalova A.S., Galkina I.V., Bakhtiyarova Yu.V.</i> α -Carboxylate phosphobetains in alkylation and complexation reactions.....	158

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 546.722+546.733+537.63

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.5-22

МАГНИТНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ ОКСИДОВ ЖЕЛЕЗА, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ТЕРМИЧЕСКОГО РАЗЛОЖЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ- ПРЕКУРСОРОВ В РАСТВОРЕ

*Р.Р. Амиров¹, А.Н. Солодов¹, Р.М. Гатауллина¹, Ю.Р. Шайымова¹,
Е.А. Бурилова², А.Г. Киямов¹, И. Тянь¹, Р.Г. Батулин¹, М.А. Черосов¹,
Д.А. Таюрский¹*

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ Казанский научный центр РАН, г. Казань, 420088, Россия

Аннотация

Методом термического разложения олеата железа(III) при разном соотношении олеиновой кислоты и октадецена-1 получены наночастицы оксидов железа (НЧОЖ). Методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) определены морфология и размер полученных НЧОЖ. Все полученные наночастицы имели сферическую форму и диаметр 8–9 нм. Методом ИК-спектроскопии для всех синтезированных НЧОЖ установлено наличие олеатной оболочки, обеспечивающей стабильность коллоидных растворов этих наночастиц в неполярных растворителях. Для полученных НЧОЖ с помощью рентгеноструктурного анализа и магнитометрии определены размеры образованного оксидами железа кристаллического ядра. Сопоставлением с данными ПЭМ установлен размер олеатной защитной оболочки НЧОЖ, который хорошо согласуется с известными значениями.

Ключевые слова: наночастицы оксидов железа, модель Ланжевена, просвечивающая электронная микроскопия, порошковая рентгеновская дифракция, магнитометрия

Введение

Почти полвека наночастицы оксидов железа (НЧОЖ) являются широко изучаемыми наноматериалами [1]. Наночастицы оксидов железа демонстрируют уникальные магнитные свойства, такие как суперпарамагнетизм, высокая коэрцитивность, низкая температура Кюри и высокая магнитная восприимчивость [2]. На сегодняшний день наночастицы оксидов железа имеют широкое применение для создания катализаторов, средств адресной доставки лекарств, контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии, биосенсоров [2–4]. Поскольку свойства наночастиц оксидов железа в значительной степени зависят от их размера и формы [4], разработка методов и подходов для точной характеристики структуры, формы, размеров, состава и других параметров наночастиц вызывает исследовательский интерес и является актуальной задачей химии и физики перспективных материалов [5].

Во всех приложениях, связанных с использованием НЧОЖ, размер частиц является наиболее важным параметром, поскольку многие химические и физические свойства, связанные с НЧОЖ, сильно зависят от диаметра наночастиц. К примеру, размер частиц играет ключевую роль при использовании НЧОЖ в качестве контрастного агента в магнитно-резонансной томографии, где частицы большего диаметра используются в качестве T_2 -контрастных агентов, а меньшего – в качестве T_1 -контрастных агентов. Одним из наиболее важных применений НЧОЖ считается магнитная гипертермия – многообещающий метод лечения рака с малыми побочными эффектами [6]. В магнитной гипертермии выделение тепла основано на способности НЧОЖ рассеивать магнитную энергию (которая, в свою очередь, в значительной степени зависит от размера НЧОЖ) в тепло [7, 8]. Поэтому для понимания областей применения НЧОЖ и отработки методов синтеза, позволяющих получать НЧОЖ разного размера, требуются доступные методы определения их размеров. Несмотря на кажущуюся простоту, на пути решения этой задача таится достаточно много подводных камней. Существует множество аналитических методов определения размера наночастиц, и все эти методы можно разделить на прямые и косвенные. К прямым методам для измерения размера / распределения размера НЧОЖ относятся методы микроскопии: электронная просвечивающая и сканирующая, флуоресцентная, ультрамикроскопия и т. д. К косвенным методам относятся такие, как динамическое рассеяние света (ДРС), термомангнитное измерение, измерения акустической спектроскопии, рентгенофазовая дифрактометрия малоуглового рассеяния рентгеновских лучей (SAXS). Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ) является одним из самых мощных доступных аналитических инструментов, который может дать прямую информацию о структуре и размере НЧОЖ. Однако этот метод страдает такими недостатками, как небольшой размер выборки, дороговизна измерения, достаточно большое время проведения исследования, а также невозможность определения толщины органических слоев на поверхности НЧОЖ. Вторым по популярности методом определения размера НЧОЖ является ДРС [9], также известное как фотонная корреляционная спектроскопия. Однако этот метод очень чувствителен к загрязнениям, требует специальной пробоподготовки, а также не может быть использован для частиц, отличных от сферической формы. Еще одним популярным методом является определение размеров методом порошковой рентгеновской дифракции. Порошковая рентгеновская дифракция используется для характеристики нанопорошков любых размеров, а наблюдаемые изменения положения дифракционных пиков используются для выводов о том, как изменяется кристаллическая структура и параметры ячеек при изменении размера и формы наночастиц [10, 11]. Следует, однако, отметить, что традиционно используемая теория рентгеновской дифракции (РД) была разработана для относительно крупных частиц с большим числом дифрагирующих плоскостей, для которых поверхностные эффекты РД пренебрежимо малы. Для определения размера также используют методы ЯМР-релаксации и методы, основанные на определении магнитных свойств НЧОЖ.

В настоящей работе исследуются наночастицы оксидов железа, приготовленные методом термического разложения олеатов железа(III). Как отмечалось выше, свойства наночастиц оксидов железа в значительной степени зависят от их

размера и формы. Использование значений непосредственного размера синтезированных наночастиц (обернутого оболочкой ядра) приведет к неверной оценке размеров наночастиц оксидов железа, что не позволит верно предсказывать потребительские свойства продукта (в случае практических применений) и приведет к неверной интерпретации зависимостей магнитных свойств от размеров. В связи с этим возникает задача точного определения размеров именно образованного оксидами железа ядра синтезированных наночастиц. С помощью традиционных методов микроскопии, таких, например, как просвечивающая электронная микроскопия, можно определить только полный размер наночастиц оксида железа вместе с олеатной оболочкой.

Таким образом, задача определения размеров покрытых олеатной оболочкой кристаллических ядер наночастиц оксидов железа является актуальной.

1. Реактивы и оборудование

В работе использовали следующие реактивы: гексагидрат хлорида железа(III) ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 99%), тетрагидрат хлорида железа(II) ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 99%), олеиновая кислота ($\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$, 90%) и октадецен-1 ($\text{C}_{18}\text{H}_{36}$, 90%), все производства Sigma-Aldrich (США); гидроксид натрия, *n*-гексан, этанол были поставлены ООО «ТатХимПродукт», Россия. Все химические вещества использовали в том виде, в каком они были получены, без дополнительной очистки (квалификация не ниже ч.д.а.).

1.1. Синтез железоолеатных комплексов. Железоолеатный комплекс (FeOA) получали взаимодействием хлоридов железа, олеиновой кислоты и гидроксида натрия. Деионизированную воду (60 мл) смешивали с этанолом (80 мл) и полученную смесь делили на две равные части. В первую порцию (первый раствор) добавляли гидроксид натрия (9.6 г), а во вторую порцию (второй раствор) – $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (21.6 г). Оба раствора последовательно добавляли к раствору олеиновой кислоты (67.8 г) в 280 мл *n*-гексана. Смесь перемешивали магнитной мешалкой и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч при 70 °С. Затем колбу охлаждали до комнатной температуры. Далее верхний органический слой, содержащий железоолеатный комплекс, трижды промывали 100 мл деионизированной воды в делительной воронке. После промывки гексан выпаривали. Выход продукта составил 98%.

1.2. Синтез нанокристаллов оксида железа. Железоолеатный комплекс (3.6 г) из числа синтезированных по описанной выше методике и 0.57 г олеиновой кислоты (OA) растворяли в 25 г октадецена-1 (ODE) при комнатной температуре (все составы, из которых были получены частицы, представлены в табл. 1).

Реакционную смесь нагревали до 320 °С с постоянной скоростью нагрева 3.3 °С/мин и затем выдерживали при этой температуре в течение 30 мин. Когда температура в реакторе достигала 320 °С, происходила бурная реакция, и исходный прозрачный светло-коричневый раствор становился мутным и коричневаточерным. Полученную дисперсию охлаждали до комнатной температуры и добавляли к ней 200 мл этанола для осаждения продукта, который затем отделяли центрифугированием.

Табл. 1

Системы для получения НЧОЖ

№ образца	Состав
1	3.6 г FeOA/0.57 г OA/25 г ODE
2	3.6 г FeOA/1.20 г OA/25 г ODE
3	3.6 г FeOA/0.57 г OA/20 г ODE

1.3. Характеризация нанокристаллов оксида железа. Для характеристики морфологии ядер НЧОЖ использовали просвечивающую электронную микроскопию (ПЭМ). Изображения ПЭМ получали на просвечивающем электронном микроскопе Hitachi HT7700 Excellence (Hitachi, Япония) при ускоряющем напряжении 100 кВ, в качестве подложки использовали медные сеточки с покрытием Formvar/Carbon. Размеры НЧОЖ измеряли вручную, обрабатывая четыре ПЭМ-изображения с использованием программы обработки и анализа изображений Altami Studio для каждого из ПЭМ-изображений; размер выборки составил более 3500 частиц.

Для характеристики природы поверхности НЧОЖ использовали инфракрасную спектроскопию. ИК-спектры записывали с помощью ИК-спектрометра с Фурье-преобразованием FT-801 («СИМЕКС», Россия) с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Образец наносили на поверхность кристалла НПВО, после чего регистрировали его ИК-спектр с шагом 4 см^{-1} и в диапазоне от 400 до 4000 см^{-1} . Электронные спектры поглощения в УФ- и видимой областях спектра измеряли при комнатной температуре на спектрофотометре Lambda 35 (PerkinElmer, США).

Порошковая рентгеновская дифракция была получена с помощью дифрактометра D8 Advance (Bruker, Германия) с использованием медного анода (Cu-K α $\lambda = 1.5418\text{ \AA}$) в геометрии Брэгга – Брентано; скорость $0.18^\circ/\text{мин}$, диапазон угла 2θ от 7° до 100° , шаг 0.015° .

Зависимость намагниченности от магнитного поля изучали с помощью платформы PPMS-9 (Quantum Design, США) при температуре 300 К и величине магнитного поля до 9 Тл с использованием вибрационного магнитометра VSM (Quantum Design, США).

2. Результаты и их обсуждение

ПЭМ-изображения полученных образцов НЧОЖ (рис. 1, *a–в*) вместе с соответствующими гистограммами распределения по размерам, полученными в результате статистического анализа изображений, приведены на рис. 1. Нанокристаллы имеют четко выраженную сферическую форму.

ИК-спектры НЧОЖ, представленные на рис. 1, *г*, имеют общие черты, характерные для олеатной оболочки. Пик при 580 см^{-1} находится в диапазоне валентных колебаний связи Fe–O (от 627 до 449 см^{-1}). Полоса $2851\text{--}2921\text{ см}^{-1}$ обусловлена колебанием CH_2 групп в олеате. Наличие колебаний карбоксилатной группы (1410 см^{-1}) в спектре синтезированных наночастиц свидетельствует о наличии в их составе олеат-аниона. В отличие от олеата натрия, где асимметричные и симметричные валентные колебания COO^- составляют 1562 и 1450 см^{-1} , для НЧОЖ эти же пики поглощения COO^- составляют 1527 и 1410 см^{-1} . Смещение пиков поглощения в сторону меньших волновых чисел для НЧОЖ обусловлено

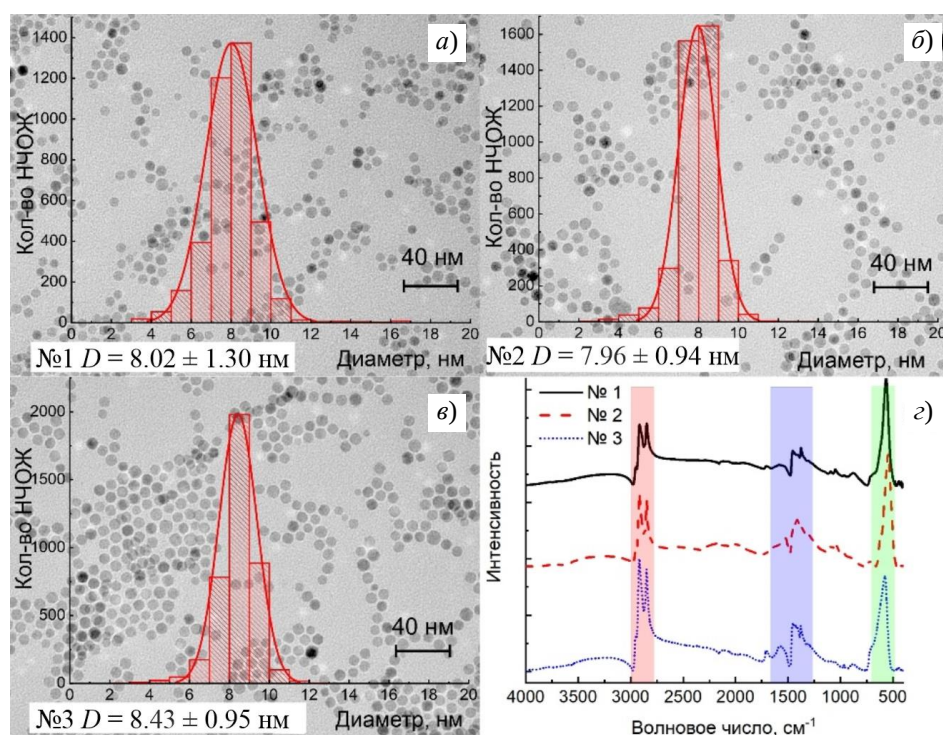


Рис. 1. Характеристика синтезированных НЧОЖ (№ 1–3): а–в) ПЭМ-изображения НЧОЖ (№ 1–3) с масштабной линейкой размером 40 нм. На вставках показано соответствующее распределение частиц по размерам (шкала до 20 нм), полученное путем статистического анализа примерно 3500 частиц; з) ИК-спектры

большей электроотрицательностью и высоким положительным зарядом иона Fe^{3+} по сравнению с Na^+ [12–14]. Все полученные в работе образцы НЧОЖ продемонстрировали идентичность характеристик: состава и кристаллической структуры ядра, наличия поверхностного олеатного слоя, формы синтезированных нанокристаллов и их магнитных свойств.

Экспериментально измеренные дифрактограммы серий образцов наночастиц оксидов железа приведены на рис. 2. Можно отметить довольно низкое соотношение сигнал/шум ввиду двух причин: (1) низкой концентрации наночастиц оксидов железа в изучаемых образцах и (2) высоких значений ширины дифракционных максимумов, превышающих значения аппаратной ширины рефлексов в разы.

На рис. 2 тонкими вертикальными синими линиями приведены положения дифракционных максимумов оксида железа Fe_3O_4 . Видно, что не все дифракционные максимумы проявились на экспериментально измеренных дифрактограммах, что можно объяснить по меньшей мере двумя причинами. Первая связана с низкой относительной интенсивностью непроявленных рефлексов. Вторая может быть обусловлена тем фактом, что ввиду разных обстоятельств, например формы синтезированных частиц, наночастицы оксидов железа в исследуемых образцах не находились в отражающих положениях, позволяющих зафиксировать эти рефлексы. Наиболее интенсивными рефлексами в случае магнетита являются дифракционные максимумы с индексами в порядке убывания относительной интенсивности (311), (440), (220), (511) и (400) на углах дифракции соответственно

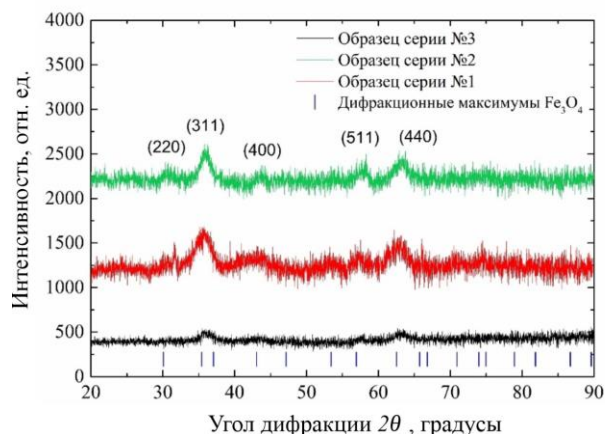


Рис. 2. Измеренные порошковые дифрактограммы исследуемых образцов серий 1 (черная линия), 2 (красная линия) и 3 (зеленая линия). Синими вертикальными короткими линиями обозначены положения рефлексов оксида железа Fe_3O_4

35.431° , 62.53° , 30.080° , 56.944° и 43.059° . Именно эти рефлексы проявились на экспериментально измеренных дифрактограммах исследуемых в настоящей работе образцов наночастиц железа.

Отметим, что при синтезе наночастиц оксидов железа методом термического разложения с применением олеатов железа формируются наночастицы оксидов железа со структурами магнетита (Fe_3O_4) и маггемита ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Тем не менее зарегистрированные наборы дифракционных максимумов образцов каждой серии полностью описываются набором рефлексов, отвечающих оксиду железа Fe_3O_4 – магнетиту [15]. Данный факт объясняется подобием структур магнетита (Fe_3O_4) и маггемита ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Наиболее интенсивными рефлексами в случае маггемита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ являются дифракционные максимумы с индексами в порядке убывания относительной интенсивности (311), (220), (440), (511) и (222) на углах дифракции соответственно 33.956° , 30.280° , 62.980° , 57.346° и 37.311° [15]. В силу низкой симметрии на диапазоне углов дифракции $20^\circ\text{--}90^\circ$ маггемит $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ демонстрирует 64 рефлекса против 21 в случае магнетита, интенсивность отраженного рентгеновского излучения распределяется на большее число рефлексов. Ввиду этого при равном количестве вещества магнетита и маггемита в исследуемом образце реальная интенсивность рефлексов (511) и (222) маггемита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ будет заметно меньше интенсивностей дифракционных максимумов магнетита (511) и (400), несмотря на примерно равные у них значения относительных интенсивностей. По этой причине к наиболее интенсивным рефлексам маггемита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (которые реально зарегистрировать в случае наночастиц) следует отнести только рефлексы (311), (220), (440).

Ввиду близости значений углов наиболее интенсивных рефлексов маггемита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ и магнетита Fe_3O_4 и большой ширины измеренных дифракционных максимумов становится невозможным по измеренным дифрактограммам точно идентифицировать, какой именно оксид железа был синтезирован в ходе реакции, или же оценить их соотношение [16, 17]. В этой связи, как отмечалось выше, под наночастицами оксидов железа в настоящей работе понимаются наночастицы магнетита/маггемита. Кроме того, на наномасштабах в случае ненулевой концентрации

дефектов кристаллической структуры, особенно вакансий по кислороду в магнетите, между этими двумя оксидами стирается существенная разница в структуре, которая проявляется в случае объемных образцов.

Для определения формы и размеров наночастиц оксидов железа применялась формула Шеррера

$$d = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta}, \quad (1)$$

где λ – длина волны рентгеновского излучения, β – интегральная ширина пика, θ – угол между падающим рентгеновским излучением и отражающими плоскостями, d – область когерентного рассеяния (ОКР), K – фактор формы. Размер ОКР обычно отождествляют со средним размером кристаллитов. Коэффициент формы K зависит от определений среднего размера кристаллитов и ширины. При отсутствии подробной информации о форме $K = 0.9$ является хорошим приближением для наночастиц размером меньше 100 нм – в таком случае для каждого рефлекса каждой дифрактограммы каждой серии образцов определялись его положение и полная ширина на полувысоте, которые приведены в табл. 2. Для определения полной ширины на полувысоте рентгеновских дифракционных максимумов каждый дифракционный максимум описывался лоренцевой формой линии с помощью программного обеспечения Origin 2015. Далее измеренные значения ширин на полувысоте и углов дифракции дифракционных максимумов с помощью формулы Шеррера (1) пересчитывались в значения областей когерентного рассеяния вдоль соответствующих кристаллографических направлений. Далее область ОКР принималась равной размеру кристаллита. Полученные результаты приведены в табл. 2. Видно, что кристаллиты всех трех серий образцов имеют примерно одинаковый средний размер около 4.5–5.0 нм.

По значениям размеров областей когерентного рассеяния вдоль различных кристаллографических направлений можно с большой детализацией реконструировать форму наночастиц. В нашем случае мы имеем сильно ограниченный набор измеренных рефлексов – всего три, три и четыре соответственно для образцов первой, второй и третьей серии. Такой ограниченный набор данных не позволяет нам полностью воспроизвести хотя бы примерно форму исследованных наночастиц оксидов железа. Тем не менее можно ввести и оценить для каждой серии частиц количественный критерий степени подобия формы сферической. Данный критерий не имеет ничего общего со сферичностью – количественной мерой того, насколько сферическим (круглым) является объект, определенной Х. Уодделлом в 1935 г. [18] как

$$\Psi = \frac{\pi^{1/3} (6V_p)^{2/3}}{A_p}, \quad (2)$$

где V_p равно объему частицы, а A_p равно площади поверхности частицы. В рамках настоящей работы предлагается считать наночастицу сферической, если ее средний размер, полученный как среднеарифметическое всех измеренных размеров кристаллитов вдоль различных кристаллографических направлений, отличается от размера кристаллита вдоль любого измеренного кристаллографического направления не более чем на 10% (табл. 3).

Табл. 2

Измеренные углы дифракции и полные ширины на полувывоте измеренных дифракционных максимумов наночастиц оксидов железа

Серия образцов	Индексы HKL	Угол дифракции	Полная ширина на полувывоте
1	311	35.84°	2.59°
	511	57.62°	1.19°
	440	62.62°	2.22°
2	311	35.83°	2.55°
	511	57.46°	1.05°
	440	62.96°	3.60°
3	220	30.82°	1.98°
	311	35.96°	1.81°
	511	57.68°	1.97°
	440	63.16°	1.96°

Табл. 3

Полученные из формулы Шеррера (1) значения размеров кристаллитов наночастиц оксидов железа

Серия образцов	Индексы HKL	Размер кристаллита, нм	Средний размер, нм	Предполагаемая форма
1	311	3.2	5.0 ± 0.6	Несферическая
	511	7.6		
	440	4.2		
2	311	3.3	4.8 ± 0.4	Несферическая
	511	8.6		
	440	2.6		
3	220	4.2	4.5 ± 0.2	Сферическая
	311	4.6		
	511	4.6		
	440	4.8		

Таким образом, форма наночастиц оксидов железа только третьей серии образцов была нами оценена как сферическая. Наночастицы оксидов железа образцов первой и второй серий вытянуты вдоль кристаллографического направления (511) относительно направлений (311) и (440), что позволяет сделать предположение о сигарообразной форме наночастиц этих серий.

На следующем этапе были измерены зависимости намагниченности наночастиц оксидов железа от величины внешнего магнитного поля для образцов серий 1, 2 и 3, приведенные соответственно на рис. 3, а–в.

Измеренные зависимости намагниченности от внешнего поля для образцов серий 1–3 демонстрируют подобное парамагнетику поведение – почти линейный рост в низких полях и достижение насыщения в высоких полях. Кривые полевых зависимостей намагниченности аппроксимировались в рамках расширенной модели Ланжевена [19–21]:

$$M(H) = N\mu \left(\coth \frac{\mu H}{kT} - \frac{kT}{\mu H} \right), \quad (3)$$

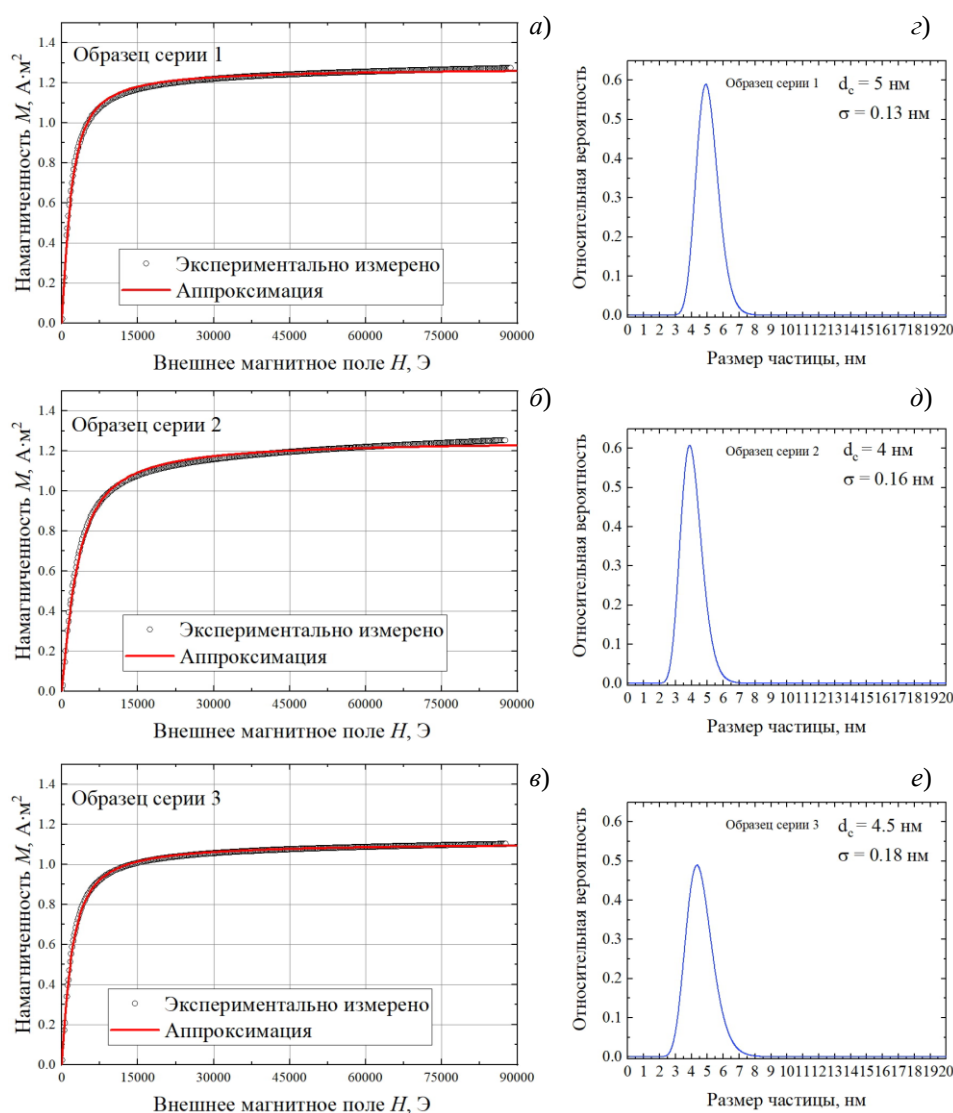


Рис. 3. а–в) Зависимости намагниченности образцов № 1–3 от внешнего поля при комнатной температуре (черные окружности) и ее аппроксимация в рамках расширенной модели Ланжевена (красная линия); з–е) распределение по размерам для образцов № 1–3, полученное по М–Н-зависимостям

где μ – магнитный момент насыщения наночастицы, k – постоянная Больцмана, H – напряженность внешнего магнитного поля, N – концентрация наночастиц или полное количество в объеме исследуемого образца.

Важно отметить, что синтезированные наночастицы, как правило, не являются монодисперсными, то есть всегда имеет место некоторое распределение по размерам. При обработке и анализе экспериментальных зависимостей намагниченности от внешнего поля необходимо учитывать распределение наночастиц по размерам, что достаточно легко реализуемо, как убедительно показано во многих

Табл. 4

Полученные из аппроксимации в рамках расширенной модели Ланжевена (3) значения средних размеров частиц и дисперсий логнормального закона распределения (4)

Серия образцов	d_c , нм	σ
1	5.0	0.13
2	4.0	0.17
3	4.5	0.18

работах ранее [22–30]. Обычно размеры полученных наночастиц распределены по логнормальному закону [22]:

$$f_{\log}(r, r_0, \sigma) = \frac{1}{r\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{\ln^2(r/r_0)}{2\sigma^2}\right]. \quad (4)$$

Последнее подтверждается результатами исследования синтезированных наночастиц методом просвечивающей электронной микроскопии (рис. 1, *a–e*). При аппроксимации использовалось два подгоночных параметра: d_c – средний диаметр частицы и σ – дисперсия. Результаты аппроксимации полевых зависимостей намагниченности образцов серий 1, 2 и 3 приведены на рис. 3, *a–e* соответственно в виде красной линии. Можно отметить, что во всех трех случаях наблюдается хорошее согласие полученной в результате аппроксимации кривой и экспериментальных данных. Однако в больших магнитных полях (более 75000 Э) в случае образцов первой и второй серии наблюдается некоторое расхождение в наклонах экспериментальной и полученной в результате аппроксимации кривых. В относительно же малых полях (менее 75000 Э) отмечается хорошее согласие аппроксимации и измеренных данных.

В случае образца серии 3 полное согласие экспериментальных данных наблюдается во всем диапазоне магнитных полей. Полученные в результате аппроксимации значения средних размеров наночастиц и дисперсий логнормального закона распределения приведены в табл. 4. Полученные из аппроксимации распределения частиц по размерам наночастиц образцов серий 1, 2 и 3 приведены соответственно на рис. 3, *z–e*.

В табл. 5 приведено сопоставление размеров наночастиц оксидов железа, полученных в настоящей работе по данным рентгеноструктурного анализа, магнитометрии, и результатов исследований методами просвечивающей электронной микроскопии. Можно отметить хорошее согласие в рамках погрешности измерений между полученными методами рентгеноструктурного анализа и магнитометрии размерами кристаллического ядра наночастиц оксида железа для образцов серий 1 и 3. В случае же образца второй серии полученный по данным магнитометрии размер кристаллического ядра несколько отличается в меньшую сторону от значения, полученного методами рентгеноструктурного анализа.

Такое различие может быть обусловлено разными причинами, например, можно предположить, что в процессе синтеза наночастицы железа второй серии были сформированы таким образом, что не все кристаллическое ядро являлось магнитным. Последнее утверждение не более чем гипотеза, и данный вопрос требует дальнейшего исследования. Кроме того, такое несоответствие может являться

Табл. 5

Размеры наночастиц оксидов железа, полученные методами магнитометрии, рентгеноструктурного анализа и просвечивающей электронной микроскопии

Серия образцов	Размер по данным рентгеноструктурного анализа, нм	Размер по данным магнитометрии, нм	Размер по данным ПЭМ, нм
1	5.0	5.0	8.0
2	4.8	4.0	8.0
3	4.5	4.5	7.4

следствием несферичности формы частиц второй серии и неизотропной упаковки наночастиц в исследуемом образце. Действительно, в случае частиц сигарообразной формы, ориентированных таким образом, что направление, вдоль которого частицы вытянуты не соосно направлению внешнего магнитного поля, будет происходить систематическое занижение размеров частиц, поскольку будет оцениваться поперечный относительно направления, вдоль которого частицы вытянуты, размер.

В контексте обсуждения применимости расширенной модели Ланжевена для интерпретации полевых зависимостей намагниченности образцов наночастиц несферической формы необходимо заметить, что наилучшего согласия между аппроксимацией и экспериментальной зависимостью удалось достичь для образцов серии 3, которые, согласно результатам исследований методами рентгеноструктурного анализа, являлись сферическими.

Таким образом, далее под размерами кристаллического ядра будут подразумеваться размеры, полученные по данным рентгеноструктурного анализа, которые, тем не менее, не сильно отличаются от таковых, полученных по результатам магнитометрии, в случае образцов первой и третьей серии. В дополнение к последнему можно отметить, что, согласно данным рентгеноструктурного анализа (табл. 3), частицы второй серии образцов являются менее сферичными, чем образцы первой серии, что могло усиливать тенденцию к анизотропной упаковке наночастиц в образце.

Полученные методами магнитометрии и рентгеноструктурного анализа размеры наночастиц оксидов железа ожидаемо оказались меньше размеров, полученных методами просвечивающей электронной микроскопии. Такое различие обусловлено тем фактом, что методы просвечивающей электронной микроскопии позволяют оценить полный размер наночастиц – покрытого олеатной оболочкой кристаллического ядра, методы же рентгеноструктурного анализа и магнитометрии, как отмечалось выше, позволяли определить именно размеры кристаллического ядра.

Таким образом, толщины олеатных оболочек, покрывающих кристаллические ядра наночастиц оксидов железа, были определены как половина разницы между полным размером наночастиц оксидов железа и размером кристаллического ядра, результаты приведены в табл. 6. Видно, что значение толщины олеатного слоя составило около 1.5 нм, что находится в отличном согласии с приведенной в работе [31] величиной 1.75 нм, также полученной сравнением данных ПЭМ и рентгеноструктурного анализа, или 1.41 нм по данным метода рентгеновской рефлектометрии [32].

Табл. 6

Размеры олеатных оболочек наночастиц оксидов железа.

Серия образцов	Размер НЧ по данным рентгеноструктурного анализа, нм	Размер НЧ по данным ПЭМ, нм	Толщина олеатного слоя, нм
1	5.0	8.0	1.5
2	4.8	8.0	1.6
3	4.5	7.4	1.4

Последнее свидетельствует в пользу того, что предложенный в настоящей работе подход к определению размеров кристаллического магнитного ядра частиц типа «ядро@оболочка» в случае аморфной оболочки позволил корректно оценить размеры аморфной оболочки, а это указывает на достоверность оценок размеров и распределения по размерам кристаллического ядра. В случае же кристаллической магнитной оболочки применимость данного подхода ограничена, и метод может быть применен только при условии, если могут быть достоверно разрешены дифракционные максимумы ядра и оболочки.

Заключение

Разработаны методы определения размера кристаллического ядра наночастиц оксида железа, синтезированных термическим разложением соединений-предшественников в растворе. Размеры и формы кристаллических зародышей синтезированных наночастиц определены по рентгеновским дифрактограммам с использованием уравнения Шеррера. Аппроксимация полевых зависимостей намагниченности в рамках расширенной модели Ланжевена позволила определить размеры и распределения по размерам магнитных кристаллических зародышей наночастиц оксида железа. Из сравнения размеров зародышей кристаллов, полученных методами магнитометрии и рентгеноструктурного анализа, с полными размерами наночастиц, полученными методом просвечивающей электронной микроскопии, толщина олеатной оболочки была оценена в 1.5 нм, что хорошо согласуется с литературными данными, и это совпадение свидетельствует о надежности полученных результатов. Предложенный в работе подход может быть применен для определения размеров ядер и толщин аморфных оболочек других наночастиц со структурой «ядро@оболочка»

Благодарности. Синтез НЧОЖ и ПЭМ-исследование выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-23-00348).

Измерения рентгеновской дифракции и магнитометрии выполнены за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Литература

1. Xie W., Guo Z., Gao F., Gao Q., Wang D., Liaw B.S., Cai Q., Sun X., Wang X., Zhao L. Shape-, size- and structure-controlled synthesis and biocompatibility of iron oxide nanoparticles for magnetic theranostics // *Theranostics*. – 2018. – V. 8, No 12. – P. 3284–3307. – doi: 10.7150/thno.25220.

2. Wu W., Wu Z., Yu T., Jiang C., Kim W.-S. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, surface functional strategies and biomedical applications // *Sci. Technol. Adv. Mater.* – 2015. – V. 16, No 2. – Art. 023501. – doi: 10.1088/1468-6996/16/2/023501.
3. Na H.B., Song I.C., Hyeon T. Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents // *Adv. Mater.* – 2009. – V. 21, No 21. – P. 2133–2148. – doi: 10.1002/adma.200802366.
4. Laurent S., Forge D., Port M., Roch A., Robic C., Vander Elst L., Muller R.N. Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications // *Chem. Rev.* – 2008. – V. 108, No 6. – P. 2064–2110. – doi: 10.1021/cr068445e.
5. Solodov A.N., Shayimova J.R., Burilova E.A., Shurtakova D.V., Zhuravleva Yu.I., Cherosov M.A., Tian Y., Kiiamov A.G., Amirov R.R. Understanding the nucleation and growth of iron oxide nanoparticle formation by a “heating-up” process: An NMR relaxation study // *J. Phys. Chem., C.* – 2021. – V. 125, No 38. – P. 20980–20992. – doi: 10.1021/acs.jpcc.1c05172.
6. Tang Y., Flesch R.C.C., Jin T., Gao Y., He M. Effect of nanoparticle shape on therapeutic temperature distribution during magnetic hyperthermia // *J. Phys. D: Appl. Phys.* – 2021. – V. 54, No 16. – Art. 165401. – doi: 10.1088/1361-6463/abdb0e.
7. Shaterabadi Z., Nabiyouni G., Soleymani M. Correlation between effects of the particle size and magnetic field strength on the magnetic hyperthermia efficiency of dextran-coated magnetite nanoparticles // *Mater. Sci. Eng., C.* – 2020. – V. 117. – Art. 111274. – doi: 10.1016/j.msec.2020.111274.
8. Gonzales-Weimuller M., Zeisberger M., Krishnan K.M. Size-dependant heating rates of iron oxide nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia // *J. Magn. Magn. Mater.* – 2009. – V. 321, No 13. – P. 1947–1950. – doi: 10.1016/j.jmmm.2008.12.017.
9. Lim J., Yeap S.P., Che H.X., Low S.C. Characterization of magnetic nanoparticle by dynamic light scattering // *Nanoscale Res. Lett.* – 2013. – V. 8, No 1. – Art. 381. – doi: 10.1186/1556-276X-8-381.
10. Langford J. X-ray diffraction procedures for polycrystalline and amorphous materials by H.P. Klug and L.E. Alexander // *J. Appl. Crystallogr.* – 1975. – V. 8, No 5. – P. 573–574. – doi: 10.1107/S0021889875011399.
11. Holzwarth U., Gibson N. The Scherrer equation versus the ‘Debye–Scherrer equation’ // *Nature Nanotechnol.* – 2011. – V. 6, No 9. – Art. 534. – doi: 10.1038/nnano.2011.145.
12. Wen X., Yang J., He B., Gu Z. Preparation of monodisperse magnetite nanoparticles under mild conditions // *Curr. Appl. Phys.* – 2008. – V. 8, No 5. – P. 535–541. – doi: 10.1016/j.cap.2007.09.003.
13. Bronstein L.M., Huang X., Retrum J., Schmucker A., Pink M., Stein B.D., Dragnea B. Influence of iron oleate complex structure on iron oxide nanoparticle formation // *Chem. Mater.* – 2007. – V. 19, No 15. – P. 3624–3632. – doi: 10.1021/cm062948j.
14. Solodov A.N., Shayimova J.R., Burilova E.A., Amirov R.R. Polyethyleneimine-modified iron oxide nanoparticles: Their synthesis and state in water and in solutions of ligands // *Colloid Polym. Sci.* – 2018. – V. 296, No 12. – P. 1983–1993. – doi: 10.1007/s00396-018-4425-5.
15. Kraus W., Nolze G. POWDER CELL – a program for the representation and manipulation of crystal structures and calculation of the resulting X-ray powder patterns // *J. Appl. Crystallogr.* – 1996. – V. 29, No 3. – P. 301–303. – doi: 10.1107/S0021889895014920.
16. Kim W., Suh C.-Y., Cho S.-W., Roh K.-M., Kwon H., Song K., Shon I.-J. A new method for the identification and quantification of magnetite–maghemite mixture using conventional X-ray diffraction technique // *Talanta.* – 2012. – V. 94. – P. 348–352. – doi: 10.1016/j.talanta.2012.03.001.
17. Park J., Lee E., Hwang N.-M., Kang M., Kim S.C., Hwang Y., Park J.-G., Noh H.-J., Kim J.-Y., Park J.-H., Hyeon T. One-nanometer-scale size-controlled synthesis of mono-

- disperse magnetic iron oxide nanoparticles // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2005. – V. 117, No 19. – P. 2932–2937. – doi: 10.1002/anie.200461665.
18. Cao S.-W., Zhu Y.-J., Chang J. Fe_3O_4 polyhedral nanoparticles with a high magnetization synthesized in mixed solvent ethylene glycol–water system // *New J. Chem.* – 2008. – V. 32, No 9. – P. 1526–1530. – doi: 10.1039/B719436F.
19. Kittel C. Theory of the structure of ferromagnetic domains in films and small particles // *Phys. Rev.* – 1946. – V. 70, No 11–12. – P. 965–971. – doi: 10.1103/PhysRev.70.965.
20. Bean C., Livingston J.D. Superparamagnetism // *J. Appl. Phys.* – 1959. – V. 30, No 4. – P. S120–S129. – doi: 10.1063/1.2185850.
21. Gossuin Y., Gillis P., Hocq A., Vuong Q.L., Roch A. Magnetic resonance relaxation properties of superparamagnetic particles // *Wiley Interdiscip. Rev.: Nanomed. Nanobiotechnol.* – 2009. – V. 1, No 3. – P. 299–310. – doi: 10.1002/wnan.36.
22. Henrard D., Vuong Q.L., Delangre S., Valentini X., Nonclercq D., Gonon M.F., Gossuin Y. Monitoring of superparamagnetic particle sizes in the Langevin law regime // *J. Nanomater.* – 2019. – V. 2019. – Art. 6409210. – doi: 10.1155/2019/6409210.
23. Lévy M., Wilhelm C., Devaud M., Levitz P., Gazeau F. How cellular processing of superparamagnetic nanoparticles affects their magnetic behavior and NMR relaxivity // *Contrast Media Mol. Imaging.* – 2012. – V. 7, No 4. – P. 373–383. – doi: 10.1002/cmmi.504.
24. Chantrell R., Popplewell J., Charles S. Measurements of particle size distribution parameters in ferrofluids // *IEEE Trans. Magn.* – 1978. – V. 14, No 5. – P. 975–977. – doi: 10.1109/TMAG.1978.1059918.
25. Vaishnava P., Senaratne U., Buc E.C., Naik R., Naik V.M., Tsoi G.M., Wenger L.E. Magnetic properties of $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanoparticles incorporated in a polystyrene resin matrix // *Phys. Rev. B.* – 2007. – V. 76, No 2. – Art. 024413. – doi: 10.1103/PhysRevB.76.024413.
26. Goya G.F., Berquó T.S., Fonseca F.C. Static and dynamic magnetic properties of spherical magnetite nanoparticles // *J. Appl. Phys.* – 2003. – V. 94, No 5. – P. 3520–3528. – doi: 10.1063/1.1599959.
27. Nadeem K., Krenn H., Traussnig T., Würschum R., Szabó D.V., Letofsky-Papst I. Spin-glass freezing of maghemite nanoparticles prepared by microwave plasma synthesis // *J. Appl. Phys.* – 2012. – V. 111, No 11. – Art. 113911. – doi: 10.1063/1.4724348.
28. Lévy M., Gazeau F., Bacri J.C., Wilhelm C., Devaud M. Modeling magnetic nanoparticle dipole-dipole interactions inside living cells // *Phys. Rev. B.* – 2011. – V. 84, No 7. – Art. 075480. – doi: 10.1103/PhysRevB.84.075480.
29. Ramos Guivar J.A., Bustamante A., Flores J., Mejía Santillan M., Osorio A.M., Martínez A.I., De Los Santos Valladares L., Barnes C.H.W. Mössbauer study of intermediate superparamagnetic relaxation of maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) nanoparticles // *Hyperfine Interact.* – 2014. – V. 224, No 1. – P. 89–97. – doi: 10.1007/s10751-013-0864-z.
30. Shankar A., Chand M., Basheed G.A., Thakur S., Pant R.P. Low temperature FMR investigations on double surfactant water based ferrofluid // *J. Magn. Magn. Mater.* – 2015. – V. 374. – P. 696–702.
31. Basini M., Orlando T., Arosio P., Casula M.F., Espa D., Murgia S., Sangregorio C., Innocenti C., Lascialfari A. Local spin dynamics of iron oxide magnetic nanoparticles dispersed in different solvents with variable size and shape: A ^1H NMR study // *J. Chem. Phys.* – 2017. – V. 146, No 3. – Art. 034703. – doi: 10.1063/1.4973979.

Поступила в редакцию 20.12.2022

Принята к публикации 23.01.2023

Амиров Рустэм Рафаэльевич, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: ramirov@kpfu.ru

Солодов Александр Николаевич, кандидат химических наук, преподаватель кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: sanya.solodiv@live.com

Гатауллина Рамиля Мансуровна, студент Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: ramigataullina1999@gmail.com

Шайимова Юлия Рахманкуловна, кандидат химических наук, преподаватель кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: julia_shayimova@mail.ru

Бурилова Евгения Александровна, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории высокоорганизованных сред

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН
ул. Ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия
E-mail: burilovajen07@mail.ru

Киямов Айрат Газинурович, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ «Квантовые симуляторы» Института физики

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: Airatphd@gmail.com

Тянь Ижань, научный сотрудник НИЛ «Компьютерный дизайн новых материалов и машинное обучение» Института физики

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: Rockland1922@hotmail.com

Батулин Руслан Германович, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры общей физики Института физики

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: tokamak@yandex.ru

Черосов Михаил Андреевич, научный сотрудник НИЛ «Квантовые симуляторы» Института физики

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: Mcherosov@gmail.com

Таюрский Дмитрий Альбертович, доктор физико-математических наук, первый проректор – проректор по научной деятельности, заведующий кафедрой общей физики Института физики

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: Dmitry.Tayurskii@kpfu.ru

**Magnetic and Structural Properties of Iron Oxide Nanoparticles
Produced by Thermal Decomposition of Precursors in Solution**

R.R. Amirov^{a*}, A.N. Solodov^{a**}, R.M. Gataullina^{a***}, J.R. Shaiymova^{a****},
E.A. Burilova^{b*****}, A.G. Kiiamov^{a*****}, Y. Tyan^{a*****}, R.G. Batulin^{a*****},
M.A. Cherosov^{a*****}, D.A. Tayurskii^{a*****}

^aKazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

^bArbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,
Russian Academy of Sciences, Kazan, 420088 Russia

E-mail: *ramirov@kpfu.ru, **sanya.solodiv@live.com, ***ramigataullina1999@gmail.com,
****julia_shayimova@mail.ru, *****burilovajen07@mail.ru, *****Airatphd@gmail.com,
*****Rockland1922@hotmail.com, *****tokamak@yandex.ru,
*****Mcherosov@gmail.com, *****Dmitry.Tayurskii@kpfu.ru

Received December 20, 2022; Accepted January 23, 2023

Abstract

In this study, the method of thermal decomposition of iron(III) oleate at different ratios of oleic acid and octadecene-1 was used to obtain iron oxide nanoparticles (IONPs). Transmission electron microscopy (TEM) showed that they all had a spherical shape and a diameter of 8–9 nm, and FT-IR spectroscopy revealed the presence of oleate shells in them, which ensure the stability of the colloidal solutions of these nanoparticles in nonpolar solvents. For all synthesized IONPs, the sizes of the crystalline core formed by iron oxides were determined using X-ray diffraction analysis and magnetometry. The sizes of the oleate protective shells were established by comparison with the TEM data. These values were in agreement with those from the literature.

Keywords: iron oxide nanoparticles, Langevin model, transmission electron microscopy, powder X-ray diffraction analysis, magnetometry

Acknowledgements. IONPs synthesis and TEM studies were funded by the Russian Science Foundation (project no. 22-23-00348).

X-ray diffraction analysis and magnetometry measurements were supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Figure Captions

Fig. 1. Characterization of the synthesized IONPs (nos. 1–3): *a–c*) TEM images of IONPs (nos. 1–3) with a 40-nm scale bar. The insets show the corresponding particle size distribution (scale to 20 nm) obtained by statistical analysis of approximately 3500 particles; *d*) IR spectra.

Fig. 2. Measured powder diffraction patterns of the studied samples of series 1 (black line), 2 (red line), and 3 (green line). The short vertical blue lines indicate the positions of the Fe₃O₄ iron oxide reflections.

Fig. 3. *a–c*) Dependence of the magnetization of samples nos. 1–3 on the external field at room temperature (black circles) and its approximation within the extended Langevin model (red line). *d–f*) Size distribution for samples nos. 1–3 obtained from M–H dependences.

References

1. Xie W., Guo Z., Gao F., Gao Q., Wang D., Liaw B.S., Cai Q., Sun X., Wang X., Zhao L. Shape-, size- and structure-controlled synthesis and biocompatibility of iron oxide nanoparticles for magnetic theranostics. *Theranostics*, 2018, vol. 8, no. 12, pp. 3284–3307. doi: 10.7150/thno.25220.
2. Wu W., Wu Z., Yu T., Jiang C., Kim W.-S. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 2015, vol. 16, no. 2, art. 023501. doi: 10.1088/1468-6996/16/2/023501.
3. Na H.B., Song I.C., Hyeon T. Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents. *Adv. Mater.*, 2009, vol. 21, no. 21, pp. 2133–2148. doi: 10.1002/adma.200802366.
4. Laurent S., Forge D., Port M., Roch A., Robic C., Vander Elst L., Muller R.N. Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chem. Rev.*, 2008, vol. 108, no. 6, pp. 2064–2110. doi: 10.1021/cr068445e.
5. Solodov A.N., Shayimova J.R., Burilova E.A., Shurtakova D.V., Zhuravleva Yu.I., Cherosov M.A., Tian Y., Kiiamov A.G., Amirov R.R. Understanding the nucleation and growth of iron oxide nanoparticle formation by a “heating-up” process: An NMR relaxation study. *J. Phys. Chem., C*, 2021, vol. 125, no. 38, pp. 20980–20992. doi: 10.1021/acs.jpcc.1c05172.
6. Tang Y., Flesch R.C.C., Jin T., Gao Y., He M. Effect of nanoparticle shape on therapeutic temperature distribution during magnetic hyperthermia. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, 2021, vol. 54, no. 16, art. 165401. doi: 10.1088/1361-6463/abdb0e.
7. Shaterabadi Z., Nabiyouni G., Soleymani M. Correlation between effects of the particle size and magnetic field strength on the magnetic hyperthermia efficiency of dextran-coated magnetite nanoparticles. *Mater. Sci. Eng., C*, 2020, vol. 117, art. 111274. doi: 10.1016/j.msec.2020.111274.
8. Gonzales-Weimuller M., Zeisberger M., Krishnan K.M. Size-dependant heating rates of iron oxide nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia. *J. Magn. Magn. Mater.*, 2009, vol. 321, no. 13, pp. 1947–1950. doi: 10.1016/j.jmmm.2008.12.017.
9. Lim J., Yeap S.P., Che H.X., Low S.C. Characterization of magnetic nanoparticle by dynamic light scattering. *Nanoscale Res. Lett.*, 2013, vol. 8, no. 1, art. 381. doi: 10.1186/1556-276X-8-381.
10. Langford J. X-ray diffraction procedures for polycrystalline and amorphous materials by H.P. Klug and L.E. Alexander. *J. Appl. Crystallogr.*, 1975, vol. 8, no. 5, pp. 573–574. doi: 10.1107/S0021889875011399.
11. Holzwarth U., Gibson N. The Scherrer equation versus the ‘Debye-Scherrer equation’. *Nature Nanotechnol.*, 2011, vol. 6, no. 9, art. 534. doi: 10.1038/nnano.2011.145.
12. Wen X., Yang J., He B., Gu Z. Preparation of monodisperse magnetite nanoparticles under mild conditions. *Curr. Appl. Phys.*, 2008, vol. 8, no. 5, pp. 535–541. doi: 10.1016/j.cap.2007.09.003.
13. Bronstein L.M., Huang X., Retrum J., Schmucker A., Pink M., Stein B.D., Dragnea B. Influence of iron oleate complex structure on iron oxide nanoparticle formation. *Chem. Mater.*, 2007, vol. 19, no. 15, pp. 3624–3632. doi: 10.1021/cm062948j.
14. Solodov A.N., Shayimova J.R., Burilova E.A., Amirov R.R. Polyethyleneimine-modified iron oxide nanoparticles: Their synthesis and state in water and in solutions of ligands. *Colloid Polym. Sci.*, 2018, vol. 296, no. 12, pp. 1983–1993. doi: 10.1007/s00396-018-4425-5.
15. Kraus W., Nolze G. *POWDER CELL* – a program for the representation and manipulation of crystal structures and calculation of the resulting X-ray powder patterns. *J. Appl. Crystallogr.*, 1996, vol. 29, no. 3, pp. 301–303. doi: 10.1107/S0021889895014920.
16. Kim W., Suh C.-Y., Cho S.-W., Roh K.-M., Kwon H., Song K., Shon I.-J. A new method for the identification and quantification of magnetite–maghemite mixture using conventional X-ray diffraction technique. *Talanta*, 2012, vol. 94, pp. 348–352. doi: 10.1016/j.talanta.2012.03.001.
17. Park J., Lee E., Hwang N.-M., Kang M., Kim S.C., Hwang Y., Park J.-G., Noh H.-J., Kim J.-Y., Park J.-H., Hyeon T. One-nanometer-scale size-controlled synthesis of monodisperse magnetic iron oxide nanoparticles. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, vol. 117, no. 19, pp. 2932–2937. doi: 10.1002/anie.200461665.
18. Cao S.-W., Zhu Y.-J., Chang J. Fe₃O₄ polyhedral nanoparticles with a high magnetization synthesized in mixed solvent ethylene glycol–water system. *New J. Chem.*, 2008, vol. 32, no. 9, pp. 1526–1530. doi: 10.1039/B719436F.

19. Kittel C. Theory of the structure of ferromagnetic domains in films and small particles. *Phys. Rev.*, 1946, vol. 70, nos. 11–12, pp. 965–971. doi: 10.1103/PhysRev.70.965.
20. Bean C., Livingston J.D. Superparamagnetism. *J. Appl. Phys.*, 1959, vol. 30, no. 4, pp. S120–S129. doi: 10.1063/1.2185850.
21. Gossuin Y., Gillis P., Hocq A., Vuong Q.L., Roch A. Magnetic resonance relaxation properties of superparamagnetic particles. *Wiley Interdiscip. Rev.: Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2009, vol. 1, no. 3, pp. 299–310. doi: 10.1002/wnan.36.
22. Henrard D., Vuong Q.L., Delangre S., Valentini X., Nonclercq D., Gonon M.F., Gossuin Y. Monitoring of superparamagnetic particle sizes in the Langevin law regime. *J. Nanomater.*, 2019, vol. 2019, art. 6409210. doi: 10.1155/2019/6409210.
23. Lévy M., Wilhelm C., Devaud M., Levitz P., Gazeau F. How cellular processing of superparamagnetic nanoparticles affects their magnetic behavior and NMR relaxivity. *Contrast Media Mol. Imaging*, 2012, vol. 7, no. 4, pp. 373–383. doi: 10.1002/cmmi.504.
24. Chantrell R., Popplewell J., Charles S. Measurements of particle size distribution parameters in ferrofluids. *IEEE Trans. Magn.*, 1978, vol. 14, no. 5, pp. 975–977. doi: 10.1109/TMAG.1978.1059918.
25. Vaishnav P., Senaratne U., Buc E.C., Naik R., Naik V.M., Tsoi G.M., Wenger L.E. Magnetic properties of γ -Fe₂O₃ nanoparticles incorporated in a polystyrene resin matrix. *Phys. Rev. B*, 2007, vol. 76, no. 2, art. 024413. doi: 10.1103/PhysRevB.76.024413.
26. Goya G.F., Berquó T.S., Fonseca F.C. Static and dynamic magnetic properties of spherical magnetite nanoparticles. *J. Appl. Phys.*, 2003, vol. 94, no. 5, pp. 3520–3528. doi: 10.1063/1.1599959.
27. Nadeem K., Krenn H., Traussnig T., Würschum R., Szabó D.V., Letofsky-Papst I. Spin-glass freezing of maghemite nanoparticles prepared by microwave plasma synthesis. *J. Appl. Phys.*, 2012, vol. 111, no. 11, art. 113911. doi: 10.1063/1.4724348.
28. Lévy M., Gazeau F., Bacri J.C., Wilhelm C., Devaud M. Modeling magnetic nanoparticle dipole-dipole interactions inside living cells. *Phys. Rev. B*, 2011, vol. 84, no. 7, art. 075480. doi: 10.1103/PhysRevB.84.075480.
29. Ramos Guivar J.A., Bustamante A., Flores J., Mejía Santillan M., Osorio A.M., Martínez A.I., De Los Santos Valladares L., Barnes C.H.W. Mössbauer study of intermediate superparamagnetic relaxation of maghemite (γ -Fe₂O₃) nanoparticles. *Hyperfine Interact.*, 2014, vol. 224, no. 1, pp. 89–97. doi: 10.1007/s10751-013-0864-z.
30. Shankar A., Chand M., Basheed G.A., Thakur S., Pant R.P. Low temperature FMR investigations on double surfactant water based ferrofluid. *J. Magn. Magn. Mater.*, 2015, vol. 374, pp. 696–702.
31. Basini M., Orlando T., Arosio P., Casula M.F., Espa D., Murgia S., Sangregorio C., Innocenti C., Lascialfari A. Local spin dynamics of iron oxide magnetic nanoparticles dispersed in different solvents with variable size and shape: A ¹H NMR study. *J. Chem. Phys.*, 2017, vol. 146, no. 3, art. 034703. doi: 10.1063/1.4973979.

Для цитирования: Амиров Р.Р., Солодов А.Н., Гатауллина Р.М., Шайымова Ю.Р., Бурилова Е.А., Киямов А.Г., Тянь И., Батулин Р.Г., Черосов М.А., Таурский Д.А. Магнитные и структурные свойства наночастиц оксидов железа, полученных методом термического разложения соединений-прекурсоров в растворе // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 5–22. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.5-22.

For citation: Amirov R.R., Solodov A.N., Gataullina R.M., Shaiymova J.R., Burilova E.A., Kiiamov A.G., Tyan Y., Batulin R.G., Cherosov M.A., Taurskii D.A. Magnetic and structural properties of iron oxide nanoparticles produced by thermal decomposition of precursors in solution. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 5–22. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.5-22. (In Russian)

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 544.47:544.018:544.3.032.7

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.23-36

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА ПРОВОДИМОСТИ КОМПОЗИЦИОННОГО ОПТИЧЕСКИ ПРОЗРАЧНОГО ПРОВОДЯЩЕГО ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ОРИЕНТИРОВАННЫХ СЕТЕЙ ПЛАТИНЫ

Г.Р. Низамеева^{1,2}, И.Р. Низамеев¹, М.К. Кадиров¹

¹*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ Казанский научный центр РАН, г. Казань, 420088, Россия*

²*Казанский национальный исследовательский технологический университет,
г. Казань, 420015, Россия*

Аннотация

В работе рассмотрен способ определения типа электропроводности ранее разработанного композиционного оптически прозрачного проводящего покрытия на основе ориентированных сетей платины, внедренных в полимерную матрицу. Электропроводящие прозрачные покрытия для устройств с сенсорными экранами представляют огромный интерес, и эта область в настоящее время активно развивается. Главная тенденция – поиск альтернативы для массово используемого оксида индия-олова (ИТО), который имеет ряд недостатков: в первую очередь, это отсутствие гибкости покрытия. Решение этой проблемы в современных научных работах видится в использовании различных композиционных материалов металл – полимер. Такой материал должен обладать хорошей прозрачностью в оптическом диапазоне и низким значением поверхностного сопротивления. Однако тип проводимости материала может определяться как полимерной матрицей, так и металлическим каркасом. Тип проводимости будет определять электрофизические свойства композиционного материала, поэтому важно корректно его идентифицировать. В работе представлена система для проведения таких исследований. В основе методики лежит исследование температурной зависимости поверхностного сопротивления материала.

Ключевые слова: токопроводящее покрытие, оптическая прозрачность, металлические сети, ориентированные системы, платина, поли (3,4-этилендиокситиофен) полистиролсульфонат, полимерная матрица, проводимость

Введение

В 2010-х годах из-за возможности применения во многих приложениях сети металлических нанопроводов вызвали особый интерес исследователей [1-3]. Эти наноструктуры состоят из ориентированных или случайно ориентированных взаимосвязанных металлических нанопроводов, нанесенных на различные подложки, например стеклянные, полимерные, текстильные или бумажные [4]. Диаметр металлических нанопроводов обычно находится в диапазоне от 10 до 200 нм, длина – в диапазоне от 5 до 100 мкм, а соотношение сторон больше чем 10 [5].

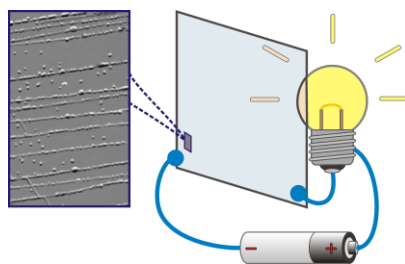


Рис. 1. Ориентированные сети на стекле – оптически прозрачное проводящее покрытие

На сегодняшний день известны металлические нанопровода на основе серебра Ag [6–8], меди Cu [9, 10], золота Au [11–13], платины Pt, никеля Ni [14, 15] и цинка Zn [16]. Эти металлы сохраняют свою высокую электропроводность даже при переходе из объемного материала в наноразмерные структуры. Металлические нанопровода можно разделить на две основные категории: случайно расположенные и упорядоченные (ориентированные). Первые получают растворными методами, которые обеспечивают высокую производительность. Однако полученные таким образом случайные нанопровода во многих устройствах приводят к утечке тока, что снижает производительность устройств [17–19]. По сравнению со случайными, упорядоченные металлические нанопровода за счет ориентированности и периодичности обеспечивают однородный перенос заряда. Однако для получения ориентированных нанопроводов металлов используются такие сложные технологии, как самоорганизация [20], литография [21, 22], прямое лазерное письмо [23] и электрохимическое осаждение [24, 25], которые пока не являются масштабируемыми.

В настоящей работе для синтеза ориентированных нанопроводов металлов предлагается использовать метод химического осаждения металла из жидкой фазы. По сравнению с вышеупомянутыми способами данный метод имеет существенные преимущества. Он является простым, доступным и масштабируемым, позволяющим получать высокочистые продукты с хорошей воспроизводимостью. Ранее на основе данного метода нами были синтезированы ориентированные нанопровода платины [26–28] и разработана методика создания оптически прозрачного токопроводящего покрытия на основе синтезированных нанопроводов. Как известно, оптически прозрачные токопроводящие покрытия являются важной составляющей оптоэлектронных приборов и применяются в качестве прозрачных электродов в таких устройствах, как солнечные батареи, органические светодиоды и др. Для синтеза ориентированных нанопроводов платины в качестве исходного реагента использовали водный раствор гексахлороплатиновой кислоты при определенной концентрации. В качестве подложки использовали стекло. Мицеллярный шаблон поверхностно-активного вещества цетилтриметиламмония бромида (ЦТАБ), который формируется на границе раздела вода – стекло за счет процессов самоорганизации в реакционной смеси [29–31], использовали для конструирования платиновых нанопроводов из наночастиц, образовавшихся в ходе реакции восстановления металла из раствора кислоты. В результате синтеза на поверхности стеклянной подложки была получена сеть из ориентированных нанопроводов платины. Основная концепция работы схематически представлена на рис. 1.

В ходе исследований было установлено, что платиновый слой на стеклянной подложке обладает хорошей оптической прозрачностью (под прозрачностью подразумевается коэффициент пропускания света на длине волны 550 нм) и токопроводимостью. Нанопровода на стекле были покрыты тонким слоем проводящего полимера – поли(3,4-этилендиокситиофен) полистиролсульфоната (PEDOT:PSS). Это делалось для увеличения механической прочности нанопроводов, улучшения адгезии к поверхности и формирования единого равномерного слоя на стекле. В результате был получен композиционный материал, который состоит из металлического каркаса и полимерной матрицы. Прозрачность покрытия при этом не нарушалась. Изучены также зависимости поверхностного сопротивления и оптической прозрачности полученного покрытия от количества используемого металла.

В последние годы активно разрабатываются нанокompозитные материалы на основе высокомолекулярных соединений, содержащих различные наноструктуры металлов. Такие композиты можно использовать для создания материалов нового поколения с уникальными свойствами, в частности оптического назначения. Как было отмечено выше, разработанное нами оптически прозрачное токопроводящее покрытие представляет собой нанокompозитный материал, состоящий из проводящего полимера и нанопроводов платины, который может применяться в качестве прозрачного электрода. Известно, что проводимость таких композитных материалов складывается из проводимости полимерной фазы и металлических структур, и изучению этого вопроса посвящено достаточное количество работ. Однако вопрос о типе проводимости и вкладе компонентов системы в проводимость конечного материала остается дискуссионным и представляет большой интерес.

Как известно, электропроводящие полимеры могут самостоятельно использоваться в качестве токопроводящего материала. К тому же они обладают уникальными свойствами, такими как легкость, гибкость и способность принимать заданную форму. Однако, несмотря на эти свойства, материалы, изготовленные только из электропроводящего полимера, демонстрируют плохую проводимость и это существенно затрудняет их применение в качестве оптически прозрачного токопроводящего покрытия. К тому же они подвержены фотодеструкции, в результате которой ухудшаются механические свойства полимера и прозрачность и повышается поверхностное сопротивление. Поскольку прозрачные проводящие полимеры используются в качестве прозрачных электродов в устройствах, где требуется визуальный доступ через изделие, фотостарение является крайне нежелательным. Поэтому обычно в полимерную матрицу внедряют наночастицы металлов или оксидов металлов [32], которые увеличивают проводимость и стабильность материала. В рамках настоящей работы в полимерную матрицу проводящего полимера были внедрены ориентированные нанопровода платины. Наряду с тем что металлические нанопровода платины играют роль армирующего наполнителя, сам полимер выступает в роли защитного покрытия, улучшающего механические свойства нанопроводов и адгезию к поверхности подложки.

Целью настоящей работы является определение типа проводимости разработанного покрытия, так как металл-полимерные нанокompозиты представляют

особый интерес и считаются перспективным классом материалов, которые способны сочетать в себе свойства полимерной фазы со свойствами металлических нанопроводов.

1. Результаты и их обсуждение

В качестве проводящей полимерной матрицы был выбран поли(3,4-этилендиокситиофен)полистиролсульфонат (PEDOT:PSS). PEDOT:PSS представляет собой хорошо известный и коммерчески доступный проводящий полиэлектролитный комплекс. Он состоит из полимерной смеси двух иономеров: 3,4-этилендиокситиофена (PEDOT) (рис. 2) и полистирол сульфоновой кислоты (PSS). PEDOT, несмотря на хорошую прозрачность и проводимость, плохо растворяется в воде. Именно данная проблема привела к разработке комплекса PEDOT:PSS, состоящего из положительно заряженного и *p*-допированного PEDOT и отрицательно заряженного и водорастворимого PSS.

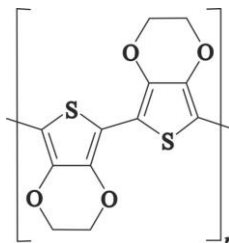


Рис. 2. Структурная формула PEDOT

Из-за тесной ассоциации двух полиэлектролитов PEDOT:PSS имеет сложную структуру. Как показано на рис. 3, PEDOT:PSS состоит из положительно заряженных сопряженных цепей PEDOT и отрицательно заряженных цепей PSS. Данный комплекс является стабильным, хорошо растворимым в воде, легко распределяется на поверхности, позволяя при этом получать равномерные полимерные пленки и покрытия [33], сочетающие в себе хорошие оптические и электрические свойства.

В полученном интерполимерном комплексе PSS обеспечивает водорастворимую матрицу для PEDOT и выступает в качестве допанта. Известно, что PEDOT является полимером с сопряженными π -связями. Наличие таких связей и является причиной электропроводимости. Однако в невозбужденном состоянии электронная структура сопряженных полимеров находится в равновесии и проводимость мала. Для увеличения проводимости их допируют, то есть внедряют компенсирующие заряд-ионы, которые нарушают равновесное состояние электронного облака. В результате введения PSS электронное облако PEDOT стягивается, ширина запрещенной зоны уменьшается и PEDOT становится проводящим полимером *p*-типа.

Несмотря на широкое применение PEDOT:PSS во многих областях, изучению электрических свойств и типу проводимости этого полимера уделялось недостаточно внимания, хотя при изучении свойств композитных материалов на основе металлического каркаса и полимерной матрицы особый интерес представляет как раз тип и механизм токопроводимости компонентов. Изучение типа

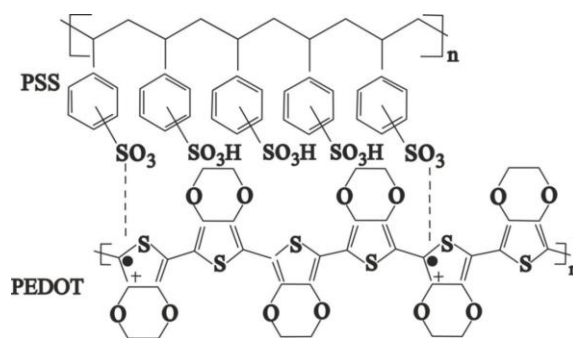


Рис. 3. Структурная формула интерполимерного комплекса PEDOT:PSS

и механизма проводимости проводится для определения, какой компонент композита вносит больший вклад в токопроводимость конечного материала. Известно, что тип проводимости можно определить, зная температурную зависимость сопротивления материала. При этом следует отдельно рассмотреть температурную зависимость сопротивления полимерной матрицы, то есть PEDOT:PSS, и металлических нанопроводов платины.

Согласно литературным данным, для проводящих полимеров зависимость сопротивления от температуры не является линейной, и температурную зависимость сопротивления проводящих полимеров можно описать с помощью степенного закона, называемого законом Мотта [34]:

$$\rho(T) = \rho_0 \exp(-T_0 / T)^\alpha.$$

Для определения типа проводимости экспериментально определяют температурную зависимость проводимости проводящих полимеров и методом наименьших квадратов подбирают степень функции, для которой отклонение от экспериментальных данных будет минимальным. Степень функции показывает, какой механизм проводимости преобладает в данном проводящем полимере. Туннельный переход между локализованными состояниями соответствует степени функции, равной 0.5, а прыжковая модель с переменной длиной прыжка описывается функцией со степенью 0.4. Однако в разных источниках эти значения могут отличаться, поскольку точной модели, описывающей механизм токопроводимости в сопряженных полимерах, нет. В немногочисленных работах, посвященных исследованию температурной зависимости проводимости проводящих полимеров, для различных температурных диапазонов авторы получают разные результаты. Например, в [35] для диапазона температур от 300 К до 6 К для PEDOT:PSS получена следующая зависимость:

$$\rho(T) = \rho_0 \exp(-T_0 / T)^{0.5}.$$

Как мы видим, полученная зависимость является нелинейной, и степень функции α принимает значение 0.5. Опираясь на полученные данные, авторы [35] объясняют проводимость в PEDOT:PSS туннельными переходами электронов. В работе [36] авторы исследовали проводимость PEDOT:PSS в интервале температур 300–460 К. Полученные температурные зависимости сопротивления оказались тоже нелинейными. После аппроксимации полученной зависимости при температурах выше 300 К методом наименьших квадратов авторами была подобрана

степень функции α , равная 0.4, соответствующая прыжковой модели проводимости с переменной длиной прыжка. Несмотря на то что полученные результаты в [35] и [36] отличаются, согласно другим работам [37, 38], наиболее подходящей моделью проводимости для PEDOT:PSS является прыжковая проводимость с переменной длиной прыжка.

Определение типа проводимости металлического каркаса на основе нанопроводов платины не представляет сложностей, поскольку для металлов, как известно, температурная зависимость сопротивления является линейной, то есть с увеличением температуры сопротивление металлов растет. Таким образом, исследование электрических свойств композиционного материала в зависимости от температуры и сравнение полученных данных с данными для металлов и чистых проводящих полимеров позволят определить тип проводимости материала в целом.

Характер зависимости сопротивления от температуры был нами выбран в качестве критерия при определении природы электропроводности. Рабочий диапазон температур для разработанного материала соответствует интервалу от $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Поэтому целесообразным выглядит выбор диапазона для исследований от 240 К до 300 К. Согласно классической теории электропроводности, в данном диапазоне для металлов наблюдается линейный рост сопротивления. В случае преобладания полимера в создании электропроводности следует ожидать экспоненциальную зависимость. Вероятным также является наблюдение некоторой суперпозиции с образованием смешанного типа, который будет характеризоваться более сложной формой зависимости.

Изучение температурной зависимости значения поверхностного сопротивления разработанного покрытия проводили введением в термоизоляционную камеру всей измерительной части четырехзондовой измерительной установки вместе с изучаемым образцом. Регулирование и стабилизация температуры в камере достигались с помощью специальной системы (рис. 4), сконструированной на базе терморегулирующей установки фирмы Bruker (модель В VT 1000). Основным механизм создания атмосферы с нужной температурой в термоизоляционной камере – подача потока газа (азота) с регулируемой скоростью и температурой. Поток газообразного азота создается испарением жидкого азота из сосуда Дьюара. Электронный блок установки В VT 1000 управляет напряжением на двух нагревателях: первый отвечает за скорость испарения жидкого азота и превращение его в газ, второй – за последующий подогрев созданного потока азота. Данный электронный блок является ПИД регулятором, контролирующим температуру внутри камеры. Поток газа в камеру попадает через специальную термоизолированную трубку, соединенную с сосудом Дьюара. Измерение температуры блоком управления осуществляется с помощью термопары. Термопара располагается в непосредственной близости к исследуемому образцу, но не касается его. В дополнение к этому в камеру вводится ртутный термометр. Установление термодинамического равновесия в камере определялось по выравниванию значений температур на термометре и термопаре. Измерение значений поверхностного сопротивления производилось только после установления равновесия.

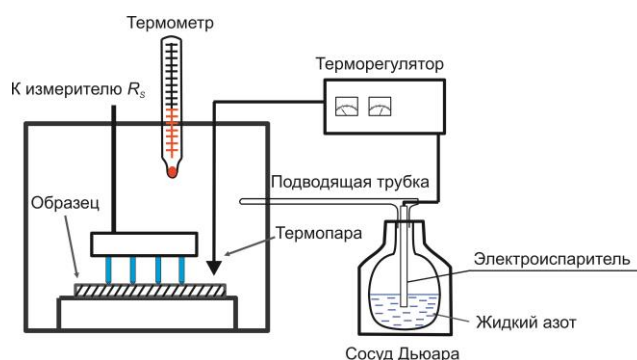


Рис. 4. Схема установки для измерения температурной зависимости поверхностного сопротивления оптически прозрачного токопроводящего покрытия

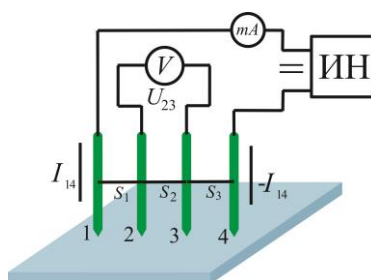


Рис. 5. Четырехзондовый метод измерения значений поверхностного сопротивления

Для измерения значений поверхностного сопротивления полученного материала использовался стандартный метод Ван дер Пау (четырехзондовый метод измерения) (рис. 5).

Суть метода состоит в следующем: к поверхности образца подводятся четыре металлических зонда (как правило, изготавливаются из золота), которые расположены вдоль одной линии. Добиваются того, чтобы площадь области контакта зонда с поверхностью была минимальной. Для осуществления неразрушающего измерения важным является использование «мягких» зондов, не вызывающих изменений на поверхности образца. Реализация мягкого контакта производится разными способами и зависит от типа конструкции измерительной головки установки. Измерение падения напряжения между электродами 2 и 3 производится при пропускании электрического тока через электроды 1 и 4.

Для получения корректных значений измеряемой величины важно сохранять расстояние между электродами равными. При известных I_{14} и U_{23} (ток от точки 1 к точке 4 и напряжение между электродами 2 и 3 соответственно (рис. 5)) значение поверхностного сопротивления R_s рассчитывается по формуле

$$R_s = \frac{\pi}{\ln 2} \cdot \frac{U_{23}}{I_{14}}.$$

На основе соответствующих значений падений напряжения при фиксированном токе и рассчитаны значения R_s при разных температурах (рис. 6). Для корректного измерения R_s в термоизоляционную камеру помещалась вся измерительная головка четырехзондового измерителя вместе с исследуемым образцом. Все электрические измерения осуществлялись при помощи потенциостата Elins

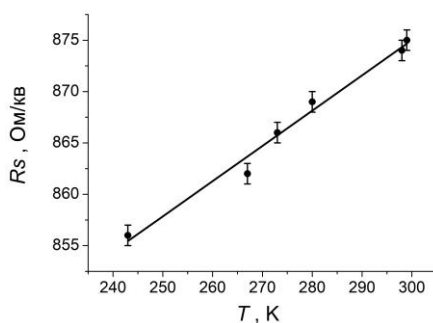


Рис. 6. Зависимость поверхностного сопротивления изучаемого покрытия на основе наносетей платины от температуры

P-20X (Electrochemical Instruments, Россия) под управлением персонального компьютера. Каждое значение R_s определялось из трех измерений. В качестве результирующего принималось среднее арифметическое значение. Для доверительной вероятности 0.95 длина доверительного интервала не превышает 2 Ом/кв (рис. 6).

Таким образом, экспериментально было установлено, что с увеличением температуры поверхностное сопротивление исследуемого композиционного материала линейно растет. Линеаризация набора экспериментальных точек по методу наименьших квадратов дает график с тангенсом угла наклона к оси абсцисс, равным 0.34. Погрешность линеаризации составляет меньше 1%. Это позволяет считать, что композиционное покрытие характеризуется преимущественно металлической проводимостью, обусловленной металлическим каркасом из платины.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

Литература

1. Ginley D.S., Perkins J.D. Transparent conductors // Handbook of Transparent Conductors / Ed. by D. S. Ginley. – N. Y.; Heidelberg; Dordrecht; London: Springer, 2011. – P. 1–26.
2. Wager J.F., Keszler D.A., Presley R.E. Transparent Electronics. – N. Y.: Springer, 2008. – vii, 212 p.
3. Степанов А.А., Смирнов А.Г. Структура, морфология и электрофизические свойства прозрачных наносетчатых пленок алюминия // Докл. Белорус. гос. ун-та информатики и радиоэлектроники. – 2012. – Вып. 5. – С. 21–27.
4. Hotovy J., Hüpkens J., Böttler W., Marins E., Spiess L., Kups T., Smirnov V., Hotovy I., Kováč J. Sputtered ITO for application in thin-film silicon solar cells: Relationship between structural and electrical properties // Appl. Surface Sci.. – 2013. – V. 269. – P. 81–87. – doi: 10.1016/j.apsusc.2012.10.180.
5. López-Naranjo E.J., González-Ortiz L.J., Apátiga L.M., Rivera-Muñoz E.M., Manzano-Ramírez A. Transparent electrodes: A review of the use of carbon-based nanomaterials // J. Nanomater. – 2016. – V. 2016. – Art. 4928365. – doi: 10.1155/2016/4928365.
6. Yang Ch.-W., Park J.-W. The cohesive crack and buckle delamination resistances of indium tin oxide (ITO) films on polymeric substrates with ductile metal interlayers // Surf. Coat. Technol. – 2010. – V. 204, No 16–17. – P. 2761–2766. – doi: 10.1016/j.surfcoat.2010.02.033.
7. Dodabalapur A. Organic and polymer transistors for electronics // Mater. Today. – 2006. – V. 9, No 4. – P. 24–30. – doi: 10.1016/S1369-7021(06)71444-4.

8. Lee J., Lee P., Lee H., Lee D., Lee S.S., Ko S.H. Very long Ag nanowire synthesis and its application in a highly transparent, conductive and flexible metal electrode touch panel // *Nanoscale*. – 2012. – V. 4, No 20. – P. 6408–6414. – doi: 10.1039/C2NR31254A.
9. Park S., Vosguerichian M., Bao Z. A review of fabrication and applications of carbon nanotube film-based flexible electronics // *Nanoscale*. – 2013. – V. 5, No 5. – P. 1727–1752. – doi: 10.1039/C3NR33560G.
10. Novoselov K.S., Fal'ko V.I., Colombo L., Gellert P.R., Schwab M.G., Kim K. A roadmap for graphene // *Nature*. – 2012. – V. 490, No 7419. – P. 192–200. – doi: 10.1038/nature11458.
11. Ji Q., Zhang Y., Zhang Y., Liu Z. Chemical vapour deposition of group-VIB metal dichalcogenide monolayers: Engineered substrates from amorphous to single crystalline // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V. 44, No 9. – P. 2587–2602. – doi: 10.1039/C4CS00258J.
12. Ho M.D., Liu Y., Dong D., Zhao Y., Cheng W. Fractal gold nanoframework for highly stretchable transparent strain-insensitive conductors // *Nano Lett.* – 2018. – V. 18, No 6. – P. 3593–3599. – doi: 10.1021/acs.nanolett.8b00694.
13. He K., Jiang Y., Wang T., Liu Z., Wang M., Pan L., Chen X. Assemblies and composites of gold nanostructures for functional devices // *Aggregate*. – 2022. – V. 3, No 4. – Art. e57. – doi: 10.1002/agt2.57.
14. Shang L., Zhao Y., Kong X.Y., Shi R., Waterhouse G.I., Wen L., Zhang T. Underwater superhydrophobic Ni nanoparticle-decorated nickel–molybdenum nitride nanowire arrays for hydrogen evolution in neutral media // *Nano Energy*. – 2020. – V. 78. – Art. 105375. – doi: 10.1016/j.nanoen.2020.105375.
15. Sofiah A.G.N., Samykano M., Kadirgama K., Mohan R.V., Lah N.A.C. Metallic nanowires: Mechanical properties – theory and experiment // *Appl. Mater. Today*. – 2018. – V. 11. – P. 320–337. – doi: 10.1016/j.apmt.2018.03.004.
16. Vossen J.L. Transparent conducting films // *J. Vac. Sci. Technol.* – 1976. – V. 13, No 1. – P. 116. – doi: 10.1116/1.568875.
17. Chopra K.L., Major S., Pandya D.K. Transparent conductors – a status review // *Thin Solid Films*. – 1983. – V. 102, No 1. – P. 1–46. – doi: 10.1016/0040-6090(83)90256-0.
18. Fraser D.B., Cook H.D. Highly conductive, transparent films of sputtered $\text{In}_{2-x}\text{Sn}_x\text{O}_{3-y}$ // *J. Electrochem. Soc.* – 1972. – V. 119, No 10. – Art. 1368. – doi: 10.1149/1.2403999.
19. Haacke G. Transparent electrode properties of cadmium stannate // *Appl. Phys. Lett.* – 1976. – V. 28, No 10. – P. 622–623.
20. Haacke G. Evaluation of cadmium stannate films for solar heat collectors // *Appl. Phys. Lett.* – 1977. – V. 30, No 8. – P. 380–381. – doi: 10.1063/1.89439.
21. Krishnakumar V., Ramamurthi K., Kumaravel R., Santhakumar K. Preparation of cadmium stannate films by spray pyrolysis technique // *Curr. Appl. Phys.* – 2009. – V. 9, No 2. – P. 467–471. – doi: 10.1016/j.cap.2008.04.006.
22. Степанов А. Л. Плазменная нанооптика на поверхности металла // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Физ.-матем. науки*. – 2010. – Т. 152, кн. 3. – С. 148–156.
23. Aranovich J., Ortiz A., Bube R.H. Optical and electrical properties of ZnO films prepared by spray pyrolysis for solar cell applications // *J. Vacuum Sci. Technol.* – 1979. – V. 16, No 4. – P. 994–1003. – doi: 10.1116/1.570167.
24. Minami T. New *n*-type transparent conducting oxides // *MRS Bull.* – 2000. – V. 25, No 8. – P. 38–44. – doi: 10.1557/mrs2000.149.
25. Minami T., Nanto H., Takata S. Highly conductive and transparent aluminum doped zinc oxide thin films prepared by RF magnetron sputtering // *Jpn. J. Appl. Phys.* – 1984. – V. 23, No 5A. – Art. L280. – doi: 10.1143/JJAP.23.L280.

26. *Nizameeva G.R., Nizameev I.R., Nefedev E.S., Kadirov M.K.* Optical transparency and conductivity of oriented platinum nanonetworks on a glass // *J. Phys.: Conf. Ser.* – 2020. – V. 1695, No 1. – Art. 012007. – doi: 10.1088/1742-6596/1695/1/012007.
27. *Nizameev I., Nizameeva G., Kadirov M.* Transparent conductive layer based on oriented platinum networks // *ChemistrySelect.* – 2019. – V. 4, No 46. – P. 13564–13568. – doi: 10.1002/slct.201904293.
28. *Nizameev I.R., Nizameeva G.R., Kadirov M.K.* Optically transparent conductive layer based on oriented metal networks // *J. Phys: Conf. Ser.* – 2019. – V. 1410, No 1. – Art. 012038. – doi: 10.1088/1742-6596/1410/1/012038.
29. *Kadirov M.K., Nizameev I.R., Zakharova L.Y.* Platinum nanoscale lattice on a graphite surface using cetyltrimethylammonium bromide hemi- and precylindrical micelle templates // *J. Phys. Chem. C.* – 2012. – V. 116, No 20. – P. 11326–11335. – doi: 10.1021/jp211826x.
30. *Kadirov M.K., Litvinov A.I., Nizameev I.R., Zakharova L.Y.* Adsorption and premicellar aggregation of CTAB molecules and fabrication of nanosized platinum lattice on the glass surface // *J. Phys. Chem. C.* – 2014. – V. 118, No 34. – P. 19785–19794. – doi: 10.1021/jp503988a.
31. *Nizameev I.R., Muscat A.J., Motyakin M.V., Grishin M.V., Zakharova L.Y., Nizameeva G.R., Kadirov M.K.* Surfactant templated oriented 1-D nanoscale platinum and palladium systems on a modified silicon surface // *Nano-Struct. Nano-Objects.* – 2019. – V. 17. – P. 1–6. – doi: 10.1016/j.nanoso.2018.10.004.
32. *Алтунин К.К.* Гигантское усиление света в металлических нанокластерах и наноагрегатах в нанокompозитном покрытии солнечных панелей // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Физ.-матем. науки.* – 2010. – Т. 152, кн. 3. – С. 19–26.
33. *Kirchmeyer S., Reuter K.* Scientific importance, properties and growing applications of poly (3,4-ethylenedioxythiophene) // *J. Mater. Chem.* – 2005. – V. 15, No 21. – P. 2077–2088. – doi: 10.1039/B417803N.
34. *Почтенный А.Е., Мусевич А.В., Долгий В.К.* Особенности температурной зависимости проводимости композитных пленок PEDOT:PSS-металлические наночастицы // *Труды Белорус. гос. технол. ун-та. Сер. 3: Физ.-матем. науки и информатика.* – 2011. – Вып. 6. – С. 60–62.
35. *Aleshin A.N., Williams S.R., Heeger A.J.* Transport properties of poly (3,4-ethylenedioxythiophene)/poly (styrenesulfonate) // *Synthetic Metals.* – 1998. – V. 94, No 2. – P. 173–177.
36. *Olivare A., Cosme I., Mansurova S., Kosarev A., Martinez H.E.* Study of electrical conductivity of PEDOT:PSS at temperatures > 300 K for hybrid photovoltaic applications // *Proc. 2015 12th Int. Conf. on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control (CCE).* – IEEE, 2015. – P. 1–3. – doi: 10.1109/ICEEE.2015.7357906.
37. *Peng Y., He Z., Diyaf A., Ivaturi A., Zhang Z., Liang C., Wilson J.I.* Manipulating hybrid structures of polymer/a-Si for thin film solar cells // *Appl. Phys Lett.* – 2014. – V. 104, No 10. – Art. 103903. – doi: 10.1063/1.4867474.
38. *Hwan J.H., Ho K.D., Kim S.C., Bae T.S., Bum C.K., Yoon R.S.* Organic-inorganic hybrid thin film solar cells using conducting polymer and gold nanoparticles // *Appl. Phys Lett.* – 2013. – V. 102, No 18. – Art. 183902. – doi: 10.1063/1.4804377.

Поступила в редакцию 23.12.2022

Принята к публикации 25.01.2023

Низамеева Гулия Ривалевна, кандидат химических наук, младший научный сотрудник лаборатории физико-химической экологии; ассистент кафедры физики

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия

Казанский национальный исследовательский технологический университет

ул. Карла Маркса, д. 68, Казань, 420015, Россия

E-mail: guliya.riv@gmail.com

Низамеев Ирек Рашатович, кандидат химических наук, заведующий лабораторией физико-химической экологии

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия

E-mail: irek.rash@gmail.com

Кадилов Марсил Кахирович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химической экологии

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия

E-mail: kamaka59@gmail.com

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI

(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2023, vol. 165, no. 1, pp. 23–36

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.23-36

Determination of a Transparent Conductive Composite Coating's Conductivity Type Based on Oriented Platinum Networks

G.R. Nizameeva^{a,b}, I.R. Nizameev^{a**}, M.K. Kadirov^{a***}*

^aArbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, 420088 Russia

^bKazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia

E-mail: *guliya.riv@gmail.com, **irek.rash@gmail.com, ***kamaka59@gmail.com

Received December 23, 2022; Accepted January 25, 2023

Abstract

This paper considers a method for determining the type of electrical conductivity of a previously developed composite transparent conductive coating based on oriented platinum networks embedded in the polymer matrix. Many researchers have recently been grappling with finding electrically conductive transparent coatings for smart devices with touch screens, particularly an alternative to the massively used indium tin oxide (ITO) having some disadvantages, the most serious of which is the lack of coating flexibility. The latter can be overcome by using various metal-polymer composites with high transparency in the optical range and low surface resistance. However, one should be aware that the type of conductivity depends on both the polymer matrix and the metal framework of a composite. This defines its electrical properties. Therefore, it is important to correctly identify and measure the electrical conductivity. The developed method is based on studying the temperature dependence of the surface resistance in the material.

Keywords: conductive coating, optical transparency, metal networks, oriented systems, platinum, poly(3,4-ethylenedioxythiophene) polystyrenesulfonate, polymer matrix, conductivity

Acknowledgements. This study was performed under the state assignment to the FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences.

Figure Captions

- Fig. 1. Oriented networks on glass – optically transparent conductive coating.
 Fig. 2. Structural formula of PEDOT.
 Fig. 3 Structural formula of the PEDOT:PSS interpolymer complex.
 Fig. 4. Unit for measuring the temperature dependence of the surface resistance of the optically transparent conductive coating.
 Fig. 5. Four-probe measuring of the surface resistance.
 Fig. 6. Temperature dependence of the surface resistance of the studied coating based on platinum nanonetworks.

References

1. Ginley D.S., Perkins J.D. Transparent conductors. In: D.S. Ginley (Ed.) *Handbook of Transparent Conductors*. New York, Heidelberg, Dordrecht, London, Springer, 2011, pp. 1–26.
2. Wager J.F., Keszler D.A., Presley R.E. *Transparent Electronics*. New York, Springer, 2008. vii, 212 p.
3. Stsiapanau A.A., Smirnov A.G. Structure, morphology, and electrical properties of transparent nanomeshy aluminium films. *Dokl. Beloruss. Gos. Univ. Inf. Radioelektron.*, 2012, no. 5, pp. 21–27. (In Russian)
4. Hotovy J., Hüpkens J., Böttler W., Marins E., Spiess L., Kups T., Smirnov V., Hotovy I., Kováč J. Sputtered ITO for application in thin-film silicon solar cells: Relationship between structural and electrical properties. *Appl. Surf. Sci.*, 2013, vol. 269, pp. 81–87. doi: 10.1016/j.apsusc.2012.10.180.
5. López-Naranjo E.J., González-Ortiz L.J., Apátiga L.M., Rivera-Muñoz E.M., Manzano-Ramírez A. Transparent electrodes: A review of the use of carbon-based nanomaterials. *J. Nanomater.*, 2016, vol. 2016, art. 4928365. doi: 10.1155/2016/4928365.
6. Yang Ch.-W., Park J.-W. The cohesive crack and buckle delamination resistances of indium tin oxide (ITO) films on polymeric substrates with ductile metal interlayers. *Surf. Coat. Technol.*, 2010, vol. 204, no. 16–17, pp. 2761–2766. doi: 10.1016/j.surfcoat.2010.02.033.
7. Dodabalapur A. Organic and polymer transistors for electronics. *Mater. Today*, 2006, vol. 9, no. 4, pp. 24–30. doi: 10.1016/S1369-7021(06)71444-4.
8. Lee J., Lee P., Lee H., Lee D., Lee S.S., Ko S.H. Very long Ag nanowire synthesis and its application in a highly transparent, conductive and flexible metal electrode touch panel. *Nanoscale*, 2012, vol. 4, no. 20, pp. 6408–6414. doi: 10.1039/C2NR31254A.
9. Park S., Vosguerichian M., Bao Z. A review of fabrication and applications of carbon nanotube film-based flexible electronics. *Nanoscale*, 2013, vol. 5, no. 5, pp. 1727–1752. doi: 10.1039/C3NR33560G.
10. Novoselov K.S., Fal'ko V.I., Colombo L., Gellert P.R., Schwab M.G., Kim K. A roadmap for grapheme. *Nature*, 2012, vol. 490, no. 7419, pp. 192–200. doi: 10.1038/nature11458.
11. Ji Q., Zhang Y., Zhang Y., Liu, Z. Chemical vapour deposition of group-VIB metal dichalcogenide monolayers: Engineered substrates from amorphous to single crystalline. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, vol. 44, no. 9, pp. 2587–2602. doi: 10.1039/C4CS00258J.
12. Ho M.D., Liu Y., Dong D., Zhao Y., Cheng W. Fractal gold nanoframework for highly stretchable transparent strain-insensitive conductors. *Nano Lett.*, 2018, vol. 18, no. 6, pp. 3593–3599. doi: 10.1021/acs.nanolett.8b00694.
13. He K., Jiang Y., Wang T., Liu Z., Wang M., Pan L., Chen X. Assemblies and composites of gold nanostructures for functional devices. *Aggregate*, 2022, vol. 3, no. 4, art. e57. doi: 10.1002/agt2.57.
14. Shang L., Zhao Y., Kong X.Y., Shi R., Waterhouse G.I., Wen L., Zhang T. Underwater superaerophobic Ni nanoparticle-decorated nickel–molybdenum nitride nanowire arrays for hydrogen evolution in neutral media. *Nano Energy*, 2020, vol. 78, art. 105375. doi: 10.1016/j.nanoen.2020.105375.

15. Sofiah A.G.N., Samykano M., Kadirgama K., Mohan R.V., Lah N.A.C. Metallic nanowires: Mechanical properties – theory and experiment. *Appl. Mater. Today*, 2018, vol. 11, pp. 320–337. doi: 10.1016/j.apmt.2018.03.004.
16. Vossen J.L. Transparent conducting films. *J. Vac. Sci. Technol.*, 1976, vol. 13, no. 1, p. 116. doi: 10.1116/1.568875.
17. Chopra K.L., Major S., Pandya D.K. Transparent conductors – a status review. *Thin Solid Films*, 1983, vol. 102, no. 1, pp. 1–46. doi: 10.1016/0040-6090(83)90256-0.
18. Fraser D.B., Cook H.D. Highly conductive, transparent films of sputtered $\text{In}_{2-x}\text{Sn}_x\text{O}_{3-y}$. *J. Electrochem. Soc.*, 1972, vol. 119, no. 10, art. 1368. doi: 10.1149/1.2403999.
19. Haacke G. Transparent electrode properties of cadmium stannate. *Appl. Phys. Lett.*, 1976, vol. 28, no. 10, pp. 622–623. doi: 10.1063/1.88589.
20. Haacke G. Evaluation of cadmium stannate films for solar heat collectors. *Appl. Phys. Lett.*, 1977, vol. 30, no. 8, pp. 380–381. doi: 10.1063/1.89439.
21. Krishnakumar V., Ramamurthi K., Kumaravel R., Santhakumar K. Preparation of cadmium stannate films by spray pyrolysis technique. *Curr. Appl. Phys.*, 2009, vol. 9, no. 2, pp. 467–471. doi: 10.1016/j.cap.2008.04.006.
22. Stepanov A. L. Plasmon nano-optics on metal surface. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Fiziko-Matematicheskie Nauki*, 2010, vol. 152, no. 3, pp. 148–156. (In Russian)
23. Aranovich J., Ortiz A., Bube R.H. Optical and electrical properties of ZnO films prepared by spray pyrolysis for solar cell applications. *J. Vac. Sci. Technol.*, 1979, vol. 16, no. 4, pp. 994–1003. doi: 10.1116/1.570167.
24. Minami T. New *n*-type transparent conducting oxides. *MRS Bull.*, 2000, vol. 25, no. 8, pp. 38–44. doi: 10.1557/mrs2000.149.
25. Minami T., Nanto H., Takata S. Highly conductive and transparent aluminum doped zinc oxide thin films prepared by RF magnetron sputtering. *Jpn. J. Appl. Phys.*, 1984, vol. 23, no. 5A, art. L280. doi: 10.1143/JJAP.23.L280.
26. Nizameeva G.R., Nizameev I.R., Nefedev E.S., Kadirov M.K. Optical transparency and conductivity of oriented platinum nanonetworks on a glass. *J. Phys.: Conf. Ser.*, 2020, vol. 1695, no. 1, art. 012007. doi: 10.1088/1742-6596/1695/1/012007.
27. Nizameev I., Nizameeva G., Kadirov M. Transparent conductive layer based on oriented platinum networks. *ChemistrySelect*, 2019, vol. 4, no. 46, pp. 13564–13568. doi: 10.1002/slct.201904293.
28. Nizameev I.R., Nizameeva G.R., Kadirov M.K. Optically transparent conductive layer based on oriented metal networks. *J. Phys.: Conf. Ser.*, 2019, vol. 1410, no. 1, art. 012038. doi: 10.1088/1742-6596/1410/1/012038.
29. Kadirov M.K., Nizameev I.R., Zakharova L.Y. Platinum nanoscale lattice on a graphite surface using cetyltrimethylammonium bromide hemi- and precylindrical micelle templates. *J. Phys. Chem. C*, 2012, vol. 116, no. 20, pp. 11326–11335. doi: 10.1021/jp211826x.
30. Kadirov M.K., Litvinov A.I., Nizameev I.R., Zakharova L.Y. Adsorption and premicellar aggregation of CTAB molecules and fabrication of nanosized platinum lattice on the glass surface. *J. Phys. Chem. C*, 2014, vol. 118, no. 34, pp. 19785–19794. doi: 10.1021/jp503988a.
31. Nizameev I.R., Muscat A.J., Motyakin M.V., Grishin M.V., Zakharova L.Y., Nizameeva G.R., Kadirov M.K. Surfactant templated oriented 1-D nanoscale platinum and palladium systems on a modified silicon surface. *Nano-Struct. Nano-Objects*, 2019, vol. 17, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.nanoso.2018.10.004.
32. Altunin K.K. Giant light enhancement in metal nanoclusters and nanoaggregates in nanocomposite coating of solar panels. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Fiziko-Matematicheskie Nauki*, 2010, vol. 152, no. 3, pp. 19–26. (In Russian)
33. Kirchmeyer S., Reuter K. Scientific importance, properties and growing applications of poly (3,4-ethylenedioxythiophene). *J. Mater. Chem.*, 2005, vol. 15, no. 21, pp. 2077–2088. doi: 10.1039/B417803N.
34. Pochtennyi A.E., Misevich A.V., Dolgii V.K. Temperature dependence of the conductivity of PEDOT: PSS-metal nanoparticles composite films. *Tr. Beloruss. Gos. Tekhnol. Univ. Ser. 3: Fiz.-Mat. Nauki Inf.*, 2011, no. 6, pp. 60–62. (In Russian)

35. Aleshin A.N., Williams S.R., Heeger A.J. Transport properties of poly (3,4-ethylenedioxythiophene)/poly (styrenesulfonate). *Synth. Met.*, 1998, vol. 94, no. 2, pp. 173–177. doi: 10.1016/S0379-6779(97)04167-2.
36. Olivare A., Cosme I., Mansurova S., Kosarev A., Martinez H.E. Study of electrical conductivity of PEDOT:PSS at temperatures > 300 K for hybrid photovoltaic applications. *Proc. 2015 12th Int. Conf. on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control (CCE)*. IEEE, 2015, pp. 1–3. doi: 10.1109/ICEEE.2015.7357906.
37. Peng Y., He Z., Diyaf A., Ivaturi A., Zhang Z., Liang C., Wilson J.I. Manipulating hybrid structures of polymer/a-Si for thin film solar cells. *Appl. Phys. Lett.*, 2014, vol. 104, no. 10, art. 103903. doi: 10.1063/1.4867474.
38. Hwan J.H., Ho K.D., Kim S.C., Bae T.S., Bum C.K., Yoon R.S. Organic-inorganic hybrid thin film solar cells using conducting polymer and gold nanoparticles. *Appl. Phys. Lett.*, 2013, vol. 102, no. 18, art. 183902. doi: 10.1063/1.4804377.

Для цитирования: Низамеева Г.Р., Низамеев И.Р., Кадиров М.К. Определение типа проводимости композиционного оптически прозрачного проводящего покрытия на основе ориентированных сетей платины // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 23–36. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.23-36.

For citation: Nizameeva G.R., Nizameev I.R., Kadirov M.K. Determination of a transparent conductive composite coating's conductivity type based on oriented platinum networks. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 23–36. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.23-36. (In Russian)

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 544.032+544.72

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.37-48

САМОСБОРКА ДИПЕПТИДА L-АЛАНИЛ-L-ФЕНИЛАЛАНИН ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПАРОВ МЕТАНОЛА С ОБРАЗОВАНИЕМ МИКРО- И НАНОСТРУКТУР

*А.С. Морозова¹, Е.О. Кудрявцева^{1,2}, С.А. Зиганишина^{1,2},
М.А. Зиганишин², А.А. Бухараев¹*

¹Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского
ФИЦ Казанский научный центр РАН, г. Казань, 420029, Россия

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

Аннотация

В последнее время исследователи уделяют большое внимание изучению механизма самосборки короткоцепных пептидов (олигопептидов). Самосборка – это явление, при котором молекулы спонтанно образуют упорядоченную структуру. Особый интерес представляет способность к самосборке у олигопептидов на основе фенилаланина, которые открывают широкие возможности для создания новых функциональных материалов. В настоящей работе методом сканирующей зондовой микроскопии изучена самосборка дипептида L-аланил-L-фенилаланин в тонкой пленке под действием паров метанола. Охарактеризованы микро- и наноструктуры, образующиеся на поверхности аморфных пленок L-аланил-L-фенилаланина. Предложена методика контроля состояния поверхности пленок дипептида с помощью атомно-силовой спектроскопии. Полученные результаты могут быть использованы при разработке подходов для управляемой самосборки олигопептидов с целью создания новых биосовместимых материалов и экологически чистых микро- и наноустройств для решения задач медицины, экологии, энергетики.

Ключевые слова: дипептиды, самосборка, тонкие пленки, микроструктуры, наноструктуры, атомно-силовая микроскопия

Введение

Молекулярная самосборка является одним из популярных способов получения микро- и наноструктур с различными свойствами. В результате спонтанной организации молекул за счет нековалентных взаимодействий образуются стабильные и четко определенные структуры. Для получения биосовместимых материалов в качестве строительных блоков часто используют пептиды, липиды, нуклеиновые кислоты и сахараиды [1]. При разработке интеллектуальных наноматериалов интерес представляют короткоцепные олигопептиды благодаря своей относительно простой структуре и разнообразию аминокислотных остатков, входящих в состав молекул [2].

В зависимости от химического состава и внешних условий олигопептиды способны формировать нановолокна [3], наностержни [4], нановезикулы [5], нанотрубки [6] и др. Такие структуры обладают уникальными оптическими [7],

механическими [8], пьезоэлектрическими [9] и другими физическими свойствами, что делает их популярными кандидатами для технологических приложений. Например, добавление нанотрубок на основе дипептида фенилаланил-фенилаланин в эпоксидную смолу привело к увеличению ее прочностных свойств по сравнению с немодифицированной смолой [6]. Гексагональные микротрубки на основе этого дипептида обладают свойствами оптического волновода [7]. Наноструктуры на основе олигопептидов являются биосовместимыми и используются в качестве материалов для широкого круга биомедицинских применений [10]. Они нашли свое применение в процессах регенерации тканей, при создании биочипов и биосенсоров [11, 12], при разработке средств доставки противораковых препаратов [13].

Преимуществом наноструктур на основе олигопептидов является возможность их получения в «мягких» условиях при комнатной температуре [1], в то время как при изготовлении неорганических наноматериалов, таких как углеродные нанотрубки или кремниевые нанопроволоки, требуются высокие температуры, специальное оборудование, а в некоторых случаях необходимы чистые помещения, что приводит к увеличению их стоимости [14].

Популярными способами получения наноструктур на основе олигопептидов являются их кристаллизация из растворов [15], термическая обработка их тонких пленок [16], а также насыщение аморфных пленок, нанесенных на различные подложки, парами органических соединений [17]. Достоинством последнего способа является возможность получения кристаллических структур различной формы и размеров за счет варьирования природы органических паров или типа подложки. Тем не менее следует отметить, что к настоящему времени управление самосборкой молекул олигопептидов в тонких плёнках и предсказание морфологии поверхности и формы получаемых кристаллов остается сложной задачей [17].

В настоящей работе изучена самосборка дипептида L-аланил-L-фенилаланин в тонкой пленке. Для этого методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) была изучена морфология поверхности пленок дипептида, нанесенных на кремниевые подложки методом капельного испарения из растворов в метаноле и гексафторизопропанол, до и после насыщения их парами метанола. Были определены геометрические размеры образующихся структур. Формирование кристаллических структур подтверждено методом атомно-силовой спектроскопии (АСС). Полученные в ходе работы результаты могут быть полезны при разработке технологий создания органических наноструктур на основе олигопептидов для решения задач биомедицины, экологии, энергетики и др.

1. Экспериментальная часть

1.1. Объект исследования. В качестве объекта исследования был использован дипептид L-аланил-L-фенилаланин (AlaPhe) (Bachem Lot#: 4001376), структурная формула которого представлена на рис. 1. В качестве подложки были использованы пластины монокристаллического кремния.

1.2. Методика получения пленок дипептида L-аланил-L-фенилаланин. Растворы дипептида AlaPhe с концентрацией 1 мг/мл готовили растворением точной навески дипептида в метаноле и в гексафторизопропанол.

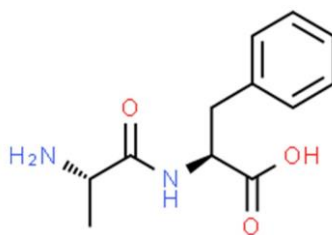


Рис. 1. Структурная формула дипептида AlaPhe

Аморфные пленки олигопептида AlaPhe получали путем нанесения 10 мкл свежеприготовленного раствора олигопептида на поверхность кремниевой подложки с последующим испарением растворителя. Сушку раствора на подложке проводили двумя способами: методом принудительной сушки, который заключается в осушке порции раствора горячим воздухом [18], и при самостоятельном испарении растворителя.

1.3. Методика насыщения аморфных пленок дипептида парами метанола. Для формирования наноструктур кремниевую подложку с нанесенной аморфной пленкой AlaPhe помещали в чашку Петри, содержащую 200 мкл метанола таким образом, чтобы не было прямого контакта пленки с жидким растворителем. Чашку Петри герметизировали и выдерживали при комнатной температуре в течение некоторого времени (от 10 мин до 1 сут). Непосредственно перед получением изображения поверхности методом атомно-силовой микроскопии пленки осушали в потоке воздуха с температурой 45°C.

1.4. Получение изображений с помощью атомно-силовой микроскопии. Морфологию поверхности пленок дипептида AlaPhe до и после насыщения парами метанола исследовали методом атомно-силовой микроскопии с использованием атомно-силового микроскопа Solver P47 Pro (НТ-МДТ, Россия). Измерения проводили на воздухе в полуконтактном режиме с частотой от 114 до 259 кГц и разрешением 512 точек на линию. Использовали стандартные кремниевые кантилеверы NSG-11 (НТ-МДТ, Россия). Для управления микроскопом использовали программное обеспечение Nova (NT-MDT, Россия). Все изображения АСМ получены при комнатной температуре.

Среднее квадратичное отклонение R_q (шероховатость поверхности) пленок определяли по методике, описанной в работе [19].

1.5. Исследование пленок и наноструктур дипептида с помощью атомно-силовой спектроскопии. Методом атомно-силовой микроскопии в режиме силовой спектроскопии (АСС) [19] были получены кривые подвода/отвода зонда к/от образца. Для исследования методом АСС был использован микроскоп Solver P47 (НТ-МДТ, Россия). Применяли кремниевые кантилеверы CSG-11 с константой жесткости 3 Н/м. Для уменьшения ошибок, связанных с юстировкой и неточностью в определении постоянной упругости кантилевера, серии экспериментов проводили одним и тем же зондом.

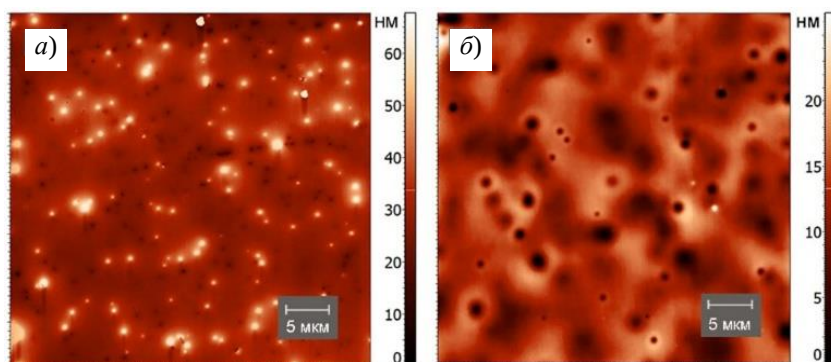


Рис. 2. АСМ-изображения пленок AlaPhe, полученных из раствора в MeOH (1 мг/мл) (а) и ГФИП (1 мг/мл) (б) методом самостоятельной сушки

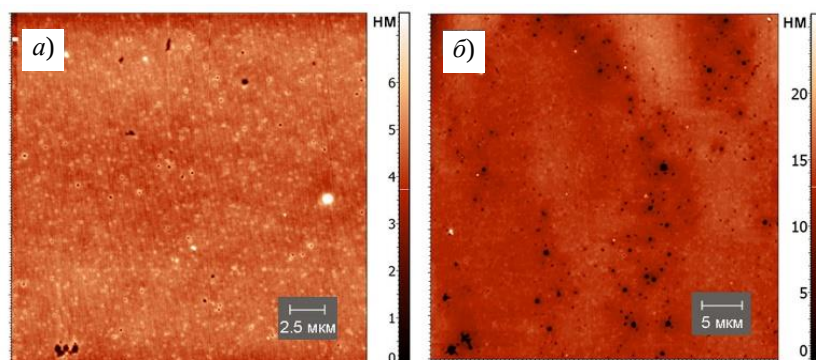


Рис. 3. АСМ-изображения пленок AlaPhe, полученных из раствора в MeOH (1 мг/мл) (а) и ГФИП (1 мг/мл) (б) методом принудительной сушки

Силу адгезии ($F_{\text{адг}}$) между острием зонда и поверхностью образца рассчитывали по формуле (1), отклонение кантилевера σ_c – по (2):

$$F_{\text{адг}} = k_c \sigma_c, \quad (1)$$

$$\sigma_c = \Delta L / \tan \alpha, \quad (2)$$

где k_c – константа упругости кантилевера, ΔL – величина изгиба балки кантилевера при отрыве, α – угол наклона силовой кривой отвода АСС, характеризующий жесткость образца.

2. Результаты и их обсуждение

Получены АСМ-изображения пленок AlaPhe, сформированных методом капельного испарения при самостоятельной (рис. 2) и принудительной сушке (рис. 3) из растворов в метаноле (MeOH) и гексафторизопропанол (ГФИП).

На пленке AlaPhe, полученной из раствора в MeOH в результате самостоятельной сушки, наблюдаются сферические образования диаметром от 300 ± 5 до 700 ± 10 нм (рис. 2, а). Среднеквадратичная шероховатость (R_q) на скане 40×40 мкм² составила 5 ± 0.1 нм. В случае пленки AlaPhe, полученной из раствора в ГФИП методом самостоятельной сушки, на поверхности присутствуют

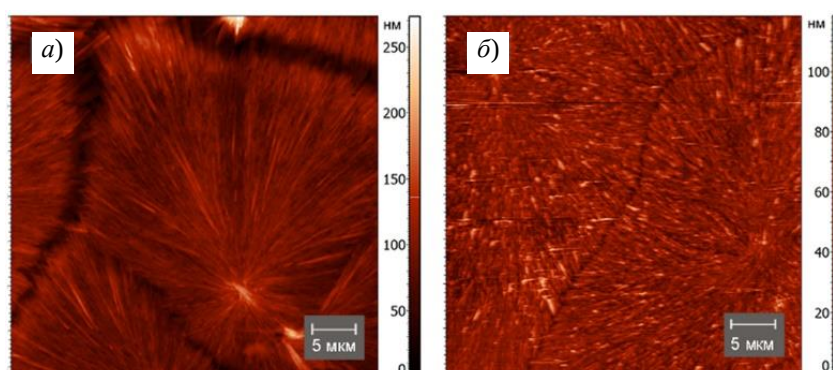


Рис. 4. АСМ-изображения пленок AlaPhe, полученных из раствора в MeOH (1 мг/мл) (а) и ГФИП (1 мг/мл) (б) методом принудительной сушки после насыщения парами MeOH в течение 10 мин

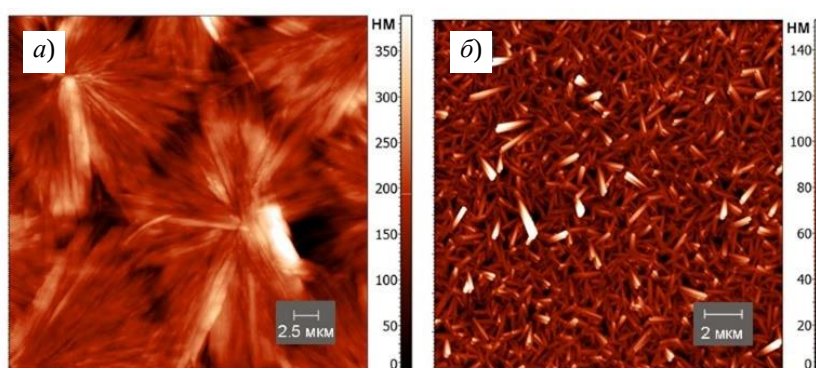


Рис. 5. АСМ-изображения пленок AlaPhe, полученных из раствора в метаноле (1 мг/мл) (а) и ГФИП (1 мг/мл) (б) методом принудительной сушки после насыщения парами метанола в течение 30 мин

отверстия диаметром от 0.5 до 2.5 мкм (рис. 2, б), вероятно, связанные с коллапсом пузырьков, образующихся при испарении растворителя. Значение R_q на скане 40×40 мкм² составило 3.9 ± 0.1 .

Пленки дипептидов, полученные методом принудительной сушки, более ровные (см. рис. 3). На всех поверхностях присутствуют отверстия, сформировавшиеся за счет коллапса пузырьков растворителя. Средняя шероховатость для всех поверхностей составляет 1–3 нм. Полученные пленки являются аморфными и могут быть использованы для получения микро- и наноструктур под действием паров органических соединений [18].

Полученные методом принудительной сушки аморфные пленки далее насыщали парами метанола в течение 10 мин (рис. 4). В результате такой обработки на поверхности пленки, полученной из раствора в MeOH, формировались кристаллические структуры с четко выраженными границами (рис. 4, а) на поверхности пленки, полученной из раствора в ГФИП, образовались зародыши (рис. 4, б).

Увеличение времени насыщения аморфной пленки, полученной из раствора в метаноле, до 30 мин привело к формированию более крупных вытянутых кристаллических структур с явно выраженными центрами кристаллизации (рис. 5, а). Длина сформировавшихся лучей составляет 10–15 мкм. На поверхности пленки,

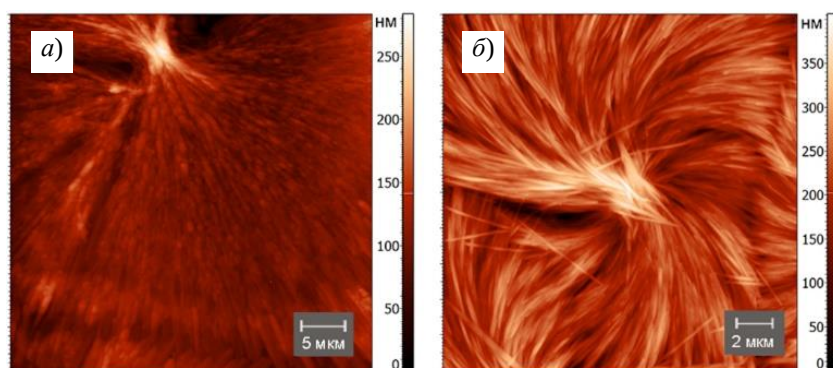


Рис. 6. АСМ-изображения пленок AlaPhe, полученных из раствора в MeOH (1 мг/мл) (а) и ГФИП (1 мг/мл) (б) методом принудительной сушки после насыщения парами MeOH в течение 60 мин

полученной из раствора в ГФИП, образовались хаотично расположенные продолговатые кристаллические структуры длиной от 1 до 3 мкм и шириной 0.4–0.6 мкм (рис. 5, б).

При насыщении пленки AlaPhe, полученной из раствора в метаноле, в течение 60 мин на поверхности формировались вытянутые волокна, направленные к центру кристаллизации (рис. 6, а). Насыщение пленки AlaPhe, сформированной из ГФИП, привело к образованию хорошо различимых волокнистых структур (рис. 6, б), состоящих из длинных тонких стержней шириной до 250 нм.

Таким образом, установлено, что тип и форма образующихся структур на поверхности аморфной пленки дипептида AlaPhe в результате взаимодействия с парами метанола зависят: 1) от растворителя, используемого при получении пленки, и 2) от времени взаимодействия пленки с органическими парами. После 10 мин насыщения на поверхности пленки, полученной из раствора в метаноле, формируются кристаллические структуры, в то время как на пленке, полученной из раствора в ГФИП, на поверхности успевают образоваться только зародыши кристаллов. После 30 мин насыщения парами метанола размер кристаллических структур увеличивается во всех изученных системах. Увеличение времени насыщения до 60 мин приводит к формированию крупных вытянутых кристаллических структур. В случае пленки AlaPhe из ГФИП на поверхности образуются волокнистые структуры, состоящие из стержней.

Для оценки свойств поверхности пленки до и после воздействия паров метанола был использован метод атомно-силовой спектроскопии (АСС). С помощью метода АСС [20] были построены силовые кривые (см. рис. 7), на основании которых рассчитана $F_{\text{адг}}$ между полученными микро- и наноструктурами и острием зонда. Для аморфных пленок AlaPhe, полученных методом принудительной сушки, сила адгезии составила 170–180 нН. Сила адгезии для пленок после насыщения парами метанола существенно уменьшилась и составила 70–75 нН. Такое изменение величины адгезии связано с формированием кристаллических структур на поверхности пленок (рис. 5, 6). Таким образом, метод АСС позволяет качественно оценить изменение адгезионных свойств морфологии поверхности пленок до и после взаимодействия с парами органического соединения.

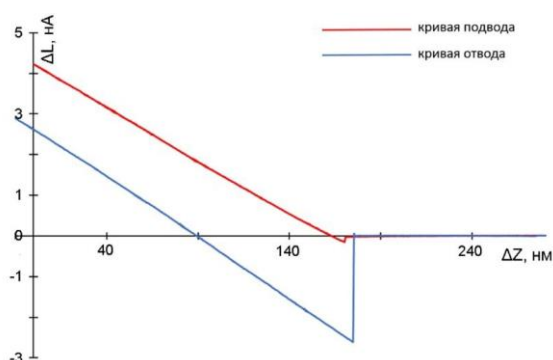


Рис. 7. Кривые, полученные в режиме атомно-силовой спектроскопии, для аморфной пленки AlaPhe

Заключение

В работе была предложена методика получения аморфных пленок дипептида L-аланил-L-фенилаланин из растворов в метаноле и гексафторизопропанол на поверхности кремниевой подложки. Показано, что в результате насыщения аморфных пленок L-аланил-L-фенилаланина парами метанола происходит формирование микро- и наноразмерных структур на их поверхности. При этом тип структуры и ее форма зависят как от растворителя, используемого для получения пленки, так и от времени взаимодействия ее с парами метанола. Установлено, что для получения микростержней на основе изученного дипептида предпочтительнее использовать гексафторизопропанол в качестве растворителя при нанесении пленки дипептида на поверхность подложки. Продемонстрирована возможность метода атомно-силовой спектроскопии для определения аморфных участков пленки и кристаллических структур на основе олигопептидов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» (А.С. Морозова, Е.О. Кудрявцева, А.А. Бухараев), а также за счет средств программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) (С.А. Зиганшина, М.А. Зиганшин).

Литература

1. Ekiz M.S., Cinar G., Khalily M.A., Guler M.O. Self-assembled peptide nanostructures for functional materials // *Nanotechnology*. – 2016. – V. 27, No 40. – Art. 402002. – doi: 10.1088/0957-4484/27/40/402002.
2. D'Orlyé F., Trapiella-Alfonso L., Lescot C., Pinvidic M., Doan B.T., Varenne A. Synthesis, characterization and evaluation of peptide nanostructures for biomedical applications // *Molecules*. – 2021. – V. 26, No 15. – Art. 4587. – doi: 10.3390/molecules26154587.
3. Liu N., Zhu L., Li Z., Liu W., Sun M., Zhou Z. In situ self-assembled peptide nanofibers for cancer theranostics // *Biomater. Sci.* – 2021. – V. 9. – P. 5457–5466. – doi: 10.1039/d1bm00782c.
4. Guo C., Luo Y., Zhou R., Wei G. Triphenylalanine peptides self-assemble into nanospheres and nanorods that are different from the nanovesicles and nanotubes formed by

- diphenylalanine peptides // *Nanoscale*. – 2014. – V. 6, No 5. – P. 2800–2811. – doi: 10.1039/C3NR02505E.
5. *Naskar J., Banerjee A.* Concentration dependent transformation of oligopeptide based nanovesicles to nanotubes and an application of nanovesicles // *Asian J.* – 2009. – V. 4, No 12. – P. 1817–1823. – doi: 10.1002/asia.200900274.
 6. *Adler-Abramovich L., Gazit E.* The physical properties of supramolecular peptide assemblies: From building block association to technological applications // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – V. 43, No 20. – P. 6881–6893. – doi: 10.1039/C4CS00164H.
 7. *Yan X., Li J., Möhwald H.* Self-assembly of hexagonal peptide microtubes and their optical waveguiding // *Adv. Mater.* – 2011. – V. 23, No 25. – P. 2796–2801. – doi: 10.1002/adma.201100353.
 8. *Adler-Abramovich L., Kol N., Yanai I., Barlam D., Shneck R.Z., Gazit E., Rousso I.* Self-assembled organic nanostructures with metallic-like stiffness // *Angew. Chem.* – 2010. – V. 49, No 51. – P. 9939–9942. – doi: 10.1002/anie.201002037.
 9. *Ryan K., Beirne J.G., Redmond G., Kilpatrick J.I., Guyonnet J., Buchete N.V., Kholkin A.L., Rodriguez B.J.* Nanoscale piezoelectric properties of self-assembled Fmoc-FF peptide fibrous networks // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. – 2015. – V. 7, No 23. – P. 12702–12707. – doi: 10.1021/acsami.5b01251.
 10. *Fan T., Yu X., Shen B., Sun L.* Peptide self-assembled nanostructures for drug delivery applications // *J. Nanomater.* – 2017. – V. 2017. – Art. 4562474. – doi: 10.1155/2017/4562474.
 11. *Habibi N., Kamaly N., Memic A., Shafiee H.* Self-assembled peptide-based nanostructures: Smart nanomaterials toward targeted drug delivery // *Nano Today*. – 2016. – V. 11, No 1. – P. 41–60. – doi: 10.1016/j.nantod.2016.02.004.
 12. *Kim S., Kim J.H., Lee J.S., Park C.B.* Beta-sheet-forming, self-assembled peptide nanomaterials towards optical, energy, and healthcare applications // *Small*. – 2015. – V. 11, No 30. – P. 3623–3640. – doi: 10.1002/smll.201500169.
 13. *Fan Z., Sun L., Huang Y., Wang Y., Zhang M.* Bioinspired fluorescent dipeptide nanoparticles for targeted cancer cell imaging and real-time monitoring of drug release // *Nat. Nanotechnol.* – 2016. – V. 11, No 4. – P. 388–394. – doi: 10.1038/nnano.2015.312.
 14. *Tao K., Makam P., Aizen R., Gazit E.* Self-assembling peptide semiconductors // *Science*. – 2017. – V. 358, No 6365. – Art. eaam9756. – doi: 10.1126/science.aam9756.
 15. *Yuran S., Razvag Y., Reches M.* Coassembly of aromatic dipeptides into biomolecular necklaces // *ACS Nano*. – 2012. – V. 6, No 11. – P. 9559–9566. – doi: 10.1021/nn302983e.
 16. *Ryu J., Park Ch.B.* High-temperature self-assembly of peptides into vertically well-aligned nanowires by aniline vapor // *Adv. Mater.* – 2008. – V. 20, No 19. – P. 3754–3758. – doi: 10.1002/adma.200800364.
 17. *Morozova A.S., Ziganshina S.A., Bukharaev A.A., Ziganshin M.A., Gerasimov A.V.* Features of the self-organization of films based on triglycine under the influence of vapors of organic compounds // *J. Surf. Invest.* – 2020. – V. 3. – P. 73–81. – doi: 10.1134/S102745102003009X.
 18. *Ziganshin M.A., Morozova A.S., Ziganshina S.A., Vorobev V.V., Suwińska K., Bukharaev A.A., Gorbachuk V.V.* Additive and antagonistic effects of substrate and vapors on self-assembly of glycyl-glycine in thin films // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* – 2019. – V. 690, No 1. – P. 67–83. – doi: 10.1080/15421406.2019.1683311.
 19. *Арутюнов П.А., Толстухина А.Л.* Атомно-силовая микроскопия в задачах проектирования приборов микро- и наноэлектроники // *Микроэлектроника*. – 1999. – Т. 28, № 6. – С. 405–414.

20. Morozova A.S., Ziganshina S.A., Ziganshin M.A., Bukharaev A.A. Self-organization of di- and triglycine oligopeptides in thin films on the hydrophilic and hydrophobic silicon surface under exposure to organic compounds vapors // Russ. J. Gener. Chem. – 2022. – V. 92, No 7. – P. 1271–1279. – doi: 10.1134/S1070363222070155.

Поступила в редакцию 26.12.2022

Принята к публикации 06.02.2023

Морозова Анна Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории физики и химии поверхности
Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Сибирский тракт, д. 10/7, г. Казань, 420029, Россия

E-mail: morozova_anna_s@mail.ru

Кудрявцева Елена Олеговна, инженер-исследователь лаборатории физики и химии поверхности; магистр Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Сибирский тракт, д. 10/7, г. Казань, 420029, Россия

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: justqu1@yandex.ru

Зиганшина Суфия Асхатовна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории физики и химии поверхности; старший научный сотрудник НИЛ «Синтез новых материалов биомедицинского назначения» Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Сибирский тракт, д. 10/7, г. Казань, 420029, Россия

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: sufia@knc.ru

Зиганшин Марат Ахмедович, доктор химических наук, профессор, директор Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: Marat.Ziganshin@kpfu.ru

Бухараев Анастас Ахметович, доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник лаборатории физики и химии поверхности

Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Сибирский тракт, д. 10/7, г. Казань, 420029, Россия

E-mail: a_bukharaev@mail.ru

**Self-Assembly of the Dipeptide L-Alanyl-L-Phenylalanine
under the Action of Methanol Vapor with the Formation
of Micro- and Nanostructures**A.S. Morozova ^{a*}, E.O. Kudryavtseva ^{a,b**}, S.A. Ziganshina ^{a,b***},
M.A. Ziganshin ^{b****}, A.A. Bukharaev ^{a*****}^aZavoisky Physical-Technical Institute, FRC Kazan Scientific Center,
Russian Academy of Sciences, Kazan, 420029 Russia^bKazan Federal University, Kazan, 420008 RussiaE-mail: *morozova_anna_s@mail.ru, **justqu1@yandex.ru, ***sufia@knc.ru,
****Marat.Ziganshin@kpfu.ru, *****a_bukharaev@mail.ru

Received December 26, 2022; Accepted February 6, 2023

Abstract

The mechanism of self-assembly by short-chain peptides (oligopeptides) – the process by which their molecules spontaneously form an ordered structure – has received much attention recently. Self-assembling phenylalanine oligopeptides have been of particular interest due to their potential as an effective aid in the design of new functional materials. This paper considers the results of an SPM study on the ability of L-alanyl-L-phenylalanine to self-assemble into a thin film under the action of methanol vapor. The micro- and nanostructures that develop on the surface of amorphous films of this dipeptide were characterized. A method for monitoring the state of the surface of dipeptide films using atomic force spectroscopy was proposed. The results obtained contribute to the development of approaches for the controlled self-assembly of oligopeptides used to produce new biocompatible materials and environmentally friendly micro- and nanodevices that would help solve various problems in the medical, environmental, and energy fields.

Keywords: dipeptides, self-assembly, thin films, microstructures, nanostructures, atomic force microscopy

Acknowledgements. This study was performed under the state assignment to the FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences (A.S. Morozova, E.O. Kudryavtseva, A.A. Bukharaev) and supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030) (S.A. Ziganshina, M.A. Ziganshin).

Figure Captions

Fig. 1. Structural formula of the dipeptide AlaPhe.

Fig. 2. AFM images of the AlaPhe films obtained from the solution in MeOH (1 mg/mL) (a) and HFIP (1 mg/mL) (b) by self-drying.

Fig. 3. AFM images of the AlaPhe films obtained from the solution in MeOH (1 mg/mL) (a) and HFIP (1 mg/mL) (b) by forced drying.

Fig. 4. AFM images of the AlaPhe films obtained from the solution in MeOH (1 mg/mL) (a) and HFIP (1 mg/mL) (b) by forced drying after saturation with MeOH vapor for 10 min.

Fig. 5. AFM images of the AlaPhe films obtained from the solution in methanol (1 mg/mL) (a) and HFIP (1 mg/mL) (b) by forced drying after saturation with methanol vapor for 30 min.

Fig. 6. AFM images of the AlaPhe films obtained from the solution in MeOH (1 mg/mL) (a) and HFIP (1 mg/mL) (b) by forced drying after saturation with MeOH vapor for 60 min.

Fig. 7. Curves obtained in the atomic force spectroscopy mode for an amorphous AlaPhe film.

References

1. Ekiz M.S., Cinar G., Khalily M.A., Guler M.O. Self-assembled peptide nanostructures for functional materials. *Nanotechnology*, 2016, vol. 27, no. 40, art. 402002. doi: 10.1088/0957-4484/27/40/402002.
2. D'Orlyé F., Trapiella-Alfonso L., Lescot C., Pinvidic M., Doan B.T., Varenne A. Synthesis, characterization and evaluation of peptide nanostructures for biomedical applications. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 15, art. 4587. doi: 10.3390/molecules26154587.
3. Liu N., Zhu L., Li Z., Liu W., Sun M., Zhou Z. In situ self-assembled peptide nanofibers for cancer theranostics. *Biomater. Sci.*, 2021, vol. 9, pp. 5457–5466. doi: 10.1039/d1bm00782c.
4. Guo C., Luo Y., Zhou R., Wei G. Triphenylalanine peptides self-assemble into nanospheres and nanorods that are different from the nanovesicles and nanotubes formed by diphenylalanine peptides. *Nanoscale*, 2014, vol. 6, no. 5, pp. 2800–2811. doi: 10.1039/C3NR02505E.
5. Naskar J., Banerjee A. Concentration dependent transformation of oligopeptide based nanovesicles to nanotubes and an application of nanovesicles. *Asian J.*, 2009, vol. 4, no. 12, pp. 1817–1823. doi: 10.1002/asia.200900274.
6. Adler-Abramovich L., Gazit E. The physical properties of supramolecular peptide assemblies: From building block association to technological applications. *Chem. Soc. Rev.*, 2014, vol. 43, no. 20, pp. 6881–6893. doi: 10.1039/C4CS00164H.
7. Yan X., Li J., Möhwald H. Self-assembly of hexagonal peptide microtubes and their optical waveguiding. *Adv. Mater.*, 2011, vol. 23, no. 25, pp. 2796–2801. doi: 10.1002/adma.201100353.
8. Adler-Abramovich L., Kol N., Yanai I., Barlam D., Shneck R.Z., Gazit E., Rousso I. Self-assembled organic nanostructures with metallic-like stiffness. *Angew. Chem.*, 2010, vol. 49, no. 51, pp. 9939–9942. doi: 10.1002/anie.201002037.
9. Ryan K., Beirne J.G., Redmond G., Kilpatrick J.I., Guyonnet J., Buchete N.V., Kholkin A.L., Rodriguez B.J. Nanoscale piezoelectric properties of self-assembled Fmoc-FF peptide fibrous networks. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, vol. 7, no. 23, pp. 12702–12707. doi: 10.1021/acsami.5b01251.
10. Fan T., Yu X., Shen B., Sun L. Peptide self-assembled nanostructures for drug delivery applications. *J. Nanomater.*, 2017, vol. 2017, art. 4562474. doi: 10.1155/2017/4562474.
11. Habibi N., Kamaly N., Memic A., Shafiee H. Self-assembled peptide-based nanostructures: Smart nanomaterials toward targeted drug delivery. *Nano Today*, 2016, vol. 11, no. 1, pp. 41–60. doi: 10.1016/j.nantod.2016.02.004.
12. Kim S., Kim J.H., Lee J.S., Park C.B. Beta-sheet-forming, self-assembled peptide nanomaterials towards optical, energy, and healthcare applications. *Small*, 2015, vol. 11, no. 30, pp. 3623–3640. doi: 10.1002/smll.201500169.
13. Fan Z., Sun L., Huang Y., Wang Y., Zhang M. Bioinspired fluorescent dipeptide nanoparticles for targeted cancer cell imaging and real-time monitoring of drug release. *Nat. Nanotechnol.*, 2016, vol. 11, no. 4, pp. 388–394. doi: 10.1038/nnano.2015.312.
14. Tao K., Makam P., Aizen R., Gazit E. Self-assembling peptide semiconductors. *Science*, 2017, vol. 358, no. 6365, art. eaam9756, pp. 1–7. doi: 10.1126/science.aam9756.
15. Yuran S., Razvag Y., Reches M. Coassembly of aromatic dipeptides into biomolecular necklaces. *ACS Nano*, 2012, vol. 6, no. 11, pp. 9559–9566. doi: 10.1021/nn302983e.
16. Ryu J., Park Ch.B. High-temperature self-assembly of peptides into vertically well-aligned nanowires by aniline vapor. *Adv. Mater.*, 2008, vol. 20, no. 19, pp. 3754–3758. doi: 10.1002/adma.200800364.
17. Morozova A.S., Ziganshina S.A., Bukharaev A.A., Ziganshin M.A., Gerasimov A.V. Features of the self-organization of films based on triglycine under the influence of vapors of organic compounds. *J. Surf. Invest.*, 2020, vol. 3, pp. 73–81. doi: 10.1134/S102745102003009X.

18. Ziganshin M.A., Morozova A.S., Ziganshina S.A., Vorobev V.V., Suwińska K., Bukharaev A.A., Gorbachuk V.V. Additive and antagonistic effects of substrate and vapors on self-assembly of glycyl-glycine in thin films. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 2019, vol. 690, no. 1, pp. 67–83. doi: 10.1080/15421406.2019.1683311.
19. Arutyunov P.A., Tolstikhina A.L. Atomic force microscopy in designing micro- and nanoelectronic devices. *Mikroelektronika*, 1999, vol. 28, no. 6, pp. 405–414. (In Russian)
20. Morozova A.S., Ziganshina S.A., Ziganshin M.A., Bukharaev A.A. Self-organization of di- and tri-glycine oligopeptides in thin films on the hydrophilic and hydrophobic silicon surface under exposure to organic compounds vapors. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2022, vol. 92, no. 7, pp. 1271–1279. doi: 10.1134/S1070363222070155.

Для цитирования: Морозова А.С., Кудрявцева Е.О., Зиганшина С.А., Зиганшин М.А., Бухараев А.А. Самосборка дипептида L-аланил-L-фенилаланин под действием паров метанола с образованием микро- и наноструктур // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 37–48. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.37-48.

For citation: Morozova A.S., Kudryavtseva E.O., Ziganshina S.A., Ziganshin M.A., Bukharaev A.A. Self-assembly of the dipeptide L-alanyl-L-phenylalanine under the action of methanol vapor with the formation of micro- and nanostructures. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 37–48. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.37-48. (In Russian)

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 541.6+544.1

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.49-57

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ АРИЛОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ

Д.П. Герасимова, Л.В. Французова, Р.Р. Файзуллин, О.А. Лодочникова

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ Казанский научный центр РАН, г. Казань, 420088, Россия

Аннотация

Выполнено теоретическое исследование ассоциации фенилового и *орто*-замещенных ариловых производных молочной кислоты. Рассчитаны два варианта водородносвязанных ассоциатов в газовой фазе, а именно неклассический димер, реально обнаруженный в кристаллах, и смоделированный классический. Показано энергетическое преимущество классических димеров и неэквивалентность диастереотопных неподеленных электронных пар у карбонильного атома кислорода.

Ключевые слова: водородносвязанный димер, карбоновые кислоты, неподелённые электронные пары

Введение

Известно, что рацемические образцы фениловых и *орто*-замещенных ариловых производных молочной кислоты **1–4** (схема 1) кристаллизуются нетипичным для карбоновых кислот способом, с формированием в кристаллах однотипных синтонов посредством водородной связи между гидроксильной группой в α -положении и карбонильной группой в составе карбоксильной функции [1], вместо образования классических димеров карбоновых кислот. С целью прояснить относительно неожиданный тип ассоциации указанного ряда соединений выполнен ряд квантово-химических расчетов.

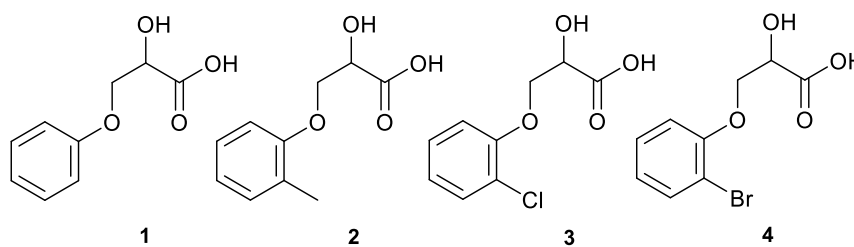


Схема 1. Структурные формулы исследованных соединений

Экспериментальная часть

Квантово-химические расчеты выполнены в рамках теории функционала плотности с использованием пакета программ Gaussian 16 [2]. Оптимизация геометрии выполнялась без ограничений по симметрии. Использовали гибридный функционал PBE0 [3, 4] и базисный набор 6-31G(d,p) [5]. Топологический анализ функции распределения электронной плотности выполнен в рамках теории «Атомы в молекулах» [6] с использованием программы AIMAll [7].

Результаты и их обсуждение

Проведено теоретическое исследование ассоциации указанного ряда соединений, а именно: рассчитали вариант реально реализующегося неклассического димера и искусственно смоделированного классического (схема 2, варианты *a* и *б* соответственно).

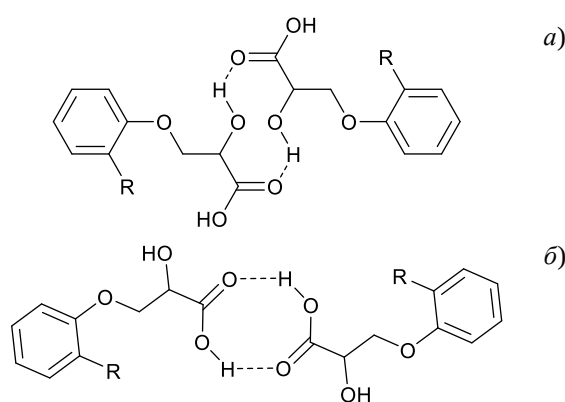


Схема 2. Схематичное изображение *a*) неклассического (реально реализующегося) и *б*) классического (смоделированного) димеров

Табл. 1

Энергетический выигрыш классического димера в сравнении с неклассическим

Соединение	Энергетический выигрыш классического димера, ккал моль ⁻¹
1	-16.19
2	-10.38
3	-12.78
4	-10.29

По данным расчетов (PBE0/6-31G(d,p)), классический димер выигрывает по энергии на величину около 10–16 ккал моль⁻¹ (табл. 1), как и следует из общих соображений.

Далее в контексте развиваемого нашей группой стереохимического подхода к анализу кристаллической структуры [8–11] мы выполнили блок расчетов по топологическому анализу вычисленной электронной плотности $\rho(\mathbf{r})$ и ее лапласиана $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ как для изолированной молекулы, так и для обоих вариантов димера. Мы исходили из предположения, что альтернативное участие либо одной, либо другой неподеленной электронной пары (НЭП) карбонильного атома кислорода напрямую соотносится с формированием первого или второго синтона.

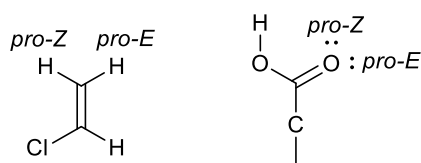


Схема 3. *pro-E* и *pro-Z* стереодескрипторы диастереотопных атомов и неподеленных электронных пар

Табл. 2

Топологические характеристики диастереотопных НЭП – критических точек минимума функции $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ – у атома кислорода карбонильной группы

Соединение		<i>pro-Z</i> НЭП		<i>pro-E</i> НЭП	
		ρ (НЭП), a.u.	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ (НЭП), a.u.	ρ (НЭП), a.u.	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ (НЭП), a.u.
1	Изолированная молекула	0.9414	–5.7663	0.9462	–5.8455
	Неклассический димер	0.9108	–5.2727	0.9495	–5.8434
	Классический димер	0.9514	–5.9183	0.9391	–5.7224
2	Изолированная молекула	0.9417	–5.7722	0.9460	–5.8437
	Неклассический димер	0.9107	–5.2720	0.9500	–5.8515
	Классический димер	0.9534	–5.9466	0.9426	–5.7730
3	Изолированная молекула	0.9417	–5.7736	0.9466	–5.8543
	Неклассический димер	0.9112	–5.2789	0.9500	–5.8517
	Классический димер	0.9518	–5.9198	0.9435	–5.7833
4	Изолированная молекула	0.9418	–5.7751	0.9466	–5.8533
	Неклассический димер	0.9507	–5.9025	0.9457	–5.8162
	Классический димер	0.9121	–5.2859	0.9472	–5.8092

Как известно из классической стереохимии, в группе типа $abC=Cc_2$ два атома c являются стереохимически неэквивалентными, им могут быть приписаны дескрипторы *pro-E* и *pro-Z* (пример на схеме 3). Мы сочли уместным расширить это правило также и на НЭП. НЭП определяли как критические точки минимума функции $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$. В соответствии со стереохимической неэквивалентностью их топологические характеристики могут различаться, что мы и обнаружили (табл. 2). Так, больший заряд сосредоточен на *pro-E* неподеленной паре в изолированной молекуле, а также в неклассическом димере, в то время как в классическом димере зависимость обратная.

Одновременная визуализация связевых путей и критических точек НЭП в обоих димерах показала следующее: в классическом димере синтонообразующая $O-H \cdots O$ -водородная связь всегда реализуется с непосредственным участием *pro-Z* неподеленной электронной пары (рис. 1). Кроме межмолекулярной водородной связи в этом типе димера во всех четырех случаях реализуется внутримолекулярное $O-H \cdots O$ -взаимодействие (параметры даны в табл. 3). Для классического бромсодержащего димера соединения **4** дополнительно реализуется $Br \cdots O$ -связывающий контакт (рис. 1, б).

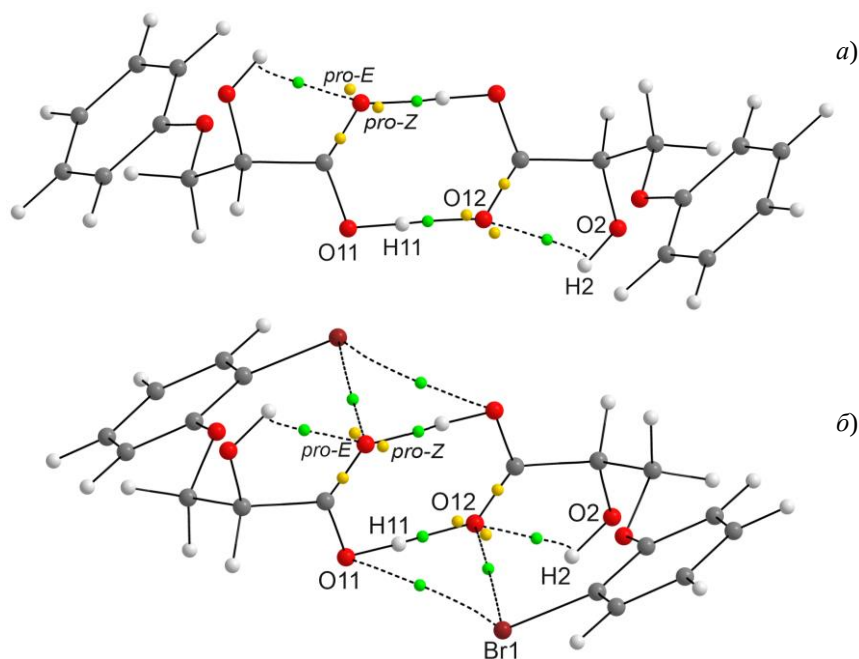


Рис. 1. а) Классические димеры соединений 1–3 на примере соединения 1; б) классический димер соединения 4

Табл. 3

Топологические характеристики связевых критических точек для нековалентных взаимодействий по данным квантово-химических расчетов в классических димерах

Соединение	Взаимодействие	$\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$, a.u.	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$, a.u.	$v(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$, a.u.	E_{int} , ккал моль ⁻¹
1	O11–H11...O12	0.0657 (0.0656)	0.1479 (0.1478)	–0.0548 (–0.0547)	–17.2067 (–17.1762)
	O2–H2...O12	0.0220 (0.0190)	0.0865 (0.0865)	–0.0190 (–0.0189)	–5.9515 (–5.9443)
2	O11–H11...O12	0.0657 (0.0657)	0.1479 (0.1479)	–0.0550 (–0.0549)	–17.2415 (–17.2384)
	O2–H2...O12	0.0215 (0.0215)	0.0867 (0.0867)	–0.0186 (–0.0186)	–5.8295 (–5.8307)
3	O11–H11...O12	0.0660 (0.0659)	0.1480 (0.1480)	–0.0553 (–0.0553)	–17.3369 (–17.3350)
	O2–H2...O12	0.0220 (0.0219)	0.0868 (0.0868)	–0.0189 (–0.0189)	–5.9365 (–5.9343)
4	O11–H11...O12	0.0674 (0.0674)	0.1491 (0.1491)	–0.0575 (–0.0575)	–18.0365 (–18.0293)
	O2–H2...O12	0.0246 (0.0246)	0.0881 (0.0881)	–0.0209 (–0.0209)	–6.5690 (–6.5712)
	Br1...O11	0.0046 (0.0046)	0.0157 (0.0157)	–0.0026 (–0.0026)	–0.8067 (–0.8060)

Примечание: $\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$ – электронная плотность, $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$ – лапласиан электронной плотности, $v(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$ – плотность потенциальной энергии, E_{int} – аппроксимированная энергия взаимодействия; в скобках даны значения для аналогичного контакта.

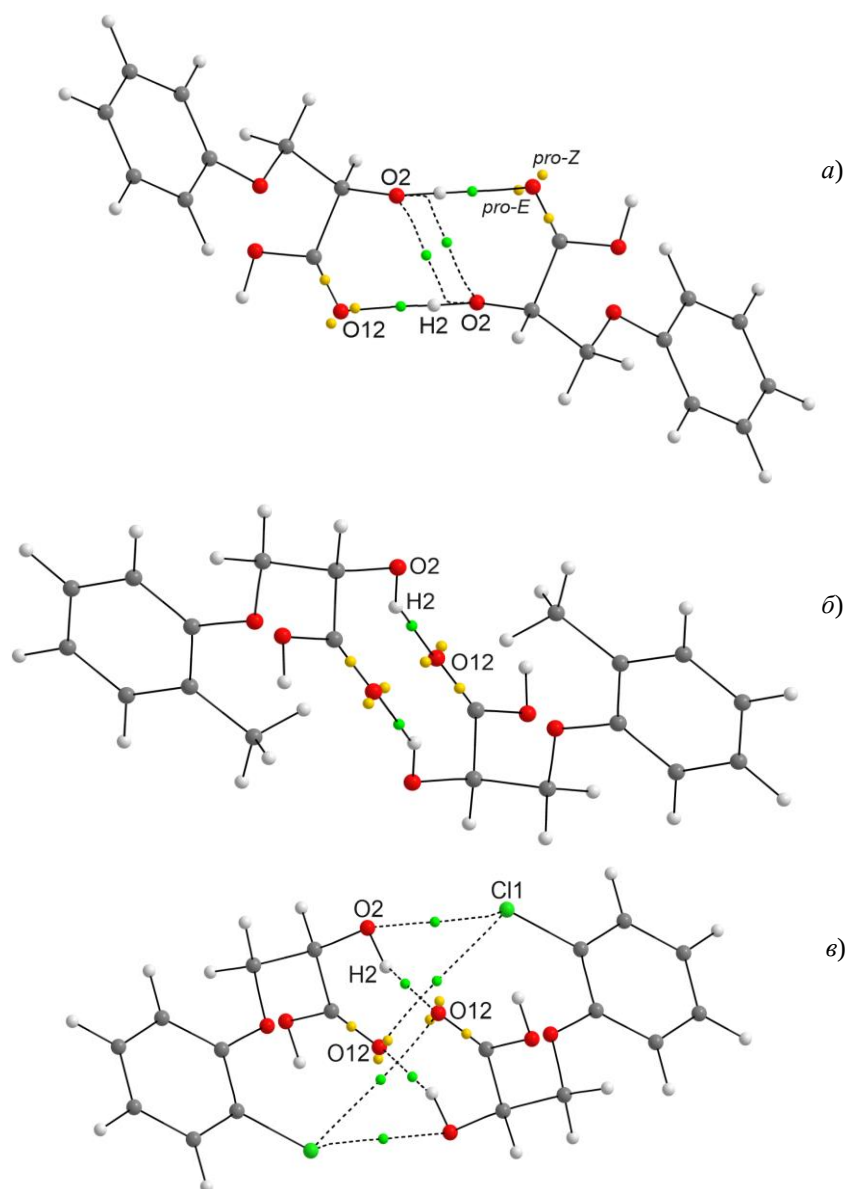


Рис. 2. а) Неклассический димер соединения 1; б) неклассический димер соединения 2; в) неклассический димер соединений 3 и 4 на примере соединения 3

Устройство неклассических димеров соединений 1–4 более сложно и вариативно (табл. 4). Так, НЭП с дескриптором *pro-E* принимает участие в формировании неклассического синтона только в случае димера 1 (рис. 2, а), в то время как в димерах 2–4 донорный атом водорода гидроксильной группы ориентирован по биссектрисе угла между двумя неподеленными парами (рис. 2, б, в).

Далее, только в неклассическом димере 1 реализуется дополнительный внутренний контакт $O \cdots O$ (рис. 2, а). В неклассическом димере соединения 2 реализуется только одна водородная связь без каких-либо дополнительных связывающих контактов (рис. 2, б).

Табл. 4

Топологические характеристики критических точек нековалентных взаимодействий по данным квантово-химических расчетов в неклассических димерах*

Соединение	Взаимодействие	$\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$, a.u.	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$, a.u.	$v(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$, a.u.	E_{int} , ккал моль ⁻¹
1	O2–H2...O12	0.0321 (0.0321)	0.0914 (0.0914)	–0.0237 (–0.0237)	7.4462 (7.4453)
	O2...O2	0.0089 (0.0089)	0.0396 (0.0396)	–0.0065 (–0.0065)	2.0416 (2.0419)
2	O2–H2...O12	0.0262 (0.0262)	0.0795 (0.0795)	–0.0195 (–0.0195)	6.1131 (6.1131)
3	O2–H2...O12	0.0249 (0.0249)	0.0768 (0.0768)	–0.0184 (–0.0184)	5.7595 (5.7595)
	Cl1...O2	0.0058 (0.0058)	0.0221 (0.0221)	–0.0035 (–0.0035)	1.0912 (1.0912)
	Cl1...O12	0.0025 (0.0025)	0.0101 (0.0101)	–0.0013 (–0.0013)	0.3991 (0.3991)
4	O2–H2...O12	0.0230 (0.0230)	0.0707 (0.0707)	–0.0169 (–0.0169)	5.3027 (5.3027)
	Br1...O2	0.0107 (0.0107)	0.0336 (0.0336)	–0.0066 (–0.0066)	2.0560 (2.0560)
	Br1...O12	0.0052 (0.0052)	0.0169 (0.0169)	–0.0029 (–0.0029)	0.9105 (0.9105)

* Обозначения см. к табл. 3.

Интересную конструкцию имеют неклассические димеры соединений **3** и **4**: кроме синтонообразующей водородной связи в них также реализуются Hal...O контакты с участием как карбонильного кислорода, так и кислорода α -гидроксильной группы (рис. 2, в).

Заключение

Совокупность выполненных квантово-химических расчетов позволяет заключить следующее. Оба варианта водородносвязанных димеров устойчивы, со значительным энергетическим преимуществом классических димеров. Классические димеры сформированы с непосредственным участием *pro-Z* неподеленной пары карбонильного атома кислорода, в то время как водородная связь в неклассических димерах, за единственным исключением, образована без явного участия НЭП, а соответствующий связевый путь проходит по биссектрисе угла между неподеленными парами. Хотя обнаруженная изначальная неэквивалентность НЭП, количественно охарактеризованная посредством топологического анализа, а также их эволюция при димеризации не позволяют объяснить результат димеризации, тем не менее представляют собой важную электронную характеристику карбоксильной группы.

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-13-00284).

Литература

1. Bredikhin A.A., Fayzullin R.R., Gubaidullin A.T., Bredikhina Z.A. Intermolecular hydrogen bonding in alpha-hydroxy carboxylic acids crystals: Connectivity, synthons, supramolecular motifs // *Crystals*. – 2022. – V. 12, No 10. – Art. 1479. – doi: 10.3390/cryst12101479.
2. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery Jr J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. *Gaussian 16*, Revision A.03. – Wallingford: Gaussian, Inc., 2016.
3. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple // *Phys. Rev. Lett.* – 1996. – V. 77, No 18. – P. 3865–3868. – doi: 10.1103/PhysRevLett.77.3865.
4. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple // *Phys. Rev. Lett.* – 1997. – V. 78, No 7. – P. 1396. – doi: 10.1103/PhysRevLett.78.1396.
5. Rassolov V.A., Ratner M.A., Pople J.A., Redfern P.C., Curtiss L.A. 6-31G* basis set for third-row atoms // *J. Comp. Chem.* – 2001. – V. 22, No 9. – P. 976–984. – doi: 10.1002/jcc.1058.
6. Bader R.F.W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. – N. Y.: Oxford Univ. Press, 1990. – xviii, 438 p.
7. Keith T.A. AIMAll (Version 19.10.12). – URL: <https://aim.tkgristmill.com/>.
8. Lodochnikova O.A., Startseva V.A., Nikitina L.E., Bodrov A.V., Klimovitskii A.E., Klimovitskii E.N., Litvinov I.A. When two symmetrically independent molecules must be different: “Crystallization-induced diastereomerization” of chiral pinanyl sulfone // *CrystEngComm*. – 2014. – V. 16, No 20. – P. 4314–4321.
9. Lodochnikova O.A., Gerasimova D.P., Plemenkov V.V. From classical to supramolecular dynamic stereochemistry: Double crystallization-induced diastereomerization of thiazine sulfonamide // *Chirality*. – 2021. – V. 33, No 7. – P. 409–420. – doi: 10.1002/chir.23316.
10. Французова Л.В., Герасимова Д.П., Лодочникова О.А. Стереохимические особенности воспроизведения устойчивого димерного мотива в кристаллах производных BODIPY при переходе от ахирального к хиральному заместителю в мезо-положении // *Журн. структ. химии*. – 2022. – Т. 63, Вып. 12. – Art. 102362. – doi: 10.26902/JSC_id102362.
11. Герасимова Д.П., Гильфанов И.Р., Павельев Р.С., Никитина Л.Е., Лодочникова О.А. Формирование симметричного вторичного упаковочного мотива как причина кристаллизации энантиочистого ментанилсульфона с двумя независимыми молекулами // *Журн. структ. химии*. – 2023. – Т. 64, Вып. 1. – Art. 104593. – doi: 10.26902/JSC_id104593.

Поступила в редакцию 23.12.2022

Принята к публикации 13.02.2023

Герасимова Дарья Павловна, младший научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследований

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия

E-mail: darya.p_gerasimova@mail.ru

Французова Любовь Вадимовна, лаборант-исследователь лаборатории дифракционных методов исследований

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия

E-mail: lubovfrancuzova48@mail.ru

Файзуллин Роберт Рустемович, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследований

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия

E-mail: robert.fayzullin@gmail.com

Лодочникова Ольга Александровна, кандидат химических наук, заведующий лабораторией дифракционных методов исследований

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия

E-mail: lod_olga@mail.ru

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI
(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2023, vol. 165, no. 1, pp. 49–57

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.49-57

Theoretical Study of the Association of Aryl Derivatives of Lactic Acid

D.P. Gerasimova, L.V. Frantsuzova, R.R. Fayzullin, O.A. Lodochnikova

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,

Russian Academy of Sciences, Kazan, 420088 Russia

E-mail: *darya.p.gerasimova@mail.ru, **lubovfrancuzova48@mail.ru,

robert.fayzullin@gmail.com, *lod_olga@mail.ru

Received December 23, 2022; Accepted February 13, 2023

Abstract

A theoretical study of the association of phenyl and *ortho*-substituted aryl derivatives of lactic acid was carried out. Two variants of hydrogen-bonded associates in the gas phase were calculated: non-classical, actually found in the crystals, and simulated classical dimers. The energy advantage of classical dimers and the non-equivalence of diastereotopic electron lone pairs at the carbonyl oxygen atom were shown.

Keywords: hydrogen-bonded dimer, carboxylic acids, electron lone pairs

Acknowledgements. This study was supported by the Russian Science Foundation (project no. 22-13-00284).

Figure Captions

Scheme 1. Structural formulas of the studied compounds.

Scheme 2. General layout of *a*) non-classical (actual) and *b*) classical (simulated) dimers.

Scheme 3. *pro-E* and *pro-Z* stereodescriptors of diastereotopic atoms and electron lone pairs.

Fig. 1. a) Classical dimers of compounds 1–3 illustrated by the example of compound 1; b) classical dimer of compound 4.

Fig. 2. a) Non-classical dimer of compound 1; b) non-classical dimer of compound 2; c) non-classical dimer of compounds 3 and 4 illustrated by the example of compound 3.

References

1. Bredikhin A.A., Fayzullin R.R., Gubaidullin A.T., Bredikhina Z.A. Intermolecular hydrogen bonding in α -hydroxy carboxylic acids crystals: Connectivity, synthons, supramolecular motifs. *Crystals*, 2022, vol. 12, no. 10, art. 1479. doi: 10.3390/cryst12101479.
2. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery Jr J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. *Gaussian 16, Revision A.03*. Wallingford, Gaussian, Inc., 2016.
3. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.*, 1996, vol. 77, no. 18, pp. 3865–3868. doi: 10.1103/PhysRevLett.77.3865.
4. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.*, 1997, vol. 78, no. 7, p. 1396. doi: 10.1103/PhysRevLett.78.1396.
5. Rassolov V.A., Ratner M.A., Pople J.A., Redfern P.C., Curtiss L.A. 6-31G* basis set for third-row atoms. *J. Comp. Chem.*, 2001, vol. 22, no. 9, pp. 976–984. doi: 10.1002/jcc.1058.
6. Bader R.F.W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. New York, Oxford Univ. Press, 1990. xviii, 438 p.
7. Keith T.A. AIMAll (Version 19.10.12). Available at: <https://aim.tkgristmill.com/>.
8. Lodochnikova O.A., Startseva V.A., Nikitina L.E., Bodrov A.V., Klimovitskii A.E., Klimovitskii E.N., Litvinov I.A. When two symmetrically independent molecules must be different: “Crystallization-induced diastereomerization” of chiral pinanyl sulfone. *CrystEngComm*, 2014, vol. 16, no. 20, pp. 4314–4321.
9. Lodochnikova O.A., Gerasimova D.P., Plemenkov V.V. From classical to supramolecular dynamic stereochemistry: Double crystallization-induced diastereomerization of thiazine sulfonamide. *Chirality*, 2021, vol. 33, no. 7, pp. 409–420. doi: 10.1002/chir.23316.
10. Frantsuzova L.V., Gerasimova D.P., Lodochnikova O.A. Stereochemical features of reproducing a stable dimeric motif in the crystals of BODIPY derivatives in transitioning from an achiral to a chiral substitute in *meso*-position. *J. Struct. Chem.*, 2022, vol. 63, no. 12, pp. 1913–1922. doi: 10.1134/S0022476622120010.
11. Gerasimova D.P., Gilfanov I.R., Pavelyev R.S., Nikitina L.E., Lodochnikova O.A. Formation of a symmetric secondary packing motif as the reason of the crystallization of enantiopure mentanyl sulfone with two independent molecules. *J. Struct. Chem.*, 2023, vol. 64, no. 1, pp. 69–81. doi: 10.1134/S0022476623010043.

Для цитирования: Герасимова Д.П., Французова Л.В., Файзуллин Р.Р., Лодоchnikova О.А. Теоретическое исследование ассоциации ариловых производных молочной кислоты // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 49–57. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.49-57.

For citation: Gerasimova D.P., Frantsuzova L.V., Fayzullin R.R., Lodochnikova O.A. Theoretical study of the association of aryl derivatives of lactic acid. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 49–57. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.49-57. (In Russian)

ORIGINAL ARTICLE

UDC 543.8:615.322

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.58-67

ULTRASOUND-ASSISTED EXTRACTION OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM *Polyscias fruticosa* (L.) Harms ROOT

L.P.T. Quoc, H.N.Q. Anh

*Institute of Biotechnology and Food Technology, Industrial University of Ho Chi Minh City,
Ho Chi Minh City, 700000 Vietnam*

Abstract

Polyscias fruticosa (L.) Harms root extracts were obtained and separated using ultrasound-assisted extraction (UAE) with the preset optimal parameters, such as solvent/solid (SS) ratio (50/1, mL g⁻¹), ethanol concentration (40%, v/v), temperature (45 °C), and extraction time (20 min). The best values of the total phenolic content (TPC) and antioxidant capacity (AC) of the extracts under these extraction conditions were 2.13 ± 0.02 mg of gallic acid equivalents (GAE) per gram of dry sample weight (DW) for TPC and $78.13 \pm 0.25\%$ for AC. In addition, the structure of the plant material was examined by scanning electron microscopy (SEM): it was revealed that the structure of the residues changed completely as a result of the ultrasound treatment compared to the initial material.

Keywords: ethanol, herb, phenolic compounds, *Polyscias fruticosa*, UAE

Introduction

Recently, evidence has been mounting that phenolic compounds possess many properties beneficial for human health, such as antibacterial and antioxidant activities, thus suggesting their therapeutic utility for preventing cancer, cardiovascular disease, obesity, and diabetes [1]. Phenolics are substances having an aromatic ring linking with one or more hydroxyl substituents and classified as secondary metabolites in plants with different structures and functions. Generally, they can be typed as either soluble in water (phenolic acids, phenylpropanoids, flavonoids, and quinones) or not (condensed tannins, lignins, and cell-wall bound hydroxycinnamic acids) [2].

Some plants are known to be rich in phenolic compounds. Among them are species of the genus *Polyscias* (Araliaceae) that are widely used for medicinal purposes (roots and leaves) and as a food source. To date, 97 bioactive compounds from various chemical classes have been isolated from them, and these are mostly phenolic compounds (flavonoids). For instance, quercetin-3-*O*-*D*-glucopyranoside, aglycone luteolin, diglycoside tamaraxetin 3, 7-di-*O*- α -L-rhamnopyranoside have been isolated from *P. fulva*, *P. nodosa*, and *P. balfouriana*, respectively [3]. In addition, some phenolic acids, including chlorogenic, caffeic, and ferulic acids, have been detected in the extracts of *P. filicifolia* shoots using UHPLC-DAD-MS/MS analysis [4]. Of special interest is *P. fruticosa*, which is widely cultivated in Vietnam. It thrives in environments with medium humidity and temperatures varying from 16 to 29 °C. This plant exhibits antipyretic, anti-inflammatory, and analgesic action, as well as α -glucosidase

inhibitory and antidiabetic activities [5]. An exciting feature of *P. fruticosa* is that specific phenolic compounds in its roots and leaves are strong, yet poorly studied: one of the most important finding related to it was made by Mai [6] – using the HPLC method, she revealed that *P. fruticosa* leaves are a source of high levels of quercetin. The latter is a plant flavonol from the flavonoid group of polyphenols and of medical value due to its antioxidant, antiulcer, anti-inflammatory, antibacterial, and antiviral activities, as well as therapeutic potential in the treatment of cardiovascular and neurodegenerative disorders [7]. According to Do [8], *P. fruticosa* also contains alkaloids, tannins, saponins, amino acids, and B vitamins in high amounts. This adds to many previous studies that reported only the presence of saponins in *P. fruticosa* [9, 10]. Until now, the phenolic composition of this plant material, especially polyphenols extraction, have received little attention from researchers.

Only a few studies have reported the presence of phenolic compounds in *P. fruticosa*. Le et al. [11] measured the concentration of quercetin in *P. fruticosa* leaves ($0.332 \text{ mg g}^{-1} \text{ DW}$), as well as flavonoids and total polyphenols in its roots ($86.13 \text{ } \mu\text{g QE mg}^{-1} \text{ DW}$ and $125.37 \text{ } \mu\text{g GAE mg}^{-1} \text{ DW}$, respectively) [12]. Nguyen et al. [13] showed that the DPPH and ABTS antioxidant activities of *P. fruticosa* root extracts had IC_{50} values of $96.14 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ and $38.76 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$, respectively. Hence, they suggested that this material can be used in dietary applications and for reducing oxidative stress. In these studies, the extraction process was almost exclusively performed by the conventional method, and the authors focused on the effects of extraction, cultivation, and storage conditions of *P. fruticosa* on the changes in total phenolic content and antioxidant capacity.

Ultrasound-assisted extraction (UAE) is an alternative technique, in which the extraction process runs with the help of ultrasound waves. Two main factors that enhance the UAE efficiency are cell disruption and effective mass transfer [14]. This method is of major significance in food processing and analysis owing to the growing industrial demand for sustainable development. Ultrasound generates cavitation bubbles in the biological matrix. It has been rated as helpful for achieving high yields and extraction rates of bioactive compounds, especially phenolic compounds [15]. Probe and bath systems are the two ways of applying ultrasound waves to the sample. Bath sonicators can be used for a range of samples simultaneously with high extraction yields and are also suitable for laboratory use. Compared to the conventional methods (maceration, percolation, and Soxhlet method), UAE is simple, inexpensive, applies for various solvents, and easily scaled up for industrial purposes [16]. Particularly, it can offer substantial environmental benefits and has great potential for further advance and application, especially in the food and pharmaceutical fields. Therefore, the purpose of this research was to determine the extraction conditions using UAE in order to obtain the best yield from the extract of *P. fruticosa* root.

1. Material and Methods

1.1. Plant material and sample preparation. For this study, we selected the roots of *Polyscias fruticosa* (L.) Harms. from Tra Vinh province (Vietnam) that were aged 4–5 years. They were washed with tap water, drained, sliced (2–3 mm thick), and dried at $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ for 4 h in a convection oven (Shel Lab SGO3-2, USA) until the moisture content was lower than 14%. The latter parameter was measured with a moisture analyzer

(Ohaus MB120, China). The dried samples were then ground into a fine powder (particle diameter < 0.5 mm), vacuum-packed, and kept at room temperature until further analysis.

1.2. Chemicals and reagents. The Folin–Ciocalteu (FC) and DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) reagents were bought from the Merck Company (Germany). All organic solvents and other chemicals were of analytical reagent grade.

1.3. Ultrasound-assisted extraction (UAE) process. The powdered material was extracted using an ultrasonic bath (Elmasonic S60 H, 550 W, Germany) at different extraction temperatures (40, 45, 50, 55, and 60 °C), ethanol concentrations (30, 35, 40, 45, and 50%, v/v), extraction times (10, 15, 20, 25, and 30 min), and solvent/solid (SS, v/w, mL g⁻¹) ratios (30/1, 40/1, 50/1, 60/1, and 70/1). The extracts were vacuum-filtered to remove any insoluble residue, and their total polyphenols content (TPC) and antioxidant capacity (AC) were measured.

1.4. Total polyphenols content (TPC). The TPC was analyzed according the FC colorimetric assay of Siddiqua et al. [17]. The results were quantitated on a standard curve obtained with gallic acid as a standard agent at 738 nm by an UV-spectrophotometer (Genesys 20, USA). The TPC was expressed as mg of gallic acid equivalents per gram of dry weight (mg GAE g⁻¹ DW).

1.5. Antioxidant capacity (AC). The AC was evaluated by DPPH assay using the procedure described by Rahman et al. [18]. It was measured spectrophotometrically at 517 nm and expressed in percent of DPPH radical scavenging capacity (RSC):

$$\text{DPPH}_{\text{RSC}} = \frac{\text{OD}_0 - \text{OD}_1}{\text{OD}_0} \cdot 100\%,$$

where OD₀ is the absorbance of the control and OD₁ is the absorbance of the sample.

1.6. Scanning electron microscopy (SEM). A scanning electron microscope (Jeol JSM-6400, USA) operating at 5 kV and vacuum pressure of 0.04 Pa was used to determine the structural changes in the *P. fruticosa* root samples before and after extraction.

1.7. Statistical data analysis. All data were statistically processed with analysis of variance to determine the significance level. Fisher's least significant difference (LSD) procedure was used to calculate the significance of differences between the mean scores. Detailed statistical inference was carried out with the help of the Statgraphics software (Centurion XV).

2. Results and Discussion

2.1. Effect of SS ratios on the UAE yield. At the first stage, samples were isolated under the following fixed extraction conditions: extraction time 20 min, temperature 50 °C, and ethanol concentration 50% (v/v). The SS ratio was raised from 30/1 to 70/1 (mL g⁻¹) to determine the efficiency of the extraction process. Table 1 illustrates that the extraction yield increased steadily as the SS ratio grew from 30/1 to 50/1 (mL g⁻¹). Then, both TPC and AC values decreased slightly at higher SS ratios. The best TPC and AC values were 2.03 ± 0.02 mg GAE g⁻¹ DW and 77.59 ± 0.23% at the ratio of 50/1 (mL g⁻¹), respectively.

Table 1

Effect of the SS ratio on TPC and AC of the extract

SS ratios (mL g ⁻¹)	30/1	40/1	50/1	60/1	70/1
TPC (mg GAE g ⁻¹ DW)	1.53 ± 0.02 ^a	1.77 ± 0.05 ^c	2.03 ± 0.02 ^e	1.86 ± 0.02 ^d	1.69 ± 0.05 ^b
AC (DPPH _{RSC} , %)	70.67 ± 0.36 ^a	75.59 ± 0.22 ^b	77.59 ± 0.23 ^c	77.30 ± 0.21 ^c	75.66 ± 0.28 ^b

Values are the mean ± standard deviation of triplicate analyses. Different superscript letters (a, b, c, etc.) in the same row indicate significant differences between the SS ratios ($p < 0.05$) as measured by Fisher's LSD test.

The positive effect of increasing the SS ratio was also reported by Quoc and Muoi [19] who isolated polyphenols from *Polygonum multiflorum* Thunb. roots using UAE: the highest process yield was achieved when the SS ratio was increased from 20/1 to 30/1 (mL g⁻¹). This trend has been also observed in other studies [20, 21]. However, when equilibrium is reached, the soluble compounds no longer diffuse into the solvent [22]. Therefore, if the solvent volume is too large, the extraction yield increases insignificantly, which is time consuming. At lower SS ratios, it is impossible to extract the material completely. On the other hand, the SS ratio depends on the type and size of materials and the level of soluble components.

Based on the above results, the SS ratio of 50/1 (mL g⁻¹) was considered suitable to evaluate the TPC and AC for the subsequent experiment.

2.2. Effect of ethanol concentration on the UAE yield. The experiment was performed at the SS ratio of 50/1 (mL g⁻¹), temperature 50 °C, and extraction time 20 min. Ethanol concentrations varied from 30 to 50% (v/v). The results in Table 2 show that the TPC values slightly increased, reached 2.03 ± 0.02 mg GAE g⁻¹ DW at the ethanol concentration of 40% (v/v), and then slowly decreased at higher ethanol concentrations; the AC value remained unchanged at all concentrations studied. This indicates that the AC values do not depend on the ethanol concentrations from 30 to 50% (v/v).

Ethanol is a promising environmentally friendly solvent and thus an important ingredient in food production. The presence of water in the ethanol feed increases the mixture polarity; in this case, ethanol concentrations have a medium polarity and can improve the TPC value of the extracts. Compared to a pure solvent, water can penetrate easily into the plant cells, raise the polarity of the solvent, and reduce its viscosity; with suitable polarity, soluble chemical components are easily released, and the extraction efficiency becomes enhanced significantly [23]. The successful use of aqueous ethanol as a solvent to extract polyphenols from *P. fruticosa* roots has been described in the literature [12, 13]. The optimal ethanol concentration obtained in this study was essentially different from those found in other works. Tabaraki et al. [24] and Wang et al. [25] isolated polyphenols from pomegranate peel and *Sparganii rhizoma* using UAE at the ethanol concentrations of 70% (v/v) and 80% (v/v), respectively. These variations can be explained by the different polarities and soluble components of the materials. Therefore, the ethanol concentration of 40% (v/v) was set for the next step, which aimed to evaluate the UAE yield.

2.3. Effect of temperature on the UAE yield. Temperature is one of the important parameters in the UAE process. In this study, temperatures were evaluated in the range from 40 to 60 °C with other fixed parameters: SS ratio 50/1 (mL g⁻¹), ethanol concentration 40% (v/v), and extraction time 20 min.

Table 2

Effect of the ethanol concentration on TPC and AC of the extract

Ethanol concentration (% v/v)	30	35	40	45	50
TPC (mg GAE g ⁻¹ DW)	1.73 ± 0.03 ^a	1.86 ± 0.02 ^b	2.03 ± 0.02 ^c	1.82 ± 0.02 ^b	2.01 ± 0.02 ^c
AC (DPPH _{RSC} , %)	77.44 ± 0.26 ^a	77.46 ± 0.42 ^a	77.51 ± 0.26 ^a	77.46 ± 0.15 ^a	77.36 ± 0.34 ^a

Values are the mean ± standard deviation of triplicate analyses. Different superscript letters (a, b, c, etc.) in the same row indicate significant differences between the ethanol concentrations ($p < 0.05$) as measured by Fisher's LSD test.

Table 3

Effect of the extraction temperature on TPC and AC of the extract

Temperature (°C)	40	45	50	55	60
TPC (mg GAE g ⁻¹ DW)	1.82 ± 0.01 ^a	2.13 ± 0.03 ^d	2.02 ± 0.01 ^c	1.89 ± 0.04 ^b	1.85 ± 0.04 ^{ab}
AC (DPPH _{RSC} , %)	77.16 ± 0.24 ^a	78.06 ± 0.16 ^b	77.53 ± 0.33 ^a	77.16 ± 0.24 ^a	77.12 ± 0.09 ^a

Values are the mean ± standard deviation of triplicate analyses. Different superscript letters (a, b, c, etc.) in the same row indicate significant differences between the ethanol temperatures ($p < 0.05$) as measured by Fisher's LSD test.

As seen in Table 3, the extraction yield increased slowly at the temperature from 40 to 45 °C; the TPC and AC values at 45 °C were 2.13 ± 0.03 mg GAE g⁻¹ DW and $78.06 \pm 0.16\%$, respectively. Thereafter, they declined slightly.

High temperature reduces the surface tension and viscosity of the solvent and enables the solvent to easily penetrate into the plant cells, thereby resulting in a high extraction yield [26]. However, bioactive compounds are thermally sensitive and get degraded at high temperatures. According to Vinatoru [27], UAE generates compressed cavitation bubbles and leads to their collapse at extremely high local temperature and pressure; the cell matrix is opened, and extractives are released. In general, the extraction temperature used in this study was relatively lower than the temperatures used in previous studies. For example, Aybastier et al. [28] and Sahin et al. [29] isolated phenolic compounds from blackberry leaves and *Artemisia absinthium* by using UAE at 66–68 °C and 64–70 °C, respectively. This demonstrates that the phenolic compounds contained in *P. fruticosa* are more sensitive to temperature than those in other plant materials.

Consequently, the extraction temperature of 45 °C is the best choice to gain the maximum extraction yield for the next step.

2.4. Effect of extraction time on the UAE yield. The variations in the TPC and AC values were examined at various time intervals (10, 15, 20, 25, and 30 min), solvent concentration of 40% (v/v), SS ratio of 50/1 (mL g⁻¹), and temperature of 45 °C. The influence of the extraction period on the yield was significant ($p < 0.05$). The optimal TPC and AC values were 2.13 ± 0.02 mg GAE/g DW and $78.13 \pm 0.25\%$, respectively, for the interval of 20 min (Table 4). These values were much higher than those obtained by Nguyen [30] who also extracted polyphenols from *P. fruticosa* roots (0.124 – 0.313 mg GAE g⁻¹ DW for TPC and 20.36 – 29.42% for DPPH_{RSC}).

Table 4

Effect of the extraction time on TPC and AC of the extract

Extraction time (min)	10	15	20	25	30
TPC (mg GAE g ⁻¹ DW)	1.66 ± 0.03 ^b	1.88 ± 0.04 ^c	2.13 ± 0.02 ^d	2.13 ± 0.04 ^d	1.09 ± 0.02 ^a
AC (DPPH _{RSC} , %)	78.01 ± 0.16 ^c	78.12 ± 0.16 ^c	78.13 ± 0.25 ^c	77.44 ± 0.16 ^b	76.71 ± 0.17 ^a

Values are the mean ± standard deviation of triplicate analyses. Different superscript letters (a, b, c, etc.) in the same row indicate significant differences between the extraction times ($p < 0.05$) as measured by Fisher's LSD test.

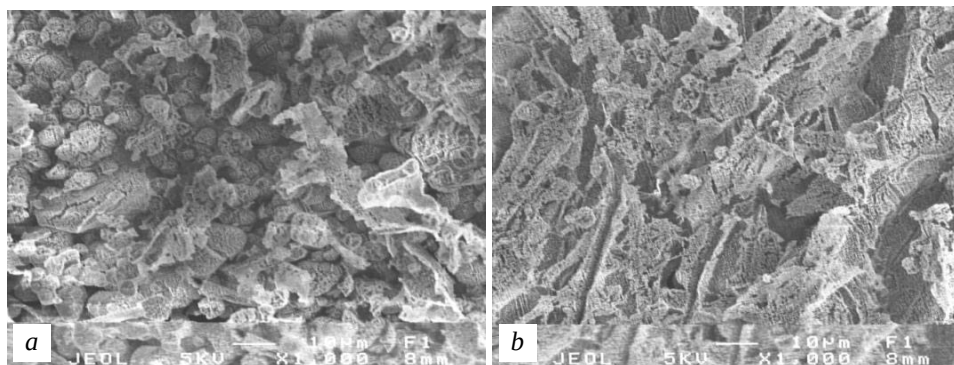


Fig. 1. Structure of the plant material before (a) and after (b) UAE

The extraction time also plays a major role in the UAE process. If it is short, the extractives are not completely released into the solvent, which results in a low extraction efficacy. In contrast, if the extraction time is long, the bioactive compounds in the extract are exposed to high temperature or oxygen in the surrounding environment, leading to their degradation. The extraction time of 20 min used in this study can be regarded as relatively short; it is similar to that used in the extraction of polyphenols from the seed shells of *Euryale ferox* (21 min) [31] and shorter than that selected for blackberry leaves (105–107 min) [28]. This can be explained by the fact that the extraction time strongly depends on the content of extractives in the material, as well as on the size and structure of the sample. Hence, the extraction time of 20 min was chosen for the experiments in this study.

2.5. Effect of UAE on the structure of the material. At the optimum extraction parameters determined above, the powdered sample and the residue after the UAE treatment were analyzed using SEM. Fig. 1, a shows that the sample particles were quite small ($< 10 \mu\text{m}$) and some plant cells were larger and considerably dispersed. The surface of the sample particles had many small pores. After the UAE treatment, the residue micromorphology changed completely as compared to the initial sample. Many large cleft, rough surfaces (Fig. 1, b) appeared. Our results are similar to those reported by Chemat et al. [32] and Ho et al. [33] who extracted polyphenols from caraway seeds and misai kucing, respectively. Fig. 1, b shows the plant cells damaged by ultrasound waves. Ultrasonic energy may affect the diffusion boundary layer by surface vibration and expansion of the material that influence the mass transfer [34]. As a result, the extraction efficiency increases.

Conclusions

The results obtained by us confirm that aqueous ethanol can be recommended as the best solvent to extract phenolic compounds from *P. fruticosa* roots. In our study, the extraction yield was determined by all extraction factors. The most suitable conditions for UAE were as follows: SS ratio 50/1 (mL g⁻¹), ethanol concentration 40% (v/v), temperature 45 °C, and extraction interval 20 min. The highest TPC and AC values were 2.13 ± 0.02 mg GAE g⁻¹ DW and $78.13 \pm 0.25\%$, respectively. The SEM examination showed that ultrasound waves cause destruction of plant cells and increase the TPC and AC values.

Acknowledgments. This research was performed at the Institute of Biotechnology and Food Technology, Industrial University of Ho Chi Minh City (Vietnam).

The authors would like to thank Bui Thi Huyen Phuong, Nguyen Thi My Tien, and Tran Quoc Thang for their helpful advice on various technical issues examined in this paper.

References

1. Déléris P., Nazih H., Bard J.-M. Seaweeds in human health. In: Fleurence J., Levine I., (Eds.) *Seaweed in Health and Disease Prevention*. Ch. 10. London, Elsevier, Acad. Press, 2016, pp. 319–367.
2. Haminiuk C.W.I., Maciel G.M., Plata-Oviedo M.S.V., Peralta R.M. Phenolic compounds in fruits – an overview. *Int. J. Food Sci. Technol.*, 2012, vol. 47, no. 10, pp. 2023–2044. doi: 10.1111/j.1365-2621.2012.03067.x.
3. Ashmawy N.S., Gad H.A., Ashour M.L., El-Ahmady S.H., Singab A.N.B. The genus *Polyscias* (Araliaceae): A phytochemical and biological review. *J. Herb. Med.*, 2020, vol. 23, art. 100377. doi: 10.1016/j.hermed.2020.100377.
4. Figat R., Śliwińska A., Stochmal A., Soluch A., Sobczak M., Zgadzaj A., Sykłowska-Baranek K., Pietrosiuk A. Antigenotoxic, anti-photogenotoxic, and antioxidant properties of *Polyscias filicifolia* shoots cultivated in vitro. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 5, art. 1090. doi: 10.3390/molecules25051090.
5. Luyen N.T., Dang N.H., Binh P.T.X., Hai N.T., Dat N.T. Hypoglycemic property of triterpenoid saponin PFS isolated from *Polyscias fruticosa* leaves. *An. Acad. Bras. Ciênc.*, 2018, vol. 90, no. 3, pp. 2881–2886. doi: 10.1590/0001-3765201820170945.
6. Mai N.P. Cultivation method for producing Ming aralia (*Polyscias fruticosa* (L.) Harms) under saline conditions. *Master of Science Thesis*. Thailand, Kasetsart University, 2020, 78 p.
7. David A.V.A., Arulmoli R., Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacogn. Rev.*, 2016, vol. 10, no. 20, pp. 84–89.
8. Do T.L. Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, 2004, 1274 p. (In Vietnamese)
9. Pakianathan B.M.N.N., Venkataswamy R., Divakar M.C. A pharmacognostic report on the leaf and root of *Polyscias fruticosa* (L.) Harms. *Ancient Sci. Life*, 1998, vol. 18, no. 2, pp. 165–172.
10. Hau N.T., Nhu Thao L.T., Minh T.V. Cultivation of leaf-tissue of *Polyscias fruticosa* (L.) Harms for quantity of saponin accumulation. *Acad. J. Biol.*, 2015, vol. 37, no. 1se, pp. 184–189. doi: 10.15625/0866-7160/v37n1se.6108.

11. Le H.H., Pham T.P., Nguyen T.H., Ho B.D., Nguyen Q.H. Study of ultrasound-assisted acid hydrolysis to obtain quercetin and their antioxidant activities from some plants. *VNU J. Sci.: Nat. Sci. Technol.*, 2019 vol. 35, no. 4, pp. 88–95. doi: 10.25073/2588-1140/vnunst.4961.
12. Nguyen N.Q., Nguyen V.T., Nguyen D.V., Nguyen T.H.P., Truong T.H., Nguyen Q.T., Ngo T.L.G., Le T.T.T., Nguyen D.K., Le K.P. Evaluate the total polyphenol, flavonoid and antioxidant activity of dinh lang roots (*Polyscias fruticosa* (L.) Harm) naturalli grown and cultivated by aeroponic methods. *J. Sci. Technol. – NTTU*, 2019, vol. 8, pp. 38–41. (In Vietnamese)
13. Nguyen N.Q., Nguyen M.T., Nguyen V.T., Le V.M., Trieu L.H., Le X.T., Khang T.V., Giang N.T.L., Thach N.Q., Hung T.T. The effects of different extraction conditions on the polyphenol, flavonoids components and antioxidant activity of *Polyscias fruticosa* roots. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.*, 2020, vol. 736, art. 022067. doi: 10.1088/1757-899X/736/2/022067.
14. Azwanida N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med. Aromat. Plants*, 2015, vol. 4, no. 3, art. 1000196. doi: 10.4172/2167-0412.1000196.
15. Wen C., Zhang J., Zhang H., Dzah C.S., Zandile M., Duan Y., Ma H., Luo X. Advances in ultrasound assisted extraction of bioactive compounds from cash crops – A review. *Ultrason. Sonochem.*, 2018, vol. 48, pp. 538–549. doi: 10.1016/j.ultsonch.2018.07.018.
16. Khoddami A., Wilkes M.A., Roberts T.H. Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*, 2013, vol. 18, no. 2, pp. 2328–2375. doi: 10.3390/molecules18022328.
17. Siddiqua A., Premakumari K.B., Sultana R., Vithya, Savitha. Antioxidant activity and estimation of total phenolic content of *Muntingia calabura* by colorimetry. *Int. J. ChemTech Res.*, 2010, vol. 2, no. 1, pp. 205–208.
18. Rahman M.M., Islam M.B., Biswas M., Khurshid Alam A.H.M. In vitro antioxidant and free radical scavenging activity of different parts of *Tabebuia pallida* growing in Bangladesh. *BMC Res. Notes*, 2015, vol. 8, art. 621.
19. Quoc L.P.T., Muoi N.V. Ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from *Polygonum multiflorum* Thunb. roots. *Bulg. J. Agric. Sci.*, 2018, vol. 24, no. 2, pp. 229–235.
20. Cacace J.E., Mazza G. Mass transfer process during extraction of phenolic compounds from milled berries. *J. Food Eng.*, 2003, vol. 59, no. 4, pp. 379–389. doi: 10.1016/s0260-8774(02)00497-1.
21. Al-Farsi M.A., Lee C.Y. Optimization of phenolics and dietary fibre extraction from date seeds. *Food Chem.*, 2008, vol. 108, no. 3, pp. 977–985. doi: 10.1016/j.foodchem.2007.12.009.
22. Herodež Š.S., Hadolin M., Škerget M., Knez Ž. Solvent extraction study of antioxidants from Balm (*Melissa officinalis* L.) leaves. *Food Chem.*, 2003, vol. 80, no. 2, pp. 275–282. doi: 10.1016/s0308-8146(02)00382-5.
23. Mandal V., Mandal S.C. Design and performance evaluation of a microwave based low carbon yielding extraction technique for naturally occurring bioactive triterpenoid: Oleanolic acid. *Biochem. Eng. J.*, 2010, vol. 50, nos. 1–2, pp. 63–70. doi: 10.1016/j.bej.2010.03.005.
24. Tabaraki R., Heidarizadi E., Benvidi A. Optimization of ultrasonic-assisted extraction of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel antioxidants by response surface methodology. *Sep. Purif. Technol.*, 2012, vol. 98, pp. 16–23. doi: 10.1016/j.seppur.2012.06.038.
25. Wang X., Wu Y., Chen G., Yue W., Liang Q., Wu Q. Optimisation of ultrasound assisted extraction of phenolic compounds from *Sparganii rhizoma* with response surface methodology. *Ultrason. Sonochem.*, 2013, vol. 20, no. 3, pp. 846–854. doi: 10.1016/j.ultsonch.2012.11.007.
26. Miron T.L., Plaza M., Bahrim G., Ibáñez E., Herrero M. Chemical composition of bioactive pressurized extracts of Romanian aromatic plants. *J. Chromatogr. A*, 2011, vol. 1218, no. 30, pp. 4918–4927. doi: 10.1016/j.chroma.2010.11.055.

27. Vinatoru M. An overview of the ultrasonically assisted extraction of bioactive principles from herbs. *Ultrason. Sonochem.*, 2001, vol. 8, no. 3, pp. 303–313. doi: 10.1016/S1350-4177(01)00071-2.
28. Aybastier O., Isik E., Sahin S., Demir C. Optimization of ultrasonic-assisted extraction of antioxidant compounds from blackberry leaves using response surface methodology. *Ind. Crops Prod.*, 2013, vol. 44, pp. 558–565. doi: 10.1016/j.indcrop.2012.09.022.
29. Şahin S., Aybastier Ö., Işık E. Optimisation of ultrasonic-assisted extraction of antioxidant compounds from *Artemisia absinthium* using response surface methodology. *Food Chem.*, 2013, vol. 141, no. 2, pp. 1361–1368. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.04.003.
30. Nguyen M.P. Changes of phytochemical, antioxidant characteristics of *Polyscias fruticosa* rhizomes during convective and freeze drying. *Biosci. Res.*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 323–326.
31. Liu Y., Wei S., Liao M. Optimization of ultrasonic extraction of phenolic compounds from *Euryale ferox* seed shells using response surface methodology. *Ind. Crops Prod.*, 2013, vol. 49, pp. 837–843. doi: 10.1016/j.indcrop.2013.07.023.
32. Chemat S., Lagha A., AitAmar H., Bartels P.V., Chemat F. Comparison of conventional and ultrasound-assisted extraction of carvone and limonene from caraway seeds. *Flavour Fragrance J.*, 2004, vol. 19, no. 3, pp. 188–195. doi: 10.1002/ffj.1339.
33. Ho S.K., Tan C.P., Thoo Y.Y., Abas F., Ho C.W. Ultrasound-assisted extraction of antioxidants in Misai Kucing (*Orthosiphon stamineus*). *Molecules*, 2014, vol. 19, no. 8, pp. 12640–12659. doi: 10.3390/molecules190812640.
34. Esclapez M.D., García-Pérez J.V., Mulet A., Cárcel J.A. Ultrasound-assisted extraction of natural products. *Food Eng. Rev.*, 2011, vol. 3, pp. 108–120. doi: 10.1007/s12393-011-9036-6.

Received November 2, 2022

Accepted December 5, 2022

Le Pham Tan Quoc, PhD in Food Science and Technology, Lecturer

Institute of Biotechnology and Food Technology, Industrial University of Ho Chi Minh City

Ward 4, Go Vap District, Ho Chi Minh City, 700000 Vietnam

E-mail: lephamtanquoc@iuh.edu.vn

Huynh Nguyen Que Anh, MSc in Food and Beverage Technology, Lecturer

Institute of Biotechnology and Food Technology, Industrial University of Ho Chi Minh City

Ward 4, Go Vap District, Ho Chi Minh City, 700000 Vietnam

E-mail: huynhnguyenqueanh@iuh.edu.vn

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 543.8:615.322

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.58-67

Экстракция с ультразвуковой обработкой фенольных соединений из корня *Polyscias fruticosa* (L.) Harms

Л.Ф.Т. Куок, Х.Н.К. Ань

Институт биотехнологий и пищевых технологий, Промышленный университет Хошимина,
г. Хошимин, 700000, Вьетнам

Аннотация

Получены экстракты корня *Polyscias fruticosa* (L.) Harms с помощью метода экстракции с ультразвуковой обработкой (Э-УЗ) при следующих экспериментально установленных оптимальных параметрах: соотношение растворитель/твёрдое вещество – 50/1, мл/г; концентрация

этанол – 40%, об.; температура – 45°C; и время экстракции – 20 мин. Для исследуемых экстрактов определены наилучшие значения общего содержания фенольных соединений (ОФ) и антиоксидантной емкости (АОЕ), которые составили 2.13 ± 0.02 мг эквивалентов галловой кислоты (ГК) на грамм сухого веса (СВ) образца для ОФ и $78.13 \pm 0.25\%$ для АОЕ. Кроме того, с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) показано, что обработка ультразвуком полностью изменяет структуру растительного материала по сравнению с его исходным состоянием.

Ключевые слова: этанол, лекарственное растение, фенольные соединения, *Polyscias fruticosa*, Э-УЗ

Благодарности. Исследование выполнено на базе Института биотехнологий и пищевых технологий Промышленного университета Хошимина (Вьетнам).

Авторы выражают искреннюю благодарность коллегам Буй Тхи Хойан Пхуонг, Нгуен Тхи Ми Тянь и Тран Куок Тханг за ценные рекомендации относительно ряда технических вопросов, рассматриваемых в настоящей статье.

Поступила в редакцию 02.11.2022

Принята к публикации 05.12.2022

Ле Фам Тан Куок, доктор философии в области наук о продуктах питания и их производстве, преподаватель

Институт биотехнологий и пищевых технологий, Промышленный университет Хошимина

р-н. 4, г.о. Го Вап, г. Хошимин, 700000, Вьетнам

E-mail: lephamtanquoc@iuh.edu.vn

Хюен Нгуен Ку Ань, магистр наук в области технологии продуктов питания и напитков, преподаватель

Институт биотехнологий и пищевых технологий, Промышленный университет Хошимина

р-н. 4, г.о. Го Вап, г. Хошимин, 700000, Вьетнам

E-mail: huynhnguyenquanh@iuh.edu.vn

For citation: Quoc L.P.T., Anh H.N.Q. Ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from *Polyscias fruticosa* (L.) Harms root. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 58–67. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.58-67.

Для цитирования: Quoc L.P.T., Anh H.N.Q. Ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from *Polyscias fruticosa* (L.) Harms root // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 58–67. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.58-67.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 543.423.1

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.68-82

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ КИСЛОТ И АЛЮМИНИЯ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ СПЕКТРАЛЬНЫХ ЛИНИЙ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В АТОМНО- ЭМИССИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ МИКРОВОЛНОВО- ИНДУЦИРОВАННОЙ ПЛАЗМЫ

Е.О. Чибирев, Е.К. Конькова, А.Р. Гарифзянов

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

Аннотация

Для получения достоверных результатов при количественном определении редкоземельных элементов (РЗЭ) с использованием методов атомно-эмиссионной спектроскопии особое значение имеет учет матричных эффектов макрокомпонентов, содержащихся в анализируемых образцах. Растворы, получаемые при жидкофазном и автоклавном вскрытии геологических образцов руд и минералов РЗЭ, содержат значительные количества сильных минеральных кислот, используемых в качестве реагентов, и такие макрокомпоненты проб, как алюминий (алюмосиликаты) и фосфор (фосфаты в апатитах). Работа посвящена оценке степени влияния хлороводородной, азотной, серной, ортофосфорной кислот и алюминия на относительную интенсивность ионных аналитических линий La, Ce, Nd, Sm, Gd, Tb, Er, Yb в атомно-эмиссионной спектроскопии микроволново-индуцированной плазмы (АЭС МИП). При повышении концентрации кислот от 0 до 1 М относительная интенсивность спектральных линий всех исследованных РЗЭ монотонно понижается на 10–20%. Депрессирующее влияние алюминия, обусловленное понижением степени ионизации атомов РЗЭ, проявляется существенно сильнее и достигает 70%. Показано, что по пределам обнаружения лантана, церия, гадолиния и эрбия метод АЭС МИП сопоставим с методом атомно-эмиссионной спектроскопии индуктивно-связанной аргоновой плазмы.

Ключевые слова: атомно-эмиссионная спектроскопия, микроволново-индуцированная плазма, редкоземельные элементы, матричные помехи, минеральные кислоты, алюминий

Введение

В настоящее время при определении редкоземельных элементов (РЗЭ) в различных объектах наиболее широкое распространение получили методы оптической атомной спектроскопии: атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС), оптико-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой (ОЭС ИСП) и атомно-эмиссионная спектроскопия микроволново-индуцированной плазмы (АЭС МИП).

В эмиссионной спектроскопии возникновение аналитического сигнала связано с переходом электрона с возбужденного энергетического уровня на основной с испусканием кванта электромагнитного излучения [1]. Наиболее часто для анализа РЗЭ применяется ОЭС ИСП [2], где высокотемпературная плазма генерируется

путем ионизации аргона с использованием высокой частоты [3]. Зона индукции плазмы имеет самую высокую температуру (от 8000 до 10000 К), в аналитической зоне достигается температура 6000–8000 К.

Широкое распространение метода обусловлено низкими пределами обнаружения для большинства элементов в сравнении с другими способами определения содержания металлов. Кроме того, скорость анализа значительно выше в сравнении с другими методами атомной спектроскопии за счет возможности одновременного определения нескольких элементов [4]. Немаловажным является то, что данный метод обладает минимальными матричными помехами в сравнении со своими аналогами, что может быть связано с инертностью и очень высокими температурами горелки [5].

Однако влияние на интенсивность спектральных линий возрастает, если в растворах присутствуют различные легкоионизируемые элементы, и наиболее сильное влияние оказывается при их концентрации свыше 0.01 М. Отметим также, что матричное влияние для ионных линий анализируемых веществ слабее, чем для атомных линий [6]. Введение легкоионизируемых элементов в плазму может вызывать изменение температуры возбуждения и электронной плотности, а также изменение пространственного распределения атомных и ионных частиц и повлиять на механизм возбуждения определенных элементов. В [6] проводилось исследование матричных эффектов в методе ОЭС ИСП, и в качестве одной из основных причин матричных влияний признано изменение локальной плотности электронов, а оно, в свою очередь, может привести к смещению ионизационного равновесия в плазме. В работе [7] была приведена термодинамическая модель процессов в ОЭС ИСП и было подтверждено, что влияние матричных элементов проявляется за счет смещения ионизационного равновесия в плазме и оно максимально при низких температурах плазмы. Возникновение помех также может быть связано с образованием труднолетучих соединений.

Немаловажным является изучение матричного влияния минеральных кислот на аналитический сигнал исследуемых веществ, поскольку они используются для перевода металлов в раствор в различных методах металлургии. Известно, что кислоты понижают аналитический сигнал ряда металлов (депрессирующий характер влияния), причем степень влияния кислот неодинакова для различных элементов [8]. В работе [9] кислоты по степени депрессирующего воздействия располагаются в следующий ряд: $\text{HCl} < \text{HNO}_3 < \text{HClO}_4 < \text{H}_3\text{PO}_4 < \text{H}_2\text{SO}_4$.

Более того, ОЭС ИСП имеет сложный эмиссионный спектр и высокий уровень оптических помех [10]. Поэтому актуальной проблемой является поиск иных вариантов эмиссионной спектроскопии с плазменным источником возбуждения спектров. Один из них – атомно-эмиссионная спектроскопия микроволново-индуцированной плазмы.

Ключевой особенностью метода АЭС МИП является использование в качестве плазмообразующего газа более доступного азота вместо аргона, что значительно сокращает эксплуатационные расходы. Однако азотная плазма имеет свойства, отличные от более распространенной индуктивно связанной аргоновой плазмы [11, 12].

Микроволновая индуцированная плазма создается за счет микроволнового излучения, которое заполняет резонатор и заставляет электроны в газе-носителе

плазмы колебаться. Колеблющиеся электроны сталкиваются с другими атомами в газе, создавая и поддерживая высокотемпературную плазму. Одним из важнейших условий получения микроволновой индуцированной плазмы является отсутствие контакта с электрическими проводниками. Контакт может происходить только через какой-либо диэлектрический барьер, например: слой газа, стенка диэлектрика и т. д. [13]. Основной принцип работы микроволновой плазмы следующий: плазменная горелка должна располагаться в такой области резонатора, где находится максимальная напряженность электрического или магнитного поля [14].

Для генерации микроволн, как правило, используются магнетроны или твердотельные устройства. Основное отличие МИП от ИСП – более низкая температура плазмы в аналитической зоне – около 5000 °С. Это может приводить к менее эффективному термическому разложению образца и возникновению матричных помех.

В работе [15] было исследовано влияние легкоионизируемых элементов на 35 аналитов, чтобы получить более полную картину поведения аналита в источнике возбуждения такого типа. Добавление натрия в растворы металлов повышает относительную интенсивность, тогда как в [16] при исследовании ОЭС ИСП такого эффекта получено не было. Был сделан вывод о том, что усиление или подавление излучения линии аналита зависит от спектрохимической природы данного элемента, а именно его потенциала возбуждения и ионизации, а также от электронной конфигурации.

Немаловажным является и наличие кислот в растворах анализируемых элементов. Так, в работе [17] было исследовано матричное влияние азотной кислоты, натрия и кальция на интенсивность спектральных линий. В отличие от легкоионизируемых натрия и кальция, повышающих интенсивность аналита, при анализе растворов методом АЭС МИП азотная кислота проявляла эффект подавления (как и в ОЭС ИСП) для всех спектральных линий, и этот эффект не зависел от энергии спектральных линий и мощности излучения сверхвысокой частоты.

Редкоземельные элементы встречаются в природе в виде минералов различного состава, в частности, в виде фосфатов, а также в алюминийсодержащих рудах [18, 19]. При этом фосфор и алюминий могут оказывать влияние на интенсивность спектральных линий при анализе солей лантаноидов. Кроме того, для получения растворимых форм металлов зачастую используют серную, азотную и соляную кислоты, которые также могут оказывать влияние на аналитический сигнал [20, 21].

Целью настоящей работы является оценка матричного влияния алюминия, фосфорной, азотной, серной и соляной кислот.

1. Экспериментальная часть

Для анализа растворов использовали атомно-эмиссионный спектрометр микроволновой плазмы Agilent 4100M (Agilent, США).

Параметры регистрации сигнала. Поток азота: охлаждающий 20 л/мин, промежуточный 1.5 л/мин. Количество измерений: 3. Скорость переставляющего насоса: 15 об./мин. Ввод пробы вручную. Время забора пробы: 15 с. Время стабилизации: 15 с. Коррекция фона автоматическая. Время регистрации сигнала:

5 с. Частота микроволнового излучения 2.45 ГГц, мощность 1 кВт. Режим одноэлементный, последовательный. Регистрируется высота пика.

Растворы, содержащие ионы La^{3+} , Ce^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Er^{3+} , Yb^{3+} , Al^{3+} готовили по рассчитанным навескам. Точную концентрацию металлов в полученных растворах определяли с помощью комплексонометрического титрования. Исходный раствор фосфорной кислоты готовили из оксида фосфора, $c = 1$ М, растворы азотной, серной и соляной кислот – разбавлением концентрированных кислот до концентрации 2 М. Точную концентрацию кислот определяли кислотно-основным титрованием.

2. Результаты и их обсуждение

Исследовано влияние концентрации алюминия в интервале от $5 \cdot 10^{-5}$ до $5 \cdot 10^{-1}$ М на интенсивность ионных аналитических линий Э(II) при анализе растворов, содержащих $2.8 \cdot 10^{-4}$ М трехзарядных катионов лантана, церия, неодима, самария, гадолиния, тербия, эрбия, иттербия. В исследуемый раствор также вводили азотную кислоту (0.1 М) с целью предотвращения выпадения гидроксидов металлов. На рис. 1 показано относительное изменение аналитического сигнала определяемого элемента в зависимости от концентрации алюминия (см. также табл. 1). Интенсивности всех спектральных линий были измерены в отсутствие и в присутствии матрицы в тех же условиях. Концентрация измеряемых ионов металлов постоянная и равна $2.8 \cdot 10^{-4}$ М. В качестве аналитического сигнала использовали значение максимальной высоты пика эмиссии. Матричный эффект был выражен в процентах путем нормировки величин аналитических сигналов с матрицей к соответствующим значениям без матрицы. 100% означает отсутствие матричного эффекта, менее 100 – подавляющий эффект.

Аналогично было исследовано влияние фосфорной кислоты на ряд РЗЭ. Интенсивности всех спектральных линий были измерены в отсутствие и в присутствии фосфорной кислоты в тех же условиях. Концентрация измеряемых ионов металлов постоянная и равна $5.6 \cdot 10^{-4}$ М. На рис. 2 представлена зависимость аналитического сигнала РЗЭ от концентрации фосфорной кислоты в пробе (см. также табл. 2). Исследование показало, что добавление фосфорной кислоты уменьшает аналитический сигнал в среднем на 10%.

Длины волн, при которых был измерен аналитический сигнал РЗЭ: La(II) – 394.9 нм, Ce(II) – 446.0 нм, Nd(II) – 430.4 нм, Sm(II) – 442.4 нм, Gd(II) – 342.2 нм, Tb(II) – 351.0 нм, Er(II) 337.3 нм, Yb(II) – 329.0 нм.

С увеличением концентрации фосфорной кислоты аналитический сигнал РЗЭ меняется не так значительно, как при добавлении соли алюминия, однако все равно уменьшается на 5–10%. Ряд металлов в порядке уменьшения влияния добавок фосфорной кислоты: $\text{Gd} > \text{Sm} > \text{Er} > \text{Tb} > \text{La} > \text{Yb} > \text{Ce} > \text{Nd}$.

Аналогичным образом было исследовано влияние азотной, серной и соляной кислот в растворах РЗЭ на интенсивность аналитического сигнала анализируемых металлов. На рис. 3–5 представлены наиболее типичные зависимости влияния минеральных кислот. Общие данные приведены в табл. 3–5. Интенсивности всех спектральных линий были измерены в отсутствие и в присутствии азотной, серной и соляной кислот в тех же условиях. Концентрации матричного вещества изменялись от $2 \cdot 10^{-5}$ до 1 М. Концентрация ионов металлов составила $2.8 \cdot 10^{-4}$ М.

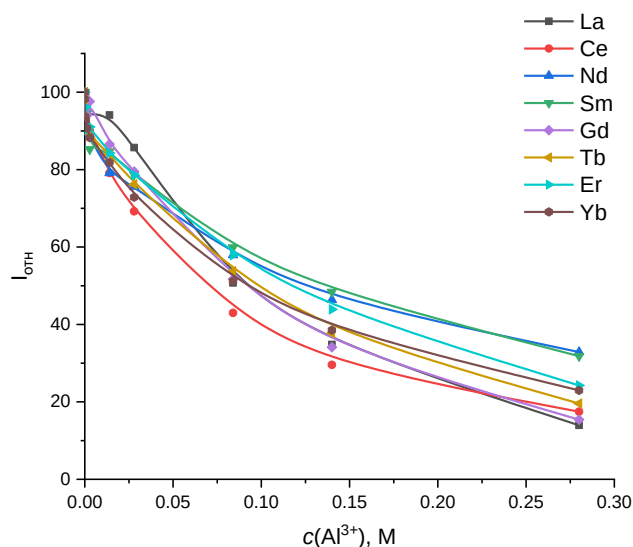


Рис. 1. Влияние концентрации алюминия на относительную интенсивность спектральных линий редкоземельных элементов Э(II)

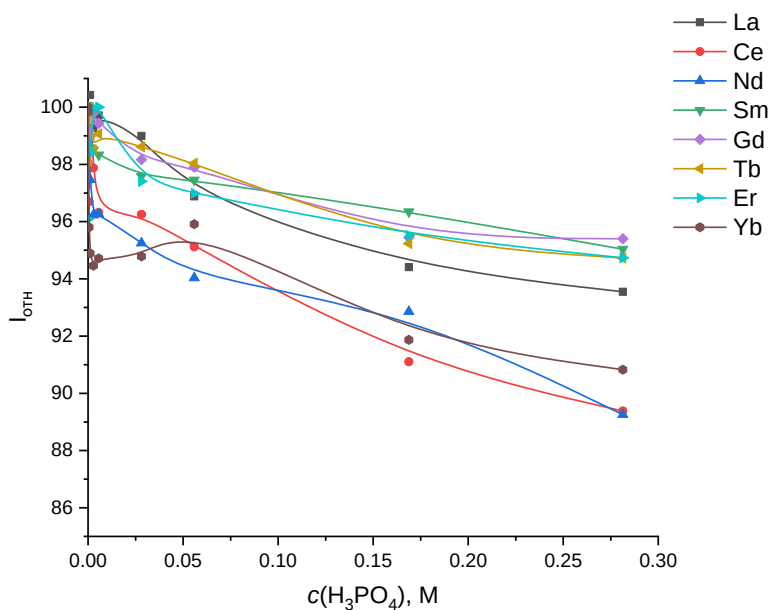


Рис. 2. Влияние концентрации фосфорной кислоты на относительную интенсивность спектральных линий редкоземельных элементов Э(II)

Исследование показало, что добавление азотной, серной и соляной кислот уменьшает аналитический сигнал на 10–25%. Металлы в порядке уменьшения влияния концентрации добавленной кислоты на аналитический сигнал располагаются в следующие ряды:

- 1) азотная кислота: $Ce > Nd > La > Tb > Er > Sm > Gd > Yb$;
- 2) серная кислота: $Yb > Sm > Ce > Tb > Gd > Er > La > Nd$;
- 3) соляная кислота: $Ce > Nd > La > Sm > Gd > Tb > Yb > Er$.

Табл. 1

Влияние концентрации Al на относительную интенсивность спектральных линий $2.8 \cdot 10^{-4}$ М металлов

$c(\text{Al}), \text{M}$	Относительная интенсивность, %						
	La	Ce	Nd	Sm	Gd	Tb	Yb
$2.8 \cdot 10^{-5}$	98.71 ± 0.02	96.56 ± 0.06	97.89 ± 0.04	97.53 ± 0.01	99.34 ± 0.13	97.46 ± 0.19	98.22 ± 0.09
$2.8 \cdot 10^{-4}$	95.63 ± 0.07	96.15 ± 0.04	95.24 ± 0.13	98.05 ± 0.05	93.59 ± 0.07	98.76 ± 0.03	93.70 ± 0.08
$5.6 \cdot 10^{-4}$	96.62 ± 0.01	96.56 ± 0.12	94.67 ± 0.08	96.75 ± 0.02	93.81 ± 0.15	98.14 ± 0.05	92.71 ± 0.01
$1.4 \cdot 10^{-3}$	97.72 ± 0.01	95.43 ± 0.02	91.83 ± 0.06	94.60 ± 0.08	94.13 ± 0.01	96.25 ± 0.09	90.71 ± 0.04
$2.8 \cdot 10^{-3}$	95.65 ± 0.13	90.13 ± 0.07	91.28 ± 0.07	85.25 ± 0.14	97.61 ± 0.02	95.96 ± 0.11	88.23 ± 0.09
$1.4 \cdot 10^{-2}$	87.90 ± 0.05	79.13 ± 0.08	84.81 ± 0.11	84.69 ± 0.09	86.56 ± 0.12	89.35 ± 0.03	81.87 ± 0.04
$2.8 \cdot 10^{-2}$	75.95 ± 0.08	69.22 ± 0.06	61.63 ± 0.04	78.73 ± 0.08	79.50 ± 0.03	80.59 ± 0.04	72.87 ± 0.01
$8.4 \cdot 10^{-2}$	45.79 ± 0.07	42.98 ± 0.01	58.43 ± 0.12	59.87 ± 0.01	51.71 ± 0.09	55.10 ± 0.05	51.20 ± 0.01
0.14	27.75 ± 0.21	29.57 ± 0.12	45.15 ± 0.04	48.44 ± 0.20	34.12 ± 0.02	38.30 ± 0.06	38.54 ± 0.04
0.28	12.32 ± 0.04	17.47 ± 0.09	26.96 ± 0.03	31.81 ± 0.07	15.40 ± 0.15	18.13 ± 0.08	22.98 ± 0.09

Табл. 2

Влияние концентрации H_3PO_4 на относительную интенсивность спектральных линий $5.6 \cdot 10^{-4}$ М металлов

$c(\text{H}_3\text{PO}_4), \text{M}$	Относительная интенсивность, %						
	La	Ce	Nd	Sm	Gd	Tb	Yb
$5.6 \cdot 10^{-5}$	98.48 ± 0.02	97.43 ± 0.06	98.85 ± 0.05	98.95 ± 0.04	98.07 ± 0.06	98.11 ± 0.01	99.83 ± 0.11
$5.6 \cdot 10^{-4}$	99.83 ± 0.09	96.69 ± 0.11	98.45 ± 0.04	99.86 ± 0.20	99.18 ± 0.03	100.0 ± 0.1	95.80 ± 0.07
$1.1 \cdot 10^{-3}$	100.4 ± 0.3	99.96 ± 0.01	97.47 ± 0.02	98.58 ± 0.03	98.98 ± 0.11	99.99 ± 0.03	94.89 ± 0.06
$2.8 \cdot 10^{-3}$	99.27 ± 0.10	97.88 ± 0.05	96.23 ± 0.08	98.51 ± 0.22	99.79 ± 0.10	98.50 ± 0.08	94.46 ± 0.16
$5.6 \cdot 10^{-3}$	99.71 ± 0.12	96.32 ± 0.03	96.27 ± 0.06	98.33 ± 0.04	99.44 ± 0.12	99.06 ± 0.13	94.72 ± 0.06
$2.8 \cdot 10^{-2}$	99.00 ± 0.11	96.25 ± 0.20	95.25 ± 0.03	97.58 ± 0.05	98.16 ± 0.15	98.61 ± 0.04	94.78 ± 0.03
$5.5 \cdot 10^{-2}$	96.88 ± 0.22	95.12 ± 0.06	94.03 ± 0.07	97.46 ± 0.04	97.91 ± 0.08	98.04 ± 0.21	95.91 ± 0.07
0.17	94.41 ± 0.15	91.10 ± 0.09	92.85 ± 0.02	96.35 ± 0.10	95.45 ± 0.06	95.23 ± 0.06	91.87 ± 0.19
0.28	93.55 ± 0.01	89.38 ± 0.12	89.25 ± 0.06	95.04 ± 0.05	95.40 ± 0.06	94.72 ± 0.07	90.83 ± 0.10

Табл. 3

Влияние концентрации азотной кислоты на относительную интенсивность спектральных линий $2.8 \cdot 10^{-4}$ М металлов

$c(\text{HNO}_3), \text{M}$	Относительная интенсивность, %						
	La	Ce	Nd	Sm	Gd	Tb	Yb
$2.4 \cdot 10^{-5}$	97.83 ± 0.08	104.0 ± 0.1	100.9 ± 0.2	98.27 ± 0.08	101.3 ± 0.1	101.5 ± 0.1	99.79 ± 0.03
$2.4 \cdot 10^{-4}$	99.63 ± 0.03	101.2 ± 0.1	101.9 ± 0.1	100.9 ± 0.1	104.8 ± 0.2	108.1 ± 0.1	101.1 ± 0.1
0.0011	100.1 ± 0.1	100.1 ± 0.1	100.8 ± 0.1	101.5 ± 0.1	105.7 ± 0.1	105.2 ± 0.1	103.0 ± 0.1

0.010	96.48 ± 0.06	96.43 ± 0.03	96.01 ± 0.06	98.39 ± 0.10	103.9 ± 0.1	102.6 ± 0.1	101.3 ± 0.1	102.2 ± 0.1
0.052	94.24 ± 0.06	90.79 ± 0.01	86.96 ± 0.11	96.35 ± 0.10	101.7 ± 0.1	97.22 ± 0.04	96.48 ± 0.12	100.0 ± 0.1
0.104	92.01 ± 0.02	88.73 ± 0.08	84.89 ± 0.11	96.08 ± 0.01	97.10 ± 0.01	95.64 ± 0.02	95.11 ± 0.04	100.0 ± 0.1
0.504	85.79 ± 0.08	80.54 ± 0.12	81.26 ± 0.03	91.83 ± 0.05	94.10 ± 0.16	86.69 ± 0.01	90.50 ± 0.20	95.65 ± 0.05
1.00	84.72 ± 0.18	75.87 ± 0.03	79.29 ± 0.09	90.54 ± 0.08	91.20 ± 0.03	86.03 ± 0.18	88.65 ± 0.09	94.90 ± 0.10

Табл. 4

Влияние концентрации соляной кислоты на относительную интенсивность спектральных линий $2.8 \cdot 10^{-4}$ М металлов

$c(\text{HCl}), \text{M}$	Относительная интенсивность, %							
	La	Ce	Nd	Sm	Gd	Tb	Er	Yb
$2.5 \cdot 10^{-5}$	98.52 ± 0.15	102.4 ± 0.1	96.53 ± 0.05	97.90 ± 0.04	92.46 ± 0.05	98.85 ± 0.04	99.59 ± 0.01	99.68 ± 0.06
$2.5 \cdot 10^{-4}$	98.72 ± 0.02	101.5 ± 0.1	100.6 ± 0.1	99.47 ± 0.05	95.46 ± 0.15	100.3 ± 0.1	101.3 ± 0.1	104.1 ± 0.1
0.0012	93.99 ± 0.04	100.7 ± 0.1	102.4 ± 0.1	99.30 ± 0.03	97.60 ± 0.04	100.6 ± 0.1	103.7 ± 0.1	104.4 ± 0.1
0.011	92.32 ± 0.08	99.23 ± 0.04	99.98 ± 0.09	98.41 ± 0.01	95.23 ± 0.08	100.6 ± 0.1	104.1 ± 0.1	100.2 ± 0.1
0.055	90.02 ± 0.05	93.88 ± 0.05	98.10 ± 0.11	96.79 ± 0.06	96.03 ± 0.18	98.01 ± 0.07	101.1 ± 0.2	97.68 ± 0.11
0.110	90.07 ± 0.15	92.63 ± 0.07	94.83 ± 0.09	93.79 ± 0.03	93.35 ± 0.13	98.33 ± 0.13	97.08 ± 0.22	97.74 ± 0.12
0.534	80.35 ± 0.03	87.40 ± 0.08	91.16 ± 0.06	89.49 ± 0.05	88.94 ± 0.26	92.23 ± 0.11	94.91 ± 0.1	93.62 ± 0.03
1.06	81.06 ± 0.30	85.19 ± 0.05	89.78 ± 0.02	85.84 ± 0.10	88.03 ± 0.35	90.16 ± 0.02	91.34 ± 0.12	90.81 ± 0.06

Табл. 5

Влияние концентрации серной кислоты на относительную интенсивность спектральных линий $2.8 \cdot 10^{-4}$ М металлов

$c(\text{H}_2\text{SO}_4), \text{M}$	Относительная интенсивность, %							
	La	Ce	Nd	Sm	Gd	Tb	Er	Yb
$2.9 \cdot 10^{-5}$	100.6 ± 0.1	103.0 ± 0.1	102.9 ± 0.1	103.7 ± 0.1	100.4 ± 0.1	100.5 ± 0.1	101.7 ± 0.1	96.72 ± 0.08
$3.0 \cdot 10^{-4}$	99.90 ± 0.02	105.7 ± 0.1	104.1 ± 0.1	104.3 ± 0.1	104.7 ± 0.1	104.0 ± 0.1	103.3 ± 0.1	95.95 ± 0.14
0.0015	102.9 ± 0.1	105.5 ± 0.1	106.6 ± 0.1	105.0 ± 0.1	106.7 ± 0.1	107.3 ± 0.1	105.4 ± 0.1	95.41 ± 0.06
0.015	97.32 ± 0.08	102.6 ± 0.1	100.7 ± 0.1	100.7 ± 0.1	104.0 ± 0.1	99.95 ± 0.1	103.0 ± 0.1	93.80 ± 0.03
0.03	97.74 ± 0.11	101.4 ± 0.1	101.5 ± 0.1	100.5 ± 0.1	102.3 ± 0.1	101.3 ± 0.2	100.2 ± 0.1	94.95 ± 0.09
0.15	94.60 ± 0.05	94.88 ± 0.15	97.96 ± 0.09	94.26 ± 0.10	100.3 ± 0.1	96.82 ± 0.06	95.26 ± 0.09	87.40 ± 0.04
0.50	93.10 ± 0.10	88.75 ± 0.17	98.25 ± 0.21	86.27 ± 0.03	92.41 ± 0.05	93.12 ± 0.14	86.85 ± 0.38	84.21 ± 0.04
1.00	90.81 ± 0.02	86.14 ± 0.12	95.52 ± 0.12	83.85 ± 0.09	87.32 ± 0.11	87.24 ± 0.05	90.10 ± 0.50	80.05 ± 0.07

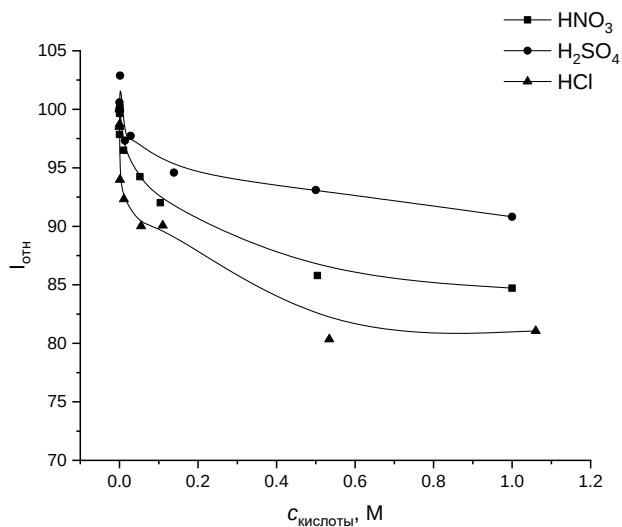


Рис. 3. Влияние концентрации HNO₃, HCl и H₂SO₄ на относительную интенсивность спектральной линии La(II) – 394.9 нм

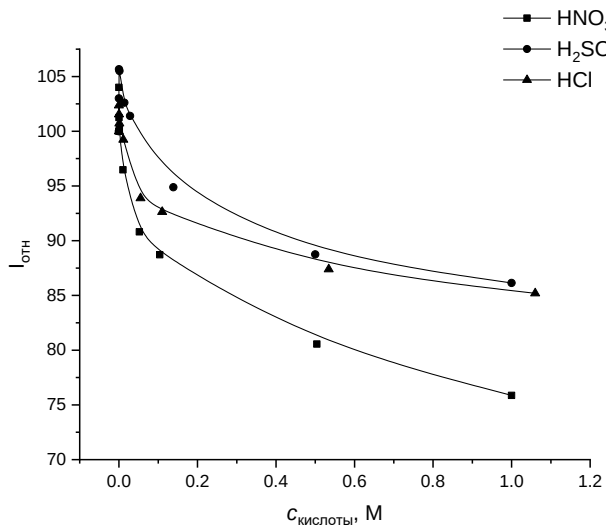


Рис. 4. Влияние концентрации HNO₃, HCl и H₂SO₄ на относительную интенсивность спектральной линии Ce(II) – 446.0 нм

На основе полученных значений можно сделать вывод, что кислоты по-разному влияют на аналитический сигнал РЗЭ. На церий, неодим и тербий сильнее всего влияет азотная кислота, на гадолиний, эрбий и иттербий – серная кислота, а на лантан и самарий – соляная кислота.

Добавление соли алюминия уменьшает сигнал лантана примерно на 90% при концентрации алюминия около 0.5 М. Для других ионов металлов также происходит уменьшение аналитического сигнала в 3–10 раз. Металлы в порядке уменьшения влияния Al^{3+} на аналитический сигнал располагаются в следующий ряд: $\text{La} > \text{Gd} > \text{Ce} > \text{Tb} > \text{Yb} > \text{Er} > \text{Nd} > \text{Sm}$. Для объяснения полученных результатов по влиянию алюминия на интенсивность аналитических ионных линий РЗЭ Э(II) было проверено влияние того же фактора на относительную интенсивность

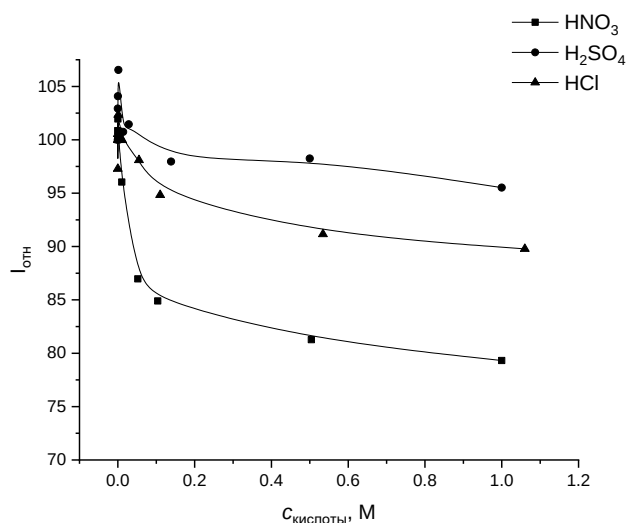


Рис. 5. Влияние концентрации HNO_3 , HCl и H_2SO_4 на относительную интенсивность спектральной линии $\text{Nd(II)} - 430.4 \text{ нм}$

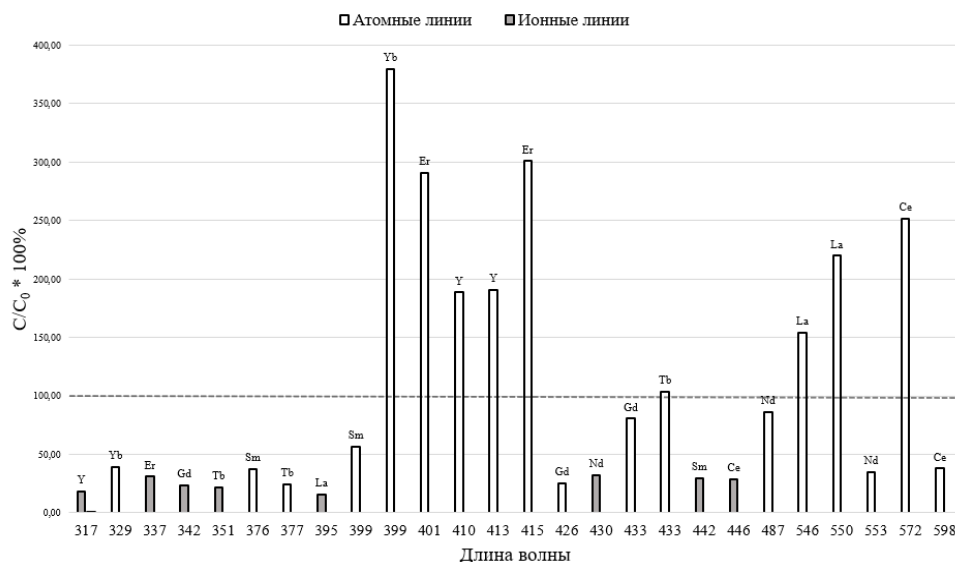


Рис. 6. Влияние алюминия на интенсивность атомных и ионных линий редкоземельных элементов при $c(\text{Al}^{3+}) = 0.28 \text{ М}$. Концентрация измеряемых ионов металлов $2.8 \cdot 10^{-4} \text{ М}$

атомных линий Э(I) при концентрации алюминия в исследуемом растворе, равной 0.28 М (рис. 6). Можно видеть, что интенсивность атомных линий, в отличие от ионных, в присутствии алюминия возрастает или незначительно понижается, что можно объяснить подавлением процесса ионизации РЗЭ из-за возрастания концентрации электронов в микроволновой плазме.

Кроме того, необходимо учитывать, что конструкции плазменной горелки использованного спектрометра присущ серьезный недостаток. Воздушный нож, используемый для срезания верхней, холодной зоны плазмы с целью подавления помех, связанных с самопоглощением при аксиальном обзоре, расположен

Табл. 6

Зависимость интенсивности аналитического сигнала от концентрации металла в растворе, мг/л

Лантан		Церий		Эрбий		Гадолиний	
<i>c</i> , мг/л	<i>I</i>	<i>c</i> , мг/л	<i>I</i>	<i>c</i> , мг/л	<i>I</i>	<i>c</i> , мг/л	<i>I</i>
0.10	3423	0.10	459	0.10	1035	0.10	3609
0.20	5219	0.20	634	0.20	2889	0.20	9433
0.50	14975	0.50	1817	0.50	7036	0.50	23307
0.80	23109	0.81	2974	0.80	12550	0.80	37838
1.00	29686	1.01	3893	1.00	15474	1.01	47157
2.00	62447	2.02	7609	2.00	32040	2.01	98223
5.00	157760	5.04	19668	5.01	83412	5.02	236759
8.01	242917	8.06	31894	8.02	139409	8.04	370685
10.01	300334	10.08	38731	10.02	173405	10.05	457218
12.01	366085	12.10	47102	12.02	207866	12.06	542759

Табл. 7

Пределы обнаружения (c_{lim}) лантана, церия, эрбия и гадолиния в воде в сравнении с методом ОЭС ИСП

c_{lim} , мг/л	Лантан	Церий	Эрбий	Гадолиний
АЭС МИП	$2.8 \cdot 10^{-3}$	$2.9 \cdot 10^{-3}$	$1.2 \cdot 10^{-2}$	$1.1 \cdot 10^{-3}$
ОЭС ИСП	$2 \cdot 10^{-4}$	$6.3 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$

значительно выше, чем в горелках для ОЭС ИСП. В связи с этим световой поток, исходящий от зоны наблюдения, проходит через протяженную охлажденную зону, в которой могут присутствовать молекулы, молекулярные ионы и радикалы, способные поглощать излучение, испускаемое атомами определяемого элемента. Вероятно, введение больших количеств алюминия вызывает изменение абсорбционного спектра холодной зоны, что может приводить к заметному изменению наблюдаемой интенсивности эмиссионных линий.

На рис. 6 показано относительное изменение аналитического сигнала определяемого элемента в зависимости от изменения длины волны. Интенсивности всех спектральных линий были измерены в отсутствие и в присутствии матрицы в тех же условиях. На основе построенных градуировочных зависимостей (табл. 6) установлены пределы обнаружения (c_{lim}) четырех РЗЭ, которые рассчитывали по следующей формуле:

$$c_{\text{lim}} = \frac{3\sigma}{I} c,$$

где σ – среднее квадратичное отклонение; c – концентрация металла; I – интенсивность. Результаты представлены в табл. 7. Для расчетов σ был измерен аналитический сигнал фона для той же длины волны, при которой измеряется аналитический сигнал металла.

Для сравнения в табл. 7 также приведены пределы обнаружения лантана, церия, эрбия и гадолиния на приборе Agilent 5800 ICP-OES (Agilent, США), рассчитанные по 3σ -критерию. Регистрация сигнала – аксиальная.

Заключение

Проведенное исследование влияния матричных компонентов аналитов при определении РЗЭ с использованием метода АЭС МИП показало, что соляная, серная, азотная и ортофосфорная кислоты оказывают депрессирующее влияние на аналитический сигнал. Подобное влияние имеет место и при использовании других спектральных методов анализа, в которых ввод пробы в атоизатор осуществляется с использованием пневматических распылителей (ААС с пламенной атомизацией, эмиссионная фотометрия пламени, ОЭС ИСП). В значительной степени это может быть связано с влиянием матричных компонентов на распределение частиц аэрозоля по размерам, а следовательно, и на долю анализируемого раствора, попадающего в плазму. Таким образом, для обеспечения необходимой правильности результатов необходимо контролировать кислотный состав эталонных растворов и аналитов.

Алюминий при концентрациях выше $1,4 \cdot 10^{-2}$ М существенно понижает интенсивность ионных аналитических линий Э(II) исследованных элементов вследствие повышения концентрации электронов в микроволновой азотной плазме. Следовательно, при анализе проб с высоким содержанием алюминия необходимо использовать метод добавок или удалять этот матричный элемент на стадии пробоподготовки.

С учетом приведенных выше рекомендаций метод АЭС МИП может быть успешно использован для решения аналитических задач, связанных с определением РЗЭ в различных объектах, и служить экономически выгодной альтернативой методу ОЭС ИСП по причине низкой стоимости спектрометров и небольших эксплуатационных расходов за счет использования азота (получаемого на месте из генератора азота) вместо аргона.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Литература

1. *Thakur S.N.* Chapter 2 – Atomic emission spectroscopy // Singh J.P., Thakur S.N. (Eds.) *Laser-Induced Breakdown Spectroscopy*. – Elsevier, 2020. – P. 23–40. – doi: 10.1016/b978-0-12-818829-3.00002-2.
2. *Djingova R., Ivanova J.* Determination of rare earth elements in soils and sediments by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry after cation-exchange separation // *Talanta*. – 2002. – V. 57, No 5. – P. 821–829. – doi: 10.1016/S0039-9140(02)00126-1.
3. *Fernández-Sánchez M.L.* Atomic emission spectrometry | Inductively coupled plasma // Worsfold P., Poole C., Townshend A., Miró M. (Eds.) *Encyclopedia of Analytical Science*. – Acad. Press, 2018. – P. 169–176. – doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.14542-1.
4. *Olesik J.W.* 10.9 – ICP-OES: Inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy // Brundle C.R., Evans Ch.A., Wilson Sh. (Eds.) *Encyclopedia of Materials Characterization*. – Butterworth-Heinemann, 1992. – P. 633–644. – doi: 10.1016/b978-0-08-052360-6.50059-x.
5. *Ganjali M.R., Gupta V. K., Faridbod F., Norouzi P.* Chapter 6 – Spectrometric determination of lanthanides series // Ganjali M.R., Gupta V.K., Faridbod F., Norouzi P. (Eds.)

- Lanthanides Series Determination by Various Analytical Methods. – Elsevier, 2016. – P. 209–358. – doi: 10.1016/B978-0-12-804704-0.00006-2.
6. *Sesi N.N., Hieftje G.M.* Studies into interelement matrix effect in inductively coupled plasma spectrometry // *Spectrochim. Acta, Part B.* – 1996. – V. 51, No 13. – P. 1601–1628. – doi: 10.1016/S0584-8547(96)01560-1.
 7. *Пуньшиев А.А., Данилова Д.А.* Разработка модели термохимических процессов для метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой Ч. 1. Матричные неспектральные помехи // *Аналитика и контроль.* – 2001. – № 2. – С. 112–136.
 8. *Mandiwana K.L.* Physical interferences by mineral acids in ICP-OES // *J. Anal. At. Spectrom.* – 2000. – V. 15, No 10. – P. 1405–1407. – doi: 10.1039/A910176O.
 9. *Пуньшиев А.А., Данилова Д.А.* Использование атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой для анализа материалов и продуктов черной металлургии // *Аналитика и контроль.* – 2007. – № 2–3. – С. 131–181.
 10. *Пуньшиев А.А.* Спектральные помехи и их коррекция в атомно-эмиссионном спектральном анализе // *Заводская лаборатория. Диагностика материалов.* – 2019. – Т. 81, № 1(II). – P. 15–32. – doi: 10.26896/1028-6861-2019-85-1-II-15-32.
 11. *Maeda T., Wagatsuma K.* Emission characteristics of high-powered microwave induced plasma optical emission spectrometry by using nitrogen–oxygen mixture gas // *Microchem. J.* – 2004. – V. 76, No 1–2. – P. 53–60. – doi: 10.1016/j.microc.2003.11.010.
 12. *Karlsson S., Sjöberg V., Ogar A.* Comparison of MP AES and ICP-MS for analysis of principal and selected trace elements in nitric acid digests of sunflower (*Helianthus annuus*) // *Talanta.* – 2015. – V. 135. – P. 124–132. – doi: 10.1016/j.talanta.2014.12.015.
 13. *Jankowski K.J., Reszke E.* Microwave Induced Plasma Analytical Spectrometry. – R. Soc. Chem., 2011. – 264 p. – doi: 10.1039/9781849732147.
 14. *Jankowski K.J.* Atomic emission spectrometry | Microwave plasma sources // *Worsfold P., Poole C., Townshend A., Miró M. (Eds.) Encyclopedia of Analytical Science.* – Acad. Press, 2019. – P. 187–193. – doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.14378-1.
 15. *Jankowski K.J., Dreger M.* Study of an effect of easily ionizable elements on the excitation of 35 elements in an Ar-MIP system coupled with solution nebulization // *J. Anal. At. Spectrom.* – 2000. – V. 15, No 3. – P. 269–274. – doi: 10.1039/a906941k.
 16. *Fischer P.T., Ellgren A.J.* Analysis of rare earth-containing metallurgical samples by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry. // *Spectrochim. Acta, Part B.* – 1983. – V. 38, No 1–2. – P. 309–316. – doi: 10.1016/0584-8547(83)80129-3.
 17. *Zhang Z., Wagatsuma K.* Matrix effects of easily ionizable elements and nitric acid in high-power microwave-induced nitrogen plasma atomic emission spectrometry // *Spectrochim. Acta, Part B.* – 2002. – V. 57, No 8. – P. 1247–1257. – doi: 10.1016/S0584-8547(02)00049-6.
 18. *Wall F.* Rare earth elements // *Alderton D., Elias S.A. (Eds.) Encyclopedia of Geology.* – Acad. Press, 2020. – P. 680–693. – doi: 10.1016/B978-0-08-102908-4.00101-6.
 19. *Davris P., Balomenos E., Panias D., Paspaliaris I.* Chapter 12 – Leaching rare earth elements from bauxite residue using Brønsted acidic ionic liquids // *De Lima I.B., Filho W.L. (Eds.) Rare Earths Industry.* – Elsevier, 2016. – P. 183–197. – doi: 10.1016/B978-0-12-802328-0.00012-7.
 20. *Demol J., Ho E., Senanayake G.* Sulfuric acid baking and leaching of rare earth elements, thorium and phosphate from a monazite concentrate: Effect of bake temperature from 200 to 800 °C // *Hydrometallurgy.* – 2018. – V. 179. – P. 254–267. – doi: 10.1016/j.hydromet.2018.06.002.

21. Bandara A.M.T.S., Senanayake G. Dissolution of calcium, phosphate, fluoride and rare earth elements (REEs) from a disc of natural fluorapatite mineral (FAP) in perchloric, hydrochloric, nitric, sulphuric and phosphoric acid solutions: A kinetic model and comparative batch leaching of major and minor elements from FAP and RE-FAP concentrate // *Hydrometallurgy*. – 2018. – V. 184. – P. 218–236. – doi: 10.1016/j.hydromet.2018.09.002.

Поступила в редакцию 11.01.2023

Принята к публикации 15.02.2023

Чибирев Егор Олегович, ассистент кафедры аналитической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *chibirevegor@mail.ru*

Конькова Екатерина Константиновна, студент Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *redatushared@gmail.com*

Гарифзянов Айрат Ризванович, кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *agar@live.ru*

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI

(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2023, vol. 165, no. 1, pp. 68–82

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.68-82

**Assessment of the Effect of Mineral Acids and Aluminum
on the Intensity of Spectral Lines of Rare Earth Elements
in Atomic Emission Spectroscopy of Microwave-Induced Plasma**

E.O. Chibirev^{}, E.K. Konkova^{**}, A.R. Garifzyanov^{***}*

Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia
E-mail: **chibirevegor@mail.ru, **redatushared@gmail.com, ***agar@live.ru*

Received January 11, 2023; Accepted February 15, 2023

Abstract

To obtain reliable results in the quantitative determination of rare earth elements (REE) by atomic emission spectroscopy, it is particularly important to take into account the matrix effects of the macro-components contained in the analyzed solutions. Analytes obtained by liquid-phase and autoclave opening of geological samples of REE ores and minerals contain significant amounts of strong mineral acids used as reagents and such macrocomponents of the samples as aluminum (aluminosilicates) and phosphorus (phosphates in apatites). Here, we studied the effects of hydrochloric, nitric, sulfuric, and orthophosphoric acids and aluminum on the relative intensity of the ion analytical lines of La, Ce, Nd, Sm, Gd, Tb, Er, and Yb in atomic emission spectroscopy of the microwave-induced plasma (AES MIP). With an increase in the acid concentration from 0 to 1 mol/L, the relative intensity of the spectral lines of all investigated REE decreased monotonically by 10–20%. The depressing effect of aluminum, which

is due to a decrease in the degree of ionization of REE atoms, was much stronger and reached 70%. It was shown that the AES MIP method is not inferior to atomic emission spectroscopy of inductively coupled argon plasma in terms of the detection limits of lanthanum, cerium, gadolinium, and erbium.

Keywords: atomic emission spectroscopy, microwave-induced plasma, rare earth elements, matrix interference, mineral acids, aluminum

Acknowledgments. This study was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Figure Captions

Fig. 1. Effect of the aluminum concentration on the relative intensity of spectral lines of rare earth elements E(II).

Fig. 2. Effect of the phosphoric acid concentration on the relative intensity of spectral lines of rare earth elements E(II).

Fig. 3. Effect of the HNO₃, HCl, and H₂SO₄ concentrations on the relative intensity of La(II) – 394.9 nm.

Fig. 4. Effect of the HNO₃, HCl, and H₂SO₄ concentrations on the relative intensity of Ce(II) – 446.0 nm.

Fig. 5. Effect of the HNO₃, HCl, and H₂SO₄ concentrations on the relative intensity of Nd(II) – 430.4 nm.

Fig. 6. Influence of aluminum on the intensity of atomic and ion lines of rare earth elements with $c(\text{Al}^{3+}) = 0.28 \text{ M}$. The concentration of the measured metal ions is $2.8 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$.

References

1. Thakur S.N. Chapter 2 – Atomic emission spectroscopy. In: Singh J.P., Thakur S.N. (Eds.) *Laser-Induced Breakdown Spectroscopy*. Elsevier, 2020, pp. 23–40. doi: 10.1016/b978-0-12-818829-3.00002-2.
2. Djingova R., Ivanova J. Determination of rare earth elements in soils and sediments by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry after cation-exchange separation. *Talanta*, 2002, vol. 57, no. 5, pp. 821–829. doi: 10.1016/S0039-9140(02)00126-1.
3. Fernández-Sánchez M.L. Atomic emission spectrometry | Inductively coupled plasma. In: Worsfold P., Poole C., Townshend A., Miró M. (Eds.) *Encyclopedia of Analytical Science*. Acad. Press, 2018, pp. 169–176. doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.14542-1.
4. Olesik J.W. 10.9 – ICP-OES: Inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy. In: Brunelle C.R., Evans Ch.A., Wilson Sh. (Eds.) *Encyclopedia of Materials Characterization*. Butterworth-Heinemann, 1992, pp. 633–644. doi: 10.1016/b978-0-08-052360-6.50059-x.
5. Ganjali M.R., Gupta V.K., Faridbod F., Norouzi P. Chapter 6 – Spectrometric determination of lanthanides series. In: Ganjali M.R., Gupta V.K., Faridbod F., Norouzi P. (Eds.) *Lanthanides Series Determination by Various Analytical Methods*. Elsevier, 2016, pp. 209–358. doi: 10.1016/B978-0-12-804704-0.00006-2.
6. Sesi N.N., Hieftje G.M. Studies into interelement matrix effect in inductively coupled plasma spectrometry. *Spectrochim. Acta, Part B*, 1996, vol. 51, no. 13, pp. 1601–1628. doi: 10.1016/S0584-8547(96)01560-1.
7. Pupyshev A.A., Danilova D.A. Developing a model of thermochemical processes for the method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma. Part 1. Non-spectral matrix interference. *Anal. Kontrol'*, 2001, no. 2, pp. 112–136. (In Russian)
8. Mandiwana K.L. Physical interferences by mineral acids in ICP-OES. *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, vol. 15, no. 10, pp. 1405–1407. doi: 10.1039/A910176O.
9. Pupyshev A.A., Danilova D. A. The use of atomic emission spectroscopy with inductively coupled plasma for the analysis of materials and products of ferrous metallurgy. *Anal. Kontrol'*, 2007, nos. 2–3, pp. 131–181. (In Russian)
10. Pupyshev A.A. Spectral interference and their correction in atomic emission spectral analysis. *Zavod. Lab. Diagn. Mater.*, 2019, vol. 81, no. 1(II), pp. 15–32. doi: 10.26896/1028-6861-2019-85-1-II-15-32.
11. Maeda T., Wagatsuma K. Emission characteristics of high-powered microwave induced plasma optical emission spectrometry by using nitrogen–oxygen mixture gas. *Microchem. J.*, 2004, vol. 76, nos. 1–2, pp. 53–60. doi: 10.1016/j.microc.2003.11.010.

12. Karlsson S., Sjöberg V., Ogar A. Comparison of MP AES and ICP-MS for analysis of principal and selected trace elements in nitric acid digests of sunflower (*Helianthus annuus*). *Talanta*, 2015, vol. 135, pp. 124–132. doi: 10.1016/j.talanta.2014.12.015.
13. Jankowski K.J., Reszke E. *Microwave Induced Plasma Analytical Spectrometry*. R. Soc. Chem., 2011. 264 p. doi: 10.1039/9781849732147.
14. Jankowski K.J. Atomic emission spectrometry | Microwave plasma sources. In: Worsfold P., Poole C., Townshend A., Miró M. (Eds.) *Encyclopedia of Analytical Science*. Acad. Press, 2019, pp. 187–193. doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.14378-1.
15. Jankowski K.J., Dreger M. Study of an effect of easily ionizable elements on the excitation of 35 elements in an Ar-MIP system coupled with solution nebulization. *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, vol. 15, no. 3, pp. 269–274. doi: 10.1039/a906941k.
16. Fischer P.T., Ellgren A.J. Analysis of rare earth-containing metallurgical samples by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry. *Spectrochim. Acta, Part B*, 1983, vol. 38, nos. 1–2, pp. 309–316. doi: 10.1016/0584-8547(83)80129-3.
17. Zhang Z., Wagatsuma K. Matrix effects of easily ionizable elements and nitric acid in high-power microwave-induced nitrogen plasma atomic emission spectrometry. *Spectrochim. Acta, Part B*, 2002, vol. 57, no. 8, pp. 1247–1257. doi: 10.1016/S0584-8547(02)00049-6.
18. Wall F. Rare earth elements. In: Alderton D., Elias S.A. (Eds.) *Encyclopedia of Geology*. Acad. Press, 2020, pp. 680–693. doi: 10.1016/B978-0-08-102908-4.00101-6.
19. Davris P., Balomenos E., Panias D., Paspaliaris I. Chapter 12 – Leaching rare earth elements from bauxite residue using Brønsted acidic ionic liquids. In: De Lima I.B., Filho W.L. (Eds.) *Rare Earths Industry*. Elsevier, 2016, pp. 183–197. doi: 10.1016/B978-0-12-802328-0.00012-7.
20. Demol J., Ho E., Senanayake G. Sulfuric acid baking and leaching of rare earth elements, thorium and phosphate from a monazite concentrate: Effect of bake temperature from 200 to 800 °C. *Hydrometallurgy*, 2018, vol. 179, pp. 254–267. doi: 10.1016/j.hydromet.2018.06.002.
21. Bandara A.M.T.S., Senanayake G. Dissolution of calcium, phosphate, fluoride and rare earth elements (REEs) from a disc of natural fluorapatite mineral (FAP) in perchloric, hydrochloric, nitric, sulphuric and phosphoric acid solutions: A kinetic model and comparative batch leaching of major and minor elements from FAP and RE-FAP concentrate. *Hydrometallurgy*, 2018, vol. 184, pp. 218–236. doi: 10.1016/j.hydromet.2018.09.002.

Для цитирования: Чибирев Е.О., Конькова Е.К., Гарифзянов А.Р. Оценка влияния минеральных кислот и алюминия на интенсивность спектральных линий редкоземельных элементов в атомно-эмиссионной спектроскопии микроволново-индуцированной плазмы // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 68–82. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.68-82.

For citation: Chibirev E.O., Konkova E.K., Garifzyanov A.R. Assessment of the effect of mineral acids and aluminum on the intensity of spectral lines of rare earth elements in atomic emission spectroscopy of microwave-induced plasma. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 68–82. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.68-82. (In Russian)

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 543.253:541.128.13

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.83-93

ЭЛЕКТРОД С ЭЛЕКТРООСАЖДЕННОЙ БИНАРНОЙ СИСТЕМОЙ ЗОЛОТО – ВИСМУТ ДЛЯ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНИЛЭФРИНА, ПАРАЦЕТАМОЛА И КОФЕИНА

*Л.Г. Шайдарова, И.А. Челнокова, Д.А. Коряковцева, Г.К. Будников
Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия*

Аннотация

Бинарная система золото – висмут, электроосажденная на поверхности стеклоуглеродного электрода, проявляет каталитическую активность при электроокислении фенилэфрина, парацетамола и кофеина, которая заключается в увеличении токов пиков и уменьшении перенапряжения окисления органических соединений. Разность потенциалов пиков окисления фенилэфрина и парацетамола на модифицированном электроде составляет 400 мВ, фенилэфрина и кофеина – 300 мВ. Модифицированный осадком золото – висмут электрод использован для одновременного вольтамперометрического определения фенилэфрина, парацетамола и кофеина при совместном присутствии. Градуировочный график линейен в диапазоне концентраций от $5 \cdot 10^{-6}$ до $5 \cdot 10^{-3}$ М. Разработанный способ апробирован при анализе комбинированных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: вольтамперометрия, модифицированные электроды, бинарная система золото – висмут, электроокисление, фенилэфрин, парацетамол, кофеин

Введение

Противопростудные комплексы на основе фенилэфрина (ФЭ), парацетамола (ПЦ) и кофеина (КФ), облегчающие симптомы ОРВИ, сегодня широко распространены в аптечной сети.

ФЭ [(1-(мета-Оксифенил)-2-метиламиноэтанол / (R)-3-[-1-гидрокси-2-(метиламино)этилфенол] является симпатомиметическим средством, которое стимулирует альфа-адренергические рецепторы, действует на рецепторы кожи, внутренних органов и других тканей, сокращая кровеносные сосуды и повышая кровяное давление [1, 2]. ФЭ входит в состав ряда фармацевтических препаратов либо в чистом виде, либо в сочетании с другими активными веществами.

Одним из таких компонентов, входящих в состав комплексных средств от гриппа и простуды, является парацетамол. ПЦ – это обезболивающее жаропонижающее средство, широко используемое для облегчения болей, включая мышечные боли, мигрень, хроническую боль и зубную боль [3]. Сегодня это один из важнейших препаратов в медицине человека по данным ВОЗ, вызывающий большой интерес не только своими терапевтическими свойствами, но и способностью индуцировать гепатотоксичность в случае передозировки [4].

КФ (1,3,7-триметилксантин) – алкалоид пуринового ряда, получаемый из природного сырья [5]. Лекарственные препараты, содержащие КФ, используются при заболеваниях центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, для повышения психической и физической работоспособности, уменьшения усталости и сонливости. Границы диапазонов лечебной и токсической концентрации КФ близки, поэтому необходимо контролировать его содержание в растительном сырье, пищевых продуктах и лекарственных препаратах [6].

Содержание ФЭ, ПЦ и КФ в фармацевтических препаратах значительно колеблется, поэтому важно разработать простой и чувствительный метод одновременного определения активных компонентов, входящих в их состав. Основными фармакопейными методами анализа для определения качества и установления подлинности лекарственных препаратов являются классическое титрование и хроматография [7–9].

Альтернативным методом определения органических соединений является вольтамперометрия благодаря простоте и экспрессности выполнения анализа. Использование модифицированных электродов, обладающих каталитическими свойствами, в качестве рабочих электродов приводит к повышению чувствительности и селективности определения органических соединений [10]. Модифицированные электроды с каталитическими свойствами получают в результате поверхностной или объемной иммобилизации катализатора, который осуществляет перенос электрона между электродом и органическим соединением, понижая потенциал окислительно-восстановительной реакции и ускоряя ее. В роли модификатора-катализатора часто выступают благородные металлы, их соединения и композиты на их основе.

В настоящей работе изучена каталитическая активность электроосажденных на поверхности стеклоуглеродного электрода (СУ) частиц золота (Au-SU) и бинарной системы золото – висмут (Bi-Au-SU) как катализаторов при окислении ФЭ, ПЦ и КФ и разработан способ их вольтамперометрического определения с помощью электрода Bi-Au-SU.

1. Экспериментальная часть

Для проведения электрохимических измерений использовали установку, включающую потенциостат-гальваностат CH Instruments (CH Instruments, США) и трехэлектродную электрохимическую ячейку, которая содержала электрод сравнения (хлоридсеребряный электрод), вспомогательный электрод (платиновую проволоку), рабочий электрод (немодифицированный и модифицированный СУ) с видимой поверхностью 0.30 см². При проведении электрохимического эксперимента скорость наложения потенциала (v) составляла 20–100 мВ/с.

Модифицированные электроды получали путем потенциостатического электроосаждения частиц металлов на поверхности СУ из растворов, содержащих тетрахлорозолотую кислоту (HAuCl₄) или нитрат висмута (BiNO₃) фирмы Aldrich (США).

Растворы ФЭ, ПЦ и КФ готовили растворением точных навесок реактивов фирмы Aldrich (США). Растворы с меньшим содержанием вещества готовили непосредственно перед измерениями путем разбавления более концентрированных

растворов до требуемого значения концентрации. Фоновым электролитом являлся 0.1 М раствор H_2SO_4 .

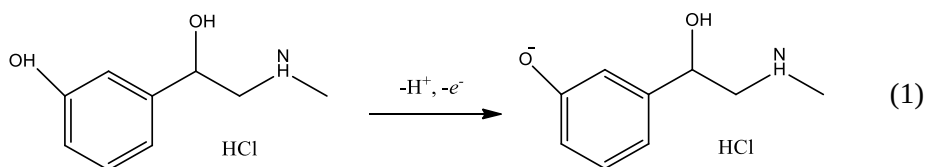
Для приготовления раствора лекарственного препарата его предварительно растворяли в воде, а затем брали аликвоту полученного раствора и разбавляли раствором 0.2 М H_2SO_4 в соотношении 1:1. Полученный раствор переносили в электрохимическую ячейку, где проводили измерения.

В условиях ВЭЖХ-анализа использовали хроматографическую систему LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) оборудованную колонкой Ascentis® Express C18 150×4.6 мм, 5 мкм, предколонкой Holder 200×4.6 мм, насосом LC-20AD, диодно-матричным детектором SPD-M20A и программным обеспечением LcSolution. Хроматографирование проводили в градиентном режиме со скоростью потока элюента 1 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали смесь хроматографически чистого ацетонитрила с деионизованной водой. Детектирование осуществляли при длине волны 272 нм.

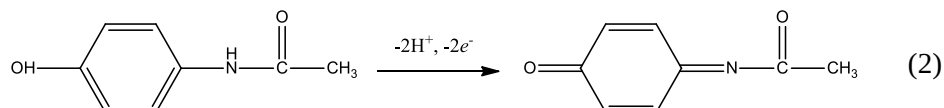
2. Результаты и их обсуждение

Установлено, что на немодифицированном электроде ФЭ и ПЦ в кислой среде необратимо окисляются при потенциалах, близких к 1.0 В, а КФ – при потенциале 1.5 В. Регистрируемые сигналы плохо воспроизводимы.

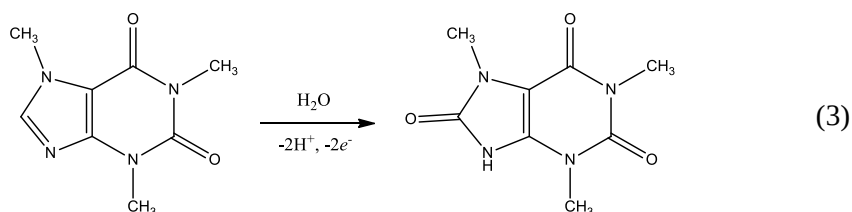
Электродный процесс окисления ФЭ происходит с переносом одного электрона и одного протона и приводит к образованию феноксильного радикала по схеме [11]:



Электроокисление ПЦ происходит необратимо с потерей двух электронов и двух протонов и образованием N-ацетил-*n*-бензохинона [12]:



На первой стадии электроокисления КФ окисляется до замещенной мочевой кислоты [13]:



Затем следует окисление до 4,5-диольного аналога мочевой кислоты, который быстро фрагментируется.

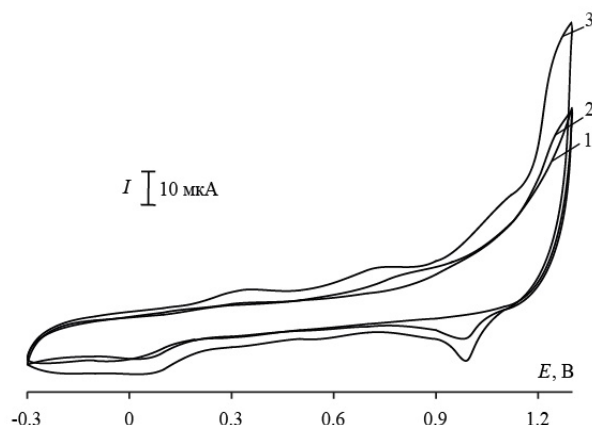


Рис. 1. Циклические вольтамперограммы, полученные на стеклоуглеродном электроде с электроосажденными частицами золота (1), висмута (2) и бинарным осадком Bi-Au (3), фон 0.1 М H_2SO_4

Линейный диапазон определяемых концентраций при электроокислении ФЭ, ПЦ и КФ на электроде из СУ наблюдается с $5 \cdot 10^{-4}$ до $5 \cdot 10^{-3}$ М. Для повышения чувствительности и снижения нижней границы определения рассматриваемых органических соединений поверхность СУ модифицировали электроосажденными частицами золота, висмута или их бинарной системой. При этом в отсутствие ФЭ, ПЦ и КФ на анодных и катодных ветвях циклических вольтамперограмм регистрируется несколько максимумов тока, которые связаны с адсорбцией/десорбцией гидроксид-ионов и окислением металлов: золота до степеней окисления +1, +3, висмута – +2 (рис. 1). Вольтамперограммы, полученные на электроде Bi-Au-SU, повторяют форму вольтамперограмм, регистрируемых на электроде Au-SU. При переходе от электролитических осадков золота и висмута к бинарному электролитическому осадку Bi-Au наблюдается увеличение высот максимумов токов по сравнению с одним из компонентов бинарной системы (рис. 1).

Согласно [14], электрохимические свойства Au-SU зависят от pH среды. Установлено, что с увеличением pH величина максимумов токов растет, потенциал окисления золота смещается в катодную область. В кислой среде достигнута хорошая воспроизводимость вольтамперных кривых. Аналогичные результаты получены при изучении электрохимического поведения бинарного электролитического осадка Bi-Au. Поэтому в качестве фоновой электролита использовали 0.1 М раствор H_2SO_4 .

На электродах Au-SU и Bi-Au-SU наблюдается улучшение формы кривых окисления ФЭ, ПЦ и КФ. При этом регистрируются четко выраженные пики при потенциалах окисления модификатора, что приводит к уменьшению потенциала окисления органических соединений. В качестве примера приведена вольтамперограмма окисления ФЭ на электроде Bi-Au-SU (рис. 2, а). Высота пика, регистрируемого при E 1.05 В, увеличивается с ростом концентрации ФЭ (рис. 2, б). На рис. 2, в приведена зависимость величины тока пика окисления ФЭ на электроде Bi-Au-SU от скорости изменения потенциала в координатах $\lg I$ от $\lg v$. Как видно из графика, процесс контролируется кинетикой химической реакции. Такие же зависимости получены для других соединений. По наклону

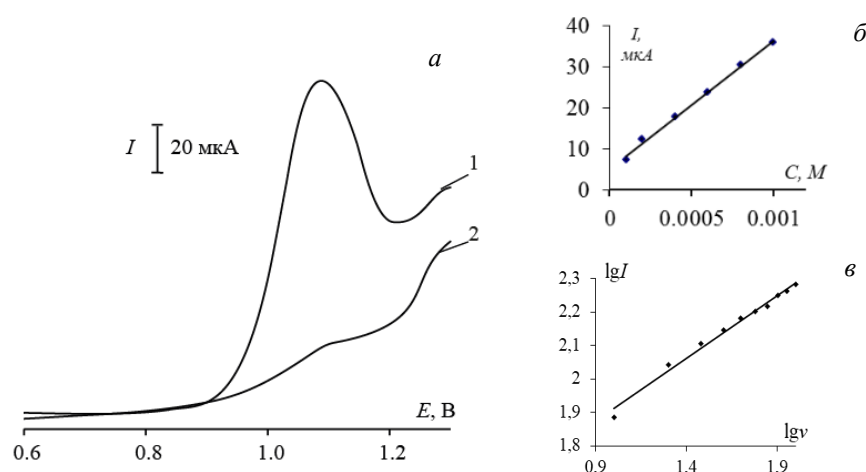


Рис. 2. Вольтамперограммы, полученные на электроде с бинарным осадком Bi-Au в отсутствие (1) и в присутствии (2) ФЭ ($c = 5 \cdot 10^{-3} M$), фон 0.1 M H_2SO_4 (a); графики зависимости тока от концентрации ФЭ (б) и величины $\lg I$ от $\lg v$ (в) при окислении ФЭ на электроде с бинарным осадком Bi-Au

Табл. 1

Вольтамперные характеристики электроокисления органических соединений ($c = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л), фон 0.1 M H_2SO_4

Органическое соединение	Электрод	$E_S^*, B / E_{KAT}, B$	$I_S^*, \mu A / I_{KAT}, \mu A$
ФЭ	CU	1.15*	39*
	Au-CU	1.10	98
	Bi-Au-CU	1.05	119
ПЦ	CU	0.75*	85*
	Au-CU	0.70	130
	Bi-Au-CU	0.70	152
КФ	CU	1.55*	31*
	Au-CU	1.35	130
	Bi-Au-CU	1.35	160

Обозначения: E_S , I_S – вольтамперные характеристики электроокисления на немодифицированном стеклоуглеродном электроде; E_{KAT} , I_{KAT} – потенциалы и токи окисления органических соединений на модифицированном стеклоуглеродном электроде.

зависимости $\lg I$ от $\lg v$ установлен диффузионный характер электроокисления ПЦ и кинетический характер электроокисления КФ.

Рост тока при потенциалах окисления модификатора (рис. 2) и смещение потенциала окисления ФЭ, ПЦ и КФ в катодную область указывают на проявление каталитических свойств электролитических осадков золота и Bi-Au. Наибольшую каталитическую активность проявляет бинарная система Bi-Au (табл. 1). Кроме того, при использовании электрода Bi-Au-CU удалось достичь наилучшего разделения пиков окисления ФЭ, ПЦ и КФ при их совместном присутствии. Разница потенциалов окисления ФЭ и ПЦ на электроде Bi-Au-CU составила 400 мВ, КФ и ФЭ – 300 мВ (табл. 1).

На основе полученных результатов разработан способ вольтамперометрического определения ФЭ, ПЦ и КФ при совместном присутствии. В табл. 2 приведены аналитические характеристики вольтамперометрического определения ФЭ,

Табл. 2

Аналитические характеристики вольтамперометрического определения органических соединений на немодифицированном и модифицированном стеклоуглеродных электродах, фон 0.1 М H₂SO₄

Аналит	Электрод	Диапазон концентраций, М	Уравнение регрессии $\lg I = a + b \lg C$ (I, мкА; C, М)		R
			a	b	
ФЭ	СУ	$5 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-4}$	3.4 ± 0.2	7.91 ± 0.06	0.9946
	Au-СУ	$5 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-5}$	3.9 ± 0.1	7.72 ± 0.04	0.9976
	Bi-Au-СУ	$5 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-6}$	3.9 ± 0.1	7.94 ± 0.03	0.9989
ПЦ	СУ	$5 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-4}$	4.1 ± 0.6	9.0 ± 0.2	0.9457
	Au-СУ	$5 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-6}$	3.8 ± 0.2	7.62 ± 0.04	0.9984
	Bi-Au-СУ	$5 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{-6}$	3.6 ± 0.4	7.0 ± 0.1	0.9986
КФ	СУ	$5 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-4}$	3.0 ± 0.4	5.2 ± 0.2	0.9450
	Au-СУ	$5 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-5}$	2.6 ± 0.1	3.53 ± 0.03	0.9986
	Bi-Au-СУ	$5 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-6}$	2.2 ± 0.2	2.72 ± 0.06	0.9989

Табл. 3

Оценка правильности определения органических соединений методом введено-найденно на электроде с бинарным осадком Bi-Au; n = 6, P = 0,95, $t_{\text{табл}} = 2.57$

Аналит	Содержание органического соединения, мкМ		S _r
	Введено	Найдено, ($x \pm \Delta x$)	
ФЭ	0.50	0.48 ± 0.02	0.05
	1.00	1.00 ± 0.03	0.03
	10.0	9.9 ± 0.1	0.01
ПЦ	0.50	0.45 ± 0.03	0.05
	1.00	0.98 ± 0.02	0.03
	10.0	9.9 ± 0.1	0.01
КФ	0.50	0.48 ± 0.02	0.05
	1.00	1.00 ± 0.05	0.05
	10.0	10.0 ± 0.5	0.04

ПЦ и КФ с помощью модифицированного электрода. Использование каталитического отклика электрода с бинарным электролитическим осадком Bi-Au позволяет повысить чувствительность определения ФЭ, ПЦ и КФ и снизить нижнюю границу определяемых содержаний на два порядка.

Правильность методик оценена методом введено-найденно (табл. 3). Относительное стандартное отклонение (S_r) не превышает 5.0% во всем диапазоне исследуемых концентраций (при n = 10, P = 0.95), что свидетельствует о воспроизводимых характеристиках разработанной методики.

Поскольку в многокомпонентных лекарственных средствах в качестве вспомогательных присутствуют такие вещества, как глюкоза и аскорбиновая кислота, было изучено их электрохимическое поведение на электроде Bi-Au-СУ. Установлено, что при использовании электрода Bi-Au-СУ пик электроокисления аскорбиновой кислоты наблюдается при E 0.33 В. Глюкоза в кислой среде электрохимической активности не проявляет, то есть аскорбиновая кислота и глюкоза не мешают определению ФЭ, ПЦ и КФ, поскольку окисляются при других потенциалах.

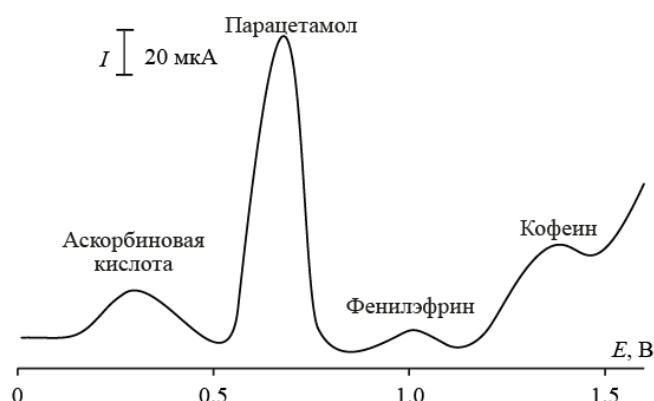


Рис. 3. Дифференциально-импульсная вольтамперограмма, полученная на электроде Bi-Au-Cu, в растворе, содержащем аскорбиновую кислоту ($c = 1.1 \cdot 10^{-2}$ М), ФЭ ($c = 6.0 \cdot 10^{-4}$ М), ПЦ ($c = 5.0 \cdot 10^{-2}$ М) и КФ ($c = 1.5 \cdot 10^{-3}$ М), фон 0.1 М H_2SO_4

Табл. 4

Результаты определения ФЭ, ПЦ и КФ в комбинированных лекарственных препаратах методом вольтамперометрии с использованием электрода с бинарным электролитическим осадком Bi-Au (метод I) и методом ВЭЖХ (метод II); $n = 6$, $P = 0.95$, $t_{\text{табл}} = 2.57$

Лекарственный препарат	Аналит	Содержание в лекарственном препарате, мг	Найдено, мг метод I	Найдено, мг метод II	$F_{\text{расч}}$	$t_{\text{расч}}$
Ринзасип	ПЦ	750	700 ± 30	708 ± 35	1.10	1.03
	ФЭ	10	9.0 ± 0.5	9.3 ± 0.4	1.27	0.27
	КФ	30	28 ± 2	31 ± 1	1.33	0.32
ГриппоФлю	ПЦ	650	630 ± 25	633 ± 40	1.27	1.03
	ФЭ	10	8.5 ± 0.4	9.4 ± 0.5	1.25	0.29
ЗвёздочкаФлю	ПЦ	325	310 ± 15	308 ± 10	1.31	1.04
	ФЭ	10	8.0 ± 0.5	9.2 ± 0.4	1.25	0.42

При использовании дифференциально-импульсного режима поляризации на вольтамперограмме наблюдаются четыре четко разделенных пика, относящихся к окислению аскорбиновой кислоты, ФЭ, ПЦ и КФ (рис. 3). Разность потенциалов их окисления составляет 300–400 мВ.

Разработанный способ вольтамперометрического определения ФЭ, ПЦ и КФ на модифицированном электроде Bi-Au-Cu апробирован на реальных объектах. Результаты определения ФЭ, ПЦ и КФ в комбинированных лекарственных препаратах приведены в табл. 4. Полученные значения сопоставимы со значениями, которые указывают производители на упаковке.

Результаты определения рассматриваемых соединений методом вольтамперометрии с использованием электрода с бинарным электролитическим осадком Bi-Au были сопоставлены с результатами, полученными методом ВЭЖХ. Значения экспериментально рассчитанных F -критерия ($F_{\text{расч}}$) и t -критерия ($t_{\text{расч}}$) с доверительной вероятностью 95% ($n = 6$) не превышали табличных значений F -критерия ($F_{\text{табл}}$) и t -критерия ($t_{\text{табл}}$) (табл. 4).

Таким образом, вольтамперометрическое определение ФЭ, ПЦ и КФ на модифицированном электроде Bi-Au-CU способствует повышению чувствительности, селективности, воспроизводимости метода. Результаты определения коррелируют с данными, полученными методом ВЭЖХ. Разработанный способ может быть использован для определения ФЭ, ПЦ и КФ в лекарственных средствах с целью оценки качества выпускаемой продукции.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Литература

1. Ягмур С., Туре М., Сагликоглы Г., Садикоглы М., Йилмаз С. Количественное определение фенилэфрина в фармацевтических препаратах и разбавленной человеческой моче методом вольтамперометрии // *Электрохимия*. – 2018. – Т. 54, № 10. – С. 849–854.
2. Desjardins P.J., Berlin R.G. Efficacy of phenylephrine // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – V. 64, No 4. – P. 555–556. – doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02935.x.
3. Santos A.M., Silva T.A., Vicentini F.C., Fatibello-Filho O. Flow injection analysis system with electrochemical detection for the simultaneous determination of nanomolar levels of acetaminophen and codeine // *Arabian J. Chem* – 2020. – V. 13, No 1. – P. 335–345. – doi: 10.1016/j.arabjc.2017.04.012.
4. Mégarbane B. Intoxication par le paracétamol: quoi de neuf? // *Méd. Intensive Réa.* – 2017. – V. 26, No 5. – P. 383–395. – doi: 10.1007/s13546-017-1300-1.
5. Глуценко Н.Н., Плетенева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия. – М.: Академия, 2004. – 384 с.
6. Андреева Е.Ю., Дмитриенко С. Г., Золотов Ю.А. Метилксантины: свойства и определение в различных объектах // *Усп. химии*. – 2012. – Т. 81, № 5. – С. 397–414.
7. Фенилэфрин (ФС.2.1.0200.18) // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. – М., 2018. – Т. 3. – С. 4971–4975.
8. Парацетамол (ФС.2.1.0154.18) // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. – М., 2018. – Т. 3. – С. 4600–4604.
9. Кофеин (ФС.2.1.0116.18) // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. – М., 2018. – Т. 3. – С. 4158–4162.
10. Будников Г.К., Майстренко В.Н., Вяселев М.Р. Основы современного электрохимического анализа. – М.: Мир: Бином ЛЗ, 2003. – 592 с.
11. Zhou Q., Zhai H.Y., Pan Y.F. Voltammetric determination of phenylephrine hydrochloride using a multi-walled carbon nanotube-modified carbon paste electrode // *R. Soc. Open Sci.* – 2018. – V. 5, No 12. – Art. 181264. – doi: 10.1098/rsos.181264.
12. Шайдарова, Л. Г., Гедмина А.В., Челнокова И.А., Будников Г.К. Селективное определение парацетамола и ацетилсалициловой кислоты на электроде, модифицированном пленкой гетеровалентного оксида-цианида рутения // *Журн. прикл. химии*. – 2011. – Т. 84, №. 4. – С. 583–590.
13. Habibi B., Abazari M., Pournaghi-Azar M.H. A carbon nanotube modified electrode for determination of caffeine by differential pulse voltammetry // *Chin. J. Catal.* – 2012. – V. 33, No 11–12. – P. 1783–1790. – doi: 10.1016/S1872-2067(11)60438-5.

14. Шайдарова, Л. Г., Лексина Ю.А., Челнокова И.А., Ильина М.А., Гедмина А.В., Будников Г.К. Двойной планарный электрод с биметаллической системой золото – палладий для проточно-инжекционного амперометрического определения дофамина и аскорбиновой кислоты // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2018. – Т. 160, кн. 1. – С. 40–53.

Поступила в редакцию 17.01.2023

Принята к публикации 27.02.2023

Шайдарова Лариса Геннадиевна, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: larisashaidarova@mail.ru

Челнокова Ирина Александровна, кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: irina.chelnokova@mail.ru

Коряковцева Дарья Александровна, аспирант кафедры аналитической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: koryakovtzeva_darya@mail.ru

Будников Герман Константинович, доктор химических наук, профессор-консультант кафедры аналитической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: Herman.Budnikov@kpfu.ru

ISSN 2542-064X (Print)
ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI
(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2023, vol. 165, no. 1, pp. 83–93

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.83-93

**Electrode with the Electrodeposited Gold–Bismuth Binary System
for Voltammetric Determination of Phenylephrine, Paracetamol, and Caffeine**

L.G. Shaidarova^{}, I.A. Chelnokova^{**}, D.A. Koryakovtseva^{***}, H.C. Budnikov^{****}*

*Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia
E-mail: ^{*}larisashaidarova@mail.ru, ^{**}irina.chelnokova@mail.ru,
^{***}koryakovtzeva_darya@mail.ru, ^{****}Herman.Budnikov@kpfu.ru*

Received January 17, 2023; Accepted February 27, 2023

Abstract

The Au–Bi binary system electrodeposited on the surface of a glassy carbon electrode exhibits catalytic activity during the electrooxidation of phenylephrine, paracetamol, and caffeine that enhances the peak currents and decreases overvoltage in the oxidation of organic compounds. The potential difference between

the peaks of oxidation on the modified electrode is 400 mV for phenylephrine and paracetamol and 300 mV for phenylephrine and caffeine, respectively. The possibility of simultaneous voltammetric determination of phenylephrine, paracetamol, and caffeine on the glassy carbon electrode modified by the Au–Bi binary system was established. The calibration curve is linear in the concentration range from $5 \cdot 10^{-6}$ to $5 \cdot 10^{-3}$ M. The developed method was tested in the analysis of combined drugs.

Keywords: voltammetry, modified electrodes, gold–bismuth binary system, electrooxidation, phenylephrine, paracetamol, caffeine

Acknowledgments. This study was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Figure Captions

Fig. 1. Cyclic voltammograms obtained on a glassy carbon electrode with the electrodeposited particles of gold (1), bismuth (2), and binary Bi–Au precipitate (3), with 0.1 M H_2SO_4 as a background electrolyte.

Fig. 2. Voltammograms obtained on an electrode with the Bi–Au binary precipitate in the absence (1) and presence (2) of phenylephrine ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M), with 0.1 M H_2SO_4 as a background electrolyte (a); graphs showing the dependence of current values on phenylephrine concentration (b) and $\lg I$ on $\lg v$ (c) during the oxidation of phenylephrine on the electrode with the Bi–Au binary precipitate.

Fig. 3. Differential pulse voltammograms obtained on a Bi–Au glassy carbon electrode in the solution containing ascorbic acid ($c = 1.1 \cdot 10^{-2}$ M), phenylephrine ($c = 6.0 \cdot 10^{-4}$ M), and caffeine ($c = 1.5 \cdot 10^{-3}$ M), with 0.1 M H_2SO_4 as a background electrolyte.

References

1. Yagmur S., Ture M., Saglikoglu G., Sadikoglu M., Yilmaz S. The quantitative detection of phenylephrine in pharmaceutical preparations and spiked human urine by voltammetry. *Russ. J. Electrochem.*, 2018, vol. 54, no. 10, pp. 741–746. doi: 10.1134/S1023193518100063.
2. Desjardins P.J., Berlin R.G. Efficacy of phenylephrine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2007, vol. 64, no. 4, pp. 555–556. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02935.x.
3. Santos A.M., Silva T.A., Vicentini F.C., Fatibello-Filho O. Flow injection analysis system with electrochemical detection for the simultaneous determination of nanomolar levels of acetaminophen and codeine. *Arabian J. Chem.*, 2020, vol. 13, no. 1, pp. 335–345. doi: 10.1016/j.arabjc.2017.04.012.
4. Mégarbane B. Intoxication par le paracétamol: quoi de neuf? *Méd. Intensive Réa.*, 2017, vol. 26, no. 5, pp. 383–395. doi: 10.1007/s13546-017-1300-1. (In French)
5. Glushchenko N.N., Pleteneva T.V., Popkov V.A. *Farmatsevticheskaya khimiya* [Pharmaceutical Chemistry]. Moscow, Akademiya, 2004. 384 p. (In Russian)
6. Andreeva E.Yu., Dmitrienko S.G., Zolotov Yu.A. Methylxanthines: Properties and determination in various objects. *Russ. Chem. Rev.*, 2012, vol. 81, no. 5, pp. 397–414. doi: 10.1070/RC2012v081n05ABEH004220.
7. Phenylephrine (FS.2.1.0200.18). In: *Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii* [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. Vol. 3, ed. XIV. Moscow, 2018, pp. 4971–4975. (In Russian)
8. Paracetamol (FS.2.1.0154.18). In: *Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii* [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. Vol. 3, ed. XIV. Moscow, 2018, pp. 4600–4604. (In Russian)
9. Caffeine (FS.2.1.0116.18). In: *Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii* [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. Vol. 3, ed. XIV. Moscow, 2018, pp. 4158–4162. (In Russian)
10. Budnikov G.K., Maistrenko V.N., Vyaselev M.R. *Osnovy sovremennogo elektrokhimicheskogo analiza* [Fundamentals of Modern Electrochemical Analysis]. Moscow, Mir, Binom LZ, 2003. 592 p. (In Russian)
11. Zhou Q., Zhai H.Y., Pan Y.F. Voltammetric determination of phenylephrine hydrochloride using a multi-walled carbon nanotube-modified carbon paste electrode. *R. Soc. Open Sci.*, 2018, vol. 5, no. 12, art. 181264. doi: 10.1098/rsos.181264.

12. Shaidarova L.G., Gedmina A.V., Chelnokova I.A., Budnikov G.K. Selective determination of paracetamol and acetylsalicylic acid on electrode modified with a mixed-valent film of ruthenium oxide-ruthenium cyanide. *Russ. J. Appl. Chem.*, 2011, vol. 84, no. 4, pp. 620–627. doi: 10.1134/S1070427211040112.
13. Habibi B., Abazari M., Pournaghi-Azar M.H. A carbon nanotube modified electrode for determination of caffeine by differential pulse voltammetry. *Chin. J. Catal.*, 2012, vol. 33, nos. 11–12, pp. 1783–1790. doi: 10.1016/S1872-2067(11)60438-5.
14. Shaidarova L.G., Leksina Y.A., Chelnokova I.A., Il'ina M.A., Gedmina A.V., Budnikov H.C. Dual screen-printed electrode modified by gold – palladium binary system for flow-injection amperometric determination of dopamine and ascorbic acid. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2018, vol. 160, no. 1, pp. 40–53. (In Russian)

Для цитирования: Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Коряковцева Д.А., Будников Г.К. Электрод с электроосажденной бинарной системой золото – висмут для вольтамперометрического определения фенилэфрина, парацетамола и кофеина // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 83–93. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.83-93.

For citation: Shaidarova L.G., Chelnokova I.A., Koryakovtseva D.A., Budnikov H.C. Electrode with the electrodeposited gold–bismuth binary system for voltammetric determination of phenylephrine, paracetamol, and caffeine. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 83–93. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.83-93. (In Russian)

ORIGINAL ARTICLE

UDC 543.5:543.8

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.94–117

EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT PROPERTIES AND GC-MSD ANALYSIS OF COMMERCIAL ESSENTIAL OILS FROM PLANTS OF THE Lamiaceae FAMILY

A.D. Kalmykova^a, E.N. Yakupova^{a,b}, F.A. Bekmuratova^b, I.M. Fitsev^b,
G.K. Ziyatdinova^a

^aKazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

^bFederal Center for Toxicological, Radiation, and Biological Safety, Kazan, 420075 Russia

Abstract

Plants of the Lamiaceae family have been used for thousands of years in cooking, as well as phyto- and aromatherapy. Their essential oils are characterized by high antioxidant and other types of biological activities. In our study, the phytochemical profile and quantification of the essential oil components of thyme, marjoram, and sage were analyzed by gas chromatography with mass-spectrometric detection (GC-MSD). The antioxidant properties of the samples were evaluated using total antioxidant parameters (total antioxidant capacity (TAC), ferric reducing power (FRP), antioxidant activity (AOA) towards 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), and total phenolics by Folin–Ciocalteu method). The obtained FRP was 46–321-fold lower than TAC, which is consistent with the contents of phenolics identified in the samples. Terpenes, isopropyl-methylphenols, and eugenol turned out to be the major components of all essential oils and determined their TAC and AOA. The Folin–Ciocalteu method was applicable to the thyme essential oil only. Its FRP, which is based on the reaction of phenolic antioxidants with electrogenerated ferricyanide ions, agreed well with the total phenolic contents (329 ± 17 and 334 ± 15 mg of carvacrol per mL, respectively). The thyme essential oil had the highest antioxidant parameters, while sage showed the weakest antioxidant properties. Positive correlations ($r = 0.8846$ – 0.9964) of the antioxidant parameters were obtained.

Keywords: essential oils, total antioxidant capacity, ferric reducing power, total phenolics, coulometric titration, phytochemical profile, marjoram, thyme, sage

Introduction

The Lamiaceae family is one of the most representative in the plant kingdom. Owing to their essential oils, aromatic plants of this family, such as oregano, rosemary, thyme, and sage, are widely used in cooking, phyto- and aromatherapy [1], as well as for the extraction of various bioactive compounds. They also have potential as natural food preservatives and functional food additives, thus contributing to better human nutrition [1, 2]. Since essential oils are highly beneficial – they possess antioxidant, antimicrobial, antitumor, anti-inflammatory, antiviral, and other properties, their traditional application range is steadily expanding [3].

Of particular interest and practical utility are the antioxidant properties of essential oils. The latter are also very useful to characterize plant samples. However, it is important

to consider that the components of essential oils and their amounts are strongly affected by many factors: the type and geographic origin of the plant material, along with the conditions of its growth, harvesting, and storage, etc. [4–6]. These aspects thwart any efforts to unify the features of essential oils. Despite being heterogeneous, all essential oils contain terpenes (hydrocarbon and oxygenated mono- and sesquiterpenes, as well as diterpenes) [7, 8]. The presence of phenolic fragments and double bonds in the structure of terpenes enables them to react with reactive oxygen species, i.e., they exhibit antioxidant activity. Hence, essential oils exert a pronounced antioxidant effect due to the synergistic action of terpenes and some individual compounds [9, 10].

Therefore, it is helpful to evaluate the total antioxidant parameters of essential oils in order to characterize the plant sample in general because this approach takes into account the possible mutual influence of the sample components and the effects they cause.

This paper focuses on thyme, marjoram, and sage essential oils as the samples under investigation. Our overview of the available literature demonstrates that marjoram and sage have been less studied than thyme, oregano, basil, and rosemary. The antioxidant properties of the essential oils of these plants have been characterized using various approaches. In many works, to assess the phytochemical profiles and quantify individual antioxidants, the method of gas chromatography with mass spectrometric detection (GC-MSD) has been applied [5, 11–13]. The total antioxidant parameters have been measured following standard spectrophotometric protocols. Typical examples are summarized in Table 1.

The most commonly studied parameter is the antioxidant activity (AOA) towards stable radicals like 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH[•]) [11, 13–21] or peroxy radicals obtained from 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS^{•+}) [13, 18, 19, 21]. Oxygen-centered radicals are used less often [15, 21–23] despite they rely on the processes that are more similar to those in living systems. Their application is probably limited by time-consuming procedure complicated by the addition of many reagents to evaluate the hydroxyl radical-scavenging activity [15, 22] and the need to use fluorescent detection for peroxy radicals [21, 23]. In the β -carotene/linoleic acid bleaching assay, the ability of antioxidants in essential oils to inhibit lipid peroxidation, which is similar to the processes that occur in living cell membranes in the presence of peroxy radicals, is analyzed [25].

The ferric reducing properties of essential oils must be also taken into account to measure the reducing ability of antioxidants, but they apply only to certain antioxidants contributing to ferric reducing power (FRP) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) [26]. Furthermore, the application of Fe²⁺ as a standard in FRP requires standardization because it is unstable and easily oxidized. Another disadvantage is that the results obtained are affected by the time needed to complete the analysis. The reaction between antioxidants and Fe³⁺ takes different amount of time (from several minutes to hours) and depends on the antioxidant nature [27]. For this reason, the resulting data can be controversial unless they reflect a complete reaction.

Recently, coulometric titration with electrogenerated titrants (bromine and ferricyanide ions) has been introduced to evaluate the antioxidant properties of essential oils [28]. Based on the reactivity of individual antioxidants, electrogenerated bromine has been successfully applied to estimate the total antioxidant capacity (TAC) in the presence of phenolics and terpenes [28].

Table 1

Spectrophotometric evaluation of total antioxidant parameters of the thyme, marjoram, and sage essential oils

Antioxidant parameter	Reagent	Plant	Units	Ref.
Antioxidant activity	DPPH [•]	<i>Thymus algeriensis</i>	IC ₅₀ , µg mL ⁻¹	[11]
		<i>Salvia officinalis</i> L.		[13]
		<i>Thymus capitatus</i>		[14]
		<i>Origanum majorana</i> L. from Albania		[15]
		<i>Salvia tomentosa</i> Miller		[16]
		<i>Origanum majorana</i> L. from Nepal		[17]
		<i>Thymus quinquecostatus</i> Celak.		[18]
		<i>Origanum majorana</i> L. from Northwest Egypt	Inhibition percentage	[19]
		<i>Origanum majorana</i> , <i>Thymus satureioides</i>		[20]
		<i>Thymus zygis</i> and <i>Thymus hyemalis</i> from Spain	µmol TE [*] mL ⁻¹	[21]
	ABTS ^{•+}	<i>Salvia officinalis</i> L.	IC ₅₀ , µg mL ⁻¹	[13]
		<i>Thymus quinquecostatus</i> Celak.		[18]
		<i>Origanum majorana</i> , <i>Thymus satureioides</i>	µmol TE mg ⁻¹	[19]
		<i>Thymus zygis</i> , <i>Thymus hyemalis</i> from Spain	µmol TE mL ⁻¹	[21]
Hydroxyl radical-scavenging activity	•OH	<i>Origanum majorana</i> L. from Albania	IC ₅₀ , µg mL ⁻¹	[15]
		<i>Thymus caespititius</i> , <i>T. camphoratus</i> , <i>T. capitellatus</i> , <i>T. carnosus</i> , <i>T. pulegioides</i> , <i>T. zygis</i> subsp. <i>zygis</i> , <i>T. zygis</i> subsp. <i>sylvestris</i>	Inhibition percentage	[22]
Oxygen radical absorption capacity	ROO [•]	<i>Thymus zygis</i> , <i>Thymus hyemalis</i> from Spain	µmol TE g ⁻¹	[21]
		<i>Thymus mastichina</i> L. from Murcia (Spain)	mg TE	[23]
β-carotene/linoleic acid bleaching assay	β-carotene/linoleic acid mixture	<i>Salvia tomentosa</i> Miller	Inhibition percentage	[16]
		<i>Origanum majorana</i> L. from Northwest Egypt		[19]
		<i>Origanum majorana</i> , <i>Thymus satureioides</i>		[20]
Ferric reducing power	Potassium ferricyanide	<i>Salvia officinalis</i> L.	IC ₅₀ , µg mL ⁻¹	[13]
		<i>Thymus capitatus</i>		[14]
		<i>Origanum majorana</i> L. from Nepal		[17]
		<i>Origanum majorana</i> , <i>Thymus satureioides</i>	Percentage vs. BHA	[20]
		<i>Thymus zygis</i> , <i>Thymus hyemalis</i> from Spain	µM AAE ^{**}	[21]
Ferric reducing antioxidant power	Fe ³⁺ -2,4,6-tripyridyl-S-triazine complex	<i>Thymus caespititius</i> , <i>T. camphoratus</i> , <i>T. capitellatus</i> , <i>T. carnosus</i> , <i>T. pulegioides</i> , <i>T. zygis</i> subsp. <i>zygis</i> , <i>T. zygis</i> subsp. <i>sylvestris</i>	Inhibition percentage	[22]
		<i>Thymus vulgaris</i> , <i>Thymbra spicata</i>	µM of Fe ⁺² /g	[24]

* Trolox equivalent. ** Ascorbic acid equivalents.

This behavior is defined by the properties of electrogenerated bromine: its ability to participate in oxidation reactions, electrophilic addition to multiple bonds, and electrophilic substitution in aromatic systems [29]. Electrogenerated ferricyanide ions react only with phenolic antioxidants and allow the evaluation of FRP reflecting the total phenolic contents [28, 30, 31]. Coulometric approaches are more simple compared to spectrophotometry and can be used with antioxidants of various nature and with different mechanisms of action. Another plus is that an electron acts as a titrant, thereby making the use of standard antioxidants unnecessary. The method is absolute and is not affected by sample dilution; the possibility of miniaturization and automation is favorable in routine analysis [32].

A noteworthy detail is that previous studies on the antioxidant properties of the essential oils of marjoram, thyme, and sage have been based on the samples from wild or cultivated plants of different chemotypes and geographical origin. Another aspect of the majority of these investigations is that the impact of the extraction methods on the properties (antioxidant, antibacterial, etc.) of the final product was studied. Commercial essential oils should step out of the shade and have their phytochemical profile and antioxidant properties thoroughly inspected. Furthermore, total antioxidant parameters could be considered as potential markers of the quality of essential oils.

The purpose of this paper is to characterize the commercial essential oils of marjoram, thyme, and sage by analyzing their phytochemical profiles, quantifying their composition with GC-MSD, as well as assessing the total antioxidant parameters (TAC, FRP, AOA towards DPPH[•], and the total phenolic content) using the coulometric and spectrophotometric approaches. The relationship between the total antioxidant parameters and the phytochemical constituents of the essential oils is discussed.

1. Material and Methods

1.1. Samples and reagents. Commercially available essential oils of marjoram, thyme, and sage were studied. A tenfold dilution with ethanol was applied for the evaluation of antioxidant properties. Carvacrol (purity 98%) (Aldrich, Germany) was used as a standard for the evaluation of total phenolics. Its 100 mg L⁻¹ stock solution was prepared by dissolving an accurately weighed portion in 5.0 mL of ethanol (rectificate). The exact dilution before measurements was used to get less concentrated solutions. A 0.10 mM solution of DPPH[•] (Aldrich, Germany) was prepared in methanol (c.p.). The Folin–Ciocalteu reagent (Aldrich, Germany) was applied for the total phenolics determination. Other reagents were of chemical purity and used as received.

1.2. Phytochemical profile and analysis by GC-MSD. The identification and quantification of the essential oil components were performed by GC-MSD in the total ion current mode using a Crystal 5000.2 gas chromatograph with a quadrupole MSD and the Advanced Ion Source for the electron impact (EI) and chemical ionization (CI) (Chromatec, Russia), as well as a quartz capillary column CR-5MS ((5%-phenyl)-dimethylpolysiloxane phase, 30 m × 0.25 mm × 0.25 μm). Injection of 1 μL of the essential oil was applied in 1:100 split mode. GC measurements were performed under the following conditions: injector temperature 280 °C, interface temperature 270 °C, ionic source temperature 250 °C. The column temperature was initially 60 °C for 1 min, then gradually increased to 210 °C at 5 °C min⁻¹, raised again to 280 °C at 12 °C min⁻¹, and

kept at 280 °C for 40 min. Helium with a constant flow rate of 0.9 mL min⁻¹ was used as a carrier gas. Mass spectra in the positive ions mode were recorded in the range of m/z 50–550 after EI ionization at 70 eV. In the case of low intensity ($\leq 1\%$ rel.) of molecular ion $[M^+]$ peaks, the CI at 30 eV using methane as reagent gas (flow rate of 1.5 mL min⁻¹) was applied to register more intensive peaks of protonated molecules $[M + H]^+$. Mass spectra-based identification of the components was carried out using the following software: Chromatec Analytic (Chromatec, Russia); NIST MS Search Program V.2.3 (NIST, USA) and NIST 20 (NIST, Mass Spectra Libraries, USA); Wiley Registry of Mass Spectral Data, 12th ed. (Wiley Science Solutions, USA). In addition, the retention times and indices were compared with those reported in [33, 34] and presented in the databases mentioned above.

1.3. Evaluation of TAC and FRP. TAC and FRP were evaluated using coulometric titration of the samples with electrogenerated bromine and ferricyanide ions, respectively [28], using the coulometric analyzer Expert-006 (Econix-Expert, Russia) supplied with a glassy electrochemical cell with four electrodes. Two electrodes (working and auxiliary) formed a generating circuit. The working electrode was a platinum wire with 0.5 cm² surface area. The auxiliary electrode (platinum wire) was separated from the anodic compartment of the cell with the semipermeable membrane to avoid side reactions. The other two needle platinum electrodes were polarized with a potential of 200 mV and used as an indicator circuit. Electrogeneration of bromine and ferricyanide ions was carried out from a solution of 0.2 M KBr in 0.1 M H₂SO₄ and 0.1 M K₄Fe(CN)₆ in 2 M NaOH, respectively, at a current density of 5 mA cm⁻², providing 100% yield of the titrants. The volume of the solution in the electrochemical cell was 20 mL. Coulometric titration was carried out in the following way: the titrant was electrogenerated to the indicator current of 40 μ A, an aliquot portion (10 μ L) of the 10-fold diluted essential oil was added to the cell, and the timer was started simultaneously. The titration end point was registered at the moment when the indicator current reached the value of 40 μ A. TAC and FRP were expressed as the quantity of electricity spent on the titration of the sample and recalculated per 1 mL of the essential oil.

1.4. AOA towards DPPH[•]. The standard procedure was applied for the estimation of AOA using DPPH[•] as a reagent [35]. Briefly, 3 mL of 0.10 mM DPPH[•] solution were mixed with 4 μ L of the essential oil (10-fold diluted with ethanol) and incubated in the dark for 20 min. Then, the absorption was read at 515 nm using methanol containing 4 μ L of the sample as a blank on the spectrophotometer PE-5300 (NPO Ecros, Russia). Control DPPH[•] absorption was measured vs. methanol. The AOA of the essential oil was expressed as a relative decrease in the DPPH[•] absorption.

1.5. Total phenolics determination. Total phenolic contents were evaluated by the Folin–Ciocalteu method [36] with slight modifications. 0.5 mL of the 10 000-fold diluted thyme essential oil and 1000-fold diluted marjoram and sage essential oils or the standard solution of carvacrol (10, 25, 50, 75, and 100 mg L⁻¹) were placed in a 5.0 mL volumetric flask. Then, 2.5 mL of the diluted Folin–Ciocalteu reagent (1:10 (v/v)) were added and thoroughly mixed. After 4 min, 2.5 mL of 7.5% Na₂CO₃ solution were added, mixed, and incubated for 1 h. The absorbance of the solution was measured at 765 nm in a 0.5 cm cuvette. The blank solution contained all the reagents excluding

essential oil, which was replaced with 0.5 mL of ethanol. Total phenolics were expressed in carvacrol equivalents recalculated per 1 mL of the essential oil. Carvacrol calibration graph parameters (Equation 1) were used:

$$A [\text{a.u.}] = (0.007 \pm 0.005) + (32.3 \pm 0.8) \cdot 10^{-4} c_{\text{carvacrol}} [\text{mg L}^{-1}]. \quad (1)$$

1.6. Statistical and correlation analysis. The antioxidant parameters were evaluated as an average value of five (for coulometric titration) or three (for spectrophotometry) parallel measurements. GC-MSD was run in three replications. Statistical treatment of the data obtained was performed at a significance level of 5%. The results were presented as an average value $\pm$ coverage interval. A random error was reflected by the relative standard deviation (RSD).

Correlation analysis was performed in the OriginPro 8.1 software (OriginLab, USA).

2. Results and Discussion

2.1. Phytochemical profile of the essential oils. The phytochemical profile of the essential oils was studied by GC-MSD (Figs. 1–3). Identification and quantification data are summarized in Table 2. Components with $\omega > 0.04\%$ are shown.

The terpene components were relatively similar for the marjoram, thyme, and sage essential oils (Table 2). The major terpenes ($\omega > 2\%$) for the marjoram essential oils were terpinene-4-ol (24.7% and 28.0%), isoterpinene (15.53% and 17.5%), γ -terpinene (14.2% and 2.42%), linalyl acetate (8.82% and 10%), α -terpineol (8.35% and 9.5%), β -caryophyllene (4.6% and 4.89%), *o*- or *p*-cymene (5.27% and 4.16%, respectively), α -pinene (3.45% and 3.5%), α -phellandrene (2.98% and 3.3%), and *cis*-sabinene hydrate (1.72% and 2.32%). Limonene (2.49%) was found only in marjoram sample 2. *o*-Cymene (12.0%), β -caryophyllene (4.26%), γ -terpinene (4.1%), linalool (3.3%), and β -myrcene (2.01%) were the major terpenes of the thyme essential oil. Lower levels of α -terpinene (1.86%), terpinen-4-ol (1.67%), and α -pinene (1.66%) were also found. Sage was characterized by the high contents of eucalyptol (19.5%), camphor (17.6%), borneol (9.6%), thujone (6.0%), α -pinene (5.92%), isoborneol (5.8%), linalyl anthranilate (5.7%), camphene (5.2%), β -pinene (4.4%), linalool (3.5%), β -caryophyllene (2.82%), α -terpineol (2.48%), β -myrcene (2.3%) *p*-cymene (2.3%), and α -humulene (2.01%). Other terpenes were present in amounts less than 2%.

The essential oils from Lamiaceae plants are a rich source of natural phenolics (oxygenated terpenes), which is confirmed by the GS-MS data for the essential oils of the marjoram, thyme, and sage samples. Isopropylmethylphenols were the major phenolics. Their contents varied significantly depending on the plant material. The highest contents of both carvacrol and thymol were found in the thyme essential oil (61.5% and 1.50%, respectively). The marjoram essential oils contained carvacrol (0.18% and 0.20%) and trace thymol. Only trace thymol was identified in sage. Furthermore, the thyme essential oil contained eugenol (0.080%), and the marjoram essential oils contained anethole (0.22% and 0.23% in samples 1 and 2, respectively).

In general, the major components identified are similar to those reported for the marjoram [12, 15, 17, 37–41] and thyme [1, 21, 22, 41–45] essential oils. The slight differences were observed in minor components.

The major component of the marjoram essential oils turned out to be terpinene-4-ol. This fits very well with most studies [12, 15, 17, 37–40, 46–48], in which its content

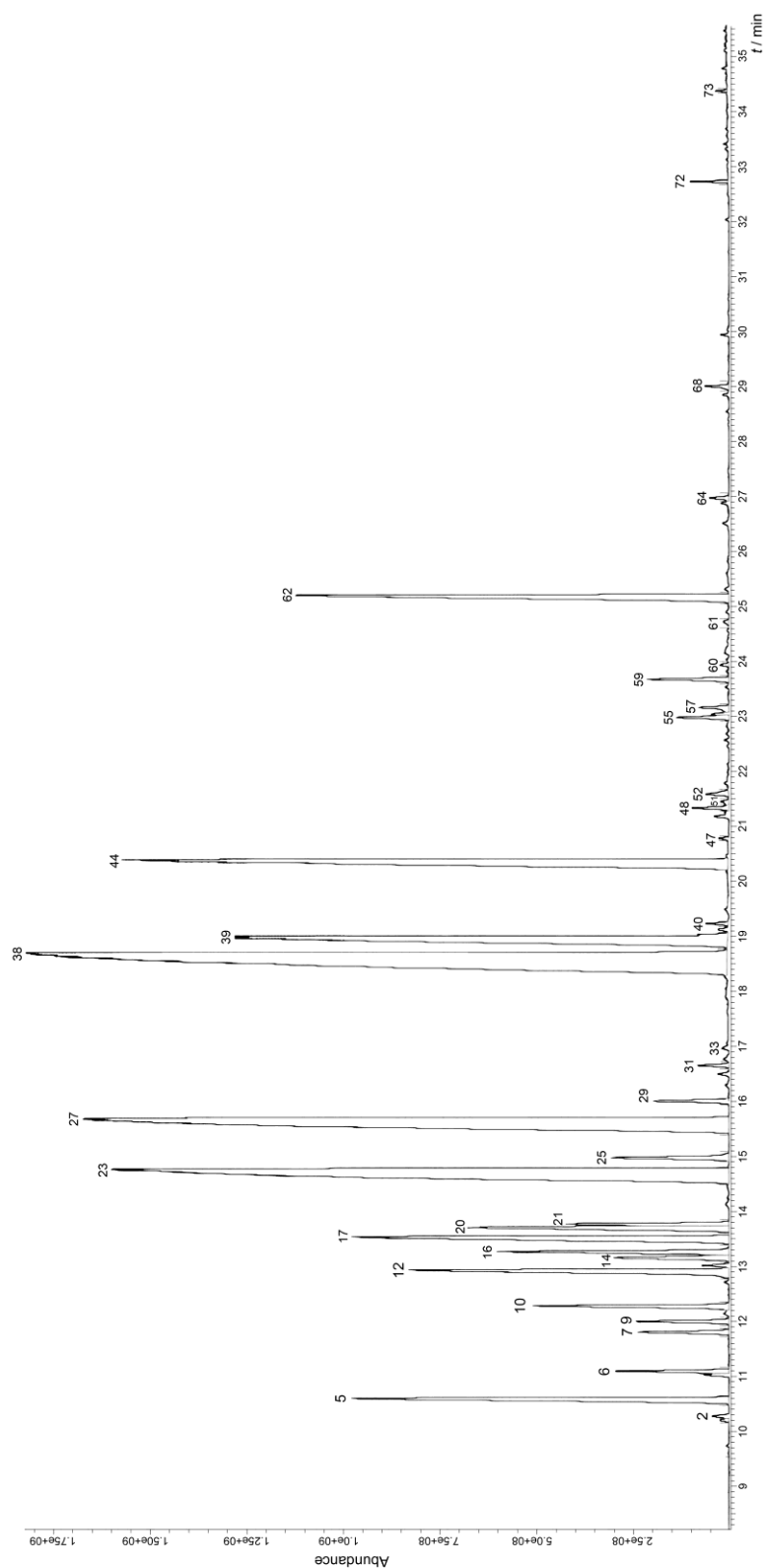


Fig. 1. Chromatogram of the marjoram essential oil

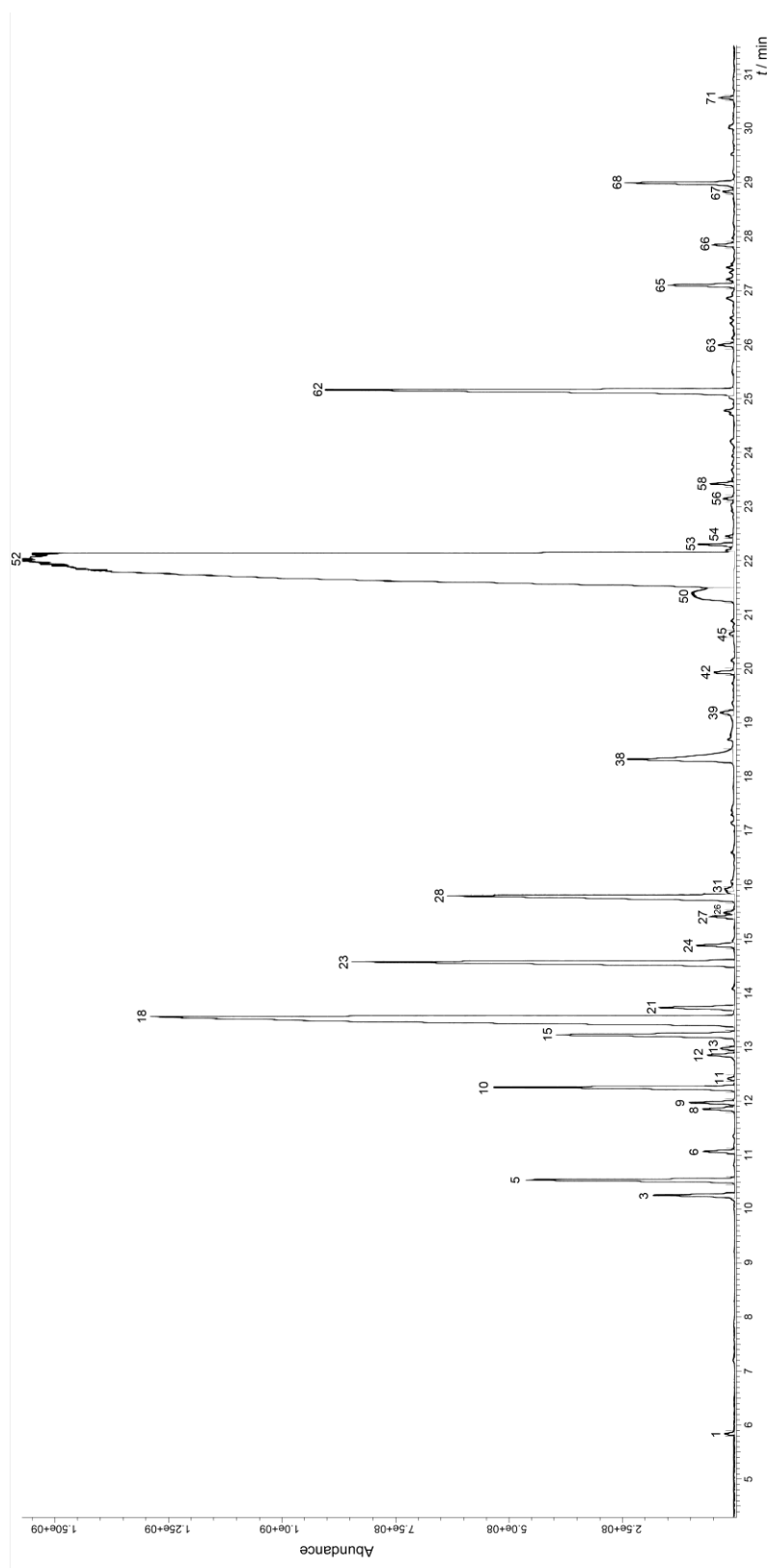


Fig. 2. Chromatograms of the thyme essential oil

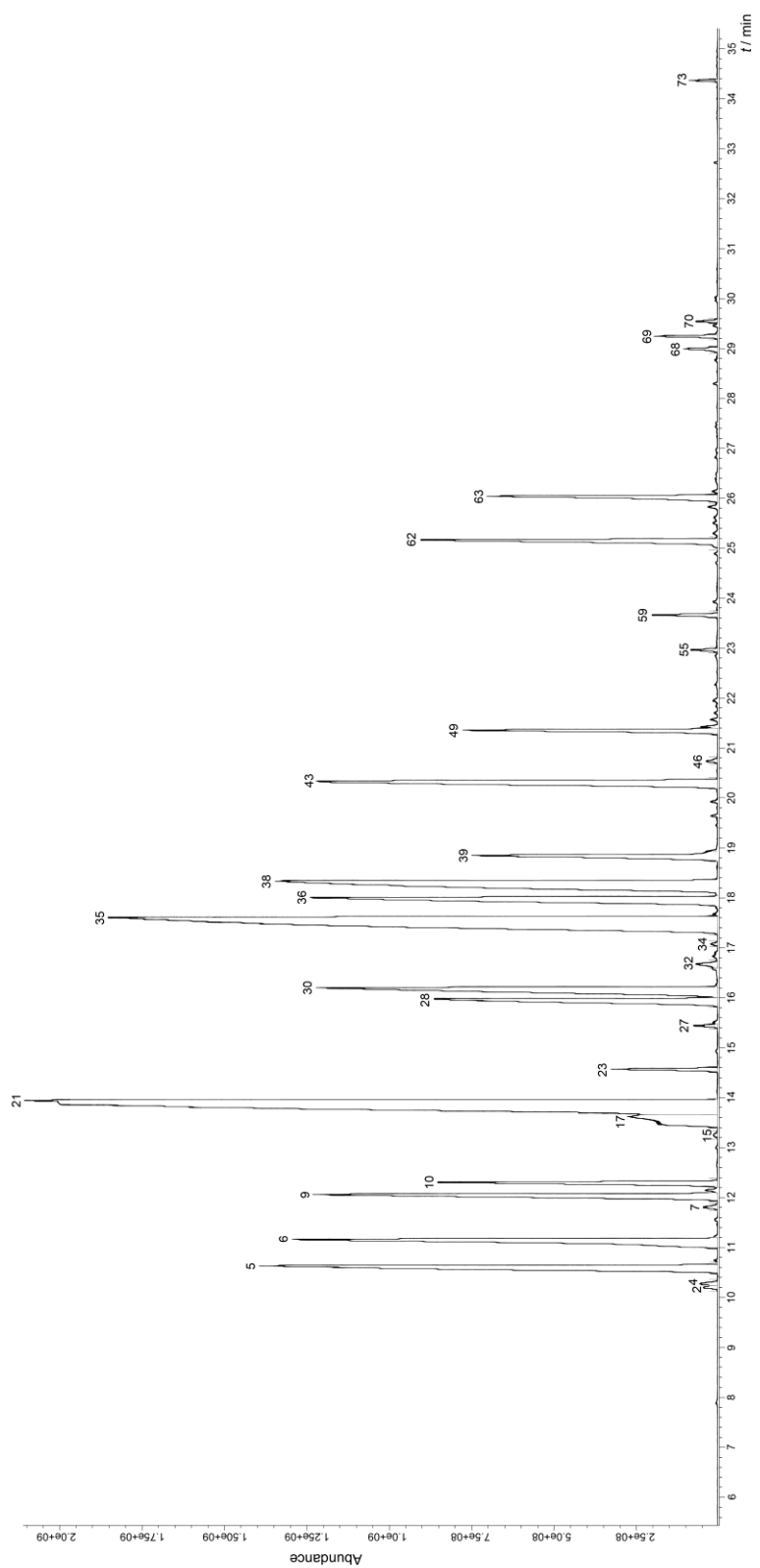


Fig. 3. Chromatograms of the sage essential oil

Table 2
GC-MS identification and quantification of the marjoram, thyme and sage essential oils ($n = 3$, $p = 0.95$)

No.	t_R (min)	RI ^{***}	Component	m/z and peak relative intensity (%) ^{***}	ω (%)			
					Marjoram 1	Marjoram 2	Thyme	Sage
1	5.84	764	Methyl 3-methylbutanoate	117 ([M + H] ⁺ , 42%), 74 (100%), 43 (30%)			0.070 ± 0.004	
2	10.20	833	4-Ethenyl-1,5,5-trimethylcyclopentene	136 ([M] ⁺ , 28%), 93 (100%), 121 (58%)	0.060 ± 0.005			0.11 ± 0.04
3	10.26	926 ± 2	β -Thujene	137 ([M + H] ⁺ , 55%), 93 (100%), 77 (36%)		0.13 ± 0.06		
4	10.25						0.65 ± 0.08	
4	10.27	930	3-Thujene	136 ([M] ⁺ , 11%), 93 (100%), 91 (52%)				0.16 ± 0.03
	10.60				3.45 ± 0.01			
5	10.58	933 ± 7	α -Pinene	137 ([M + H] ⁺ , 18%), 93 (100%), 91 (41%)		3.5 ± 0.1		
	10.53						1.66 ± 0.05	
	10.63							5.92 ± 0.06
	11.09				0.70 ± 0.05			
6	11.08	946 ± 8	Camphene	137 ([M + H] ⁺ , 15%), 93 (100%), 121 (58%)		0.49 ± 0.02		
	11.07						0.25 ± 0.06	
	11.17							5.2 ± 0.1
	11.80				0.59 ± 0.06			
7	11.79	967 ± 2	Sabinene	136 ([M] ⁺ , 18%), 93 (100%), 91 (40%)		0.65 ± 0.08		
	11.81							0.12 ± 0.03
8	11.85	971	Oct-1-en-3-ol	129 ([M + H] ⁺ , 31%), 57 (100%), 43 (21%)			0.25 ± 0.09	
	12.00				0.60 ± 0.08			
9	11.99	974 ± 5	β -Pinene	137 ([M + H] ⁺ , 38%), 41 (61%), 77 (28%)		0.60 ± 0.06		
	11.97						0.36 ± 0.08	
	12.06							4.4 ± 0.1
	12.28				1.39 ± 0.06			
10	12.27	983 ± 3	β -Myrcene	137 ([M + H] ⁺ , 86%), 69 (80%), 39 (30%)		1.7 ± 0.2		
	12.25						2.01 ± 0.06	
	12.30							2.3 ± 0.1
11	12.41	987	Octan-3-ol	131 ([M + H] ⁺ , 44%), 59 (100%), 55 (69%)			0.060 ± 0.004	
	12.93				2.98 ± 0.04			
12	12.91	998 ± 8	α -Phellandrene	136 ([M] ⁺ , 16%), 93 (100%), 91 (33%)		3.3 ± 0.4		
	12.85						0.23 ± 0.09	

32	16.67	1182	Fenchol	155 ([M + H] ⁺ , 66%), 81 (100%), 80 (53%)	0.070 ± 0.004	0.20 ± 0.03		0.22 ± 0.06
33	16.95	1195	β-Terpineol	155 ([M + H] ⁺ , 42%), 43 (100%), 71 (53%)				
34	17.07	1200	1,2-Dihydro-linalool	157 ([M + H] ⁺ , 31%), 73 (100%), 41 (58%)				0.050 ± 0.003
35	17.60	1238	Camphor	153 ([M + H] ⁺ , 30%), 95 (100%), 41 (79%)				17.6 ± 0.6
36	18.00	1262	Isoborneol	155 ([M + H] ⁺ , 55%), 95 (100%), 41 (20%)				5.8 ± 0.2
37	18.33	1270	Borneol	155 ([M + H] ⁺ , 40%), 95 (100%), 110 (22%)			1.67 ± 0.06	9.6 ± 0.4
38	18.33	1273 ± 20	Terpinen-4-ol	154 ([M] ⁺ , 15%), 71 (100%), 111 (50%)		28.0 ± 0.5		
	18.64				24.7 ± 0.2			
	18.71							
39	18.85	1295 ± 18	α-Terpineol	155 ([M + H] ⁺ , 32%), 121 (73%), 136 (44%)	8.35 ± 0.09		0.14 ± 0.05	2.48 ± 0.08
	18.96							
	18.98							
	19.19					9.5 ± 0.2		
40	19.22	1305 ± 2	trans-Piperitol	155 ([M + H] ⁺ , 25%), 84 (100%), 41 (27%)	0.12 ± 0.08	0.14 ± 0.06		
41	19.23							
41	19.48	1315	α-Fenchyl acetate	197 ([M] ⁺ , 20%), 81 (100%), 43 (74%)		0.090 ± 0.005		
42	19.93	1333	Carvacrol methyl ether	164 ([M] ⁺ , 31%), 149 (100%), 91 (25%)			0.18 ± 0.03	
43	20.30	1362	Linalyl anthranilate	274 ([M + H] ⁺ , 63%), 137 (100%), 119 (70%)				5.7 ± 0.1
44	20.38	1370 ± 2	Linalyl acetate	197 ([M + H] ⁺ , 16%), 80 (69%), 55 (23%)		10.0 ± 0.2		
	20.39				8.82 ± 0.05			
45	20.64	1388	β-Citral	153 ([M + H] ⁺ , 40%), 41 (100%), 69 (85%)			0.050 ± 0.002	
46	20.74	1392	α-Citral	153 ([M + H] ⁺ , 18%), 41 (100%), 69 (96%)				0.090 ± 0.003
47	20.78	1395	Dihydrolinalool	157 ([M + H] ⁺ , 31%), 73 (100%), 41 (58%)	0.050 ± 0.003			
48	21.32	1412 ± 4	Anethole	148 ([M] ⁺ , 100%), 147 (54%), 117 (33%)	0.22 ± 0.05	0.23 ± 0.04		
	21.34							
49	21.36	1418	Bornyl acetate	197 ([M + H] ⁺ , 43%), 95 (100%), 43 (70%)				1.99 ± 0.09
50	21.39	1422	Thymol	150 ([M] ⁺ , 25%), 135 (100%), 91 (16%)			1.50 ± 0.06	
51	21.44	1425 ± 2	trans-Ascaridol glycol	171 ([M + H] ⁺ , 17%), 109 (100%), 127 (55%)	0.070 ± 0.008	0.10 ± 0.03		
	21.45							
52	21.58	1430 ± 20	Carvacrol	150 ([M] ⁺ , 27%), 135 (100%), 150 (27%)	0.18 ± 0.06	0.20 ± 0.02		
	21.59						61.5 ± 0.4	
	21.89						0.22 ± 0.06	
53	22.30	1463	2-Methyl-5-(pro-pan-2-ylidene)cyclohexane-1,4-diol	171 ([M + H] ⁺ , 56%), 74 (100%), 109 (43%)				

54	22.45	1476	<i>trans</i> -3- <i>p</i> -Men-then-1,2-diol	170 ([M] ⁺ , 15%), 112 (100%), 97 (74%)			0.050 ± 0.003	
	22.96							
	22.97	1494 ± 4	α -Terpinyl acetate	197 ([M + H] ⁺ , 37%), 121 (92%), 68 (31%)	0.36 ± 0.05			0.16 ± 0.04
55	22.98				0.34 ± 0.04			
	23.15	1508	Eugenol	164 ([M] ⁺ , 100%), 103 (36%), 77 (35%)			0.080 ± 0.004	
	23.16	1510	Nerol acetate	197 ([M + H] ⁺ , 32%), 69 (100%), 93 (51%)	0.21 ± 0.06			
58	23.42	1531	Carvacryl acetate	192 ([M] ⁺ , 7%), 135 (100%), 150 (61%)			0.17 ± 0.02	
59	23.66	1547 ± 4	Geraniol acetate	197 ([M + H] ⁺ , 31%), 69 (100%), 43 (62%)	0.58 ± 0.08			0.42 ± 0.05
	23.68							
60	23.93	1578	Cadina-3,5-diene	204 ([M] ⁺ , 25%), 161 (100%), 105 (66%)	0.51 ± 0.05			
61	24.72	1621	Isocaryophyllene	205 ([M + H] ⁺ , 16%), 41 (100%), 93 (78%)	0.090 ± 0.006			
62	25.16		β -Caryophyllene		0.050 ± 0.002		4.26 ± 0.04	
	25.17	1655 ± 4		205 ([M + H] ⁺ , 72 %), 93 (100 %), 91 (85 %)				2.82 ± 0.08
	25.18					4.89 ± 0.04		
	25.19				4.6 ± 0.1			
63	25.99	1701 ± 5	α -Humulene	205 ([M + H] ⁺ , 20%), 93 (100%), 80 (28%)			0.13 ± 0.06	
	26.04							2.01 ± 0.06
64	26.95	1747 ± 4	Bicyclogermacrene	205 ([M + H] ⁺ , 41%), 93 (100%), 107 (57%)	0.10 ± 0.06			
65	26.97				0.10 ± 0.04			
66	27.10	1763	β -Bisabolene	204 ([M] ⁺ , 25%), 69 (100%), 93 (69%)			0.51 ± 0.05	
66	27.84	1788	<i>trans</i> - α -Bisabo-lene	205 ([M + H] ⁺ , 15%), 93 (100%), 119 (35%)			0.17 ± 0.06	
67	28.83	1826	Spathulenol	221 ([M + H] ⁺ , 48%), 43 (100%), 41 (63%)			0.070 ± 0.004	
68	28.99	1835 ± 2	β -Caryophyllene oxide		0.28 ± 0.08		0.88 ± 0.07	0.23 ± 0.04
	29.00			221 ([M + H] ⁺ , 27%), 43 (100%), 41 (93%)	0.15 ± 0.05			
69	29.24	1861	Viridiflorol	223 ([M + H] ⁺ , 24%), 109 (100%), 43 (76%)				0.37 ± 0.05
70	29.54	1899	Humulene-1,2-epoxide	221 ([M + H] ⁺ , 17%), 109 (100%), 67 (84%)				0.13 ± 0.04
71	30.57	1946	14-Hydroxy-caryophyllene	220 ([M] ⁺ , 5%), 91 (100%), 41 (92%)			0.090 ± 0.005	
72	32.71	1967 ± 2	Isopropyl myristate	271 ([M + H] ⁺ , 14%), 102 (67%), 55 (39%)	0.090 ± 0.003			
	32.72				0.16 ± 0.08			
73	34.36	1992 ± 2	<i>m</i> -Camphorene	273 ([M + H] ⁺ , 35%), 69 (100%), 91 (26%)	0.050 ± 0.003			0.11 ± 0.06
	34.37				0.050 ± 0.003			

* peak number; ** retention time; *** retention indice; **** [M]⁺ (EI at 70 eV) and [M + H]⁺ (CI at 30 eV).

varies in a wide range (21.3–38.4%). Isoterpinene (terpinolene) has been identified in two experiments [17, 41]: their results show that its contents vary significantly (2.5% [17] and 17.1% [41]). These values correspond to those found in our marjoram essential oil samples (15.53 and 17.50%). The detected contents of γ -terpinene, linalyl acetate, and α -terpineol are comparable with the earlier ones [17, 41]. Other studies demonstrate either significantly lower [49] or higher [50] amounts of linalyl acetate. β -Caryophyllene contents in our samples were approximately twice as high as those in [17, 41]. Another characteristic component was sabinene hydrate (both *cis*- and *trans*-isomers), the contents of which were significantly lower than in [12, 15, 17, 37, 39, 40, 51]. According to [41, 52], carvacrol is usually present in trace amounts or absent. However, we found 0.20% carvacrol in the marjoram essential oils.

Carvacrol was the primary component of the thyme essential oil samples. This obviously differs from the data in [21, 41, 43–45] suggesting the prevalence of thymol. Interestingly, in the essential oils extracted from Portuguese thyme species (*Thymus caespitius* Brot., *Thymus zygis* Loebl. ex L. subsp. *sylvestris*, and *Thymus zygis* Loebl. ex L. subsp. *zygis*), carvacrol ranked as a major component. Its content range was 31.8–61.9% [22], and these values are close to our data. *o*-Cymene prevailed among the terpenes in our samples, while other researchers [21, 41, 44, 45, 53] distinguished *p*-cymene as the main terpene. β -Caryophyllene and γ -terpinene contents were in line with those given for the essential oils of *Thymus vulgaris* L. obtained by hydrodistillation using a Dering-type apparatus [41] and commercial samples [44].

The principal components of the sage essential oil were consistent with the reports on the essential oils of *Salvia officinalis* growing in Sudan [54] and other sage plants at various phenological stages [13, 55]. Eucalyptol as a major component and its contents are also in line with these results. The content of camphor was similar to that for the essential oils from Algeria [56].

Generally, the phytochemical profile of essential oils and the content of their main components are determined by a number of factors, such as variations in the chemotypes of plant species [57], place of their origin, seasonal climate variations, as well as the conditions and method of essential oil production [4, 5, 58, 59].

Thus, the identified components of the essential oils are indicative of their antioxidant properties.

2.2. Total antioxidant parameters of the essential oils. TAC and FRP were evaluated based on the reactions of the essential oil components with electrogenerated bromine and ferricyanide ions, respectively (Fig. 4). In our data, TAC was significantly higher than FRP (46–321-fold difference), which is due to the presence of hydrocarbon terpenes that are reactive towards electrogenerated bromine but do not undergo oxidation by ferricyanide ions [28].

The thyme essential oil had the highest TAC and FRP values (1540 ± 20 and 4.8 ± 0.2 C mL⁻¹, respectively) among the studied samples, which is consistent with the phytochemical profile of this sample. Carvacrol was the major contributor to both TAC and FRP. Terpenes (β -caryophyllene, linalool, β -myrcene, α - and β -pinenes, camphene) defined the TAC value of the thyme essential oil. Thymol was also found to be reactive towards both titrants and had an impact on TAC and FRP.

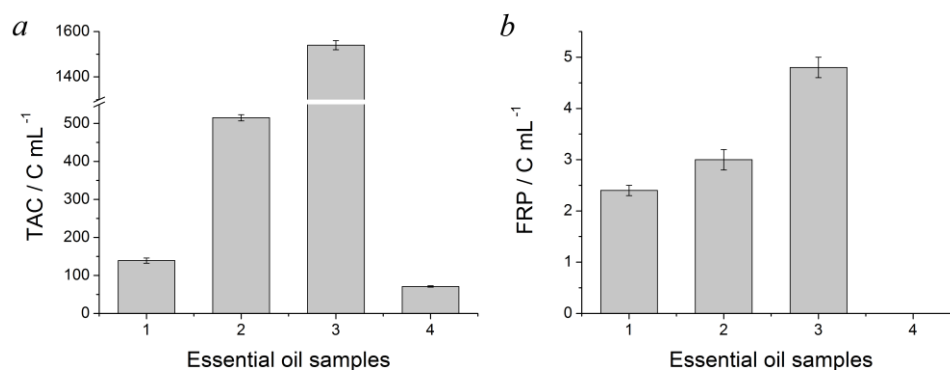


Fig. 4. Total antioxidant parameters of the marjoram (samples 1 and 2), thyme (sample 3), and sage (sample 4) essential oils based on the coulometric titration data: (a) TAC, (b) FRP

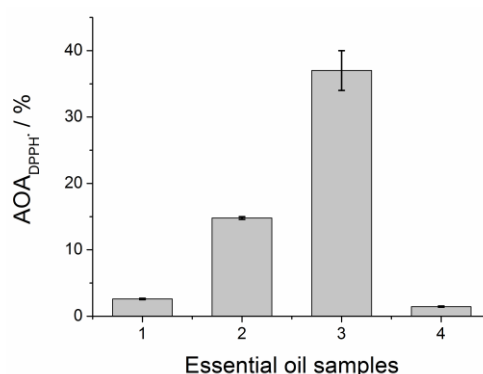


Fig. 5. AOA towards DPPH[•] of the marjoram (samples 1 and 2), thyme (sample 3), and sage (sample 4) essential oils

Statistically significant differences in TAC and FRP were observed for the marjoram essential oil samples. Both these parameters changed in a similar way. The difference in FRP can be explained by the carvacrol contents in the samples. The trace amounts of thymol contained in the samples also contributed to FRP.

The essential oil of sage was characterized by the lowest TAC value because its major terpenes (eucalyptol, camphor, borneol, thujone, and isoborneol) do not react with electrogenerated bromine. The absence or trace contents of thymol resulted in a low TAC value as well. This is confirmed by the zero value of FRP for the sage essential oil.

The TAC and FRP values agree well with the phytochemical profile of the essential oils and the contents of hydrocarbon and oxygenated terpenes.

The DPPH[•] test was carried out as a standard procedure to describe the ability of the essential oils under study to react with free radicals. All samples showed AOA towards DPPH[•] (Fig. 5).

The average values of the investigated parameters differ significantly among the essential oils from Lamiaceae plants that were analyzed. The data obtained are in line with TAC and FRP. The highest inhibition of DPPH[•] was observed for the thyme essential oil containing the largest amounts of phenolics (carvacrol and thymol), which are the major contributors to AOA. The sage essential oil had the lowest AOA value and contained almost no phenolics (only trace thymol was identified by GC-MSD),

which is an indirect proof of the above finding. The marjoram essential oils demonstrate a 5.7-fold difference in the AOA values, even though their carvacrol contents were comparable. This confirms that other components of the studied essential oils also react with DPPH[•]. The analysis of the resulting phytochemical profile of the essential oils under consideration supports the conclusion that only terpenes can influence the AOA parameter. This assumption complies with the published data on the reactivity of terpenes towards DPPH[•] [60–62]. For example, limonene, β -myrcene [60], spathulenol [61], and other monoterpenes [62] show AOA in reactions with DPPH[•]. Furthermore, the DPPH[•] inhibition values are significantly lower than those for phenolic compounds because the H-atom transfer proceeds more easily from the H–O bond than from the H–C bonds (the dissociation energies are 364 kJ mol^{–1} for the allylic C–H bond, 410 kJ mol^{–1} for the allylic C–H bond, and 452 kJ mol^{–1} for the vinylic C–H bond [62] vs. 243–314 kJ mol^{–1} for the O–H bonds in natural phenolics [63]). Therefore, it is impossible to apply the parameter IC₅₀, which corresponds to the concentration of terpene that causes 50% inhibition of DPPH[•], because this value cannot be reached even at the highest concentration that this method allows [64]. In this case, relative DPPH[•] inhibition is usually used. Thus, it is more informative for the studied essential oils to apply AOA towards DPPH[•] expressed as a percentage of inhibited DPPH[•].

A similar trend in AOA towards DPPH[•] has been detected for the thyme, marjoram, and sage essential oils according to [6, 41, 45]. AOA values are also considered with regard to the contribution of phenolics (mostly thymol and carvacrol) as the major components [41]. As known [65], high levels of phenolic constituents remarkably accelerate the reaction with DPPH[•]. The AOA values of the marjoram essential oils in our study were significantly lower than those reported for the *Origanum majorana* L. leaves essential oil from northwest Egypt [19], which can be attributed to the high contents of sabinene and terpinenes.

The total phenolic content of the studied essential oils was measured using the Folin–Ciocalteu method. After a 10 000-fold dilution, the only essential oil which could be studied was that of thyme, while the essential oils of marjoram and sage became turbid after the addition of the photometric reagents. This is caused by the chemical composition of these essential oils. The phenolic content was negligible as compared to terpenes, which are insoluble in water media.

The phenolics of the thyme essential oil were mainly carvacrol (61.5%), thymol (1.50%), and trace eugenol, all being well-soluble in ethanol used in our study for sample dilution and not affected by water media used in subsequent determination of the total phenolic contents.

The total phenolic contents were expressed as equivalents of carvacrol, a major component of the thyme essential oil in our samples. Its average value was 334 ± 15 mg mL^{–1} with the RSD of 1.9%, which agrees well with the FRP value of 329 ± 17 mg mL^{–1} (RSD = 4.2%) obtained by coulometric titration and recalculated as carvacrol equivalents using its stoichiometric coefficient in the reaction with ferricyanide ions.

Gallic acid is usually used as a standard in the determination of the total phenolic content [20, 66–68]. In our opinion, this approach is not useful because the studied essential oils do not contain gallic acid and its reaction with the Folin–Ciocalteu reagent differs from that of carvacrol and/or thymol.

Table 3

Correlation of the essential oils' antioxidant parameters

Antioxidant parameter	r^*	
	AOA _{DPPH•} (%)	TAC (C mL ⁻¹)
TAC (C mL ⁻¹)	0.9964	–
FRP (C mL ⁻¹)	0.8846	0.8846

* $r_{\text{crit}} = 0.950$.

The antioxidant parameters obtained by coulometric titration and spectrophotometry were compared. Positive correlations were revealed, and the corresponding r -values are given in Table 3.

The correlation is significant ($p < 0.01$ and $r > r_{\text{crit}}$) in the case of TAC vs. AOA_{DPPH•}. Other parameters showed statistically insignificant correlations at $p > 0.1$ and $r < r_{\text{crit}}$. However, the strong correlations of TAC with FRP and FRP with AOA_{DPPH•} were seen from the Chaddock scale [69] based on r -values.

The correlation data obtained testify that TAC is the most informative and comparable with AOA_{DPPH•}. It is applicable to a wide range of antioxidants in the essential oils of Lamiaceae plants.

Conclusions

The phytochemical profile and total antioxidant parameters of the commercial essential oils from the most commonly used Lamiaceae plants (thyme, marjoram, and sage) were studied. The basic composition of the samples was similar to that from previous works. Their antioxidant effects were determined by phenolic constituents. Terpenes also showed a noticeable yet less pronounced antioxidant effect in the electron transfer reactions with electrogenerated bromine and DPPH•. The synergetic effect of hydrocarbon and oxygenated terpenes defined the antioxidant properties of thyme and marjoram. Sage, which does not contain oxygenated terpenes (phenolics), turned out to show weak antioxidant properties. Based on the total antioxidant parameters, essential oils can be characterized in general with respect to the mutual effects of their phytochemical constituents. Therefore, antioxidant parameters can be considered as markers for the primary screening of the essential oils from Lamiaceae plants.

Acknowledgments. This study was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

References

1. Nieto G. Biological activities of three essential oils of the Lamiaceae Family. *Medicines*, 2017, vol. 4, no. 3, art. 63. doi: 10.3390/medicines4030063.
2. Carović-Stanko K., Petek M., Grdiša M., Pintar J., Bedeković D., Herak Čustić M., Satovic Z. Medicinal plants of the family Lamiaceae as functional foods – a review. *Czech J. Food Sci.*, 2016, vol. 34, no. 5, pp. 377–390. doi: 10.17221/504/2015-CJFS.
3. Ramos da Silva L.R., Ferreira O.O., Cruz J.N., de Jesus Pereira Franco C., Dos Anjos T.O., Cascaes M.M., da Costa W.A., Andrade E.H.D.A., de Oliveira M.S. *Lamiaceae* essential oils, phytochemical profile, antioxidant, and biological activities. *Evidence-Based Complementary Altern. Med.*, 2021, vol. 2021, art. 6748052. doi: 10.1155/2021/6748052.

4. Gausgruber-Gröger S., Schmiderer C., Steinborn R., Novak J. Seasonal influence on gene expression of monoterpene synthases in *Salvia officinalis* (Lamiaceae). *J. Plant Physiol.*, 2012, vol. 169, no. 4, pp. 353–359. doi: 10.1016/j.jplph.2011.11.004.
5. Nurzyńska-Wierdak R., Zawislak G., Kowalski R. The content and composition of essential oil of *Origanum majorana* L. grown in Poland depending on harvest time and method of raw material preparation. *J. Essent. Oil-Bear. Plants*, 2015, vol. 18, no. 6, pp. 1482–1489. doi: 10.1080/0972060X.2013.831569.
6. Milenković L., Ilić Z.S., Šunić L., Tmušić N., Stanojević L., Stanojević J., Cvetković D. Modification of light intensity influence essential oils content, composition and antioxidant activity of thyme, marjoram and oregano. *Saudi J. Biol. Sci.*, 2021, vol. 28, no. 11, pp. 6532–6543. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.018.
7. Masyita A., Sari R.M., Astuti A.D., Yasir B., Rumata N.R., Emran T.B., Nainu F., Simal-Gandara J. Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. *Food. Chem.: X*, 2022, vol. 13, art. 100217. doi: 10.1016/j.fochx.2022.100217.
8. Wildwood C. *The Encyclopedia of Aromatherapy*. Rochester, Healing Arts Press, 1996. 320 p.
9. Basavegowda N., Baek K.-H. Synergistic antioxidant and antibacterial advantages of essential oils for food packaging applications. *Biomolecules*, 2021, vol. 11, no. 9, art. 1267. doi: 10.3390/biom11091267.
10. Sonam K.S., Guleria S. Synergistic antioxidant activity of natural products. *Ann. Pharmacol. Pharm.*, 2017, vol. 2, no. 8, art. 1086.
11. Zaïri A., Nour S., Khalifa A.M., Ouni B., Haddad H., Khelifa A., Trabelsi M. Phytochemical analysis and assessment of biological properties of essential oils obtained from thyme and rosmarinus species. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2020, vol. 21, no. 5, pp. 414–424. doi: 10.2174/1389201020666191019124630.
12. Vera R.R., Chane-Ming J. Chemical composition of the essential oil of marjoram (*Origanum majorana* L.) from Reunion Island. *Food Chem.*, 1999, vol. 66, no. 2, pp. 143–145. doi: 10.1016/S0308-8146(98)00018-1.
13. Assaggaf H.M., Naceiri Mrabti H., Rajab B.S., Attar A.A., Alyamani R.A., Hamed M., El Omari N., El Menyiy N., Hazzoumi Z., Benali T., Al-Mijalli S.H., Zengin G., AlDhaheri Y., Eid A.H., Bouyahya A. Chemical analysis and investigation of biological effects of *Salvia officinalis* essential oils at three phenological stages. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 16, art. 5157. doi: 10.3390/molecules27165157.
14. Goudjil M.B., Zighmi S., Hamada D., Mahcene Z., Bencheikh S.E., Ladjel S. Biological activities of essential oils extracted from *Thymus capitatus* (Lamiaceae). *S. Afr. J. Bot.*, 2020, vol. 128, pp. 274–282. doi: 10.1016/j.sajb.2019.11.020.
15. Schmidt E., Bail S., Buchbauer G., Stoilova I., Krastanov A., Stoyanova A., Jirovetz L. Chemical composition, olfactory evaluation and antioxidant effects of the essential oil of *Origanum majorana* L. from Albania. *Nat. Prod. Commun.*, 2008, vol. 3, no. 7, pp. 1051–1056. doi: 10.1177/1934578X0800300704.
16. Tepe B., Daferera D., Sokmen A., Sokmen M., Polissiou M. Antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil and various extracts of *Salvia tomentosa* Miller (Lamiaceae). *Food Chem.*, 2005, vol. 90, no. 3, pp. 333–340. doi: 10.1016/j.foodchem.2003.09.013.
17. Paudel P.N., Satyal P., Satyal R., Setzer W.N., Gyawali R. Chemical composition, enantiomeric distribution, antimicrobial and antioxidant activities of *Origanum majorana* L. essential oil from Nepal. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 18, art. 6136. doi: 10.3390/molecules27186136.
18. He T., Li X., Wang X., Xu X., Yan X., Li X., Sun S., Dong Y., Ren X., Liu X., Wang Y., Sui H., Xia Q., She G. Chemical composition and anti-oxidant potential on essential oils of *Thymus quinquecostatus* Celak. from Loess Plateau in China, regulating Nrf2/Keap1

- signaling pathway in zebrafish. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, art. 11280. doi: 10.1038/s41598-020-68188-8.
19. Elansary H.O. Chemical diversity and antioxidant capacity of essential oils of marjoram in Northwest Egypt. *J. Essent. Oil-Bear. Plants*, 2015, vol. 18, no. 4, pp. 917–924. doi: 10.1080/0972060X.2014.958561.
 20. Wang H.-F., Yih K.-H., Yang C.-H., Huang K.-F. Anti-oxidant activity and major chemical component analyses of twenty-six commercially available essential oils. *J. Food Drug Anal.*, 2017, vol. 25, no. 4, pp. 881–889. doi: 10.1016/j.jfda.2017.05.007.
 21. Cutillas A.-B., Carrasco A., Martinez-Gutierrez R., Tomas V., Tudela J. Thyme essential oils from Spain: Aromatic profile ascertained by GC–MS, and their antioxidant, anti-lipoxygenase and antimicrobial activities. *J. Food Drug Anal.*, 2018, vol. 26, no. 2, pp. 529–544. doi: 10.1016/j.jfda.2017.05.004.
 22. Dandlen S.A., Lima A.S., Mendes M.D., Miguel M.G., Faleiro M.L., Sousa M.J., Pedro L.G., Barroso J.G., Figueiredo A.C. Antioxidant activity of six Portuguese thyme species essential oils. *Flavour Fragrance J.*, 2010, vol. 25, no. 3, pp. 150–155. doi: 10.1002/ffj.1972.
 23. Cutillas A.-B., Carrasco A., Martinez-Gutierrez R., Tomas V., Tudela J. *Thymus mastichina* L. essential oils from Murcia (Spain): Composition and antioxidant, antienzymatic and antimicrobial bioactivities. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 1, art. e0190790. doi: 10.1371/journal.pone.0190790.
 24. Gedikoğlu A., Sökmen M., Çivit A. Evaluation of *Thymus vulgaris* and *Thymbra spicata* essential oils and plant extracts for chemical composition, antioxidant, and antimicrobial properties. *Food Sci. Nutr.*, 2019, vol. 7, no. 5, pp. 1704–1714. doi: 10.1002/fsn3.1007.
 25. Nickavar B., Esbati N. Evaluation of the antioxidant capacity and phenolic content of three *Thymus* species. *J. Acupunct. Meridian Stud.*, 2012, vol. 5, no. 3, pp. 119–125. doi: 10.1016/j.jams.2012.03.003.
 26. Zhong Y., Shahidi F. Methods for the assessment of antioxidant activity in foods. In: Shahidi F. (Ed.) *Handbook of Antioxidants for Food Preservation*. Sawston, Cambridge, Woodhead Publ., 2015, pp. 287–333. doi: 10.1016/B978-1-78242-089-7.00012-9.
 27. Pulido R., Bravo L., Saura-Calixto F. Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant power assay. *J. Agric. Food Chem.*, 2000, vol. 48, no. 8, pp. 3396–3402. doi: 10.1021/jf9913458.
 28. Ziyatdinova G., Kalmykova A., Kupriyanova O. Constant-current coulometry with electro-generated titrants as a novel tool for the essential oils screening using total antioxidant parameters. *Antioxidants*, 2022, vol. 11, no. 9, art. 1749. doi: 10.3390/antiox11091749.
 29. Ziyatdinova G.K., Budnikov H.C., Pogorel'tzev V.I., Ganeev T.S. The application of coulometry for total antioxidant capacity determination of human blood. *Talanta*, 2006, vol. 68, no. 3, pp. 800–805. doi: 10.1016/j.talanta.2005.06.010.
 30. Ziyatdinova G., Nizamova A., Budnikov H. Novel coulometric approach to evaluation of total free polyphenols in tea and coffee beverages in presence of milk proteins. *Food Anal. Methods*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 334–340. doi: 10.1007/s12161-010-9174-0.
 31. Ziyatdinova G., Salikhova I., Budnikov H. Coulometric titration with electrogenerated oxidants as a tool for evaluation of cognac and brandy antioxidant properties. *Food Chem.*, 2014, vol. 150, pp. 80–86. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.10.133.
 32. Ziyatdinova G., Budnikov H. Analytical capabilities of coulometric sensor systems in the antioxidants analysis. *Chemosensors*, 2021, vol. 9, no. 5, art. 91. 1–18. doi: 10.3390/chemosensors9050091.
 33. Babushok V.I., Linstrom P.J., Zenkevich I.G. Retention indices for frequently reported compounds of plant essential oils. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 2011, vol. 40, no. 4, art. 043101. doi: 10.1063/1.3653552.

34. Adams R.P. *Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectrometry*. Carol Stream, Allured Publ., 2007. 804 p.
35. Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Sci. Technol.*, 1995, vol. 28, no. 1, pp. 25–30. doi: 10.1016/S0023-6438(95)80008-5.
36. Singleton V.L., Rossi J.A. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *Am. J. Enol. Vitic.*, 1965, vol. 16, no. 3, pp. 144–158. doi: 10.5344/ajev.1965.16.3.144.
37. Abbasi-Maleki S., Kakhoda Z., Taghizad-Farid R. The antidepressant-like effects of *Origanum majorana* essential oil on mice through monoaminergic modulation using the forced swimming test. *J. Tradit. Complementary Med.*, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 327–335. doi: 10.1016/j.jtcme.2019.01.003.
38. Busatta C., Vidal R.S., Popiolski A.S., Mossi A.J., Dariva C., Rodrigues M.R.A., Corazza F.C., Corazza M.L., Oliveira J.V., Cansian R.L. Application of *Origanum majorana* L. essential oil as an antimicrobial agent in sausage. *Food Microbiol.*, 2008, vol. 25, no. 1, pp. 207–211. doi: 10.1016/j.fm.2007.07.003.
39. Raina A.P., Negi K.S. Essential oil composition of *Origanum majorana* and *Origanum vulgare* ssp. *hirtum* growing in India. *Chem. Nat. Compd.*, 2012, vol. 47, no. 6, pp. 1015–1017. doi: 10.1007/s10600-012-0133-4.
40. Hajlaoui H., Mighri H., Aouni M., Gharsallah N., Kadri A. Chemical composition and in-vitro evaluation of antioxidant, antimicrobial, cytotoxicity and anti-acetylcholinesterase properties of Tunisian *Origanum majorana* L. essential oil. *Microb. Pathog.*, 2016, vol. 95, pp. 86–94. doi: 10.1016/j.micpath.2016.03.003.
41. Aebischer D., Cichonski J., Szpyrka E., Masjonis S., Chrzanowski G. Essential oils of seven Lamiaceae plants and their antioxidant capacity. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 13, art. 3793. doi: 10.3390/molecules26133793.
42. Sienkiewicz M., Łysakowska M., Denys P., Kowalczyk E. The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains. *Microb. Drug Resist.*, 2012, vol. 18, no. 2, pp. 137–148. doi: 10.1089/mdr.2011.0080.
43. El-Kased R.F., El-Kersh D.M. GC-MS profiling of naturally extracted essential oils: Antimicrobial and beverage preservative actions. *Life*, 2022, vol. 12, no. 10, art. 1587. doi: 10.3390/life12101587.
44. Antih J., Houdkova M., Urbanova K., Kokoska L. Antibacterial activity of *Thymus vulgaris* L. essential oil vapours and their GC/MS analysis using solid-phase microextraction and syringe headspace sampling techniques. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 21, art. 6553. doi: 10.3390/molecules26216553.
45. Viuda-Martos M., El Gendy A.El-N.G.S., Sendra E., Fernández-López J., Razik K.A.A.E., Omer E.A., Pérez-Alvarez J.A. Chemical composition and antioxidant and anti-*Listeria* activities of essential oils obtained from some Egyptian plants. *J. Agric. Food Chem.*, 2010, vol. 58, no. 16, pp. 9063–9070. doi: 10.1021/jf101620c.
46. Tahmasebi S., Majd A., Mehrafarin A., Jonoubi P. Comparative ontogenetic survey of the essential oil composition in *Origanum vulgare* L., and *Origanum majorana* L. *Acta Biol. Szeged.*, 2016, vol. 60, no. 2, pp. 105–111.
47. Jiang Z.-T., Li R., Wang Y., Chen S.-H., Guan W.-Q. Volatile oil composition of natural spice, *Origanum majorana* L. grown in China. *J. Essent. Oil-Bear. Plants*, 2011, vol. 14, no. 4, pp. 458–462. doi: 10.1080/0972060X.2011.10643601.
48. Shrestha S., Nyaupane D.R., Yahara S., Rajbhandari M., Gewali M.B. Quality assessment of the essential oils from *Artemisia Gmelinii* and *Orifanum Majorana* of Nepali origin. *Sci. World*, 2013, vol. 11, no. 11, pp. 77–80. doi: 10.3126/sw.v11i11.8557.

49. Ramos S., Rojas L.B., Lucena M.E., Meccia G., Usubillaga A. Chemical composition and antibacterial activity of *Origanum majorana* L. essential oil from the Venezuelan Andes. *J. Essent. Oil Res.*, 2011, vol. 23, no. 5, pp. 45–49. doi: 10.1080/10412905.2011.9700481.
50. Barazandeh M.M. Essential oil composition of *Origanum majorana* L. from Iran. *J. Essent. Oil Res.*, 2001, vol. 13, no. 2, pp. 76–77. doi: 10.1080/10412905.2001.9699616.
51. Arnold N., Bellomaria B., Valentini G., Arnold H.J. Comparative study of the essential oils from three species of *Origanum* growing wild in the Eastern Mediterranean region. *J. Essent. Oil Res.*, 1993, vol. 5, no. 1, pp. 71–77. doi: 10.1080/10412905.1993.9698172.
52. Tabanca N., Özek T., Baser K.H.C., Tümen G. Comparison of the essential oils of *Origanum majorana* L. and *Origanum x majoricum* Cambess. *J. Essent. Oil Res.*, 2004, vol. 16, no. 3, pp. 248–252. doi: 10.1080/10412905.2004.9698713.
53. Kot B., Wierzchowska K., Piechota M., Czerniewicz P., Chrzanowski G. Antimicrobial activity of five essential oils from Lamiaceae against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat. Prod. Res.*, 2019, vol. 33, no. 24, pp. 3587–3591. doi: 10.1080/14786419.2018.1486314.
54. Mohamed A.Y., Mustafa A.A. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) analysis of essential oil *Salvia officinalis* in Sudan. *J. Multidiscip. Res. Rev.*, 2019, vol. 1, no. 1, pp. 43–45.
55. Farhat M.B., Jordán M.J., Chaouch-Hamada R., Landoulsi A., Sotomayor J.A. Phenophase effects on sage (*Salvia officinalis* L.) yield and composition of essential oil. *J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants*, 2016, vol. 3, no. 3, pp. 87–93. doi: 10.1016/j.jarmap.2016.02.001.
56. Lakhal H., Ghorab H., Chibani S., Kabouche A., Semra Z., Smati F., Abuhamdah S., Kabouche Z. Chemical composition and biological activities of the essential oil of *Salvia officinalis* from Batna (Algeria). *Pharm. Lett.*, 2013, vol. 5, no. 3, pp. 310–314.
57. Borugă O., Jianu C., Mișcă C., Goleț I., Gruia A.T., Horhat F.G. *Thymus vulgaris* essential oil: Chemical composition and antimicrobial activity. *J. Med. Life*, 2014, vol. 7, spec. issue 3, pp. 56–60.
58. Bouyahya A., El Omari N., Elmenyiy N., Guaouguaou F.-E., Balahbib A., Belmehdi O., Salhi N., Imtara H., Mrabti H.N., El-Shazly M., Bakri Y. Moroccan antidiabetic medicinal plants: Ethnobotanical studies, phytochemical bioactive compounds, preclinical investigations, toxicological validations and clinical evidences; challenges, guidance and perspectives for future management of diabetes worldwide. *Trends Food Sci. Technol.*, 2021, vol. 115, pp. 147–254. doi: 10.1016/j.tifs.2021.03.032.
59. Tohidi B., Rahimmalek M., Trindade H. Review on essential oil, extracts composition, molecular and phytochemical properties of *Thymus* species in Iran. *Ind. Crops Prod.*, 2019, vol. 134, pp. 89–99. doi: 10.1016/j.indcrop.2019.02.038.
60. Behrendorff J.B., Vickers C.E., Chrysanthopoulos P., Nielsen L.K. 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl as a screening tool for recombinant monoterpene biosynthesis. *Microb. Cell Fact.*, 2013, vol. 12, art. 76. doi: 10.1186/1475-2859-12-76.
61. do Nascimento K.F., Moreira F.M.F., Alencar Santos J., Kassuya C.A.L., Croda J.H.R., Cardoso C.A.L., Vieira M.D.C., Ruiz A.L.T.G., Foglio M.A., de Carvalho J.E., Formagio A.S.N. Antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative and antimycobacterial activities of the essential oil of *Psidium guineense* Sw. and spathulenol. *J. Ethnopharmacol.*, 2018, vol. 210, pp. 351–358. doi: 10.1016/j.jep.2017.08.030.
62. Wojtunik K.A., Ciesla L.M., Waksmundzka-Hajnos M. Model studies on the antioxidant activity of common terpenoid constituents of essential oils by means of the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *J. Agric. Food Chem.*, 2014, vol. 62, no. 37, pp. 9088–9094. doi: 10.1021/jf502857s.
63. Pérez-González A., Rebollar-Zepeda A.M., León-Carmona J.R., Galano A. Reactivity indexes and O-H bond dissociation energies of a large series of polyphenols: Implica-

- tions for their free radical scavenging activity. *J. Mex. Chem. Soc.*, 2012, vol. 56, no. 3, pp. 241–249. doi: 10.29356/jmcs.v56i3.285.
64. Aazza S., Lyoussi B., Miguel M.G. Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of some commercial essential oils and their major compounds. *Molecules*, 2011, vol. 16, no. 9, pp. 7672–7690. doi: 10.3390/molecules16097672.
65. Xie J., Schaich K.M. Re-evaluation of the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl free radical (DPPH) assay for antioxidant activity. *J. Agric. Food Chem.*, 2014, vol. 62, no. 19, pp. 4251–4260. doi: 10.1021/jf500180u.
66. Alizadeh A., Alizadeh O., Amari G., Zare M. Essential oil composition, total phenolic content, antioxidant activity and antifungal properties of Iranian *Thymus daenensis* subsp. *daenensis* Celak. as influenced by ontogenetical variation. *J. Essent. Oil-Bear. Plants*, 2013, vol. 60, no. 1, pp. 59–70. doi: 10.1080/0972060X.2013.764190.
67. Vasile C., Sivertsvik M., Miteluț A.C., Brebu M.A., Stoleru E., Rosnes J.T., Tănase E.E., Khan W., Pamfil D., Cornea C.P., Irimia A., Popa M.E. Comparative analysis of the composition and active property evaluation of certain essential oils to assess their potential applications in active food packaging. *Materials*, 2017, vol. 10, no. 1, art. 45. doi: 10.3390/ma10010045.
68. Mutlu-Ingok A., Catalkaya G., Capanoglu E., Karbancioglu-Guler F. Antioxidant and antimicrobial activities of fennel, ginger, oregano and thyme essential oils. *Food Front.*, 2021, vol. 2, no. 4, pp. 508–518. doi: 10.1002/fft2.77.
69. Archdeacon T.J. *Correlation and Regression Analysis: A Historian's Guide*. Madison, Univ. of Wisconsin Press, 1994. 352 p.

Received January 25, 2023

Accepted February 2, 2023

Kalmykova Alena Denisovna, Student of A.M. Butlerov Institute of Chemistry

Kazan Federal University
ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia
E-mail: alena.kalmykova.pnb.2000@mail.ru

Yakupova Elvira Nailevna, PhD Student of A.M. Butlerov Institute of Chemistry; Engineer

Kazan Federal University
ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia
Federal Center for Toxicological, Radiation, and Biological Safety
ul. Nauchny Gorodok-2, Kazan, 420075 Russia
E-mail: elviraekupova96@mail.ru

Bekmuratova Feruzakhon Altmishevna, Junior Research Fellow

Federal Center for Toxicological, Radiation, and Biological Safety
ul. Nauchny Gorodok-2, Kazan, 420075 Russia
E-mail: pantera08@yandex.ru

Fitsev Igor Mikhailovich, PhD in Chemistry, Leading Research Fellow

Federal Center for Toxicological, Radiation, and Biological Safety
ul. Nauchny Gorodok-2, Kazan, 420075 Russia
E-mail: fitzev@mail.ru

Ziyatdinova Guzel Kamilevna, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Analytical Chemistry

Kazan Federal University
ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia
E-mail: Ziyatdinovag@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 543.5:543.8

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.94-117

**Оценка антиоксидантных свойств и ГХ-МСД анализ
коммерческих эфирных масел из растений семейства Lamiaceae***А.Д. Калмыкова¹, Э.Н. Якупова^{1,2}, Ф.А. Бекмуратова², И.М. Фицев², Г.К. Зиятдинова¹*¹*Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия*²*Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности,
г. Казань, 420075, Россия***Аннотация**

Растения семейства Lamiaceae уже много тысячелетий широко используются в кулинарии, а также фито- и ароматерапии. Их эфирные масла обладают высокой антиоксидантной и другими видами биологической активности. Изучен фитохимический профиль и компонентный состав эфирных масел тимьяна, майорана и шалфея методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МСД). Антиоксидантные свойства всех образцов оценивали по суммарным антиоксидантным параметрам (интегральной антиоксидантной емкости (АОЕ), железовосстанавливающей способности (ЖВС), антиоксидантной активности (АОА) по отношению к 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилу (ДФПГ) и общему содержанию фенольных соединений по методу Фолина – Чокальтеу). Полученные значения ЖВС были в 46–321 раз меньше, чем АОЕ, что согласуется с содержанием фенольных соединений в образцах. Выявлено, что основными компонентами исследуемых эфирных масел являются терпены, изопропилметилфенолы и эвгенол, вносящие вклад в АОЕ и АОА. Метод Фолина – Чокальтеу оказался применим только к эфирному маслу тимьяна. Его ЖВС, основанная на реакции фенольных антиоксидантов с электрогенерированными феррицианид-ионами, хорошо согласуется с общим содержанием фенолов (329 ± 17 и 334 ± 15 мг карвакрола на мл соответственно). Эфирное масло тимьяна характеризовалось наиболее высокими антиоксидантными показателями, а шалфея – самыми низкими. По результатам проведенного анализа установлены положительные корреляции ($r = 0.8846–0.9964$) антиоксидантных параметров.

Ключевые слова: эфирные масла, интегральная антиоксидантная емкость, железовосстанавливающая способность, общее содержание фенольных соединений, кулонометрическое титрование, фитохимический профиль, майоран, тимьян, шалфей

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Поступила в редакцию 25.01.2023

Принята к публикации 09.02.2023

Калмыкова Алена Денисовна, студент Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: alena.kalmykova.pnb.2000@mail.ru

Якупова Эльвира Наилевна, аспирант Химического института им. А.М. Бутлерова; инженер

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности
ул. Научный городок-2, г. Казань, 420075, Россия
E-mail: elviraekupova96@mail.ru

Бекмуратова Ферузахон Алтмишевна, младший научный сотрудник

Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности
ул. Научный городок-2, г. Казань, 420075, Россия
E-mail: pantera08@yandex.ru

Фицев Игорь Михайлович, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник

Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности

ул. Научный городок-2, г. Казань, 420075, Россия

E-mail: fitzev@mail.ru

Зиятдинова Гузель Камилевна, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: Ziyatdinovag@mail.ru

For citation: Kalmykova A.D., Yakupova E.N., Bekmuratova F.A., Fitsev I.M., Ziyatdinova G.K. Evaluation of the antioxidant properties and GC-MSD analysis of commercial essential oils from plants of the Lamiaceae family. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 94–117. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.94-117.

Для цитирования: Kalmykova A.D., Yakupova E.N., Bekmuratova F.A., Fitsev I.M., Ziyatdinova G.K. Evaluation of the antioxidant properties and GC-MSD analysis of commercial essential oils from plants of the Lamiaceae family // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 94–117. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.94-117.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 543.4:543.8

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.118-132

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИТРОКСОЛИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДОЛОГИИ ПОВЕРХНОСТИ ОТКЛИКА

*Р.Ф. Бакеева, С.Ю. Гармонов, В.Д. Осипова, К.В. Черный,
С.Ю. Мамыкина, В.Ф. Сопин*

*Казанский национальный исследовательский технологический университет,
г. Казань, 420015, Россия*

Аннотация

Кондуктометрическим методом показано, что образование мицелл в системе цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ) – диметилсульфоксид (ДМСО) – вода происходит при больших критических концентрациях мицеллообразования (ККМ), чем в системе ЦТАБ – вода. Спектрофотометрическим методом определена солубилизация нитроксолина в этой системе по достижении ККМ. Дизайн Бокса – Бенкена использовали для получения систем с наибольшим светопоглощением нитроксолина в зависимости от концентрации ЦТАБ, кислотности среды pH и доли ДМСО при получении оптимальной матрицы. Использование методологии поверхности отклика при определении нитроксолина в лекарственных препаратах позволило разработать чувствительную и избирательную методику при использовании мицеллярных сред и спектрофотометрического метода анализа.

Ключевые слова: поверхностно-активные вещества, цетилтриметиламмоний бромид, спектрофотометрия, нитроксолин, методология поверхности отклика, планы Бокса – Бенкена, лекарственные препараты

Введение

Лекарственные средства из группы оксихинолинов широко используются в фармации как противомикробные препараты. Одним из них является нитроксолин (5-нитрохинолинол-8, 5-НОК, NX), антибактериальное действие которого обусловлено как влиянием на синтез бактериальной ДНК, так и образованием комплексов с металлосодержащими ферментами микробной клетки. При этом он проявляет весьма широкий спектр антибактериальной активности на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Особенностью его фармакологического действия является также достаточно высокая эффективность в отношении некоторых видов грибов (кандиды, дерматофиты, плесень, некоторые возбудители глубоких микозов) [1]. Однако полная нерастворимость в воде этой фармацевтической субстанции сильно ограничивает потенциальные возможности создания лекарственных форм на ее основе с целью дальнейшего расширения клинического использования лекарственного препарата. Повышение растворимости нитроксолина является весьма важным при проведении фармацевтического

анализа лекарственных препаратов в водных и смешанных средах в УФ- и видимой областях спектра.

Солюбилизация в мицеллах является перспективным способом повышения растворимости фармацевтических субстанций. В этом случае возможно протекание процессов концентрирования действующих веществ в мицеллярной псевдофазе за счет гидрофобных и электростатических взаимодействий, вероятность проявления которых возникает вследствие дифильного строения молекул поверхностно-активных веществ, формирующих мицеллу [2–5].

Совершенствование методов контроля содержания нитроксолина также связано с его достаточной токсичностью и необходимостью четкого соблюдения дозировки. Поскольку нитроксолин содержит хромофорные группы, наиболее доступным и простым для аналитической практики способом его определения является спектрофотометрический метод. Изучению выбора оптимальных условий определения нитроксолина содействует применение концепции Quality by Design (QbD), важной частью которой является понимание того, как параметры процесса влияют на характеристики продукта и подходы по их оптимизации [6]. Современная фармация особую важность придает соблюдению нормативных требований для обеспечения безопасности и эффективности лекарств, при этом одним из принципов QbD является разработка и внедрение стратегии контроля лекарственных веществ [7]. Очень полезна в этом смысле методология поверхности отклика с применением планов Бокса – Бенкена [8, 9]. Ранее мы использовали этот подход для определения дапсона и прокаина [10], *о*-фенилендиамина [11], 4-аминофенола [12] и показали пригодность такого подхода для улучшения аналитических характеристик. Расширение номенклатуры лекарственных средств и выбор оптимальных условий определения с помощью методологии поверхности отклика (МПО) будут способствовать выявлению универсальности предлагаемого подхода.

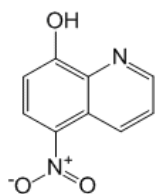
Другим аспектом, определяющим важность исследования, является использование в качестве матрицы мицеллярных систем, а именно такого их важного свойства, как солюбилизация в различных частях самоорганизованной системы [5, 13]. Это позволяет в ряде случаев осуществлять концентрирование лекарственных веществ и увеличивать интенсивность полос их поглощения.

Целью настоящей работы является оценка возможности применения методологии поверхности отклика и планов Бокса – Бенкена для создания оптимальной мицеллярной матрицы при спектрофотометрическом определении содержания нитроксолина в лекарственных препаратах.

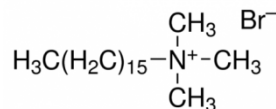
1. Экспериментальная часть

В качестве аналита использовали фармацевтическую субстанцию нитроксолина 98%-ной чистоты фирмы Nanjing Odyssey Chemical Industry Co., Ltd (Китай): брутто-формула $C_9H_6N_2O_3$, молекулярная масса 190.16 г/моль, KCAS 4008-48-4.

Матрица для определения нитроксолина содержала катионное поверхностно-активное вещество (ПАВ) – цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ) фирмы Fluka (США), диметилсульфоксид (ДМСО) фирмы Chemapol (Украина), деионизированную бидистиллированную воду.



Нитроксолин

Цетилтриметиламмоний бромид,
ЦТАБ

Определение солюбилизации проводили спектрофотометрическим методом. Для этого 0.001 г нитроксолина помещали в эппендорф, заливали 2 мл раствора соответствующего состава и встряхивали в течение 24 ч на термошейкере TS-100С (Biosan, Латвия). Затем раствор отделяли и записывали спектры насыщенных растворов в системах: ЦТАБ + ДМСО (20%) + H₂O (80%) (I); ЦТАБ + ДМСО (20%) + H₂O (80%) + буфер pH 6.88 (II); ЦТАБ + ДМСО (20%) + H₂O (80%) + HCl (0.01 моль/л) (III) при концентрациях ПАВ, соответствующих кондуктометрическим определениям.

Кондуктометрические определения проводили на кондуктометре фирмы «ВЗОР Марк 603» (Россия). Измерения проводили в системах ЦТАБ + H₂O и ЦТАБ + ДМСО (20%) + H₂O (80%) методом последовательных разбавлений.

Определение pH проводили на pH-метре типа pH 150 М (Гомельский завод измерительных приборов, Республика Беларусь).

Спектры поглощения записывали на спектрофотометре Agilent 8453 (Agilent Technologies, США) в спектральном диапазоне от 400 до 700 нм в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 0.2 см для определения солюбилизации и 1 см для создания матрицы и аналитических определений.

Все эксперименты проводили при 25 °С.

Экспериментальный дизайн. Для оценки влияния мицеллообразования ЦТАБ, pH матрицы, доли ДМСО ($\alpha_{\text{ДМСО}}$) использовали планы Бокса – Бенкена в сочетании с методологией поверхности отклика [14, 15]. Для дизайна и анализа данных использовался пакет программ Statistica 10. Статистическая модель позволила использовать меньшее количество экспериментов для оценки влияния независимых параметров на заданные отклики (оптические плотности полос поглощения). Параметры были определены на основе однофакторных экспериментов. В качестве трех ключевых независимых факторов выбраны концентрация ЦТАБ ($C_{\text{ЦТАБ}}$) в системе ЦТАБ + ДМСО + H₂O, кислотность pH, доля ДМСО ($\alpha_{\text{ДМСО}}$). Каждая из этих переменных была оценена на низком (–1), среднем (0) и высоком (1) уровнях (табл. 1). Три центральные точки аналогичны для подтверждения воспроизводимости процесса. Число экспериментальных точек для создания матрицы планирования (N) определялось в соответствии с уравнением: $N = 2K(K - 1) + CP$, где K – число независимых факторов и CP – центральная точка. Поскольку $K = 3$, то $N = 15$. В табл. 2 обобщены результаты 15 экспериментов.

Кодирование уровней факторов осуществлялось на основе экспериментальных данных по формуле $X_i^* = (X_i - M)/H$, где X_i^* – кодированный уровень i -го

фактора, X_i – декодированный (реальный) уровень i -го фактора, M – среднее значение, а H – полуширина интервала:

$$M = (X(\text{верхний уровень}) + X(\text{нижний уровень}))/2,$$

$$H = (X(\text{верхний уровень}) - X(\text{нижний уровень}))/2,$$

Декодирование уровней факторов выполнялось по формуле $X_i = X_i^* H + M$.

Полученные с помощью математического дизайна данные анализировали с применением множественного регрессионного анализа, в результате которого получили полиномы второго порядка следующего типа:

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^3 \beta_i X_i + \sum_{i=1}^3 \beta_{ii} X_{ii} + \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \beta_{ij} X_i X_j,$$

где y – значение отклика, интенсивность полосы поглощения (ПП), β_0 – свободный член, X_i – независимый фактор, β_i , β_{ii} и β_{ij} – линейные, квадратичные эффекты и коэффициенты взаимодействия соответственно [14, 15].

Для расчета эффектов и построения поверхностей отклика использовали пакет программ Statistica 10.

Методика определения нитроксолина. Твердую лекарственную форму в виде таблеток на основе нитроксолина измельчают в порошок, берут навеску около 0.2 г (с точностью ± 0.0002 г), помещают в колбу на 25 см³, после чего в эту же колбу добавляют 10 см³ ДМСО и содержимое колбы доводят до метки буферным фосфатным буферным раствором, значение pH которого составляет 7.6. Содержимое колбы перемешивают и оставляют на 1.5–2 ч для того, чтобы содержащийся в таблетке нитроксолин полностью перешел в раствор. Затем из приготовленного раствора отбирают аликвоту объемом 0.5 см³ и переносят в мерную колбу на 25 см³, в которую заранее помещают навеску цетилтриметиламмоний бромида массой 0.09 г в 5 мл ДМСО, после чего в колбу добавляют 5 мл ДМСО, содержимое колбы доводят фосфатным буферным раствором с pH 7.6 и приготовленный раствор перемешивают около 1 мин. Через 10 мин после приготовления раствора производят измерение оптической плотности при 450 нм в кювете с $l = 1$ см не менее трех раз. Используя градуировочную зависимость, которая была построена в тех же условиях, определяют количественное содержание нитроксолина в лекарственном препарате.

Результаты и их обсуждение

Мицеллообразование в системе ЦТАБ + H₂O было установлено многими авторами. Кондуктометрическим методом нами определено значение критической концентрации мицеллообразования (ККМ), оно равно 0.000881 моль/л, что согласуется с известными данными [5]. Для установления мицеллообразования ЦТАБ в бинарном растворителе ДМСО + H₂O нами получена зависимость удельной электропроводности (χ) от концентрации ЦТАБ, на которой прослеживается изменение наклона при 0.0026 моль/л и которая соответствует ККМ ЦТАБ в бинарном растворителе (см. рис. 1).

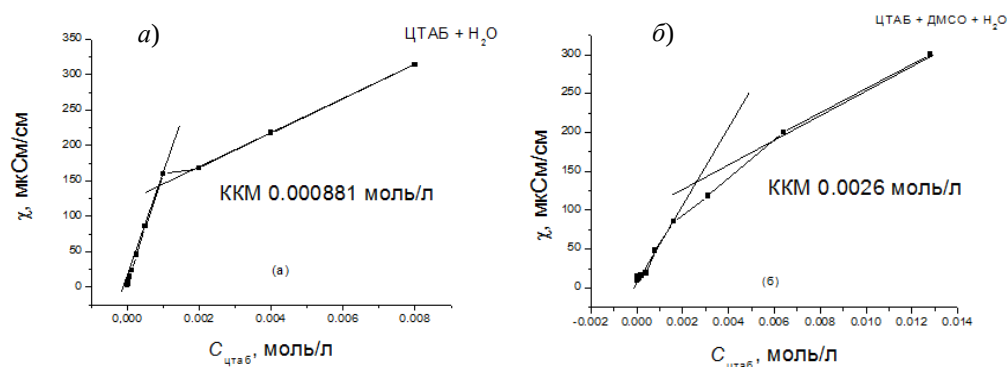


Рис. 1. Кондуктометрические кривые для систем ЦТАБ + H_2O (а); ЦТАБ + ДМСО + H_2O (б)

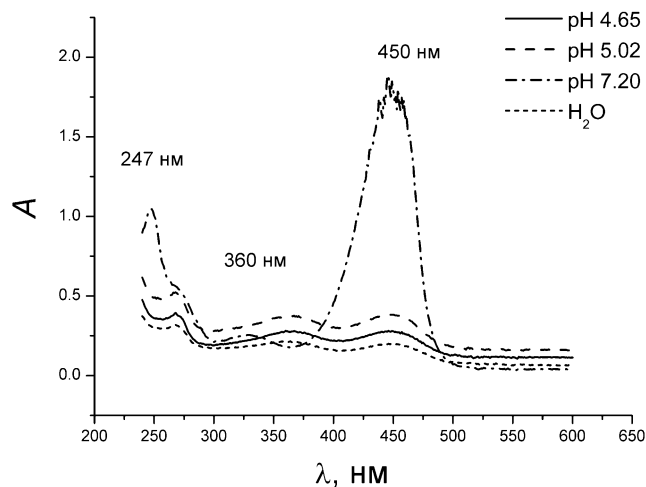


Рис. 2. Спектры нитроксолина в воде и буферных растворах

Для определения влияния pH на интенсивность полос поглощения нитроксолина были записаны спектры его насыщенных растворов в различных буферных растворах (рис. 2).

Улучшения аналитических характеристик в растворах ПАВ можно добиться при солубилизации аналита в мицеллах. Это приводит к концентрированию его и увеличению оптической плотности ПП. Были изучены спектры его насыщенных растворов в системах (I) и (II). При этом следует отметить, что в системе (I) наблюдаются три ПП во всем диапазоне концентраций ЦТАБ, которые использовались для определения ККМ кондуктометрическим методом (рис. 3).

В системе (II) для нитроксолина наблюдаются четыре ПП при 240, 270, 360 и 450 nm . Как можно видеть из рис. 4, по достижении ККМ наклон зависимости $A = f(C_{\text{CTAB}})$ существенно меняется, но особенно он выражен для ПП при 450 nm . Изменение наклона связано с солубилизацией нитроксолина в мицеллах ЦТАБ.

Таким образом, была показана возможность инкапсулирования нитроксолина в мицеллы ЦТАБ в нейтральной среде и принципиальная возможность их дальнейшего использования в качестве наноконтейнеров. Для аналитических определений необходимо установить оптимальные условия при варьировании независимых факторов, таких как концентрация ЦТАБ, (C_{CTAB}) до и после ККМ,

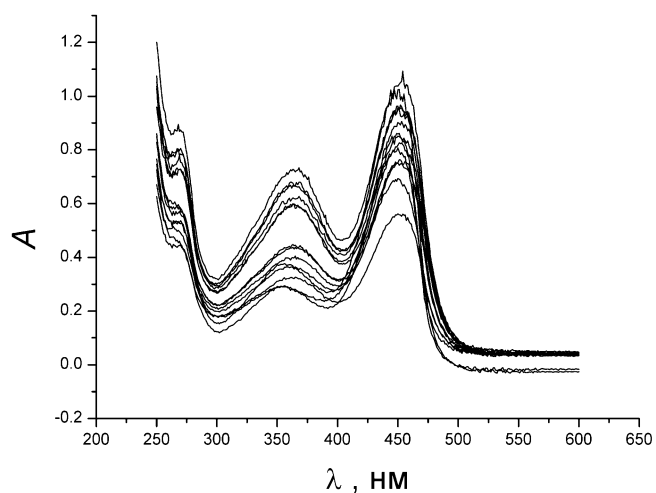


Рис. 3. Спектры поглощения насыщенных растворов нитроксолина в системе ЦТАБ + ДМСО (20%) + H₂O (80%) (I), $l = 0.2$ см, 25 °С. Спектры записаны при концентрациях ЦТАБ, соответствующих тем, которые использовались для определения ККМ

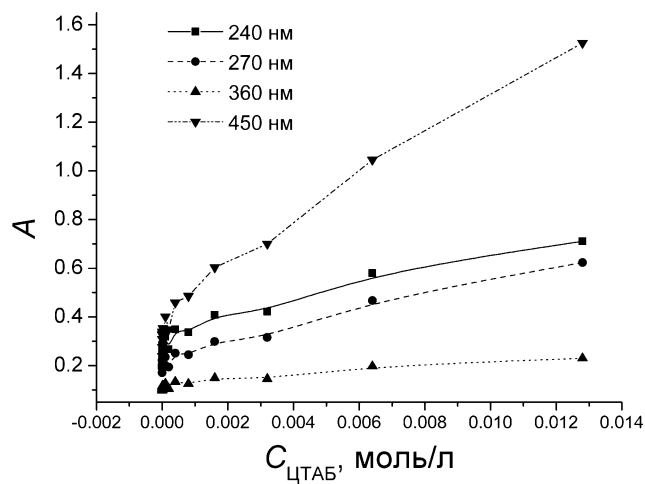


Рис. 4. Изменение интенсивности ПП нитроксолина в насыщенных растворах системы ЦТАБ + ДМСО (20%) + H₂O (80%) + буфер рН 6.88 (II)

Табл. 1

Кодированные и декодированные значения независимых переменных (факторов) при определении условий анализа нитроксолина

Обозначение	Фактор	Уровень		
		-1 нижний	0 средний	+1 верхний
X_1	$C_{\text{ЦТАБ}}$ в системе I, моль/л	0.0002	0.0051	0.010
X_2	рН	2	4.8	7.6
X_3	$\alpha_{\text{ДМСО}}$	0	0.2	0.4

рН (от 2 до 7.6) и доля ДМСО ($\alpha_{\text{ДМСО}}$ от 0 до 0.4). В табл. 1 они представлены в кодированных и декодированных значениях, а в табл. 2 – матрица планирования для трехуровневых планов Бокса – Бенкена.

Табл. 2

Факторы, фактические и кодированные уровни и расчетная матрица плана Бокса – Бенкена для определения модели, описания поверхностей отклика, нахождения оптимальных условий определения нитроксолина. Концентрация нитроксолина $2 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $l = 1$ см, через 15 мин после приготовления растворов

№ опыта	Кодированные уровни факторов			Реальные (декодированные) уровни факторов			Отклик, выход продукта $y = A$		
	X_1	X_2	X_3	X_1 $c_{\text{ЦТАБ}}$, моль/л	X_2 рН	X_3 $\alpha_{\text{ДМСО}}$	270 нм	360 нм	450 нм
1	-1	-1	0	0.0002	2	0.2	0.303	0.155	0.060
2	+1	-1	0	0.0100	2	0.2	0.284	0.169	0.059
3	-1	+1	0	0.0002	7.6	0.2	0.378	0.108	0.458
4	+1	+1	0	0.0100	7.6	0.2	0.449	0.133	0.469
5	-1	0	-1	0.0002	4.8	0	0.215	0.0944	0.261
6	+1	0	-1	0.0100	4.8	0	0.281	0.113	0.373
7	-1	0	+1	0.0002	4.8	0.4	0.423	0.129	0.310
8	+1	0	+1	0.0100	4.8	0.4	0.487	0.128	0.394
9	0	-1	-1	0.0051	2	0	0.223	0.197	0.086
10	0	+1	-1	0.0051	7.6	0	0.309	0.113	0.438
11	0	-1	+1	0.0051	2	0.4	0.365	0.150	0.032
12	0	+1	+1	0.0051	7.6	0.4	0.490	0.104	0.480
13	0	0	0	0.0051	4.8	0	0.230	0.121	0.328
14	0	0	0	0.0051	4.8	0	0.238	0.127	0.321
15	0	0	0	0.0051	4.8	0	0.218	0.123	0.338
16	1	1	1	0.0100	7.6	0.4	0.619	–	0.505

Уравнения, описывающие изменение целевых функций: оптической плотности ПП при 270 нм (A_{270}) и при 450 нм (A_{450}) – представляют собой полиномы второго порядка:

$$Y_{270} = A_{270} = 0.229 + 0.032X_1 + 0.065(X_1)^2 + 0.053X_2 + 0.060(X_2)^2 + 0.081X_3 + 0.058(X_3)^2 + 0.022X_1X_2, \quad R^2 = 0.99848,$$

$$Y_{450} = A_{450} = 0.329 + 0.0488X_1 + 0.200X_2 - 0.072(X_2)^2 - 0.002997X_3 - 0.046X_1(X_2)^2 + 0.024X_2X_3, \quad R^2 = 0.99956,$$

где X_1 – $C_{\text{ЦТАБ}}$ в системе I, моль/л, X_2 – кислотность среды рН, X_3 – $\alpha_{\text{ДМСО}}$.

На рис. 5, 6 приведены наиболее характерные 3D-графики поверхностей отклика $A_{270} = f(X_1, X_2)$ и $A_{450} = f(X_1, X_3)$. Как следует из полученных данных, проведение аналитических измерений при 450 нм и рН 2 является нецелесообразным. При увеличении рН до 7.6 можно получить более эффективные условия определения нитроксолина. В этом случае применение МПО оказывается весьма перспективным.

Сравнительный анализ стандартизированных эффектов независимых переменных можно провести, используя диаграммы Парето при анализе интенсивности ПП при 270 и 450 нм (рис. 7). Для ПП при 270 нм основным фактором является содержание ДМСО, затем рН среды и концентрация ЦТАБ. Для ПП при 450 нм основной вклад в интенсивность ПП дает рН среды, затем концентрация ЦТАБ, а влияние ДМСО практически нивелировано.

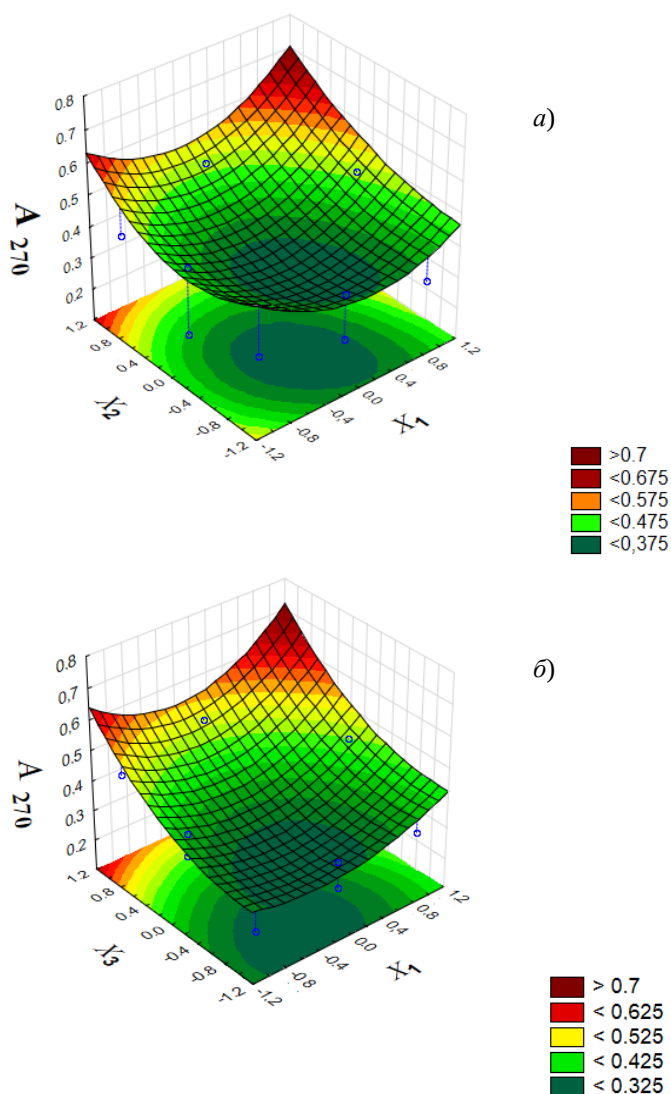


Рис. 5. 3D-графики зависимости интенсивности ПП A_{270} (а) от концентрации ЦТАБ (X_1) и pH среды (X_2) при $\alpha_{\text{ДМСО}} = 0.4$; (б) от концентрации ЦТАБ (X_1) и $\alpha_{\text{ДМСО}}$ (X_3) при pH среды 7.6

Анализ диаграмм Парето показывает, что на интенсивность ПП A_{270} положительное влияние оказывают факторы в порядке $X_3 > X_2 > X_1$, то есть $\alpha_{\text{ДМСО}} < \text{pH} < C(\text{ЦТАБ})$. На интенсивность ПП A_{450} положительное влияние оказывают $X_2 > X_1 > X_3$, то есть $\text{pH} > C(\text{ЦТАБ}) > \alpha_{\text{ДМСО}}$. В обоих случаях прослеживается эффект мицеллообразования.

Как известно, для оценки оптимизации поверхности отклика применяют функцию желательности. Прогнозируемые значения, полученные из отклика, преобразуются в безразмерную шкалу. Функция желательности находится в диапазоне от 0 до 1, где нуль указывает на неприемлемые значения отклика, а единица — на полностью желательный отклик. Для установления оптимальных условий определения нитроксолина оценены функции желательности обеих полос (рис. 8).

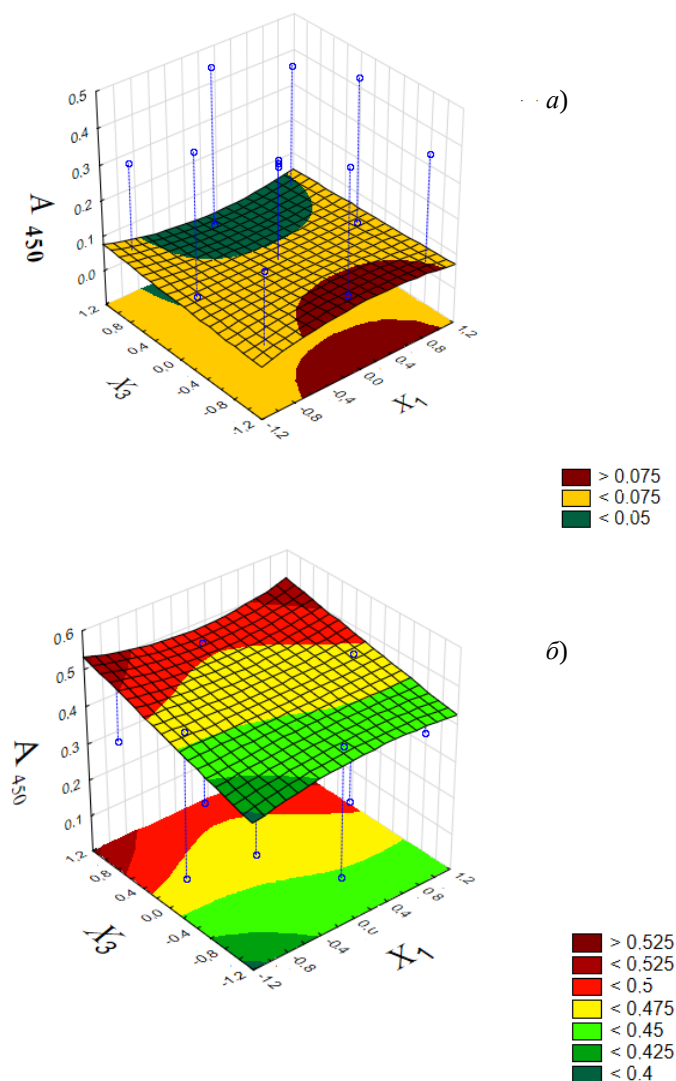


Рис. 6. 3D-графики зависимости интенсивности ПП A_{450} от концентрации ЦТАБ (X_1) и $\alpha_{\text{ДМСО}}$ (X_3) при pH среды (X_2) равном: а) –1, pH 2; б) 1, pH 7.6

В кодированных значениях при использовании ПП A_{270} следует рассматривать $X_1 = 1$, $X_2 = 1$ и $X_3 = 1$, что соответствует $C_{\text{ЦТАБ}} = 0.010$ моль/л, pH 7.6 и $\alpha_{\text{ДМСО}} = 0.4$ системы I. Для оптимальных условий определения нитроксолина при ПП 450 нм показаны те же самые условия. В этих условиях проводили определение содержания нитроксолина при ПП 450 нм, поскольку краситель, входящий в состав оболочки таблеток, имеет светопоглощение в области 200–280 нм при используемых концентрациях.

Следует отметить, что в ДМСО коэффициент молярного поглощения ПП при 270 нм равен $893 \text{ л} \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$; при 450 нм – $1778 \text{ л} \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$, а градуировочные зависимости имеют линейный вид

$$A_{270} = 0.3760 + 0.9393C \text{ (мг/мл)}, \quad R^2 = 0.9974;$$

$$A_{450} = 0.2186 + 1.8704C \text{ (мг/мл)}, \quad R^2 = 0.9968.$$

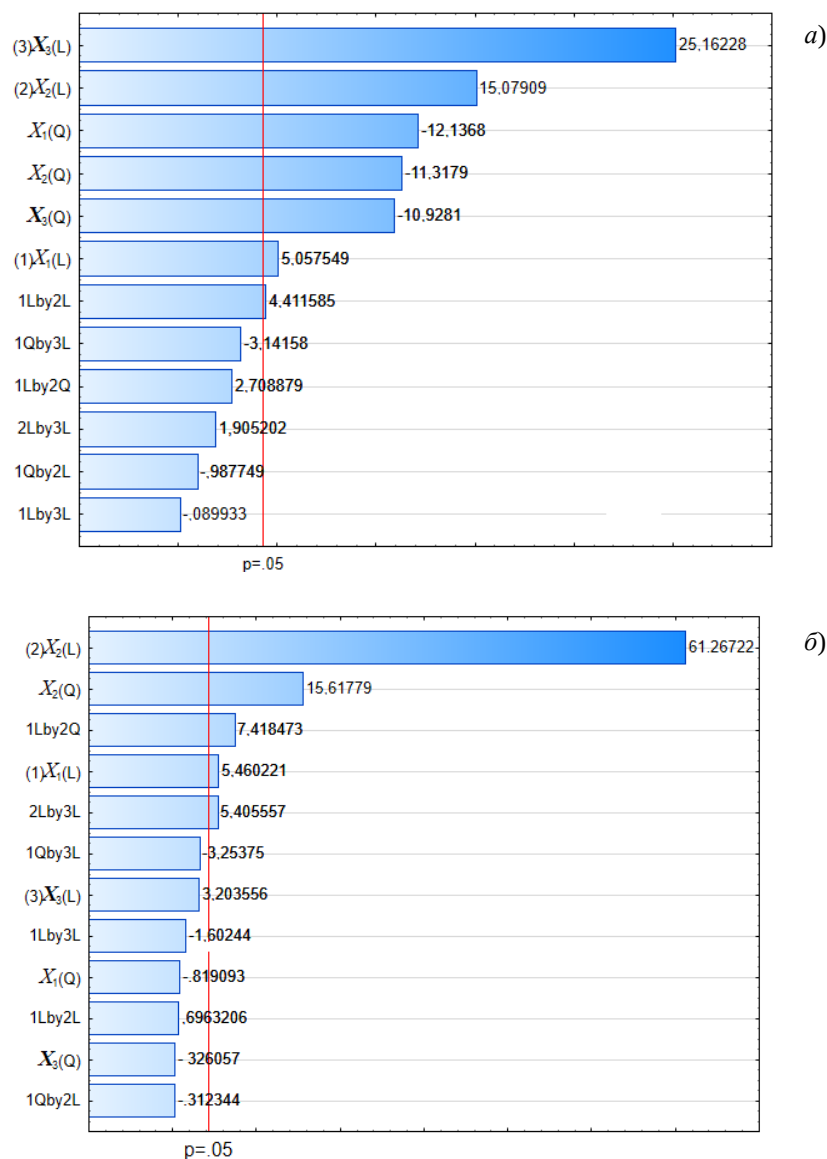


Рис. 7. Диаграммы Парето стандартизованных эффектов независимых факторов на интенсивность ПП A_{270} (а) и A_{450} (б). Рассматривались значения с уровнем значимости менее 0.05. X_1 – $C_{\text{ЦТАБ}}$ в системе (ЦТАБ + ДМСО + H_2O), моль/л; X_2 – величина pH; X_3 – $\alpha_{\text{ДМСО}}$ (L – линейные, Q – квадратичные эффекты)

В оптимальной системе коэффициент молярного поглощения при ПП 450 нм составляет $34659 \text{ л} \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$, то есть в присутствии ЦТАБ он увеличивается в 38 раз. При этом градуировочные зависимости линейны в диапазоне концентраций нитроксолина $10^{-4} - 10^{-2}$ мг/мл и описываются уравнениями регрессии:

$$A_{450} = 0.0415 + 182.53C \text{ (мг/мл)}, \quad R^2 = 0.9991.$$

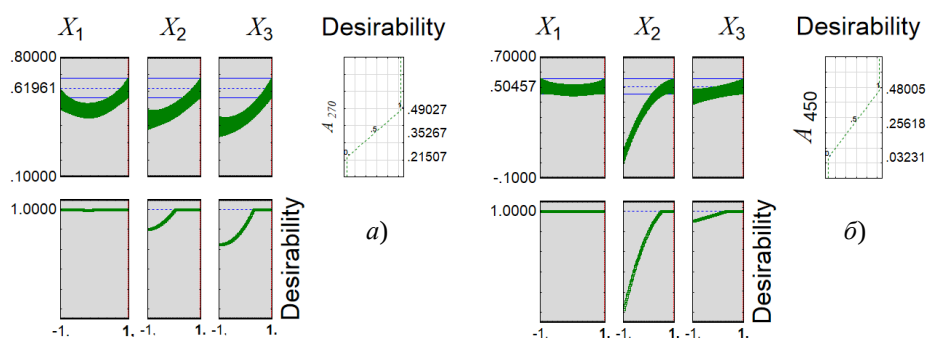


Рис. 8. Определение оптимальных условий с помощью функции желательности для A_{270} (а) и A_{450} (б)

Табл. 3

Мешающее влияние компонентов на результаты определения нитроксолина ($n = 3$, $P = 0.95$)

Компонент (А)	m_A , мг	Введено нитроксолина, мкг/мл	Найдено нитроксолина, мкг/мл	s_r
Лактозы моногидрат	23.0	0.380	0.378 ± 0.005	0.03
Кальция стеарат	1.00	0.380	0.382 ± 0.005	0.03
Сахар	67.2	0.380	0.376 ± 0.005	0.03
Повидон К-17	0.174	0.680	0.673 ± 0.009	0.04
Краситель «Оранжевый желтый S» (E110)	3.32 мкМ	0.680	0.677 ± 0.008	0.04
Краситель «Оранжевый желтый S» (E110)	3.32 мкМ	0.990	0.992 ± 0.004	0.02

Табл. 4

Результаты определения нитроксолина в лекарственных формах в виде таблеток ($n = 3$, $P = 0.95$)

Лекарственная форма (производитель)	Содержание нитроксолина, мг/таблетку	
	Заявлено	Найдено
Нитроксолин (АО «Татхимфармпрепараты»)	50.0	49.8 ± 1.2
Нитроксолин (ОАО «Ирбитский химический завод»)	50.0	48.9 ± 1.8

Изучено влияние компонентов пробы (вспомогательных веществ – плацебо) на результаты аналитических определений (см. табл. 3) и установлено, что спектрофотометрическому определению нитроксолина не мешает их присутствие в широких пределах. Методика апробирована на лекарственных формах различных производителей. В табл. 4 представлены результаты определения содержания нитроксолина в готовых лекарственных формах в виде таблеток. Как видно, найденное содержание фармацевтической субстанции соответствует заявленным производителями количествам действующего вещества в лекарственной форме.

Заключение

Кондуктометрическим методом показано, что образование мицелл в системе ЦТАБ + ДМСО + Н₂О происходит при ККМ больших, чем в системе ЦТАБ + Н₂О. Спектрофотометрическим методом определена солубилизация нитроксолина в этой системе по достижении ККМ. Дизайн Бокса – Бенкена использовали для получения систем с наибольшей оптической плотностью ПП нитроксолина в зависимости от концентрации ЦТАБ, кислотности среды pH и доли ДМСО при получении оптимальной матрицы. Применение методологии поверхности отклика при спектрофотометрическом определении нитроксолина в лекарственных препаратах позволило разработать чувствительную и избирательную методику при использовании мицеллярных сред.

Литература

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2007. – 462 с.
2. *Rosen M.J.* Surfactants and Interfacial Phenomena. – N. Y.: John Wiley & Sons, 2004. – 457 p. – doi: 10.1002/0471670561.
3. *Abe M., Scamehorn J.F.* (Eds.) Mixed Surfactant Systems. – CRC Press, 2004. – 831 p. – doi: 10.1201/9781420031010.
4. *Саввин С.Б., Чернова Р.К., Штыков С.Н.* Поверхностно-активные вещества. – М.: Наука, 1991. – 251 с.
5. *Русанов А.И.* Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ. – СПб.: Химия, 1992. – 280 с.
6. *Patil A.S., Pethe A.M.* Quality by Design (QbD): A new concept for development of quality pharmaceuticals // *Int. J. Pharm. Qual. Assur.* – 2013. – V. 4, No 2. – P. 13–19.
7. *Lawrence X.Yu* Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control // *Pharm. Res.* – 2008. – V. 25, No 4. – P. 781–791. – doi: 10.1007/s11095-008-9667-3.
8. *Ferreira S.L.C., Bruns R.E., Ferreira H.S., Matos G.D., David J.M., Brandão G.C., da Silva E.G.P., Portugal L.A., dos Reisc P.S., Souza A.S., dos Santos W.N.L.* Box–Behnken design: An alternative for the optimization of analytical methods // *Anal. Chim. Acta.* – 2007. – V. 597, No 2. – P. 179–186. – doi: 10.1016/j.aca.2007.07.011.
9. *de Oliveira F.S., Korn M.* Spectrophotometric determination of sulphate in automotive fuel ethanol by sequential injection analysis using dimethylsulphonazo(III) reaction // *Talanta.* – 2005. – V. 68, No 3. – P. 992–999. – doi: 10.1016/j.talanta.2005.06.055.
10. *Бакеева Р.Ф., Гармонов С.Ю., Вахитова О.Е., Сопин В.Ф.* Спектрофотометрическое определение аминокислотсодержащих лекарственных препаратов в мицеллярных матрицах при использовании планов Бокса – Бенкена // *Журн. аналит. химии.* – 2022. – Т 77, Вып. 6. – С. 540–549. – doi: 10.31857/S0044450222060032.
11. *Бакеева Р.Ф., Вахитова О.Е., Гармонов С.Ю., Сопин В.Ф.* Дизайн мицеллярной матрицы для определения *o*-фенилендиамина в лекарственных формах спектрофотометрическим методом. Планирование и оптимизация // *Жидкие кристаллы и их практическое использование.* – 2022. – Т. 22, Вып. 2. – С. 19–31. – doi: 10.18083/LCAppl.2022.2.19.

12. *Бакеева Р.Ф., Гармонов С.Ю., Каримуллина А.А., Сопин В.Ф.* Использование методологии поверхности отклика при спектрофотометрическом определении 4-аминофенола в лекарственных препаратах // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2022. – Т. 164, кн. 3. – С. 367–377. – doi: 10.26907/2542-064X.2022.3.367-377.
13. *Штыков С.Н.* Поверхностно-активные вещества в анализе. Основные достижения и тенденции развития // Журн. аналит. химии. – 2000. – Т. 55, Вып. 7. – С. 679–686.
14. *Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В.* Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. – М.: Наука, 1976. – 279 с.
15. *Box G.E.P., Hunter J.S., Hunter W.G.* Statistics for Experimenters. Design, Innovation, and Discovery. – N. Y.: Wiley-Interscience, 2005. – 672 p.

Поступила в редакцию 23.01.2023

Принята к публикации 28.02.2023

Бакеева Роза Фаридовна, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества

Казанский национальный исследовательский технологический университет
ул. Карла Маркса, д. 68, Казань, 420015, Россия
E-mail: gurf71@mail.ru

Гармонов Сергей Юрьевич, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества

Казанский национальный исследовательский технологический университет
ул. Карла Маркса, д. 68, Казань, 420015, Россия
E-mail: serggar@mail.ru

Осипова Виктория Дмитриевна, студент Казанского технологического колледжа

Казанский национальный исследовательский технологический университет
ул. Карла Маркса, д. 68, Казань, 420015, Россия
E-mail: viktoria_31_03@mail.ru

Черный Константин Вадимович, студент Казанского технологического колледжа

Казанский национальный исследовательский технологический университет
ул. Карла Маркса, д. 68, Казань, 420015, Россия
E-mail: kostya12052003@gmail.com

Мамыкина Светлана Юрьевна, преподаватель Казанского технологического колледжа

Казанский национальный исследовательский технологический университет
ул. Карла Маркса, д. 68, Казань, 420015, Россия
E-mail: fatinia@kstu.ru

Сопин Владимир Федорович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической химии, сертификации и менеджмента качества

Казанский национальный исследовательский технологический университет
ул. Карла Маркса, д. 68, Казань, 420015, Россия
E-mail: vlad_sopin24@rambler.ru

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.118-132

**Spectrophotometric Determination of Nitroxoline in Medicines
Using the Response Surface Methodology***R.F. Bakeeva^{*}, S.Yu. Garmonov^{**}, V.D. Osipova^{***}, K.V. Chernyj^{****},
S.Yu. Mamykina^{*****}, V.F. Sopin^{*****}**Kazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia**E-mail: ^{*}gurf71@mail.ru, ^{**}serggar@mail.ru, ^{***}viktoria_31_03@mail.ru,
^{****}kostya12052003@gmail.com, ^{*****}fatinia@kstu.ru, ^{*****}vlad_sopin24@rambler.ru*

Received January 23, 2023; Accepted February 28, 2023

Abstract

It was shown by the conductometric study that the formation of micelles in the cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) – dimethylsulfoxide (DMSO) – water system occurs at higher critical micelle concentrations (CMC) than in the CTAB – water system. The solubilization of nitroxoline in this system upon reaching the CMC was determined by the spectrophotometric method. The Box–Behnken design was used to obtain systems with the highest light absorption of nitroxoline, depending on the CTAB concentration, the acidity of the pH medium, and the proportion of DMSO when searching for the optimal matrix. A sensitive and selective technique suitable for micellar media and spectrophotometric analysis was developed using the response surface methodology for the determination of nitroxoline in medicines.

Keywords: surfactants, cetyltrimethylammonium bromide, spectrophotometry, nitroxoline, response surface methodology, Box–Behnken plans, drugs

Figure Captions

- Fig. 1. Conductometric curves for the systems CTAB + H₂O (a) and CTAB + DMSO + H₂O (b).
- Fig. 2. Nitroxoline spectra in water and buffer solutions.
- Fig. 3. Absorption spectra of saturated nitroxoline solutions in the CTAB + DMSO (20%) + H₂O (80%) (I) system, $l = 0.2$ cm, 25 °C. The spectra were recorded at CTAB concentrations corresponding to those used to determine CMC.
- Fig. 4. Change in the AB intensity of nitroxoline in saturated solutions of the CTAB + DMSO (20%) + H₂O (80%) + buffer pH 6.88 (II) system.
- Fig. 5. 3D graphs of the dependence of the intensity of the A₂₇₀ AB (a) on the concentration of CTAB (X₁) and the pH of the medium (X₂) at α_{DMSO} equal to 0.4 (X₃); (b) on the concentration of CTAB (X₁) and α_{DMSO} (X₃) at the medium pH 7.6 (X₂).
- Fig. 6. 3D graphs of the dependence of the intensity of the A₄₅₀ AB on the concentration of CTAB (X₁) and α_{DMSO} (X₃) at the pH of the medium (X₂) equal to: (a) –1, pH 2 and (b) 1, pH 7.6.
- Fig. 7. Pareto diagrams of standardized effects of the independent factors on the intensity of A₂₇₀ (a) and A₄₅₀ (b) AB. Values with a significance level less than 0.05 were considered; X₁ C (CTAB) in the (CTAB + DMSO + H₂O) system, mol/L; X₂ – pH value; X₃ – α_{DMSO} (L – linear, Q – quadratic effects).
- Fig. 8. Determination of optimal conditions using the desirability function for A₂₇₀ (a) and A₄₅₀ (b).

References

1. Strachunskii L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. (Eds.) *Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii* [A Practical Guide to Anti-Infective Chemotherapy]. Smolensk, Mezhhreg. Assots. Klin. Microbiol. Antimikrob. Khimioter., 2007. 462 p. (In Russian)
2. Rosen M.J. *Surfactants and Interfacial Phenomena*. New York, John Wiley & Sons, 2004. 457 p. doi: 10.1002/0471670561.
3. Abe M., Scamehorn J.F. (Eds.) *Mixed Surfactant Systems*. CRC Press, 2004. 831 p. doi: 10.1201/9781420031010.
4. Savvin S.B., Chernova R.K., Shtykov S.N. *Poverkhnostno-aktivnye veshchestva* [Surfactants]. Moscow, Nauka, 1991. 251 p. (In Russian)
5. Rusanov A.I. *Mitselloobrazovanie v rastvorakh poverkhnostno-aktivnykh veshchestv* [Micellization in Solutions of Surfactants]. St. Petersburg, Khimiya, 1992. 280 p. (In Russian)
6. Patil A.S., Pethe A.M. Quality by Design (QbD): A new concept for development of quality pharmaceuticals. *Int. J. Pharm. Qual. Assur.*, 2013, vol. 4, no. 2, pp. 13–19.
7. Lawrence X.Yu. Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control. *Pharm. Res.*, 2008, vol. 25, no. 4, pp. 781–791. doi: 10.1007/s11095-008-9667-3.
8. Ferreira S.L.C., Bruns R.E., Ferreira H.S., Matos G.D., David J.M., Brandão G.C., da Silva E.G.P., Portugal L.A., dos Reis P.S., Souza A.S., dos Santos W.N.L. Box–Behnken design: An alternative for the optimization of analytical methods. *Anal. Chim. Acta.*, 2007, vol. 597, no. 2, pp. 179–186. doi: 10.1016/j.aca.2007.07.011.
9. de Oliveira F.S., Korn M. Spectrophotometric determination of sulphate in automotive fuel ethanol by sequential injection analysis using dimethylsulphonazo(III) reaction. *Talanta*, 2005, vol. 68, no. 3, pp. 992–999. doi: 10.1016/j.talanta.2005.06.055.
10. Bakeeva R.F., Garmonov S.Yu., Vakhitova O.E., Sopin V.F. Determination of amine-containing drugs in micellar matrices by spectrophotometry using Box–Behnken Plans. *J. Anal. Chem.*, 2022, vol. 77, no. 6, pp. 688–697. doi: 10.31857/S0044450222060032.
11. Bakeeva R.F., Vakhitova O.E., Garmonov S.Yu., Sopin V.F. Design of a micellar matrix for the determination of *o*-phenylenediamine in dosage forms by the spectrophotometric method. Planning and optimization. *Zhdk. Krist. Ikh Prakt. Ispol'z.*, 2022, vol. 22, no. 2, pp. 19–31. doi: 10.18083/LCAppl.2022.2.19. (In Russian)
12. Bakeeva R.F., Garmonov S.Yu., Karimullina A.A., Sopin V.F. Using the response surface method for the spectrophotometric determination of 4-aminophenol in drugs. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2022, vol. 164, no. 3, pp. 367–377. doi: 10.26907/2542-064X.2022.3.367-377. (In Russian)
13. Shtykov S.N. Surfactants in analysis: Progress and development trends. *J. Anal. Chem.*, 2000, vol. 55, no. 7, pp. 608–614. doi: 10.1007/BF02827992.
14. Adler Yu.P., Markova E.V., Granovskii Yu.V. *Planirovanie eksperimenta pri poiske optimal'nykh uslovii* [Planning an Experiment in the Search for Optimal Conditions]. Moscow, Nauka, 1976. 279 p. (In Russian)
15. Box G.E.P., Hunter J.S., Hunter W.G. *Statistics for Experimenters. Design, Innovation, and Discovery*. New York, Wiley-Interscience, 2005. 672 p.

Для цитирования: Бакеева Р.Ф., Гармонов С.Ю., Осипова В.Д., Черный К.В., Мамыкина С.Ю., Сопин В.Ф. Спектрофотометрическое определение нитроксолина в лекарственных препаратах при использовании методологии поверхности отклика // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 118–132. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.118-132.

For citation: Bakeeva R.F., Garmonov S.Yu., Osipova V.D., Chernyj K.V., Mamykina S.Yu., Sopin V.F. Spectrophotometric determination of nitroxoline in medicines using the response surface methodology. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 118–132. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.118-132. (In Russian)

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.72:547.279.5

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.133-148

ОКИСЛЕНИЕ ХИРАЛЬНЫХ БИС-ТИОЭФИРОВ РЯДА 2(5*H*)-ФУРАНОНА ДО ДИСУЛЬФОКСИДОВ

А.М. Хабибрахманова¹, Э.С. Раббаниева¹, Д.П. Герасимова²,
О.А. Лодочникова¹, Л.З. Латыпова¹, А.Р. Курбангалиева¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ Казанский научный центр РАН, г. Казань, 420088, Россия

Аннотация

Синтезированы новые дисульфидные производные на основе 3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранона, алифатических дитиолов и монотерпеновых спиртов. В реакциях 5(*S*)-(1-ментилокси)- и 5(*S*)-(1-борнилокси)-2(5*H*)-фуранонов с этан-1,2-дитиолом и пропан-1,3-дитиолом в ацетоне в среде основания получены хиральные бис-тиоэфиры, в молекулах которых фрагмент дитиола соединяет два пятичленных цикла по атомам углерода C⁴. Действие избытка *m*-хлорнадбензойной кислоты (2.0–3.2 экв.) на бис-тиоэфиры привело к образованию соответствующих моно- и дисульфоксидов, несущих фрагменты 1-ментола или 1-борнеола в 5-м положении лактонного кольца. Для выделения продуктов в индивидуальном виде использованы методы колоночной хроматографии и дробной перекристаллизации. Строение синтезированных гетероциклов доказано методами спектроскопии ИК и ЯМР, состав подтвержден данными метода масс-спектрометрии высокого разрешения. Молекулярная структура трех дисульфоксидов охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: 2(5*H*)-фураноны, алифатические дитиолы, бис-тиоэфиры, дисульфоксиды, оптическая активность, рентгеноструктурный анализ

Введение

Гетероциклические соединения ряда 2(5*H*)-фуранона весьма разнообразны, проявляют широкий спектр практически полезных свойств и демонстрируют высокую востребованность в органическом синтезе. Фрагмент ненасыщенного γ-лактона входит в состав многих природных и синтетически полученных биологически активных веществ. Фураноны рассматриваются как потенциальные противоопухолевые и противовоспалительные средства, фунгициды, бактерициды, инсектициды, антибиотики и т. д. [1–9].

Особое внимание привлекает синтез серосодержащих производных ряда 2(5*H*)-фуранона. Сераорганические соединения приобретают все большую значимость по мере исследования роли серы в биологических процессах, новых материалах и химическом синтезе. Моно- и дитиоэфиры и продукты их окисления (моно- и дисульфоксиды, моно- и дисульфоны) нашли применение в многочисленных

асимметрических реакциях, в фитотерапии, а также в качестве ароматизаторов и консервантов в пищевой промышленности [10–16].

В последние десятилетия наблюдается устойчивый интерес исследователей к хиральным соединениям серы. Серосодержащие соединения имеют большое значение в асимметрическом синтезе, поскольку многие реакции могут эффективно протекать под стереоконтролем хиральных вспомогательных серосодержащих веществ, которые впоследствии легко удаляются в мягких условиях посредством восстановления или отщепления. Наиболее широко в асимметрических превращениях используются оптически активные сульфоксиды. На сегодняшний день хиральная сульфинильная группа является одним из универсальных и наиболее эффективных хиральных регуляторов в образовании связей C–C и C–X [14, 17]. Стереогенный сульфинильный атом серы также присутствует в структурах ряда биологически значимых молекул, таких как сульфорафан, омепразол или его (S)-изомер – эзомепразол, модафинил, сулиндак и фипронил [12–14, 18].

Потенциальной биологической активностью обладают сульфинильные производные гетероциклических соединений. Так, в литературе описаны соединения, несущие ненасыщенное γ -лактонное кольцо и серосодержащий фрагмент, которые проявили ярко выраженное ингибирующее действие на клеточные линии рака молочной железы MCF-7 [6] и шейки матки HeLa [7, 8], а также гепатоцеллюлярной карциномы человека SMMC-7721 [8, 9]. В связи с этим актуальной является задача синтеза и изучения свойств новых стереоизомерно чистых сернистых производных 2(5*H*)-фуранонового ряда.

Ранее нами были разработаны удобные методы получения оптически активных тиоэфиров и сульфонов [19, 20], *бис*-тиоэфиров и дисульфонов [21] на основе 5(S)-(l-ментилокси)- и 5(S)-(l-борнилокси)-2(5*H*)-фуранонов и серосодержащих моно- или бинуклеофильных реагентов. В настоящей работе мы описываем синтез новых стереоизомерно чистых дисульфоксидов из соответствующих *бис*-тиоэфиров терпенсодержащих 2(5*H*)-фуранонов.

1. Результаты и их обсуждение

В качестве объектов исследования выбраны производные фуранона с двумя атомами серы – *бис*-тиоэфиры **1–4** (схема 1), синтезированные с помощью таких S,S-бинуклеофильных реагентов, как алифатические дитиолы. Реакции окисления подобных субстратов могут приводить к целому ряду различных сераорганических соединений, поэтому основное внимание мы уделили подбору экспериментальных условий для селективного окисления *бис*-тиоэфиров **1–4** до соответствующих дисульфоксидов, а также выделению полученных продуктов в стереоизомерно чистом виде.

Исходные хиральные *бис*-тиоэфиры **1–4**, в молекулах которых фрагмент –SCH₂CH₂S– или –SCH₂CH₂CH₂S– связывает два пятичленных цикла по атомам углерода C⁴ были получены по разработанной ранее методике [21]. Реакции оптически активных 5(S)-(l-ментилокси)- и 5(S)-(l-борнилокси)-3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранонов с этан-1,2-дитиолом или пропан-1,3-дитиолом протекали в основной среде (соотношение фуранон / дитиол / основание равно 2:1:2).

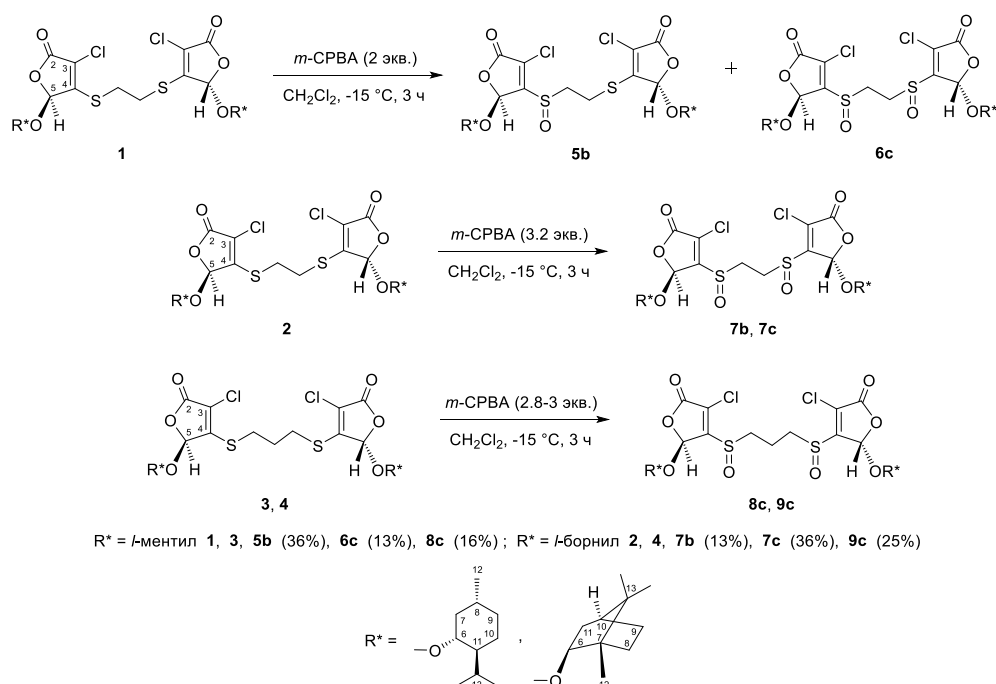


Схема 1. Реакции окисления бис-тиоэфиров 1–4 до сульфоксидов

Выделенные (*S,S*)-стереоизомеры бис-тиоэфиров 1–4 далее были окислены до соответствующих дисульфоксидов под действием избытка *m*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-CPBA). Реакции проводили в хлористом метиле при выдерживании реакционных смесей при температуре $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч с использованием избытка окислителя (схема 1). По данным метода спектроскопии ЯМР ^1H в исследуемых реакциях образовывались смеси нескольких продуктов окисления с преобладанием одного из них. При действии 2 экв. *m*-CPBA на бис-тиоэфир 1 получена смесь моносульфоксида 5 в виде двух диастереомеров 5a + 5b, дисульфоксида 6 и бис-тиоэфира 1 в соотношении 4:10:5:3. Обработка бис-тиоэфиров 2–4 бóльшим избытком окислителя (2.8–3.2 экв. *m*-CPBA) привела к преимущественному образованию дисульфоксидов 7–9.

В результате разработки реакционных смесей выделено 6 новых продуктов неполного окисления бис-тиоэфиров – это моносульфоксид 5b и дисульфоксиды 7b и 6с–9с. Для дисульфоксида 7 индивидуализированы два диастереомера: преобладающий стереоизомер 7c и минорный 7b (схема 1). Соединения 5b, 6с, 7b, 8с и 9с получены в виде бесцветных твердых веществ, соединение 7с – в виде бесцветного маслообразного вещества. Строение продуктов доказано методами спектроскопии ИК и ЯМР, состав подтвержден данными метода масс-спектрометрии высокого разрешения.

В спектре ЯМР ^1H моносульфоксида 5b наблюдаются два синглета одинаковой интенсивности от двух метиновых протонов у атомов углерода C^5 фураноновых колец при δ 5.81 и 6.31 м.д., мультиплеты от протонов этандитиольного фрагмента в области δ 3.1–4.0 м.д., а также удвоение сигналов протонов ментильного остатка.

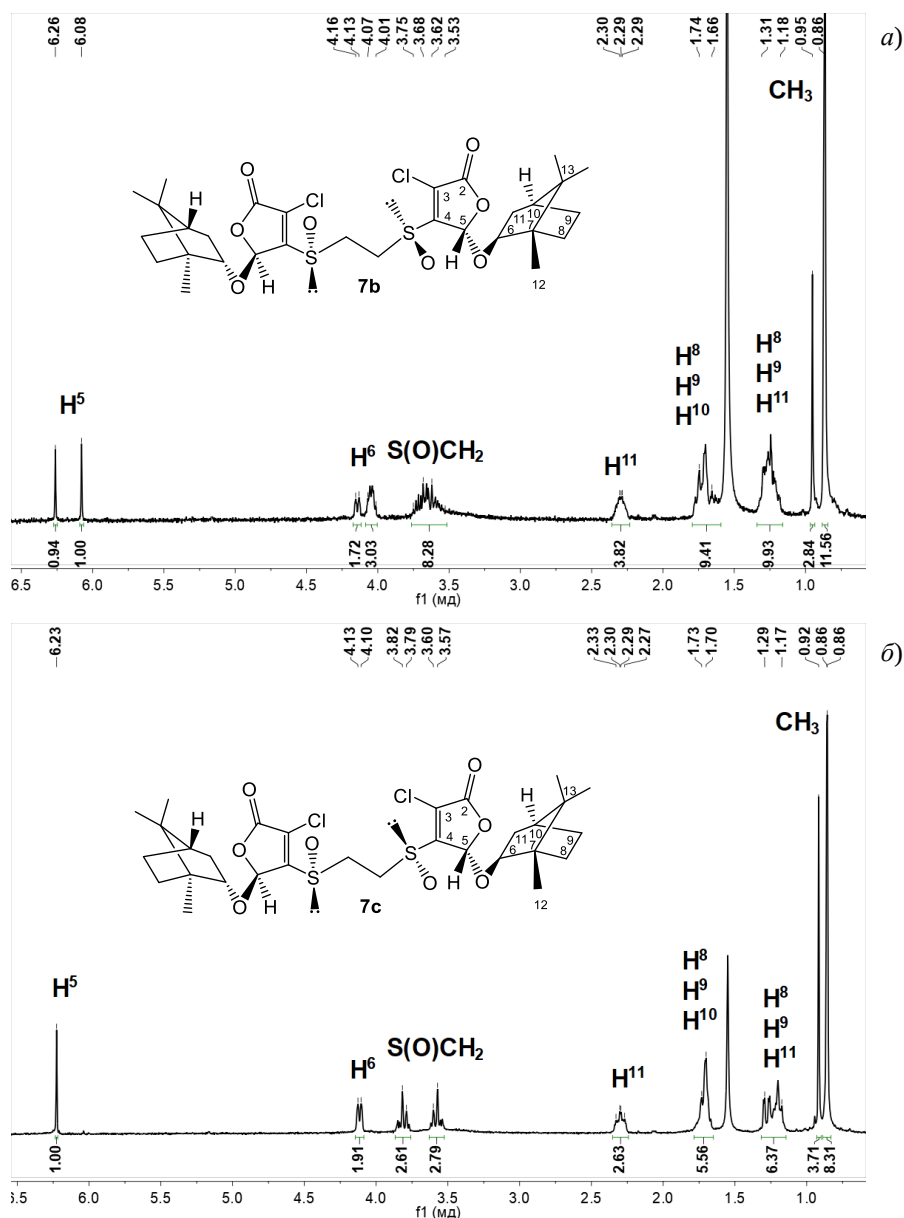


Рис. 1. Спектры ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) дисульфоксидов **7b** (а) и **7c** (б)

В спектрах ЯМР ^1H двух диастереомеров соединения **7** сигналы метиновых протонов у атомов углерода C^5 лактонного цикла проявляются различным образом. Если для преобладающего стереоизомера **7c** наблюдается один синглет при δ 6.23 м.д., то для минорного изомера **7b** в данной области присутствуют два синглета при δ 6.08 и 6.26 м.д. (рис. 1).

В ИК-спектрах сульфоксидов **5b**, **7b** и **6c–9c** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний C–H -связей в области $2800\text{--}3000\text{ см}^{-1}$, карбонильной группы в области $1777\text{--}1802\text{ см}^{-1}$, C=C -связей лактонного цикла в области $1600\text{--}1637\text{ см}^{-1}$, а также появляется узкий интенсивный сигнал в области $1009\text{--}1035\text{ см}^{-1}$, присущий валентным колебаниям сульфинильной группы.

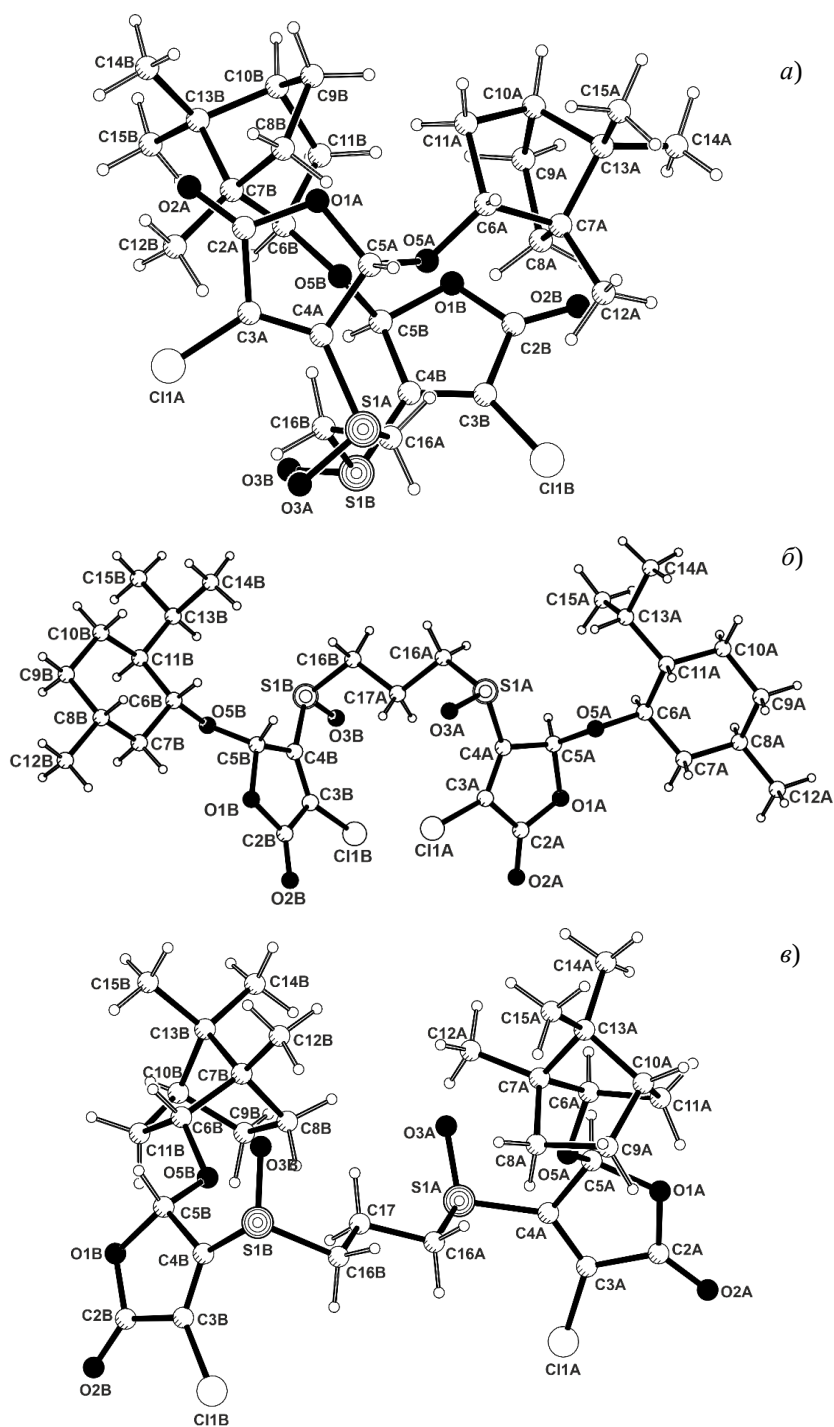


Рис. 2. Геометрия молекул дисульфидов **7b** (а), **8c** (б) и **9c** (в) в кристалле

Методом рентгеноструктурного анализа (РСА) охарактеризована молекулярная структура дисульфидов **7b**, **8c** и **9c** (рис. 2).

Структура индивидуальных дисульфидов расшифрована в орторомбической $C222_1$ (**7b**), триклинной $P1$ (**8c**) и моноклинной $P2_1$ (**9c**) хиральных про-

странственных группах. Асимметрическая часть ячейки кристаллов соединений **7b** и **9c** представлена единственной молекулой ($Z' = 1$). Соединение в кристалле **8c** представлено двумя независимыми молекулами ($Z' = 2$). Во всех трех кристаллах данные метода РСА подтверждают природную конфигурацию ментильного/борнильного остова, а также заданную (S)-конфигурацию атома C⁵. Что касается сульфинильных групп, то в соединениях **8c** и **9c** атомы серы имеют одинаковую конфигурацию ($R(S^{1A})$, $R(S^{1B})$), а в соединении **7b** – разную ($S(S^{1A})$, $R(S^{1B})$). Пятичленный цикл во всех молекулах плоский. В кристалле соединения **7b** для гибкого фрагмента $-S(O)CH_2CH_2S(O)-$ наблюдается транс-оидная конформация. В кристалле соединений **8c** и **9c** соединительный мостик $-S(O)CH_2CH_2CH_2S(O)-$ также находится полностью в транс-оидной конформации. Общую конформацию молекулы **7b** в кристалле можно определить как «свернутую», молекул А и В в кристалле **8c** – как «развернутую», молекулы **9c** – как «зигзагообразную» (рис. 2).

2. Экспериментальная часть

2.1. Оборудование и реагенты. ИК-спектры синтезированных соединений получали на Фурье-спектрометре Tensor 27 (Bruker, Германия) в диапазоне волновых чисел 4000–400 см⁻¹. Регистрацию спектров проводили с применением дополнительной приставки PIKE MIRacle (PIKE Technologies, США), использующей принцип нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР ¹H, ¹³C{¹H}, ¹H–¹H COSY и ¹H–¹³C HSQC регистрировали на приборе Bruker AVANCE III 400 NanoBay (Bruker, США) с рабочей частотой 400.17 МГц (¹H) и 100.62 МГц (¹³C) при температуре 20 °С для растворов в CDCl₃. Химический сдвиг определялся относительно сигналов остаточных протонов дейтерорастворителя ($\delta_H = 7.26$ м.д., $\delta_C = 77.16$ м.д.). Масс-спектры высокого разрешения получали на тандемном квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре с электроспрейной ионизацией Agilent 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, США). Анализ методом ТСХ проводили на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (ИМИД, Россия), пятна проявляли в УФ-свете при 254 нм. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 60 А (0.060–0.200 мм, Acros Organics). Температуры плавления измеряли на нагревательном столике Boetius (VEB Wägetechnik Rapido, Германия) и не корректировали. Измерение оптического вращения проводили на поляриметре PerkinElmer Model 341 (PerkinElmer, США) с использованием кюветы на 1 мл при температуре 20 °С на D-линии натрия (λ 589 нм) (c дана в г/100 мл).

Кристаллы дисульфоксидов **7b**, **8c** и **9c** получены из этанола.

Монокристалльное рентгеноструктурное исследование соединений **7b**, **8c** и **9c** выполнено на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST (Bruker, Германия) с двумерным детектором PHOTON III и микрофокусной рентгеновской трубкой I μ S DIAMOND (Incoatec, Германия) ($\lambda[MoK_\alpha] = 0.71073$ Å) при $T = 108(2)$ К для соединений **7b**, **8c** и при $T = 105(2)$ К для соединения **9c**. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарных ячеек проводили с использованием пакета программ APEX3. Структуры расшифрованы прямым методом с использованием SHELXT [22] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 сначала в изотропном, затем в анизотропном

Табл. 1

Основные кристаллографические параметры структур **7b**, **8c** и **9c** по рентгенодифракционным данным для монокристаллов

Соединение	7b	8c	9c
Брутто-формула	C ₃₀ H ₄₀ Cl ₂ O ₈ S ₂	C ₃₁ H ₄₆ Cl ₂ O ₈ S ₂	C ₃₁ H ₄₂ Cl ₂ O ₈ S ₂
Молекулярная масса	663.68	681.74	677.71
Кристаллографический класс	орторомбический	триклинный	моноклинный
Пространственная группа	C222 ₁ (No. 20)	P1 (No. 1)	P2 ₁ (No. 4)
Параметры элементарной ячейки: <i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å; α, β, γ, °	9.8392(7) 20.7639(15) 34.237(3)	5.5267(9), 15.419(3), 20.072(3); 79.665(5), 84.889(5), 89.999(5)	6.9834(5), 18.6141(12), 12.9479(8); 104.967(2)
Объем элементарной ячейки, Å ³	6994.6(9)	1675.8(5)	1625.99(19)
<i>Z</i> / <i>Z'</i>	8/1	2/2	2/1
Вычисленная плотность, г см ⁻³	1.260	1.351	1.384
Коэффициент поглощения, мм ⁻¹	0.349	0.366	0.377
<i>F</i> (000)	2800	724	716
Диапазон сбора отражений, °	1.962–26.997	1.541–26.999	1.628–27.000
Диапазон индексов	–12 ≤ <i>h</i> ≤ 12 –26 ≤ <i>k</i> ≤ 26 –43 ≤ <i>l</i> ≤ 43	–7 ≤ <i>h</i> ≤ 7 –19 ≤ <i>k</i> ≤ 19 –25 ≤ <i>l</i> ≤ 25	–8 ≤ <i>h</i> ≤ 8 –23 ≤ <i>k</i> ≤ 23 –16 ≤ <i>l</i> ≤ 16
Общее число / независимых отражений (<i>R</i> _{int})	46758/7653 (0.1072)	64080/14522 (0.0883)	38239/7070 (0.1129)
<i>R</i> σ	0.0780	0.0885	0.1009
<i>T</i> _{max} / <i>T</i> _{min}	0.7460/0.5699	0.6303/0.5632	0.7460/0.6810
Число наблюдаемых отражений [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	5980	11934	6330
Количество отражений / число констрейнов / число параметров	7653/0/392	14522/3/781	7070/1/394
GOOF	1.026	1.023	1.365
<i>R</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0543, <i>wR</i> 2 = 0.1111	<i>R</i> 1 = 0.0973, <i>wR</i> 2 = 0.2346	<i>R</i> 1 = 0.0563, <i>wR</i> 2 = 0.0853
<i>R</i> (по всем отражениям)	<i>R</i> 1 = 0.0784, <i>wR</i> 2 = 0.1203	<i>R</i> 1 = 0.1168, <i>wR</i> 2 = 0.2496	<i>R</i> 1 = 0.0960, <i>wR</i> 2 = 0.0872
Параметр Флака	0.04(5)	0.08(3)	–0.10(2)
Остаточные экстремумы электронной плотности, е Å ⁻³	0.432 и –0.506	3.019 и –0.681	1.643 и –0.922
Номер депонента в КБСД	2232886	2232887	2232888

приближении (для всех неводородных атомов) с использованием программ *SHELXL* [23] в пакете программ *Olex2* [24]. Координаты атомов водорода рассчитаны на основании стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям «наездника». Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программы *PLATON* [25].

Кристаллографические данные структур соединений **7b**, **8c** и **9c** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>), регистрационные номера и важнейшие характеристики приведены в табл. 1.

m-Хлорнадбензойную кислоту (Acros Organics) использовали без дополнительной очистки. Все остальные реагенты и органические растворители очищали и сушили перед использованием по стандартным методикам [26].

2.2. Методики синтеза исследуемых соединений. 4,4'-(Этан-1,2-диилдисульфандиил)*bis*(5(S)-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон) (**1**), 4,4'-(этан-1,2-диилдисульфандиил)*bis*(5(S)-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон) (**2**), 4,4'-(пропан-1,3-диилдисульфандиил)*bis*(5(S)-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон) (**3**) и 4,4'-(пропан-1,3-диилдисульфандиил)*bis*(5(S)-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон) (**4**) синтезировали по известной методике [21].

Окисление *bis*-тиоэфира 1 *m*-хлорнадбензойной кислотой (2 экв.). В круглодонной колбе на 50 мл, снабженной магнитной мешалкой, к раствору 0.25 г (0.4 ммоль) *bis*-тиоэфира **1** в хлористом метиле (5 мл) при температуре –15 °С медленно прикапывали охлажденный раствор 0.14 г (0.8 ммоль) *m*-CPBA в хлористом метиле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре –15 °С. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью спектроскопии ЯМР ¹H. Реакционную смесь промывали 5%-ным водным раствором NaHCO₃ (20 мл), органический слой отделяли, растворитель досуха вакуумировали. По данным метода спектроскопии ЯМР ¹H полученный твердый остаток содержал исходный *bis*-тиоэфир **1**, два диастереомерных моносulfоксида и один дисulfоксид в соотношении 3:4:10:5. Полученную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат – петролейный эфир, 1:1). Три основные фракции упаривали досуха, полученные остатки анализировали после дополнительной очистки.

Бесцветный твердый остаток фракции с $R_f = 0.61$ содержал *bis*-тиоэфир **1** (13%, 33 мг). Бесцветный твердый остаток фракции с $R_f = 0.54$ содержал моносulfоксид **5** в виде двух диастереомеров **5a** + **5b** (50 %, 0.13 г) в соотношении 2:5. Индивидуальный стереоизомер **5b** выделен методом перекристаллизации из гексана. Бесцветный твердый остаток фракции с $R_f = 0.41$ досуха вакуумировали, растирали в гексане и выделяли дисulfоксид **6c**.

1-[(5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранонил)sulfфинил]-2-[(5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранонил)sulfфанил]этан (5b**).** Бесцветные кристаллы. Выход 36% (94 мг). $T_{пл} = 83$ °С. R_f 0.57 (этилацетат – гексан, 1:1). $[\alpha]_D^{20} = +102.0$ (CHCl₃, $c = 0.22$). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2959, 2931, 2875 (C–H); 1791, 1777 (C=O); 1600 (C=C_{лак}); 1016 (SO). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.80, 0.81, 0.92, 0.93, 0.940, 0.944 все д (18H, 4CH₃ (*i*Pr), 2H¹², ³J = 7.0), 0.70–1.21 м (6H, 2H⁷, 2H⁹, 2H¹⁰), 1.22–1.55 м (4H, 2H⁸, 2H¹¹), 1.59–1.83 м (4H, 2H⁹, 2H¹⁰), 2.14–2.41 м (4H, 2H⁷, 2H¹³), 3.17–3.36 м (1H, S(O)CH₂), 3.52–3.66 м (2H, H⁶, SCH₂), 3.67–3.92 м (3H, H⁶, SCH₂, S(O)CH₂), 5.81 с (1H, H⁵–C⁵–C⁴–S), 6.31 с (1H, H⁵–C⁵–C⁴–S(O)). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃, δ , м.д.): 15.69, 15.98, 21.16, 21.28, 22.22, 22.26 (CH₃ (2C¹²,

4*i*Pr)), 22.66, 22.87 (C^{10}), 23.55 (SCH_2), 25.30, 25.50 (C^{13}), 31.76 ($2C^8$), 33.95, 34.01 (C^9), 42.24, 42.40 (C^7), 48.22, 48.28 (C^{11}), 52.59 ($S(O)CH_2$), 83.87, 84.31 (C^6), 100.97, 102.52 (C^5), 120.84, 128.52 (C^3), 151.70, 156.16 (C^4), 162.68, 164.60 (C^2). Найдено: m/z 668.2241 $[M + NH_4]^+$. $C_{30}H_{48}Cl_2NO_7S_2$. Вычислено: $M + NH_4 = 668.2244$.

1,2-Бис[(5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранонил)сульфинил]этан (6с). Бесцветное твердое вещество. Выход 13% (34 мг). $T_{пл} = 33\text{ }^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{20} = +179.5$ ($CHCl_3$, $c = 1.0$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2960, 2932, 2876 ($C-H$); 1797 ($C=O$); 1629 ($C=C_{лакт}$); 1018 (SO). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.79 д (6*H*, CH_3 (*i*Pr), $^3J = 6.9$), 0.89 д (6*H*, CH_3 (*i*Pr), $^3J = 7.0$), 0.95 д (6*H*, H^{12} , $^3J = 6.5$), 0.70–1.16 м (6*H*, $2H^7$, $2H^9$, $2H^{10}$), 1.20–1.33 м (2*H*, H^{11}), 1.36–1.49 м (2*H*, H^8), 1.61–1.76 м (4*H*, $2H^9$, $2H^{10}$), 2.15–2.34 м (4*H*, $2H^7$, $2H^{13}$), 3.44–3.58 м (2*H*, $S(O)CH_2$), 3.62–3.79 м (4*H*, $2H^6$, $S(O)CH_2$), 6.30 с (2*H*, H^5). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, δ , м.д.): 15.74, 21.30 (4 CH_3 (*i*Pr)), 22.26 ($2C^{12}$), 22.66 ($2C^{10}$), 25.15 ($2C^{13}$), 31.82 ($2C^8$), 33.91 ($2C^9$), 42.50 ($2C^7$), 44.90 ($2S(O)CH_2$), 48.38 ($2C^{11}$), 84.45 ($2C^6$), 101.07 ($2C^5$), 129.31 ($2C^3$), 155.70 ($2C^4$), 162.48 ($2C^2$). Найдено: m/z 684.1821 $[M + NH_4]^+$. $C_{30}H_{48}Cl_2NO_8S_2$. Вычислено: $M + NH_4 = 684.2193$.

1,2-Бис[(5(*S*)-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранонил)сульфинил]этан (7) синтезировали аналогично соединению 5 из бис-тиоэфира 2 (0.41 г, 0.6 ммоль) и *m*-CPBA (0.32 г, 1.9 ммоль). По данным метода спектроскопии ЯМР 1H бесцветный твердый остаток, полученный после вакуумирования, содержал дисульфоксид 7с, дисульфоксид 7б, моносульфоксид 1 и моносульфоксид 2 в соотношении 10:2:3:0.6. Полученную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат – петролейный эфир, 1:1). Три основные фракции упаривали досуха, полученные остатки анализировали после дополнительной очистки.

Бесцветный твердый остаток фракции с $R_f = 0.60$ содержал моносульфоксид 1 + моносульфоксид 2 (19%, 77 мг) в соотношении 5:1 и небольшие примеси других фуранонсодержащих соединений. Бесцветный твердый остаток фракции с $R_f = 0.41$ содержал дисульфоксид 7б (14%, 59 мг). Бесцветный твердый остаток фракции с $R_f = 0.30$ содержал дисульфоксид 7с (38%, 0.16 г). Фракции перекристаллизовывали из этанола и выделяли индивидуальные стереоизомеры 7б и 7с.

Диастереомер 7б (по данным метода PCA один сульфинильный атом серы имеет (*S*)-конфигурацию, другой – (*R*)-конфигурацию). Бесцветные кристаллы. Выход 13% (55 мг). $T_{пл} = 101\text{ }^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{20} = +134.4$ ($CHCl_3$, $c = 1.45$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2987, 2961, 2886 ($C-H$); 1796 ($C=O$); 1624 ($C=C_{лакт}$); 1022 (SO). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.86 с (12*H*, CH_3 (*i*Pr)), 0.95 с (6*H*, H^{12}), 1.13–1.37 м (6*H*, $2H^8$, $2H^9$, $2H^{11}$), 1.57–1.82 м (6*H*, $2H^8$, $2H^9$, $2H^{10}$), 2.21–2.39 м (2*H*, H^{11}), 3.46–3.80 м (3*H*, $S(O)CH_2$), 3.96–4.23 м (3*H*, $2H^6$, $S(O)CH_2$), 6.08, 6.26 оба с (2*H*, H^5). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, δ , м.д.): 13.94, 18.87, 18.89, 19.67, 19.71 (CH_3 ($2C^{12}$, 4*i*Pr)), 26.95, 27.07, 28.08, 28.17 (C^8 , C^9), 36.73 ($2C^{11}$), 44.43 ($S(O)CH_2$), 44.92 ($2C^{10}$), 45.06 ($S(O)CH_2$), 47.87, 47.91 (C^7), 49.78, 49.80 (C^{13}), 90.85, 91.11 (C^6), 101.96, 102.03 (C^5), 129.34, 131.17 (C^3), 154.18, 155.48 (C^4), 162.52, 162.64 (C^2). Найдено: m/z 663.1622 $[M + H]^+$. $C_{30}H_{41}Cl_2O_8S_2$. Вычислено: $M + H^+ = 663.1614$.

Диастереомер 7с. Бесцветное маслообразное вещество. Выход 36% (0.15 г). $[\alpha]_D^{20} = +252.0$ (CHCl_3 , $c = 0.19$). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2961, 2940, 2889 (C–H); 1797 (C=O); 1631 (C=C_{лакт}); 1020 (SO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.857, 0.860 оба с (12H, CH_3 (iPr)), 0.92 с (6H, H^{12}), 1.10–1.36 м (6H, 2H^8 , 2H^9 , 2H^{11}), 1.63–1.83 м (6H, 2H^8 , 2H^9 , 2H^{10}), 2.22–2.37 м (2H, H^{11}), 3.49–3.65 м (2H, S(O)CH_2), 3.73–3.90 м (2H, S(O)CH_2), 4.06–4.17 м (2H, H^6), 6.23 с (2H, H^5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.78 (2C^{12}), 18.82, 19.63 (4CH_3 (iPr)), 26.99, 28.03 (2C^8 , 2C^9), 36.58 (2C^{11}), 44.84, 45.04 (2C^{10} , 2S(O)CH_2), 47.81 (2C^7), 49.69 (2C^{13}), 91.13 (2C^6), 102.14 (2C^5), 128.62 (2C^3), 155.40 (2C^4), 162.38 (2C^2). Найдено: m/z 663.1614 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено: $\text{M} + \text{H}^+ = 663.1614$.

1,3-Бис[(5-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5H)-фуранонил)сульфинил]пропан (8) синтезировали аналогично соединению 5 из бис-тиоэфира 3 (0.41 г, 0.6 ммоль) и *m*-CPBA (0.31 г, 1.8 ммоль). Бесцветный твердый остаток, полученный после вакуумирования, содержал смесь нескольких продуктов окисления, которую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат – петролейный эфир, 1:1). Основную фракцию с $R_f = 0.54$ досуха вакуумировали, полученный остаток трижды перекристаллизовывали из этанола и выделяли индивидуальный стереоизомер 8с в виде бесцветных кристаллов (по данным метода PCA оба сульфинильных атома серы имеют (R)-конфигурацию). Выход 16% (67 мг). $T_{\text{пл}} = 142$ °C. R_f 0.43 (этилацетат – гексан, 1:1). $[\alpha]_D^{20} = +165.0$ (CHCl_3 , $c = 0.72$). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2970, 2945, 2927, 2876, 2852 (C–H); 1802, 1785 (C=O); 1621, 1610 (C=C_{лакт}), 1021, 1014, 1009 (SO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.81 д (6H, CH_3 (iPr), $^3J = 6.9$), 0.92 д (6H, CH_3 (iPr), $^3J = 7.1$), 0.95 д (6H, H^{12} , $^3J = 6.5$), 0.74–1.16 м (6H, 2H^7 , 2H^9 , 2H^{10}), 1.21–1.37 м (2H, H^{11}), 1.37–1.55 м (2H, H^8), 1.61–1.75 м (4H, 2H^9 , 2H^{10}), 2.18–2.38 м (4H, 2H^7 , 2H^{13}), 2.41 квинтет (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.3$), 3.15 д.т (2H, А-часть ABX_2 -системы, SCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = -13.0$, $^3J_{\text{AX}} = 7.3$), 3.63 д.т (2H, В-часть ABX_2 -системы, SCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = -13.0$, $^3J_{\text{BX}} = 7.3$), 3.72 д.д.д (2H, H^6 , $^3J = 10.7$, $^3J = 4.2$), 6.32 с (2H, H^5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.73 (2CH_3 (iPr)), 17.62 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 21.36, 22.27 (CH_3 (2C^{12} , 2iPr)), 22.68 (2C^{10}), 25.23 (2C^{13}), 31.77 (2C^8), 34.01 (2C^9), 42.32 (2C^7), 48.37 (2C^{11}), 50.69 (2S(O)CH_2), 84.28 (2C^6), 101.16 (2C^5), 128.41 (2C^3), 156.42 (2C^4), 162.82 (2C^2). Найдено: m/z 681.2069 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено: $\text{M} + \text{H}^+ = 681.2084$.

1,3-Бис[(5(S)-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5H)-фуранонил)сульфинил]пропан (9) синтезировали аналогично соединению 5 из фуранона 4 (0.39 г, 0.6 ммоль) и *m*-CPBA (0.30 г, 1.7 ммоль). Бесцветный твердый остаток, полученный после вакуумирования, содержал смесь нескольких продуктов окисления, которую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат – петролейный эфир, 1:1). Основную фракцию с $R_f = 0.41$ досуха вакуумировали, полученный остаток перекристаллизовывали из этанола и выделяли индивидуальный стереоизомер 9с в виде бесцветных кристаллов (по данным метода PCA оба сульфинильных атома серы имеют (R)-конфигурацию). Выход 25% (0.11 г). $T_{\text{пл}} = 162$ °C. R_f 0.33 (этилацетат – гексан, 1:1). $[\alpha]_D^{20} = +183.2$ (CHCl_3 , $c = 0.42$). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2993, 2960, 2929, 2891,

2878 (C–H); 1787, 1777 (C=O); 1637, 1630 (C=C_{лакт}); 1035, 1023 (SO). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.87 с (12H, CH₃ (iPr)), 0.96 с (6H, H¹²), 1.15–1.41 м (6H, 2H⁸, 2H⁹, 2H¹¹), 1.64–1.89 м (6H, 2H⁸, 2H⁹, 2H¹⁰), 2.22–2.38 м (2H, H¹¹), 2.44 квинтет (2H, CH₂CH₂CH₂, ³J = 7.4), 3.23 д.т (2H, А-часть ABX₂-системы, SCH₂, ²J_{AB} = –13.0, ³J_{AX} = 7.4), 3.68 д.т (2H, В-часть ABX₂-системы, SCH₂, ²J_{AB} = –13.0, ³J_{BX} = 7.4), 4.09–4.22 м (2H, H⁶), 6.27 с (2H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃, δ, м.д.): 13.96 (2C¹²), 17.52 (CH₂CH₂CH₂), 18.91, 19.71 (4CH₃ (iPr)), 27.11, 28.16 (2C⁸, 2C⁹), 36.72 (2C¹¹), 44.95 (2C¹⁰), 47.90 (2C⁷), 49.85 (2C¹³), 51.23 (2S(O)CH₂), 90.73 (2C⁶), 102.06 (2C⁵), 128.65 (2C³), 156.07 (2C⁴), 162.87 (2C²). Найдено: *m/z* 677.1758 [M + H]⁺. C₃₁H₄₃Cl₂O₈S₂. Вычислено: M + H⁺ = 677.1771.

Заключение

Синтезированы и спектрально охарактеризованы новые хиральные дисульфидные производные 2(5*H*)-фуранона, несущие ментильный или борнильный фрагмент в пятом положении лактонного цикла. Моно- и дисульфоксиды фуранонового ряда получены в реакциях неполного окисления соответствующих бис-тиоэфиров избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты. Методом РСА охарактеризована молекулярная структура трех стереоизомерно чистых дисульфоксидов. Полученные результаты имеют важное значение в плане разработки удобных препаративных методов синтеза оптически активных дитиопроизводных и продуктов их окисления на основе хлорированных 2(5*H*)-фуранонов с остатком терпеновых спиртов у атома углерода C⁵ лактонного цикла.

Ранее было показано, что оптически активные сульфидные производные 5-ментилокси- и 5-борнилокси-2(5*H*)-фуранонов проявили выраженную противогрибковую и антимикробную активность в отношении клеток *C. albicans*, *S. aureus* и смешанных инфекций *S. aureus* – *C. albicans*, а также способность подавлять процессы образования и роста биопленок указанными микроорганизмами [19, 20, 27, 28]. Для данных гетероциклов также был выявлен эффект синергизма при их комбинировании с антибиотиками и противогрибковыми средствами в отношении *C. albicans* и *S. aureus*. Синтезированные в настоящей работе хиральные бис-тиоэфиры и дисульфоксиды ряда 2(5*H*)-фуранона являются перспективными исходными и промежуточными соединениями в органическом синтезе при получении новых лекарственных препаратов и соединений с практически полезными свойствами.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Рентгеноструктурные исследования проведены за счет государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

Литература

1. Singh S., Sharma P.K., Kumar N., Dudhe R. Furanone derivatives: Diverse biological activities // Int. J. Pharm. Sci. – 2011. – V. 2, No 3, Suppl. 1. – P. S51–S61.

2. León-Rojas A.F., Urbina-González J.M. Las furan-2[5H]-onas ($\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolidas), su preparación e importancia biológica // *Av. Quím.* – 2015. – V. 10, No 1. – P. 67–78.
3. Rossi R., Lessi M., Manzini C., Marianetti G., Bellina F. Synthesis and biological properties of 2(5H)-furanones featuring bromine atoms on the heterocyclic ring and/or brominated substituents // *Curr. Org. Chem.* – 2017. – V. 21, No 11. – P. 964–1018. – doi: 10.2174/1385272821666170111151917.
4. Husain A., Khan S.A., Iram F., Iqbal Md A., Asif M. Insights into the chemistry and therapeutic potential of furanones: A versatile pharmacophore // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 171. – P. 66–92. – doi: 10.1016/j.ejmech.2019.03.021.
5. Villamizar-Mogotocoro A.-F., León-Rojas A.-F., Urbina-González J.-M. $\Delta^{\alpha\beta}$ -Butenolides [furan-2(5H)-ones]: Ring construction approaches and biological aspects – A mini-review // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2020. – V. 17, No 8. – P. 922–945. – doi: 10.2174/1570193X17666200220130735.
6. Yang K., Yang J.-Q., Luo S.-H., Mei W.-J., Lin J.-Y., Zhan J.-Q., Wang Z.-Y. Synthesis of N-2(5H)-furanonyl sulfonyl hydrazone derivatives and their biological evaluation *in vitro* and *in vivo* activity against MCF-7 breast cancer cells // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 107. – Art. 104518. – doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104518.
7. Li X., Li X.-Q., Liu H.-M., Zhou X.-Z., Shao Z.-H. Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing γ -butenolide moiety // *Org. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 2. – Art. 26. – doi: 10.1186/2191-2858-2-26.
8. Wei M.-X., Zhang J., Ma F.-L., Li M., Yu J.-Y., Luo W., Li X.-Q. Synthesis and biological activities of dithiocarbamates containing 2(5H)-furanone-piperazine // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 155. – P. 165–170. – doi: 10.1016/j.ejmech.2018.05.056.
9. Wei M.-X., Yu J.-Y., Liu X.-X., Li X.-Q., Yang J.-H., Zhang M.-W., Yang P.-W., Zhang S.-S., He Y. Synthesis and biological evaluation of novel artemisone-piperazine-tetronamide hybrids // *RSC Adv.* – 2021. – V. 11, No 30. – P. 18333–18341. – doi: 10.1039/d1ra00750e.
10. Прилежаева Е.Н. Сульфоны и сульфоксиды в полном синтезе биологически активных природных соединений // *Усп. химии.* – 2000. – Т. 69, Вып. 5. – С. 403–446.
11. Ahmad I., Shagufta. Sulfones: An important class of organic compounds with diverse biological activities // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2015. – V. 7, No 3. – P. 19–27.
12. Salom-Roig X., Bauder C. Recent applications in the use of sulfoxides as chiral auxiliaries for the asymmetric synthesis of natural and biologically active products // *Synthesis.* – 2020. – V. 52, No 7. – P. 964–978. – doi: 10.1055/s-0039-1690803.
13. Skolia E., Gkizis P.L., Kokotos C.G. Aerobic photocatalysis: Oxidation of sulfides to sulfoxides // *ChemPlusChem.* – 2022. – V. 87, No 4. – Art. e202200008. – doi: 10.1002/cplu.202200008.
14. Fernández I., Khair N. Recent developments in the synthesis and utilization of chiral sulfoxides // *Chem. Rev.* – 2003. – V. 103, No 9. – P. 3651–3705. – doi: 10.1021/cr990372u.
15. Boukouvalas J., Albert V. Regiospecific synthesis of Cepanolide, a cancer chemoprotective micronutrient found in green onions // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53, No 24. – P. 3027–3029. – doi: 10.1016/j.tetlet.2012.04.007.
16. Jin Z., Xu B., Hammond G.B. Green synthesis of vicinal dithioethers and alkenyl thioethers from the reaction of alkynes and thiols in water // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – V. 2010, No 1. – P. 168–173. – doi: 10.1002/ejoc.200901101.
17. Pellissier H. Asymmetric domino reactions. Part A: Reactions based on the use of chiral auxiliaries // *Tetrahedron.* – 2006. – V. 62, No 8. – P. 1619–1665. – doi: 10.1016/j.tet.2005.10.040.
18. Kielbasiński P., Kwiatkowska M., Cierpiał T., Rachwałski M., Leśniak S. The sulfinyl group: Its importance for asymmetric synthesis and biological activity // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2019. – V. 194, No 7. – P. 649–653. – doi: 10.1080/10426507.2019.1602622.

19. Sharafutdinov I.S., Trizna E.Y., Baydamshina D.R., Ryzhikova M.N., Sibgatullina R.R., Khabibrakhmanova A.M., Latypova L.Z., Kurbanalieva A.R., Rozhina E.V., Klinger-Stobel M., Fakhrullin R.F., Pletz M.W., Bogachev M.I., Kayumov A.R., Makarewicz O. Antimicrobial effects of sulfonyl derivative of 2(5H)-furanone against planktonic and biofilm associated methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* // *Front. Microbiol.* – 2017. – V. 8. – Art. 2246. – doi: 10.3389/fmicb.2017.02246.
20. Sulaiman R., Trizna E., Kolesnikova A., Khabibrakhmanova A., Kurbanalieva A., Bogachev M., Kayumov A. Antimicrobial and biofilm-preventing activity of *l*-borneol possessing 2(5H)-furanone derivative F131 against *S. aureus* – *C. albicans* mixed cultures // *Pathogens.* – 2023. – V. 12, No 1. – Art. 26. – doi: 10.3390/pathogens12010026.
21. Хабибрахманова А.М., Раббаниева Э.С., Герасимова Д.П., Исламов Д.Р., Латыпова Л.З., Лодочникова О.А., Курбаналиева А.Р. Оптически активные бистеоэфир и дисульфиды на основе 2(5H)-фуранона и дитиолов: синтез и строение // *Журн. орган. химии.* – 2022. – Т. 58, Вып. 8. – С. 886–896. – doi: 10.31857/S0514749222080122.
22. Sheldrick G.M. *SHELXT* – integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* – 2015. – V. 71, Pt. 1. – P. 3–8. – doi: 10.1107/S2053273314026370.
23. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with *SHELXL* // *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* – 2015. – V. 71, Pt. 1. – P. 3–8. – doi: 10.1107/S2053229614024218.
24. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *OLEX2*: A complete structure solution, refinement and analysis program // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – V. 42, No 2. – P. 339–341. – doi: 10.1107/S0021889808042726.
25. Spek A.L. Structure validation in chemical crystallography // *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* – 2009. – V. 65, No 2. – P. 148–155. – doi: 10.1107/S090744490804362X.
26. Гордон А. Спутник химика: Физико-химические свойства, методики, библиография. – М.: Мир, 1976. – 541 с.
27. Sharafutdinov I.S., Ozhegov G.D., Sabirova A.E., Novikova V.V., Lisovskaya S.A., Khabibrakhmanova A.M., Kurbanalieva A.R., Bogachev M.I., Kayumov A.R. Increasing susceptibility of drug-resistant *Candida albicans* to fluconazole and terbinafine by 2(5H)-furanone derivative // *Molecules.* – 2020. – V. 25, No 3. – Art. 642. – doi: 10.3390/molecules25030642.
28. Пат. № 2765470 РФ. Антибактериальное средство в форме геля на основе гентамицина и производного 2(5H)-фуранона / И.С. Шарафутдинов, А.М. Хабибрахманова, А.Р. Курбаналиева, А.Р. Каюмов. – № 2021107575; заявл. 23.03.2021; опубл. 31.01.2022, Бюл. № 4. – 5 с.

Поступила в редакцию 16.12.2022

Принята к публикации 01.02.2023

Хабибрахманова Алсу Мунавировна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биофункциональной химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: AMHabibrahmanova@kpfu.ru

Раббаниева Энзе Салимзяновна, аспирант кафедры органической и медицинской химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: EnSRabbanieva@kpfu.ru

Герасимова Дарья Павловна, младший научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследования

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия

E-mail: darya.p_gerasimova@mail.ru

Лодочникова Ольга Александровна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биофункциональной химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: lod_olga@mail.ru

Латыпова Лилия Зиннуровна, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры органической и медицинской химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: llatypov@kpfu.ru

Курбангалиева Альмира Рафаэловна, кандидат химических наук, доцент кафедры органической и медицинской химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: akurbang@kpfu.ru

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI
(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2023, vol. 165, no. 1, pp. 133–148

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.133-148

Oxidation of Chiral 2(5H)-Furanone Bis-Thioethers to Disulfoxides

A.M. Khabibrakhmanova^{a*}, E.S. Rabbanieva^{a**}, D.P. Gerasimova^{b***},
O.A. Lodochnikova^{a****}, L.Z. Latypova^{a*****}, A.R. Kurbanalieva^{a*****}

^aKazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

^bArbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,
Russian Academy of Sciences, Kazan, 420088 Russia

E-mail: *AMHabibrahmanova@kpfu.ru, **EnSRabbanieva@kpfu.ru,
darya.p_gerasimova@mail.ru, *lod_olga@mail.ru, *****llatypov@kpfu.ru,
*****akurbang@kpfu.ru

Received December 16, 2022; Accepted February 1, 2023

Abstract

Novel disulfinyl derivatives based on 3,4-dichloro-2(5H)-furanone, aliphatic dithiols, and monoterpene alcohols were synthesized. Chiral bis-thioethers in the molecules of which the dithiol fragment links two five-membered cycles at C⁴ atoms were obtained in the reactions of 5(S)-(l-menthyloxy)- and 5(S)-(l-bornyloxy)-2(5H)-furanones with ethane-1,2-dithiol and propane-1,3-dithiol in acetone in basic medium. The action of an excess of *m*-chloroperoxybenzoic acid (2.0–3.2 equiv.) on bis-thioethers led to the formation of the corresponding mono- and disulfoxides bearing *l*-menthol or *l*-borneol fragments at the 5th position of the lactone ring. The methods of column chromatography and fractional recrystallization were used for the isolation of individual products. The structure of the synthesized heterocycles was proved by IR and NMR spectroscopy, and their composition was confirmed by high-resolution mass

spectrometry. The molecular structure of the three disulfoxides was characterized by X-ray diffraction analysis.

Keywords: 2(5*H*)-furanones, aliphatic dithiols, bis-thioethers, disulfoxides, optical activity, X-ray diffraction analysis

Acknowledgments. This study was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

The XRD study was carried out under the state assignment to the FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences.

Figure Captions

Scheme 1. Oxidation reactions of bis-thioethers **1–4** to sulfoxides.

Fig. 1. ¹H NMR spectra (CDCl₃, 400 MHz) of disulfoxides **7b** (a) and **7c** (b).

Fig. 2. Molecular geometry of disulfoxides **7b** (a), **8c** (b), and **9c** (c) in a crystal.

References

1. Singh S., Sharma P.K., Kumar N., Dudhe R. Furanone derivatives: Diverse biological activities. *Int. J. Pharm. Sci.*, 2011, vol. 2, no. 3, suppl. 1, pp. S51–S61.
2. León-Rojas A.F., Urbina-González J.M. Las furan-2[5*H*]-onas ($\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolidas), su preparación e importancia biológica. *Av. Quím.*, 2015, vol. 10, no. 1, pp. 67–78. (In Spanish)
3. Rossi R., Lessi M., Manzini C., Marianetti G., Bellina F. Synthesis and biological properties of 2(5*H*)-furanones featuring bromine atoms on the heterocyclic ring and/or brominated substituents. *Curr. Org. Chem.*, 2017, vol. 21, no. 11, pp. 964–1018. doi: 10.2174/138527282166617011151917.
4. Husain A., Khan S.A., Iram F., Iqbal Md A., Asif M. Insights into the chemistry and therapeutic potential of furanones: A versatile pharmacophore. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, vol. 171, pp. 66–92. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.03.021.
5. Villamizar-Mogotocoro A.-F., León-Rojas A.-F., Urbina-González J.-M. $\Delta^{\alpha\beta}$ -Butenolides [furan-2(5*H*)-ones]: Ring construction approaches and biological aspects – A mini-review. *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2020, vol. 17, no. 8, pp. 922–945. doi: 10.2174/1570193X17666200220130735.
6. Yang K., Yang J.-Q., Luo S.-H., Mei W.-J., Lin J.-Y., Zhan J.-Q., Wang Z.-Y. Synthesis of *N*-2(5*H*)-furanonyl sulfonyl hydrazone derivatives and their biological evaluation *in vitro* and *in vivo* activity against MCF-7 breast cancer cells. *Bioorg. Chem.*, 2021, vol. 107, art. 104518. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104518.
7. Li X., Li X.-Q., Liu H.-M., Zhou X.-Z., Shao Z.-H. Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing γ -butenolide moiety. *Org. Med. Chem. Lett.*, 2012, vol. 2, art. 26. doi: 10.1186/2191-2858-2-26.
8. Wei M.-X., Zhang J., Ma F.-L., Li M., Yu J.-Y., Luo W., Li X.-Q. Synthesis and biological activities of dithiocarbamates containing 2(5*H*)-furanone-piperazine. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, vol. 155, pp. 165–170. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.05.056.
9. Wei M.-X., Yu J.-Y., Liu X.-X., Li X.-Q., Yang J.-H., Zhang M.-W., Yang P.-W., Zhang S.-S., He Y. Synthesis and biological evaluation of novel artemisone-piperazine-tetronamide hybrids. *RSC Adv.*, 2021, vol. 11, no. 30, pp. 18333–18341. doi: 10.1039/d1ra00750e.
10. Prilezhaeva E.N. Sulfones and sulfoxides in the total synthesis of biologically active natural compounds. *Russ. Chem. Rev.*, 2000, vol. 69, no. 5, pp. 367–408. doi: 10.1070/RC2000v069n05ABEH000561.
11. Ahmad I., Shagufta. Sulfones: An important class of organic compounds with diverse biological activities. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 19–27.
12. Salom-Roig X., Bauder C. Recent applications in the use of sulfoxides as chiral auxiliaries for the asymmetric synthesis of natural and biologically active products. *Synthesis*, 2020, vol. 52, no. 7, pp. 964–978. doi: 10.1055/s-0039-1690803.
13. Skolia E., Gkizis P.L., Kokotos C.G. Aerobic photocatalysis: Oxidation of sulfides to sulfoxides. *ChemPlusChem*, 2022, vol. 87, no. 4, art. e202200008. doi: 10.1002/cplu.202200008.
14. Fernández I., Khair N. Recent developments in the synthesis and utilization of chiral sulfoxides. *Chem. Rev.*, 2003, vol. 103, no. 9, pp. 3651–3705. doi: 10.1021/cr990372u.

15. Boukouvalas J., Albert V. Regiospecific synthesis of Cepanolide, a cancer chemoprotective micro-nutrient found in green onions. *Tetrahedron Lett.*, 2012, vol. 53, no. 24, pp. 3027–3029. doi: 10.1016/j.tetlet.2012.04.007.
16. Jin Z., Xu B., Hammond G.B. Green synthesis of vicinal dithioethers and alkenyl thioethers from the reaction of alkynes and thiols in water. *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, vol. 2010, no. 1, pp. 168–173. doi: 10.1002/ejoc.200901101.
17. Pellissier H. Asymmetric domino reactions. Part A: Reactions based on the use of chiral auxiliaries. *Tetrahedron*, 2006, vol. 62, no. 8, pp. 1619–1665. doi: 10.1016/j.tet.2005.10.040.
18. Kielbasiński P., Kwiatkowska M., Cierpień T., Rachwałski M., Leśniak S. The sulfinyl group: Its importance for asymmetric synthesis and biological activity. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 2019, vol. 194, no. 7, pp. 649–653. doi: 10.1080/10426507.2019.1602622.
19. Sharafutdinov I.S., Trizna E.Y., Baydamshina D.R., Ryzhikova M.N., Sibgatullina R.R., Khabibrakhmanova A.M., Latypova L.Z., Kurbangalieva A.R., Rozhina E.V., Klinger-Stobel M., Fakhrullin R.F., Pletz M.W., Bogachev M.I., Kayumov A.R., Makarewicz O. Antimicrobial effects of sulfonyl derivative of 2(5H)-furanone against planktonic and biofilm associated methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus*. *Front. Microbiol.*, 2017, vol. 8, art. 2246. doi: 10.3389/fmicb.2017.02246.
20. Sulaiman R., Trizna E., Kolesnikova A., Khabibrakhmanova A., Kurbangalieva A., Bogachev M., Kayumov A. Antimicrobial and biofilm-preventing activity of *l*-borneol possessing 2(5H)-furanone derivative F131 against *S. aureus* – *C. albicans* mixed cultures. *Pathogens*, 2023, vol. 12, no. 1, art. 26. doi: 10.3390/pathogens12010026.
21. Khabibrakhmanova A.M., Rabbanieva E.S., Gerasimova D.P., Islamov D.R., Latypova L.Z., Lodochnikova O.A., Kurbangalieva A.R. Optically active bithioethers and disulfones derived from furan-2(5H)-one and dithiols: Synthesis and structure. *Russ. J. Org. Chem.*, 2022, vol. 58, no. 8, pp. 1160–1169. doi: 10.1134/S1070428022080127.
22. Sheldrick G.M. *SHELXT* – integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.*, 2015, vol. 71, pt. 1, pp. 3–8. doi: 10.1107/S2053273314026370.
23. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2015, vol. 71, pt. 1, pp. 3–8. doi: 10.1107/S2053229614024218.
24. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *OLEX2*: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.*, 2009, vol. 42, no. 2, pp. 339–341. doi: 10.1107/S0021889808042726.
25. Spek A.L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.*, 2009, vol. 65, no. 2, pp. 148–155. doi: 10.1107/S090744490804362X.
26. Gordon A. *Sputnik khimika: Fiziko-khimicheskie svoistva, metodiki, bibliografiya* [The Chemist's Companion: A Handbook of Practical Data, Techniques, and References]. Moscow, Mir, 1976. 541 p. (In Russian)
27. Sharafutdinov I.S., Ozhegov G.D., Sabirova A.E., Novikova V.V., Lisovskaya S.A., Khabibrakhmanova A.M., Kurbangalieva A.R., Bogachev M.I., Kayumov A.R. Increasing susceptibility of drug-resistant *Candida albicans* to fluconazole and terbinafine by 2(5H)-furanone derivative. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 3, art. 642. doi: 10.3390/molecules25030642.
28. Sharafutdinov I.S., Khabibrakhmanova A.M., Kurbangalieva A.R., Kayumov A.R. Antibacterial agent in form of gel based on gentamycin and 2(5H)-furanone derivative. Patent RF no. 2765470, 2021. (In Russian)

Для цитирования: Хабибрахманова А.М., Раббаниева Э.С., Герасимова Д.П., Лодоchnikova O.A., Латыпова Л.З., Курбангалиева А.Р. Окисление хиральных бис-тиоэфиров ряда 2(5H)-фуранона до дисульфоксидов // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 133–148. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.133-148.

For citation: Khabibrakhmanova A.M., Rabbanieva E.S., Gerasimova D.P., Lodochnikova O.A., Latypova L.Z., Kurbangalieva A.R. Oxidation of chiral 2(5H)-furanone bis-thioethers to disulfoxides. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 133–148. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.133-148. (In Russian)

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 541.038.2+543.422.25+541.63

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.149-157

СТРУКТУРА И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БИС(ТИО)ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ АМИДОВ В РАСТВОРАХ CCl_4 , CD_2Cl_2 И CD_3CN

Ф.Х. Каратаева, И.З. Рахматуллин, Н.Ф. Галиуллина, В.В. Ключков
Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

Аннотация

Методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{31}P изучена структура и внутримолекулярная подвижность некоторых производных бис(тио)фосфорилированных амидов в растворах CCl_4 , CD_2Cl_2 и CD_3CN . Проведен сравнительный анализ температурно-зависимых спектров ЯМР ^1H и ^{31}P исследуемых соединений с симметричным и асимметричным замещением у атомов фосфора. Показано, что реализуется динамическое равновесие нескольких форм, включающее амидную (фосфазо), фосфимидную, фосфорилотропную, но со значительным преимуществом амидной формы.

Ключевые слова: спектроскопия ЯМР, химический сдвиг, бис(тио)фосфорилированные амиды, фосфорилотропия, прототропия, таутомерная форма, интегральная интенсивность, амидный протон, концентрационная зависимость сигналов протонов NH, температурные спектры ЯМР

Введение

При изучении методом спектроскопии ЯМР подвижности N-(тио)фосфорил(тио)амидов в растворах было выявлено несколько внутримолекулярных процессов, протекающих одновременно с образованием соответствующих таутомерных форм [1–3]. Основные среди этих процессов – вращение вокруг связей, конформационные превращения молекул, таутомерия и фосфорилотропная перегруппировка.

В продолжение исследования структуры и внутримолекулярных превращений N-(тио)фосфорил(тио)амидов различного строения проанализированы температурно-зависимые спектры ЯМР ^1H и ^{31}P бис(тио)фосфорилированных амидов с симметричным и несимметричным замещением у атомов фосфора в растворах CCl_4 , CD_2Cl_2 и CD_3CN :



1. $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OPr-i}$; 2. $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OCH}_3$; 3. $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{OPr-i}$.

Реализация каждой из форм, в принципе, приводит к усложнению спектров ЯМР, и выбор формы представляет собой нетривиальную задачу. Для ее решения используется совокупный анализ температурных изменений в спектрах ЯМР ^1H (положение и форма сигнала протона NH) и ^{31}P , а также отнесение дополнитель-

ных сигналов к соответствующим формам с учетом соотношения интегральных интенсивностей с основными сигналами в спектрах обоих ядер. Отметим, что наиболее информативным является метод ЯМР ^{31}P , на основе данных которого была, например, изучена фосфазо-фосфимидная перегруппировка [4–6].

1. Обсуждение результатов

Об обменном состоянии соединений **1–3** в растворах свидетельствует сильно уширенный сигнал протона NH в спектрах ЯМР ^1H при 298 К (табл. 1).

Табл. 1

Параметры спектров ЯМР ^1H бис(тио)фосфорилированных амидов **1–3** $\text{R}^1_2\text{P}^1(\text{S})\text{--NH--P}^2(\text{S})\text{R}^2_2$, в растворах при 298 К

№	R^1	R^2	Растворитель	δ_{H} , м.д. ($^3J_{\text{POCH}_3}$, Гц)		
				OCH_3	OPr-i	NH
1	OPr-i	OPr-i	CCl_4	–	1.27; 4.75	5.80
			CD_2Cl_2	–	1.30; 4.76	5.08
			CD_3CN	–	1.22; 4.70	5.90
2	OCH_3	OCH_3	CCl_4	3.74	–	5.36
			CD_2Cl_2	3.72	–	5.40
3	OCH_3	OPr-i	CCl_4	3.67 (15.0)	1.26; 4.65	5.26

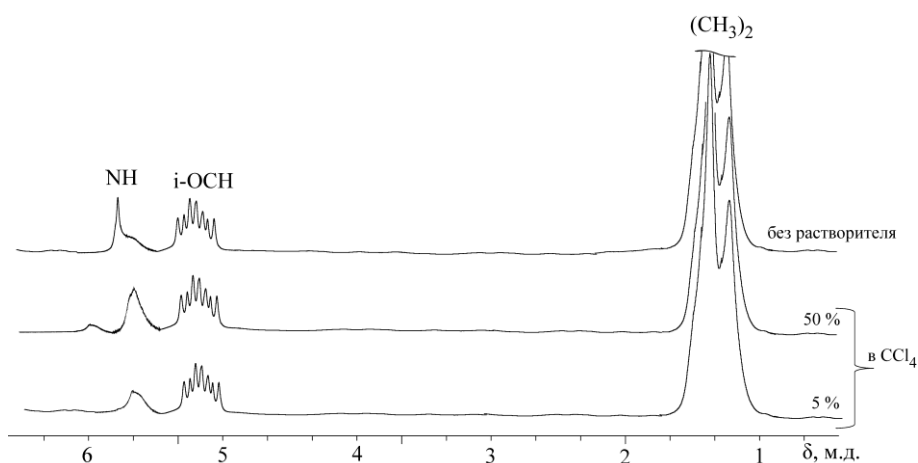


Рис. 1. Концентрационная зависимость спектра ЯМР ^1H соединения **1** в растворе CCl_4

Так, спектр нерастворенного вещества **1** содержит два сигнала протона NH при δ 5.7 и 5.43 м.д. с соотношением интегральных интенсивностей 2:1 (рис. 1).

В 50%-ном растворе сигналы сдвигаются в противоположные стороны и в спектре 5%-ного раствора сливаются в один (δ 5.3 м.д.). Слабые «изменения от концентрации» величины δ_{NH} характерны для прототропии, то есть для образования легко разрушающихся внутримолекулярных водородных связей (в данном случае $\text{NH}\cdots\text{S}=\text{P}$). Можно предположить, что слабоинтенсивный сигнал в спектре нерастворенного вещества обязан образованию димеров с участием протона NH и тиофосфорильной группы [4], которые разрушаются в 3–5%-ных растворах.

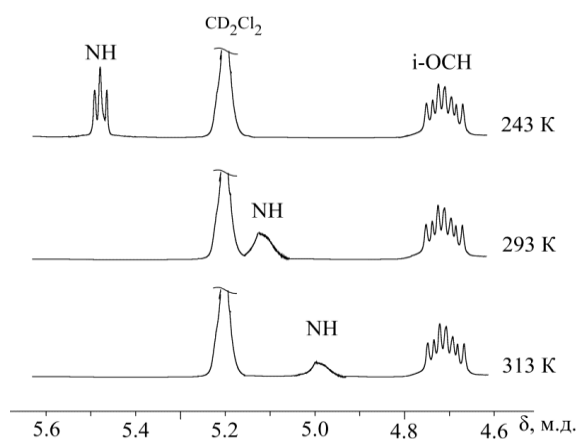


Рис. 2. Температурные спектры ЯМР ^1H в резонансной области протонов NH для соединения **1** в 5%-ном растворе в CD_2Cl_2

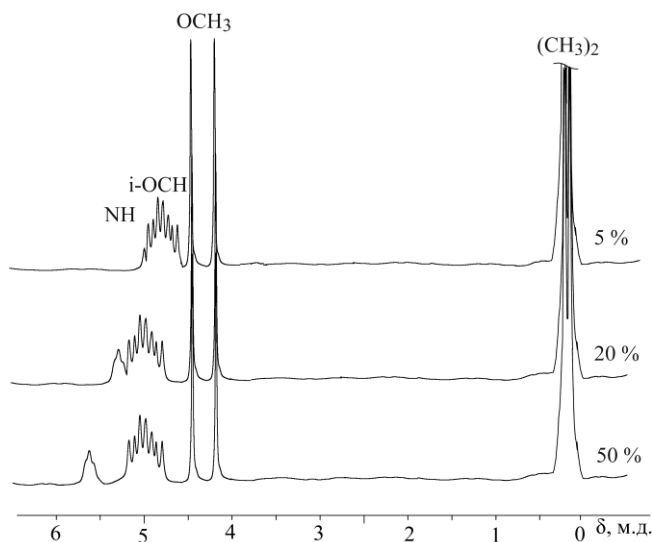


Рис. 3. Концентрационная зависимость для соединения **2** в растворе CCL_4

Анализ температурных спектров соединения **1** в растворе CD_2Cl_2 в интервале 313–243 К показал (рис. 2), что сигнал NH, сдвигаясь в слабые поля на 0.48 м.д., расщепляется в триплет за счет спин-спинового взаимодействия с двумя эквивалентными атомами фосфора с константой $^2\text{JP}^1(\text{NH}) = ^2\text{JP}^2(\text{NH}) = -4.5$ Гц, что свидетельствует о стабилизации амидной или фосфазо-формы **A**:



В растворах CD_3CN в интервале 353–243 К сигналы NH сохраняют уширение.

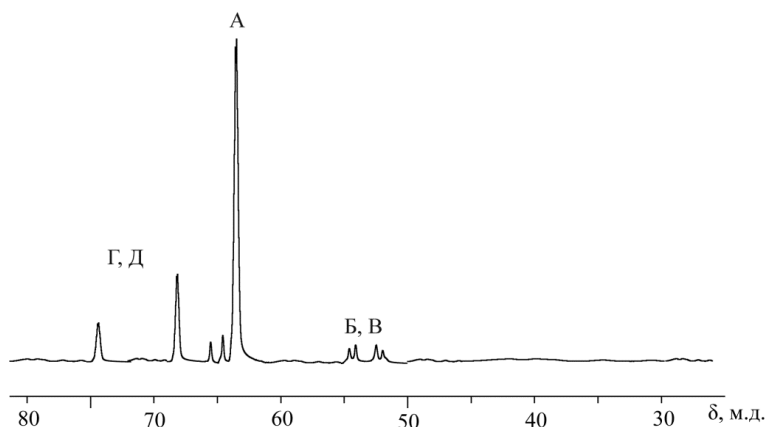
Аналогичные изменения испытывает амидный протон соединения **2** в температурных спектрах ЯМР. На рис. 3 представлена концентрационная зависимость спектра ЯМР для этого соединения.

В табл. 2 приведены данные температурных спектров ЯМР ^{31}P для соединений **1–3**.

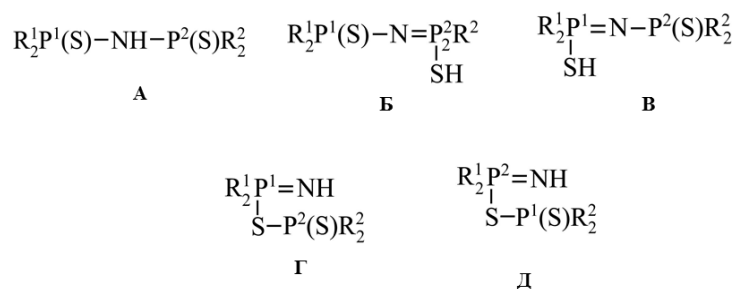
Табл. 2

Температурная зависимость спектров ЯМР ^{31}P для соединений 1–3

№	T, К	Растворитель	$\delta_{\text{р}}, \text{м.д. (J, Гц), \%}$				
			А (амидная форма)	Б	В	Г	Д
1	323	CD_3CN	62.3 с, 78.73%	52.2 к (–29.1), 4.26%		74.9 и 64.8 (0), ~11.06%	
	243		~62 д (–12.38), 79.6%	~53 к (–25.4), 2.5%		74.9 и 64.7 (0), 7.4%	
2	298	CD_3CN	61.48 с, 96.5%	–		–	
	233		67.1 с, 99.1%	–		–	
3 ^{a)}	298	CDCl_3	63.7 д (P^1) и 55.5 д (P^2) (–20.1), 48.42% и 47.06%	~59.6 с, 1.66%		73.93 и 67.8, 65.2 ~0.2%	
	213		61.7 д (P^1) и 55.0 д (P^2) (–22.73), 93.4%	~57.7 д (–2.0)		72.3 и 65.6, 2.6%	

^{a)} P^1 : $(\text{OCH}_3)_2\text{P}(\text{S})-$; P^2 : $(\text{O-Pr})_2\text{P}(\text{S})-$.Рис. 4. Спектр ЯМР ^{31}P соединения 1 в растворе CD_3CN при 298 К

Спектр ЯМР ^{31}P соединения 1 (рис. 4) в растворе CD_3CN при 298 К содержит сигналы амидной А, фосфимидных Б, В и фосфорилотропных Г, Д форм при δ 66.8, 64.5 и 74.0 м.д. соответственно:



Формы Б, В и Г, Д с учетом симметричного замещения у атомов фосфора попарно неразличимы.

При 323 К сигнал амидной формы А представляет собой синглет при δ 62.3 м.д., который с понижением температуры до 243 К трансформируется в дублет с константой $^2J_{\text{PP}} - 12.38$ Гц. При этом доля данной формы в общем составе

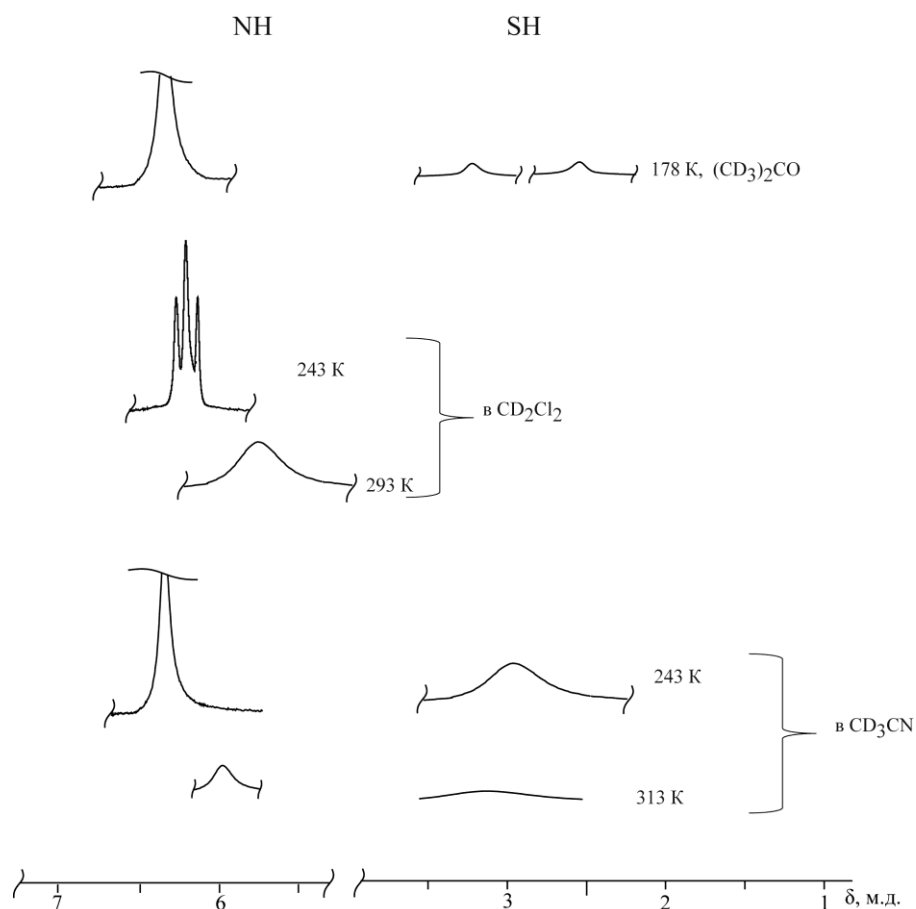


Рис. 5. Температурные спектры ЯМР ^1H в резонансной области протонов NH и SH для соединения **3** в растворах CD_2Cl_2 и CD_3CN и $(\text{CD}_3)_2\text{C=O}$

форм практически не меняется (табл. 2). Сигналы фосфимидных форм **Б**, **В** в интервале 323–243 К показывают АВ-квадруплет с геминальной константой $^2J_{\text{PP}}$ –29.1 Гц (323 К) и –25.4 Гц (243 К). А сигналы фосфорилотропных форм **Г**, **Д** – синглеты, доля которых уменьшается почти вдвое при 243 К, что закономерно с учетом медленного прохождения этой перегруппировки в растворах, которое ускоряется с повышением температуры (11.0 и 14.0 Гц соответственно), и это согласуется с теорией спин-спинового взаимодействия.

В спектре ЯМР ^{31}P соединения **2** отсутствуют сигналы форм **Б** и **В**.

На рис. 5 показано эволюционное изменение положения и формы сигналов протонов NH и SH в спектрах ЯМР ^1H несимметрично замещенного у атома фосфора соединения **3**, откуда видно, что при растворении в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ в интервале 213–173 К наряду с сигналом NH появляются индивидуальные сигналы протонов SH обеих фосфимидных форм **Б**, **В**. Этот факт весьма важен с точки зрения отличия этого соединения от первых двух. В растворе CD_2Cl_2 в интервале 293–243 К стабилизируется фосфазо-форма **А** (триплет), а в растворе CD_3CN в интервале 303–243 К формируется обменно-уширенный (усредненный) сигнал одной или обеих фосфимидных форм **Б**, **В**.

Поскольку в растворе CDCl_3 в интервале 298–213 К формы **Б**, **В** показывают один сигнал (табл. 2), то выбор преимущественной здесь невозможен. Но если учесть, что таутомерное равновесие смещается в сторону формы, являющейся более слабой кислотой [8], то из двух форм **Б**, **В** предпочтительнее могла бы оказаться форма **В**. В спектре ЯМР ^{31}P соединения **3** имеются также сигналы фосфорилотропных форм **Г** и **Д**.

2. Экспериментальная часть

Регистрацию спектров ЯМР ^1H (300 МГц) и ^{31}P (121.42 МГц) при различных температурах и концентрациях растворов проводили на ЯМР-фурье-спектрометре UNITY-300 (Varian, США). Спектрометр работал в режиме внутренней стабилизации по линии резонанса ^2H и был снабжен температурной приставкой. При записи спектров ЯМР ^{31}P обычно использовали 10–15°-ные импульсы и задержки между импульсами RD 1–2 с. Ширина спектра SW 100 м.д. Число накоплений NT от 10 до 100, цифровую фильтрацию не применяли. Образцы представляли собой растворы с концентрацией 3–5% по массе при записи спектров ЯМР ^1H и 10–15% по массе при записи спектров ^{31}P . Отсчет химических сдвигов производили от линий резонанса эталонных жидкостей, растворенных в образцах (внутренний стандарт).

Заключение

Методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{31}P изучена внутримолекулярная подвижность бис(тио)фосфорилированных амидов с симметричным и несимметричным замещением у атомов фосфора в растворах CCl_4 , CD_2Cl_2 и CD_3CN . Совокупным анализом данных температурных спектров ЯМР установлено, что все соединения находятся в состоянии обмена, схема которого включает в себя прототропию с образованием фосфимидных форм и фосфорилотропию. Во всех случаях доминирует амидная форма.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Литература

1. Karataeva F.Kh., Efimov S.V., Klochkov V.V. NMR ^1H , ^{13}C , ^{31}P interpretation of phosphorylotropic rearrangement in N,N' -(bis)(diisopropoxyphosphorylamidocarbonyl)-1,10-diaza-18-crown-6-ester in DMSO solution // BioNanoScience. – 2019. – V. 9, No 4. – P. 859–861. – doi: 10.1007/s12668-019-00674-4.
2. Karataeva F.Kh., Aganov A.V., Klochkov V.V. Dynamic ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR spectroscopy of the crown containing N-(thio)phosphoryl(thio)ureas // Appl. Magn. Reson. – 1998. – V. 14, No 4. – P. 545–558.
3. Каратаева Ф.Х. Структура и внутримолекулярная подвижность N(тио)фосфорил(тио)амидов. XVI. Исследование внутримолекулярной динамики N,N' -бис(тио)фосфорил(тио)мочевины, содержащей открытоцепной фрагмент в растворах CD_2Cl_2 и CD_3CN методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P // Журн. общ. химии. – 2011. – Т. 81, № 3. – С. 391–396.

4. *Thomas B., John A., Pfützner A., Grossmann G., Herrmann E.* NMR-spektroskopische Untersuchungen an ^{15}N -markierten N-Methyl-imidodiphosphorsäure-Derivaten // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 1985. – Bd. 525, H. 6. – S. 7–13. – doi: 10.1002/zaac.19855250602.
5. *Riesel L., Sturm D.* Untersuchungen zur Oxydation von N-Alkyl-bis-(difluorophosphor(III))-amiden // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 1986. – Bd. 539, H. 8. – S. 183–186. – doi: 10.1002/zaac.19865390817.
6. *Тупчиенко С.П., Дудченко Т.Н., Гололобов Ю.Г.* Имид-амидная перегруппировка имид-тиопирофосфатов // *Журн. общ. химии.* – 1981. – Т. 51, № 5. – С. 1015–1020.
7. *Каратаева Ф.Х.* Структура и внутримолекулярная подвижность N(тио)фосфорил-(тио)амидов. VII. Структура и динамика N-диизопропокси(тио)фосфорил(тио)ацетамидов. Данные ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P // *Журн. общ. химии.* – 2000. – Т. 70, № 3. – С. 433–438.
8. *Кабачник М.И., Гиляров В.А., Попов Е.М.* Об имидах кислот фосфора. Сообщение 7. Амид-имидоильная таутомерия амидов кислот пятивалентного фосфора // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – 1961. – № 7. – С. 102–1030.

Поступила в редакцию 12.01.2023

Принята к публикации 25.01.2023

Каратаева Фарида Хайдаровна, доктор химических наук, профессор кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: Farida.Karataeva@kpfu.ru

Рахматуллин Ильфат Зуфарович, кандидат физико-математических наук, ассистент кафедры медицинской физики Института физики

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: IZRahmatullin@kpfu.ru

Галиуллина Нурия Файзрахмановна, инженер кафедры медицинской физики Института физики

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: nur608@mail.ru

Клочков Владимир Васильевич, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ магнитной радиоспектроскопии и квантовой электроники им. С.А. Альтшулера Института физики

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: Vladimir.klochkov@kpfu.ru

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.149-157

**Structure and Intramolecular Mobility
of Some Derivatives of Bis(thio)phosphorylated Amides
in CCL₄, CD₂CL₂, and CD₃CN Solutions**

F.Kh. Karataeva*, I.Z. Rakhmatullin**, N.F. Galiullina***, V.V. Klochkov****

Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

E-mail: *Farida.Karataeva@kpfu.ru, **IZRahmatullin@kpfu.ru, ***nur608@mail.ru,
****Vladimir.klochkov@kpfu.ru

Received January 12, 2023; Accepted January 25, 2023

Abstract

The structure and intramolecular mobility of some derivatives of bis(thio)phosphorylated amides in CCL₄, CD₂CL₂, and CD₃CN solutions were examined by ¹H and ³¹P NMR spectroscopy. A comparative analysis of the temperature-dependent ¹H and ³¹P NMR spectra of the studied compounds with symmetric and asymmetric substitution at phosphorus atoms was carried out. Various intramolecular processes were identified – rotation around C-N bonds, conformational transformations of molecules, tautomerism, and phosphorylotropic rearrangement with the formation of various conformational forms. It was shown that a dynamic equilibrium of several forms is reached, with the amide (phosphazo-) form having a clear advantage.

Keywords: NMR spectroscopy, chemical shift, bis(thio)phosphorylated amides, phosphorylotropy, prototropy, tautomeric form, integral intensity, amide proton, concentration dependence of NH proton signals, temperature NMR spectra

Acknowledgments. This study was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Figure Captions

- Fig. 1. Concentration dependence of the ¹H NMR spectrum of compound **1** in CCL₄.
Fig. 2. ¹H NMR temperature spectra in the resonance region of NH protons for compound **1** in a 5% solution in CD₂CL₂.
Fig. 3. Concentration dependence of compound **2** in CCL₄.
Fig. 4. ³¹P NMR spectrum for compound **1** in CD₃CN at 298 K.
Fig. 5. ¹H NMR temperature spectra in the resonance region of NH and SH protons for compound **3** in CD₂CL₂, CD₃CN, and (CD₃)C=O.

References

1. Karataeva F.Kh., Efimov S.V., Klochkov V.V. NMR ¹H, ¹³C, ³¹P interpretation of phosphorylotropic rearrangement in *N,N'*-(bis)(diisopropoxyphosphorylamidocarbonyl)-1,10-diaza-18-crown-6-ester in DMSO solution. *BioNanoScience*, 2019, vol. 9, no. 4, pp. 859–861. doi: 10.1007/s12668-019-00674-4.
2. Karatayeva F.Kh., Aganov A.V., Klochkov V.V. Dynamic ¹H, ¹³C, ³¹P NMR spectroscopy of the crown containing *N*-(thio)phosphoryl(thio)ureas. *Appl. Magn. Reson.*, 1998, vol. 14, no. 4, pp. 545–558.

3. Karataeva F.Kh. Structure and intramolecular mobility of *N*-(thio)phosphoryl(thio)amides: XVI. ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR study of intramolecular dynamics of *N,N'*-bis(thio)phosphoryl(thio)urea containing an open-chain fragment in CD_2Cl_2 and CD_3CN solutions. *Rus. J. Gen. Chem.*, 2011, vol. 81, no. 3, pp. 488–492. doi: 10.1134/S1070363211030078.
4. Thomas B., John A., Pfützner A., Grossmann G., Herrmann E. NMR-spektroskopische Untersuchungen an ^{15}N -markierten *N*-Methyl-imidodiphosphorsäure-Derivaten. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1985, Bd. 525, H. 6, S. 7–13. doi: 10.1002/zaac.19855250602. (In German)
5. Riesel L., Sturm D. Untersuchungen zur Oxydation von *N*-Alkyl-bis-(difluorophosphor(III))-amiden. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1986, Bd. 539, H. 8, S. 183–186. doi: 10.1002/zaac.19865390817.
6. Tupchienko S.P., Dudchenko T.N., Gololobov Yu.G. Imide-amide rearrangement of imidothiopyrophosphates. *Zh. Obshch. Khim.*, 1981, vol. 51, no. 5, pp. 1015–1020. (In Russian)
7. Karataeva F.Kh. Structure and intramolecular mobility of *N*-(phosphoryl)-or (thiophosphoryl)amides and -thioamides: VII. Structure and dynamics of *N*-(diisopropoxythiophosphoryl)acetamide and -thioacetamide. *Rus. J. Gen. Chem.*, 2000, vol. 70, no. 3, pp. 403–408.
8. Kabachnik M.I., Gilyarov V.A., Popov E.M. On imides of the phosphorus acids. Communication 7. Amide-imide tautomerism of the amides of pentavalent phosphorus acids. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1961, vol. 10, no. 6, pp. 945–951. doi: 10.1007/BF00909162.

Для цитирования: Каратаева Ф.Х., Рахматуллин И.З., Галиуллина Н.Ф., Ключков В.В. Структура и внутримолекулярная подвижность некоторых производных бис(тио)фосфорилированных амидов в растворах CCl_4 , CD_2Cl_2 и CD_3CN // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 149–157. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.149-157.

For citation: Karataeva F.Kh., Rakhmatullin I.Z., Galiullina N.F., Klochkov V.V. Structure and intramolecular mobility of some derivatives of bis(thio)phosphorylated amides in CCl_4 , CD_2Cl_2 , and CD_3CN solutions. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 149–157. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.149-157. (In Russian)

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.481:546.183.548.737

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.158-169

α -КАРБОКСИЛАТНЫЕ ФОСФАБЕТАИНЫ В РЕАКЦИЯХ АЛКИЛИРОВАНИЯ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ

*С.Р. Романов¹, К.О. Шибаева¹, Р.Р. Миннуллин¹, М.П. Шулаева²,
О.К. Поздеев², А.С. Тапалова³, И.В. Галкина¹, Ю.В. Бахтиярова¹*

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

²Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, 420012, Россия

³Кызылординский университет имени Коркыт ата, г. Кызылорда, 120014, Казахстан

Аннотация

С целью увеличения биологической активности синтезированных ранее карбоксилатных фосфабетаинов проведены и изучены реакции алкилирования α -карбоксилатных фосфабетаинов. В результате данных реакций проходила деструкция исходной структуры с образованием четвертичных солей трииодид фосфония. Строение и состав доказаны комплексом физических методов исследования, включая ЯМР-, ИК-спектроскопию, а также элементный анализ. Изучена бактерицидная и антимикотическая активность синтезированных солей. Соединения показали соизмеримую с коммерческими препаратами активность. Изучены также реакции комплексообразования данных структур. В реакциях с хлоридом никеля и меди выделены и охарактеризованы комплексы. Строение комплекса никеля однозначно подтверждено данными, полученными с помощью монокристаллического рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: глиоксиловая кислота, третичный фосфин, фосфабетаин, алкилирование, иодистый метил, противомикробная активность

Введение

Цвиттерионные соединения фосфора привлекают внимание исследователей ввиду широкого спектра практически полезных свойств [1–3]. На их основе создаются полимеры для модификации гемодиализных мембран [4], они выступают в качестве катализаторов, например, в реакциях раскрытия оксетанового цикла [5] или при синтезе циклических карбонатов [6]. Карбоксилатные фосфабетаины, содержащие связанные системой ковалентных связей катионный и анионный центры, являются структурными аналогами аминокислот. Такие соединения могут образовывать с солями металлов комплексы, являющиеся фосфорными аналогами ферментов [7]. Данные соединения также можно функционализировать с целью повышения их биологической активности, например, вовлекая их в реакции алкилирования [8]. Карбоксилатные фосфабетаины могут быть получены из соответствующих четвертичных фосфониевых солей [9, 10] либо в результате реакции нуклеофильного присоединения к непредельным карбоновым кислотам [11, 12].

1. Экспериментальная часть

1.1. Реактивы и оборудование. Очистку и абсолютирование используемых в работе растворителей проводили по стандартным методикам [13, 14]. Метилдифенилфосфин, 3-(дифенилфосфино)пропионовая кислота и бис(дифенилфосфино)алканы являются коммерческими препаратами, дополнительную очистку не проводили. Трифенилфосфин очищали по известной методике [15], перекристаллизовывали из смеси изопропанол – вода. В работе использовали глиоксиловую кислоту, иодистый метил, изопропанол, которые являются коммерческими препаратами.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE 400 (Bruker Corporation, США) на рабочих частотах: 400 МГц (для ^1H), 100.6 МГц (для ^{13}C) и 161.97 МГц (для ^{31}P). Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов или ядер дейтерия растворителя (^1H и ^{13}C) или внешнего стандарта – 85% H_3PO_4 (^{31}P). В качестве растворителей использовали D_2O , CDCl_3 . Анализируемые растворы имели концентрацию 3–5% (по массе).

Для регистрации ИК-спектров использовались два прибора: 1) ИК-фурье-спектрометр Spectrum Two (PerkinElmer Inc., США) (диапазон от 500 до 3900 cm^{-1}); 2) ИК-фурье-спектрометр Thermo Nicolet Avatar 360 FT-IR (Nicolet, США) (диапазон от 500 до 3700 cm^{-1}). В зависимости от образца использовали разные подходы для регистрации ИК-спектров: перемешивали с бромидом калия и прессовали в таблетки, перемешивали с вазелиновым маслом до образования суспензии или же регистрировали ИК-спектр в жидкой пленке между пластинами бромида калия.

Определение температуры плавления (разложения) проводили на приборе Stuart SMP10 (Barloworld Scientific, Великобритания) с точностью ± 1 $^\circ\text{C}$.

1.2. Синтез фосфониевых солей 6–10. К навеске карбоксилатного бетаина приливали 0.5 мл иодметана и 5 мл абсолютированного изопропилового спирта. Реакционную смесь нагревали на водяной бане в течение 20 ч. Продукт высушивали и промывали диэтиловым эфиром на воронке Шотта. После этого перекристаллизовывали из горячего этанола.

Метилтрифенилфосфоний трииодид (6). Четвертичная фосфониевая соль **6** синтезирована на основе 2-гидрокси-2-(трифенилфосфоний)ацетата. Выход 84%. Бурые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 213 $^\circ\text{C}$. Растворимы в этаноле, хлороформе. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1113, 1344, 1436, 2873, 2954. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., J/Гц): 7.91–7.07 (м, Ph_3P , 15H), 1.9 (с, $\text{P}-\text{CH}_3$, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д., J/Гц): 135.29 (д, $\text{C}^{\text{пара}}$, J_{PC} 3.1), 133.34 (д, $\text{C}^{\text{мета}}$, J_{PC} 10.5), 130.57 (д, $\text{C}^{\text{орто}}$, J_{PC} 12.9), 118.91 (д, $\text{C}^{\text{ипсо}}$, J_{PC} 88.8), 10.85 (д, $\text{P}-\text{CH}_3$, J_{PC} 51.8). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ_{P} , м.д.): 21.1. Элементный анализ. Вычислено (%) C, 34.68; H, 2.76; I, 57.86; P, 4.71; Найдено (%) C, 34.45; H, 2.79; I, 58.28; P, 4.59.

Диметилдифенилфосфоний трииодид (7). Выход 79%. Бурые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 186 $^\circ\text{C}$. Растворимы в этаноле, хлороформе. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1110, 1349, 1434, 2873, 2954. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., J/Гц): 7.85–7.27 (м, Ph_2P , 10H), 1.89 (с, $\text{P}-\text{CH}_3$, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д., J/Гц): 135.78 (д, $\text{C}^{\text{пара}}$, J_{PC} 3.4), 132.64 (д, $\text{C}^{\text{мета}}$, J_{PC} 10.8), 130.12 (д, $\text{C}^{\text{орто}}$, J_{PC} 13.1), 117.91 (д, $\text{C}^{\text{ипсо}}$, J_{PC} 87.2),

18.2 (д, $\text{P}-\text{CH}_3$, J_{PC} 51.8). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ_{P} , м.д.): 21.7. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 28.21; Н, 2.71; I, 63.88; Р, 5.20; Найдено (%) С, 28.45; Н, 2.79; I, 63.28; Р, 5.59.

Этан-1,2-диилбис(метилдифенилфосфоний) трииодид (8). Бурые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 138–140 °С. Растворимы в воде, хлороформе. Выход 71%. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1114, 1316, 1437, 2927, 3403. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., J/Гц): 7.78–7.57 (м, Ph_2P , 20H), 2.75 (с, $\text{P}-\text{CH}_2$, 4H), 1.79 (с, $\text{P}-\text{CH}_3$, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д., J/Гц): 135.03 (с, $\text{C}^{\text{пара}}$), 133.78 (д, $\text{C}^{\text{мета}}$, J_{PC} 5.1), 130.64 (д, $\text{C}^{\text{орто}}$, J_{PC} 12.4), 116.56 (д, $\text{C}^{\text{ипсо}}$, J_{PC} 87.0), 22.65 (д, $\text{P}-\text{CH}_2$, J_{PC} 51.4), 9.43 (д, $\text{P}-\text{CH}_3$, J_{PC} 54.2). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ_{P} , м.д.): 23.7. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 28.26; Н, 2.54; I, 63.99; Р, 5.21; Найдено (%) С, 28.32; Н, 2.81; I, 63.64; Р, 5.11.

Пропан-1,3-диилбис(метилдифенилфосфоний) трииодид (9). Бурые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 163–177 °С. Растворимы в воде, хлороформе. Выход 76%. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1114, 1316, 1437, 2927, 3403. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., J/Гц): 7.91–7.07 (м, Ph_2P , 20H), 3.75 (т, $\text{P}-\text{CH}_2$, J 7.2, 4H), 2.79 (с, $\text{P}-\text{CH}_3$, 6H), 2.10 (м, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д., J/Гц): 135.03 (с, $\text{C}^{\text{пара}}$), 132.69 (д, $\text{C}^{\text{мета}}$, J_{PC} 5.1), 130.58 (д, $\text{C}^{\text{орто}}$, J_{PC} 12.4), 118.56 (д, $\text{C}^{\text{ипсо}}$, J_{PC} 87.0), 23.72 (д, $\text{P}-\text{CH}_2$, J_{PC} 51.2), 16.9 (с, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 8.56 (д, $\text{P}-\text{CH}_3$, J_{PC} 56.0). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ_{P} , м.д.): 23.04. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 28.93; Н, 2.68; I, 63.24; Р, 5.15; Найдено (%) С, 28.45; Н, 2.79; I, 63.78; Р, 5.09.

Гексан-1,6-диилбис(метилдифенилфосфоний) трииодид (10). Бурые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 125–129 °С. Растворимы в хлороформе. Выход 71%. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 997, 1114, 1316, 1437, 2927, 3403. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., J/Гц): 8.05–7.40 (м, Ph_2P , 20H), 3.23 (м, $\text{P}-\text{CH}_2$, 4H), 2.75 (с, $\text{P}-\text{CH}_3$, 6H), 1.68 (т, $\text{P}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2$, J 8.0, 8H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д., J/Гц): 134.75 (д, $\text{C}^{\text{пара}}$, J_{PC} 3.0), 132.64 (д, $\text{C}^{\text{мета}}$, J_{PC} 10.2), 130.37 (д, $\text{C}^{\text{орто}}$, J_{PC} 12.5), 119.26 (д, $\text{C}^{\text{ипсо}}$, J_{PC} 85.3), 28.37 (д, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, J_{PC} 16.9), 22.89 (д, $\text{P}-\text{CH}_2$, J_{PC} 51.2), 21.4 (л, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, J_{PC} 3.6), 8.69 (д, $\text{P}-\text{CH}_3$, J_{PC} 55.1). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ_{P} , м.д.): 24.35. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 30.85; Н, 3.07; I, 61.11; Р, 4.97; Найдено (%) С, 30.64; Н, 3.09; I, 61.78; Р, 4.79.

(1-гидрокси-2-метокси-2-оксоэтид)трифенилфосфония трииодид (11). Реакция проводилась без нагревания при комнатной температуре в течение 3 дней в избытке иодистого метила. Выход 81%. Желтое масло. Растворимо в хлороформе. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1113, 1344, 1436, 1680, 2873, 2954. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., J/Гц): 7.83–7.54 (м, Ph_3P , 15H), 3.11 (с, $\text{O}-\text{CH}_3$, 3H), 1.94 (с, $\text{P}-\text{CH}(\text{OH})$, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д., J/Гц): 168.20 (д, $\text{C}=\text{O}$, J_{PC} 19.0), 135.29 (д, $\text{C}^{\text{пара}}$, J_{PC} 3.1), 133.34 (д, $\text{C}^{\text{мета}}$, J_{PC} 10.5), 130.57 (д, $\text{C}^{\text{орто}}$, J_{PC} 12.9), 118.91 (д, $\text{C}^{\text{ипсо}}$, J_{PC} 88.8), 15.27 (с, $\text{O}-\text{CH}_3$), 11.50 (д, $\text{P}-\text{CH}$, J_{PC} 51.8). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ_{P} , м.д.): 21.68. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 52.74; Н, 4.22; I, 26.53; Р, 6.48; Найдено (%) С, 52.45; Н, 4.32; I, 26.43; Р, 6.59.

1.3. Реакции комплексообразования.

1,2-бис(дифенилфосфони)этан-дихлороникель(II) (12). Реакцию проводили в водно-спиртовой среде при эквимольном соотношении исходных реагентов. Выход 76%. Кристаллический продукт коричневого цвета с $T_{\text{пл}}$ 274 °С.

Растворим в хлороформе. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1400, 1434, 1029, 817. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δP , м.д.): 57.1. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 59.14; Н, 4.58; Cl, 13.43; Ni, 11.12; Р, 11.73; Найдено (%) С, 59.45; Н, 4.78; Cl, 13.65; Ni, 11.32; Р, 11.63.

1,2-бис(дифенилфосфони)этан-дихлоромедь(II) (13). Реакцию проводили в водно-спиртовой среде при эквимольном соотношении исходных реагентов. Выход 78%. Светло-зеленые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 270 °С с разложением. Растворим в метаноле. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1431, 1171, 1124, 1109, 745. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δP , м.д.): 55.2. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 58.60; Н, 4.54; Cl, 13.31; Cu, 11.93; Р, 11.63; Найдено (%) С, 58.34; Н, 4.65; Cl, 13.62; Cu, 11.65; Р, 11.78.

1.4. Микробиологические исследования. В работе использовали музейные штаммы культур: *Escherichia coli* 055; *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; *Candida albicans* ATCC 10231; *Bacillus cereus* ATCC 19637. Использовали также следующие питательные среды: для грибов *Candida albicans* – Сабуро, для остальных микроорганизмов – среду Мюллера – Хинтона. Ход выполнения исследования состоял в следующем: суточные культуры микроорганизмов стандартизовывали по стандарту мутности до 0.5 по МакФарланду ($1.5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл). Затем инокулировали поверхности питательных сред с применением тампонов. На поверхности сред просекали лунки и в каждую лунку вносили каплю исследуемого препарата в концентрации 1%. Кроме того, на чашке просекали лунки для препаратов и контрольных соединений. Чашки инкубировали при 35 °С в течение 24–48 ч.

2. Обсуждение результатов

2.1. Алкилирование карбоксилатных фосфабетаинов иодистым метилом в спиртовой среде. В более ранних работах нашей группой изучался синтез карбоксилатных фосфабетаинов на основе реакций глиоксиловой кислоты с третичными фосфинами различной структуры [16]. Данные соединения интересны тем, что они содержат в своей структуре карбоксилатный анион в α -положении относительно катионного центра. Как отмечено в [17], такие соединения при комнатной температуре разлагаются, а стабилизировать их возможно только путем введения в α -положение акцепторных групп, например дифторидной [18]. Синтез исходных бетаинов осуществляли в среде диэтилового эфира при комнатной температуре (схема 1).

Реакция алкилирования позволяет функционализировывать карбоксилатные фосфабетаины и повышать их биологическую активность. Так, введение длинноцепочечных углеводородных радикалов может увеличить бактерицидную и антимикотическую активность в несколько раз [8]. С этой точки зрения представлялось интересным изучить подобные реакции для описанных выше структур. Изучалась реакция алкилирования как монокарбоксилатных фосфабетаинов, так и синтезированных на основе бис(дифенилфосфино)алканов дикарбоксилатных.

Алкилирование монокарбоксилатных фосфабетаинов, синтезированных на основе трифенилфосфина и метилдифенилфосфина, проводили иодистым метилом в спиртовой среде (схема 2). В результате данной реакции происходила

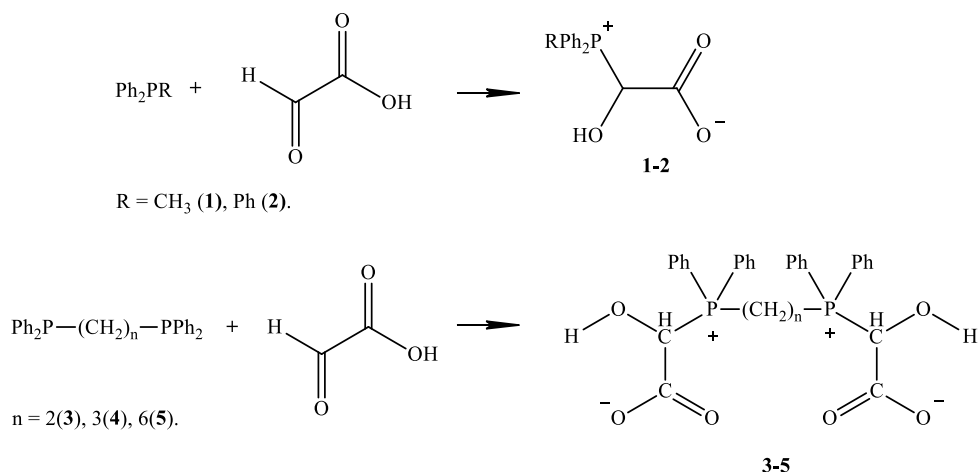


Схема 1. Синтез карбоксилатных фосфабетайнов на основе глиоксиловой кислоты

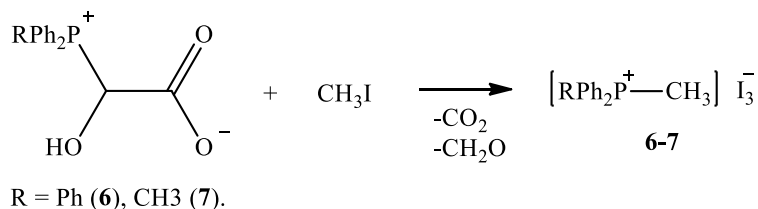


Схема 2. Алкилирование монокарбоксилатных фосфабетайнов

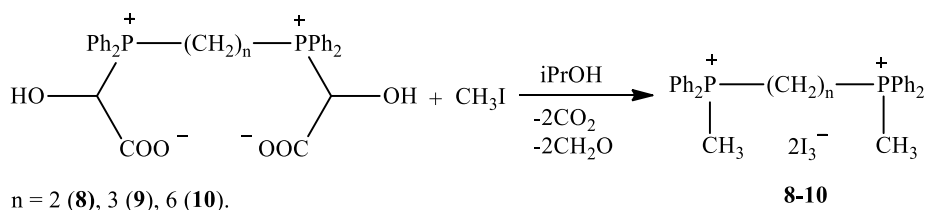


Схема 3. Алкилирование дикарбоксилатных фосфабетайнов

деструкция исходных бетайнов с образованием фосфониевых солей **6, 7**. В качестве аниона образовывался трийодид-анион.

Аналогично протекала реакция алкилирования бетайнов, синтезированных на основе бис(дифенилфосфин)алканов и глиоксиловой кислоты (схема 3). В ходе реакции во всех случаях наблюдалось декарбоксилирование исходных фосфабетайнов и образование в конечном итоге четвертичных фосфониевых солей **8–10**, которые были ярко окрашены в красный цвет, что свидетельствовало об образовании трийодид-аниона.

Как правило, алкилирование карбоксилатных фосфабетайнов галоидными алкилами происходит по карбоксилатной группе. Такое течение реакции алкилирования, сопровождающееся деструкцией исходной структуры, описано нами впервые.

Для дальнейших исследований мы выбрали более мягкие условия для проведения реакции алкилирования бетайнов на основе глиоксиловой кислоты. Реакционную смесь, состоящую из карбоксилатного фосфабетайна **1** и избытка

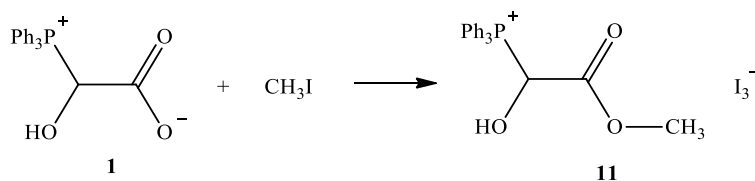
Схема 4. Алкилирование карбоксилатного бетаина **1** в мягких условиях

Табл. 1

Антимикотическая и бактерицидная активность соединений **6**, **9**, **10** ($C = 10$ мг/1 мл)

№	Величина зоны задержки роста d , мм				
	<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
6	12	15	–	25	10
9	7	10	–	11	11
10	9	11	–	12	9
Хлоргексидин	11	8	9	17	15

иодистого метила, выдерживали в отсутствие растворителя в течение недели без нагревания при комнатной температуре. В результате получили продукт **11** (схема 4).

Попытки провести аналогичные реакции для других бетаинов не увенчались успехом, происходило декарбоксилирование.

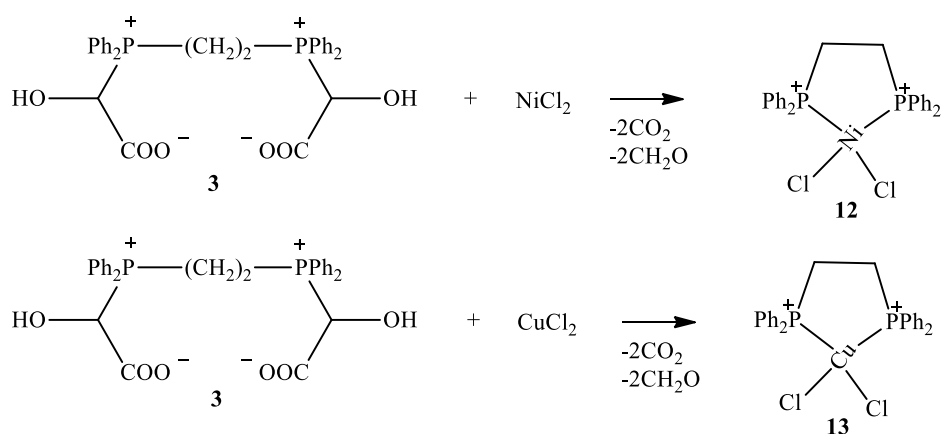
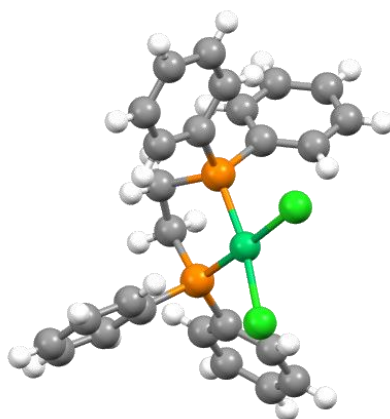
Представляет определенный интерес то, что в результате алкилирования описанных выше бетаинов образуются стабильные четвертичные фосфониевые соли с трийодид-анионом. Такие соединения могут найти применение в качестве противомикробных препаратов, поскольку молекулярный иод обладает ярко выраженной антимикробной активностью, высокой эффективностью и отсутствием резистентности. Однако ввиду его быстрой сублимации наблюдается лишь кратковременный терапевтический эффект.

На сегодняшний день известно не так много структур, способных высвободить молекулярный иод продолжительное количество времени. Наиболее известный – повидон-иод, лекарственное средство, антисептик местного применения, представляющий собой комплекс иода с поливинилпирролидоном.

Таким образом, синтезированные фосфониевые соли могут представлять интерес в контексте противомикробных средств. В связи с этим для некоторых структур были проведены микробиологические исследования на бактерицидную и антимикотическую активность. Результаты представлены в табл. 1.

На основе данных таблицы можно сделать вывод, что соль метилтрифенилфосфония трийодида **6** проявила высокую бактерицидную и антимикотическую активность в сравнении с популярным антисептиком хлоргексидином. Фосфониевые соли, синтезированные на основе дикарбоксилатных фосфабетаинов, показали меньшую активность. Таким образом, можно заключить, что увеличение фосфониевых центров не приводит к повышению биологической активности.

2.2. Изучение реакции комплексообразования. На заключительном этапе настоящей работы с целью попытаться избежать деструкции бетаинов и стабилизировать их за счет комплексов были изучены реакции комплексообразования.

Схема 5. Реакции комплексообразования фосфабетаина **3**Рис. 1. Молекулярная структура соединения **12**

В более ранних работах было показано, что фосфабетаины могут выступать в качестве лигандов в реакциях комплексообразования [7]. С целью оценки комплексообразующих свойств данных структур были изучены реакции комплексообразования фосфабетаина **3** с солями никеля и меди (схема 5).

По данным ИК-спектроскопии полосы поглощения карбоксилатной группы при 1600 и 1340 см^{-1} отсутствовали. Химический сдвиг сигнала фосфора на спектрах $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, равный 57 м.д., также подтверждал отсутствие координации по карбоксилатным группам. Окончательную структуру соединения **12** удалось установить с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

Структура **12** ранее уже была описана в работе [19]. Авторы статьи изучали возможность 1,2-(бисдифенилфосфонио)этена выступать в качестве лиганда. Вовлекая данный фосфин в реакцию с солью никеля, авторы получили неожиданный результат: в ходе реакции комплексообразования происходило восстановление (гидрирование) исходного фосфина с образованием комплекса **12**.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Литература

1. Huang X., Weiss R.G. Silica structures templated on fibers of tetraalkylphosphonium salt gelators in organogels // *Langmuir*. – 2006. – V. 22, No 20. – P. 8542–8552. – doi: 10.1021/la0610250.s001.
2. Pomecko R., Asfari Z., Hubscher-Bruder V., Bochenska M., Arnaud Neu F. Anion recognition by phosphonium calix[4]arenes: Synthesis and physico-chemical studies // *Supramol. Chem.* – 2010. – V. 22, No 5. – P. 275–288. – doi: 10.1080/10610270903437051.
3. Kanazava A., Ikeda T., Endo T. Synthesis and antimicrobial activity of dimethyl- and trimethyl-substituted phosphonium salts with alkyl chains of various lengths // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1994. – V. 38, No 5. – P. 945–952. – doi: 10.1128/AAC.38.5.945.
4. Mollahosseini A., Abdelrasoul A., Shoker A. Latest advances in zwitterionic structures modified dialysis membranes // *Mater. Today Chem.* – 2020. – V. 15. – Art. 100227. – doi: 10.1016/j.mtchem.2019.100227.
5. Xu D., We H., Zhen Y., Gao Y.-Q., Li R., Li X., He Y., Zhang Zh., Xie W. Carboxylate phosphobetaine as a bifunctional organocatalyst for the intramolecular ring opening of oxetane // *Org. Chem. Front.* – 2019. – V. 6. – P. 1681–1685. – doi: 10.1039/C9QO00304E.
6. Zhou H., Wang G.-H., Zhang W.-Zh., Lu X.-B. CO₂ adducts of phosphorus ylides: Highly active organocatalysts for carbon dioxide transformation // *ACS Catal.* – 2015. – V. 5, No 11. – P. 6773–6779. – doi: 10.1021/acscatal.5b01409.
7. Galkina I., Tufatullin A., Krivolapov D., Bakhtiyarova Yu., Chubukaeva D., Stakheev V., Galkin V., Cherkasov R., Büchner B., Kataeva O. Crystal structure of phosphonium carboxylate complexes. The role of the metal coordination geometry, ligand conformation and hydrogen bonding // *CrystEngComm*. – 2014. – V. 16, No 38. – P. 9010–9024. – doi: 10.1039/c4ce01361a.
8. Bakhtiyarova Yu.V., Morozov M.V., Romanov S.R., Minnullin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Galkin V.I. New biologically active phosphonium salts based on 3-(diphenylphosphino)propionic acid and unsaturated amides // *Russ. Chem. Bull.* – 2020. – V. 69, No 8. – P. 1569–1572. – doi: 10.1007/s11172-020-2936-y.
9. Romanov S.R., Dolgova Y.V., Morozov M.V., Ivshin K.A., Semenov D.A., Bakhtiyarova Yu.V., Galkina I.V., Galkin V.I. New phosphonium salts based on 3-(diphenylphosphino)propanoic and ω -haloalkanoic acids // *Mendeleev Commun.* – 2021. – V. 31, No 31. – P. 242–243. – doi: 10.1016/j.mencom.2021.03.032.
10. Romanov S.R., Aksunova A.F., Islamov D.R., Dobrynin A.B., Krivolapov D.B., Kataeva O.N., Bakhtiyarova Yu.V., Galkina I.V., Galkin V.I. Triphenylphosphine in reactions with ω -haloalkylcarboxylic acid // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2016. – V. 191, No 11–12. – P. 1637–1639. – doi: 10.1080/10426507.2016.1223661v.
11. Galkin V.I., Bakhtiyarova Yu.V., Polezhaeva N.A., Cherkasov R.A., Krivolapov D.B., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A. Synthesis, structure and reactivity of carboxylate phosphobetaines // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 1999. – V. 147, No 1. – P. 91. – doi: 10.1080/10426509908053526.
12. Bakhtiyarova Yu.V., Aksunova A.F., Romanov S.R., Bakhtiyarov D.I., Ivshin K.A., Kataeva O.N., Egorova S.N., Galkina I.V., Galkin V.I. The reaction of phosphorylation of trans-aconitic acid by tertiary phosphines // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2019. – V. 194, No 4–6. – P. 319–320. – doi: 10.1080/10426507.2018.1539999.
13. Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification. – N. Y.: Wiley-Interscience, 1986. – 1344 p.
14. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Laboratory Chemicals. – Burlington: Butterworth–Heinemann, 2009. – 743 p.

15. *Кормачев В.В., Федосеев М.С.* Препаративная химия фосфора. – Пермь: УрО РАН, 1992. – 458 с.
16. *Galkina I.V., Romanov S.R., Gerasimov A.V., Bakhtiyarova Yu.V., Galkin V.I.* Synthesis of stable carboxylate phosphobetaines – Potential ligands of the metal complexes // *J. Organomet. Chem.* – 2020. – V. 910. – Art. 121131. – doi: 10.1016/j.jorgchem.2020.121131.
17. *Mazurkiewicz R., Październiak-Holewa A., Grymel M.* *N*-acyl- α -triphenylphosphonio- α -amino acids: Synthesis and decarboxylation to α -(*N*-acylamino)alkyltriphenylphosphonium salts // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2009. – V. 184, No 4. – P. 1017–1027. – doi: 10.1016/j.tetlet.2008.01.051.
18. *Basvani K., Fomina O., Yakhfarov D., Heinicke J.* Synthesis and properties of zwitterionic phosphonioglycolates // *Polyhedron.* – 2014. – V. 67 – P. 306–313. – doi: 10.1016/j.poly.2013.09.016.
19. *Davison J.C., Foreman M.R., Howie R.A., Plater M.J., Skakle J.M.* A new polymorph, form C, of [1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]-dichloronickel(II) // *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* – 2001. – V. 57, Pt. 6. – P. 690–693. – doi: 10.1107/s0108270101003961.

Поступила в редакцию 04.12.2022

Принята к публикации 18.01.2023

Романов Семен Романович, кандидат химических наук, ассистент кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: semyonromanov@yandex.ru

Шибасева Карина Олеговна, техник 1 категории Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: shikaol@yandex.ru

Миннуллин Раиль Радикович, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории физико-химических исследований

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: alkhimik-royal@mail.ru

Шулаева Марина Петровна, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии

Казанская государственная медицинская академия
ул. Муштары, д. 11, г. Казань, 420012, Россия
E-mail: shulaeva.m@mail.ru

Поздеев Оскар Кимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии

Казанская государственная медицинская академия
ул. Муштары, д. 11, г. Казань, 420012, Россия
E-mail: pozdeevoscar@rambler.ru

Тапалова Анипа Сейдалиевна, кандидат технических наук, доцент кафедры «Биология, география и химия»

Кызылординский университет имени Коркыт ата
ул. Айтеке Би, 29а, г. Кызылорда, 120014, Казахстан
E-mail: anipa52@mail.ru

Галкина Ирина Васильевна, доктор химических наук, профессор кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: vig54@mail.ru

Бахтиярова Юлия Валерьевна, кандидат химических наук, заведующий кафедрой высокомолекулярных и элементоорганических соединений

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: Julbakh@mail.ru

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI

(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2023, vol. 165, no. 1, pp. 158–169

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.158-169

α -Carboxylate Phosphobetains in Alkylation and Complexation Reactions

S.R. Romanov^{a*}, K.O. Shibaeva^{a**}, R.R. Minnullin^{a***},
M.P. Shulaeva^{b****}, O.K. Pozdeev^{b*****}, A.S. Tapalova^{c*****},
I.V. Galkina^{a*****}, Yu.V. Bakhtiyarova^{a*****}

^aKazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

^bKazan State Medical Academy, Kazan, 420012 Russia

^cKorkyt Ata Kyzylorda University, Kyzylorda, 120014 Kazakhstan

E-mail: semyonromanov@yandex.ru, shikaol@yandex.ru,

^{***}alkhimik-royal@mail.ru, ^{****}shulaeva.m@mail.ru, ^{*****}pozdeevoscar@rambler.ru,
^{*****}anipa52@mail.ru, ^{*****}vig54@mail.ru, ^{*****}Julbakh@mail.ru

Received December 4, 2022; Accepted January 18, 2023

Abstract

Alkylation reactions of α -carboxylate phosphobetaines were carried out and studied to enhance the biological activity of previously synthesized carboxylate phosphobetaines. As a result of these reactions, the original structure was destroyed with the formation of quaternary salts of phosphonium triiodide. The structure and composition were confirmed by a complex of physical research methods, including NMR, IR spectroscopy, and elemental analysis. The bactericidal and antimycotic activity of the synthesized salts was assessed. The compounds showed activity similar to that of commercial drugs. The reactions of complexation of these structures were also investigated. In the reactions with nickel and copper chloride, complexes were isolated and characterized. The structure of the nickel complex was unambiguously confirmed by the data obtained with the help of single-crystal X-ray diffraction analysis.

Keywords: glyoxylic acid, tertiary phosphine, phosphobetaine, alkylation, methyl iodide, antimicrobial activity

Acknowledgments. This study was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Figure Captions

Fig. 1. Molecular structure of compound 12.

Scheme 1. Synthesis of carboxylate phosphobetaines based on glyoxylic acid.

Scheme 2. Alkylation of monocarboxylate phosphobetaines.

Scheme 3. Alkylation of dicarboxylate phosphobetaines.

Scheme 4. Alkylation of carboxylate betaine 1 under mild conditions.

Scheme 5. Reactions of phosphobetaine complexation 3.

References

1. Huang X., Weiss R.G. Silica structures templated on fibers of tetraalkylphosphonium salt gelators in organogels. *Langmuir*, 2006, vol. 22, no. 20, pp. 8542–8552. doi: 10.1021/la0610250.s001.
2. Pomecko R., Asfari Z., Hubscher-Bruder V., Bochenska M., Arnaud Neu F. Anion recognition by phosphonium calix[4]arenes: Synthesis and physico-chemical studies. *Supramol. Chem.*, 2010, vol. 22, no. 5, pp. 275–288. doi: 10.1080/10610270903437051.
3. Kanazava A., Ikeda T., Endo T. Synthesis and antimicrobial activity of dimethyl- and trimethyl-substituted phosphonium salts with alkyl chains of various lengths. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994, vol. 38, no. 5, pp. 945–952. doi: 10.1128/AAC.38.5.945.
4. Mollahosseini A., Abdelrasoul A., Shoker A. Latest advances in zwitterionic structures modified dialysis membranes. *Mater. Today Chem.*, 2020, vol. 15, art. 100227. doi: 10.1016/j.mtchem.2019.100227.
5. Xu D., We H., Zhen Y., Gao Y.-Q., Li R., Li X., He Y., Zhang Zh., Xie W. Carboxylate phosphobetaine as a bifunctional organocatalyst for the intramolecular ring opening of oxetane. *Org. Chem. Front.*, 2019, vol. 6, pp. 1681–1685. doi: 10.1039/C9QO00304E.
6. Zhou H., Wang G.-H., Zhang W.-Zh., Lu X.-B. CO₂ adducts of phosphorus ylides: Highly active organocatalysts for carbon dioxide transformation. *ACS Catal.*, 2015, vol. 5, no. 11, pp. 6773–6779. doi: 10.1021/acscatal.5b01409.
7. Galkina I., Tufatullin A., Krivolapov D., Bakhtiyarova Yu., Chubukaeva D., Stakheev V., Galkin V., Cherkasov R., Büchner B., Kataeva O. Crystal structure of phosphonium carboxylate complexes. The role of the metal coordination geometry, ligand conformation and hydrogen bonding. *CrystEngComm*, 2014, vol. 16, no. 38, pp. 9010–9024. doi: 10.1039/c4ce01361a.
8. Bakhtiyarova Yu.V., Morozov M.V., Romanov S.R., Minnullin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Galkin V.I. New biologically active phosphonium salts based on 3-(diphenylphosphino)propionic acid and unsaturated amides. *Russ. Chem. Bull.*, 2020, vol. 69, no. 8, pp. 1569–1572. doi: 10.1007/s11172-020-2936-y.
9. Romanov S.R., Dolgova Y.V., Morozov M.V., Ivshin K.A., Semenov D.A., Bakhtiyarova Yu.V., Galkina I.V., Galkin V.I. New phosphonium salts based on 3-(diphenylphosphino)propanoic and ω -haloalkanoic acids. *Mendeleev Commun.*, 2021, vol. 31, no. 31, pp. 242–243. doi: 10.1016/j.mencom.2021.03.032.
10. Romanov S.R., Aksunova A.F., Islamov D.R., Dobrynin A.B., Krivolapov D.B., Kataeva O.N., Bakhtiyarova Yu.V., Galkina I.V., Galkin V.I. Triphenylphosphine in reactions with ω -haloalkyl-carboxylic acid. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 2016, vol. 191, nos. 11–12, pp. 1637–1639. doi: 10.1080/10426507.2016.1223661v.
11. Galkin V.I., Bakhtiyarova Yu.V., Polezhaeva N.A., Cherkasov R.A., Krivolapov D.B., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A. Synthesis, structure and reactivity of carboxylate phosphobetaines. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1999, vol. 147, no. 1, p. 91. doi: 10.1080/10426509908053526.
12. Bakhtiyarova Yu.V., Aksunova A.F., Romanov S.R., Bakhtiyarov D.I., Ivshin K.A., Kataeva O.N., Egorova S.N., Galkina I.V., Galkin V.I. The reaction of phosphorylation of trans-acetic acid by tertiary phosphines. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 2019, vol. 194, nos. 4–6, pp. 319–320. doi: 10.1080/10426507.2018.1539999.
13. Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. *Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification*. New York, Wiley-Interscience, 1986. 1344 p.
14. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Burlington, Butterworth–Heinemann, 2009. 743 p.
15. Kormachev V.V., Fedoseev M.S. *Preparativnaya khimiya fosfora* [Preparative Chemistry of Phosphorus]. Perm, Ural. Otd. Ross. Akad. Nauk, 1992. 458 p. (In Russian)
16. Galkina I.V., Romanov S.R., Gerasimov A.V., Bakhtiyarova Yu.V., Galkin V.I. Synthesis of stable carboxylate phosphobetaines – Potential ligands of the metal complexes. *J. Organomet. Chem.*, 2020, vol. 910, art. 121131. doi: 10.1016/j.jorgchem.2020.121131.

17. Mazurkiewicz R., Październiak-Holewa A., Grymel M. *N*-acyl- α -triphenylphosphonio- α -amino acids: Synthesis and decarboxylation to α -(*N*-acylamino)alkyltriphenylphosphonium salts. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 2009, vol. 184, no. 4, pp. 1017–1027. doi: 10.1016/j.tetlet.2008.01.051.
18. Basvani K., Fomina O., Yakhfarov D., Heinicke J. Synthesis and properties of zwitterionic phosphonioglycolates. *Polyhedron*, 2014, vol. 67, pp. 306–313. doi: 10.1016/j.poly.2013.09.016.
19. Davison J.C., Foreman M.R., Howie R.A., Plater M.J., Skakle J.M. A new polymorph, form C, of [1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]-dichloronickel(II). *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2001, vol. 57, pt. 6, pp. 690–693. doi: 10.1107/s0108270101003961.

Для цитирования: Романов С.Р., Шибеева К.О., Миннуллин Р.Р., Шулаева М.П., Поздеев О.К., Топалова А.С., Галкина И.В., Бахтиярова Ю.В. α -Карбоксилатные фосфабетаины в реакциях алкилирования и комплексообразования // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 158–169. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.158-169.

For citation: Romanov S.R., Shibaeva K.O., Minnullin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Tapalova A.S., Galkina I.V., Bakhtiyarova Yu.V. α -Carboxylate phosphabetains in alkylation and complexation reactions. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 158–169. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.158-169. (In Russian)